



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 15 230 T2** 2009.09.17

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 934 278 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 15 230.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB97/02886**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 909 456.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1998/017650**

(86) PCT-Anmeldetag: **17.10.1997**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **30.04.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **11.08.1999**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **04.09.2002**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **17.09.2009**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 219/04 (2006.01)**

C07D 241/46 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

9621795 18.10.1996 GB

(73) Patentinhaber:

XENOVA LIMITED, Slough, Berkshire, GB

(74) Vertreter:

LOUIS, PÖHLAU, LOHRENTZ, 90409 Nürnberg

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GR, IE, IT, LI, LU,
MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**DENNY, Alexander,, William, Private Bag 92019,
NZ; GAMAGE, A., Swarnalatha, Private Bag
92019, NZ; SPICER, Ann,, Julie, Private Bag 92019,
NZ; BAGULEY, Charles,, Bruce, Private Bag 92019,
NZ; FINLAY, John,, Graeme, Private Bag 92019, NZ**

(54) Bezeichnung: **BIS(ACRIDINECARBOXAMIDE) UND BIS(PHENAZINECARBOXAMIDE) ALS ANTIKREBSMITTEL**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

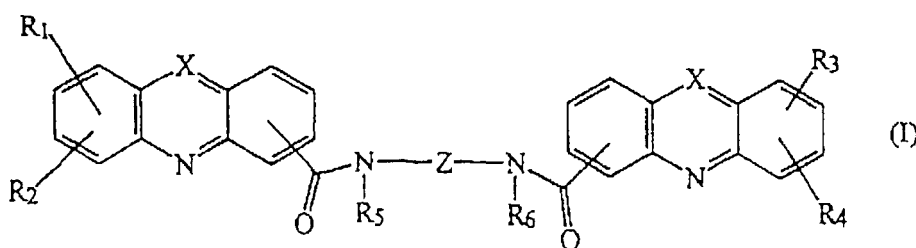
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft als Antitumormittel geeignete Verbindungen, deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.

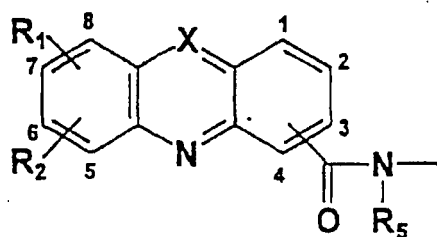
[0002] Zahlreiche Verbindungen, die reversibel durch Interkalation an DNA binden, weisen bekanntlich anti-proliferative Zelleigenschaften und in vivo-Antitumorwirkungen auf, die vorwiegend über die Hemmung von Topoisomerase-Enzymen vermittelt werden. Beispielsweise stellen die Acridin-Derivate Amsacrin (Issell, Cancer Treat. Rev., Bd. 7 (1980), S. 73), Asulacrin (Harvey et al., Eur. J. Cancer, Bd. 27 (1991), S. 1617) und Acridincarboxamid (Finlay et al., Eur. J. Cancer, Bd. 32A (1996), S. 708) in der Klinik oder in klinischen Versuchen eingesetzte Antikrebs-Arzneistoffe dar. Von verwandten 9-Azaacridinen (Phenazinen) wurde berichtet, dass sie in vivo Antitumoreigenschaften im Tiermodell zeigen (Rewcastle et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 843).

[0003] Es wurde nunmehr festgestellt, dass eine Reihe von Bis(acridincarboxamid)- und Bis-(9-phenazincarboxamid)-Derivaten Antitumoreigenschaften besitzen. Die vorliegende Erfindung stellt somit eine Verbindung bereit, bei der es sich um ein Bis-(acridincarboxamid)- oder Bis-(phenazincarboxamid)-Derivat der Formel (I) handelt:

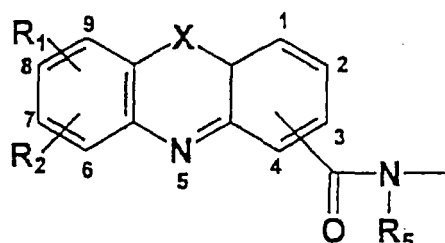


wobei X, das in einem gegebenen Molekül gleich oder verschieden sein kann, jeweils -CH= oder -N= ist, R_1 bis R_4 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils H, C_1 - C_4 -Alkyl, OH, SH, NH_2 , C_1 - C_4 -Alkoxy, Aryl, Aryloxy, NHR, $N(R)_2$, SR oder SO_2R sind, wobei R C_1 - C_4 -Alkyl, CF_3 , NO_2 oder Halogen ist oder R_1 und R_2 zusammen mit dem Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine Methylendioxygruppe bilden, R_5 und R_6 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils H oder C_1 - C_4 -Alkyl sind; Z $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nO(CH_2)_n$, $(CH_2)_nN(R_7)(CH_2)_n$, $(CH_2)_nN(R_7)(CH_2)_mN(R_7)(CH_2)_n$, $(CH_2)_nN(CH_2CH_2)_2N(CH_2)_n$, $(CH_2)_nCONH(CH_2)_m$ oder $(CH_2)_nCONH(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_n$ ist, wobei R_7 H oder C_1 - C_4 Alkyl ist und n und m, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ganze Zahlen von 1 bis 4 sind; oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz oder N-Oxid hiervon; mit Ausnahme von Verbindungen, wobei X jeweils N ist, R_1 bis R_6 jeweils H ist, die Carboxamid-Gruppierung in Position 1 jedes Phenazintrings angeknüpft ist und Z $(CH_2)_2NH(CH_2)_2$, $(CH_2)_3NH(CH_2)_3$, $(CH_2)_3N(CH_2CH_2)_2N(CH_2)_3$, $(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH(CH_2)_2$ oder $(CH_2)_3NH(CH_2)_2NH(CH_2)_3$ ist.

[0004] In der Formel (I) unterscheidet sich die Ringnummerierung in den einzelnen tricyclischen Chromophoren je nach dem, ob X die Bedeutung -CH= (Acridin-derivate) oder -N= (Phenazin-Derivate) hat. Die im jeweiligen Fall herangezogene Nummerierung (unter Bezug auf einen einzigen tricyclischen Rest) wird nachstehend wiedergegeben:



(X ist -CH=)



(X ist -N=)

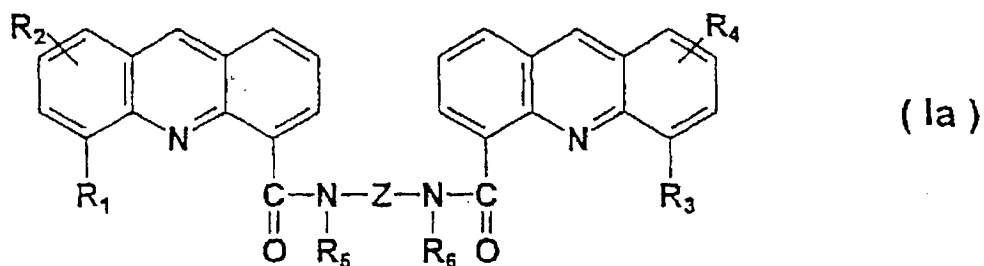
[0005] In der Formel (I) können die Substituenten R_1 und R_2 sowie R_3 und R_4 jede beliebige Ringposition in den jeweiligen tricyclischen Chromophoren einnehmen. Wenn somit X in einem tricyclischen Rest die Bedeutung -CH= hat, können R_1 und R_2 oder gegebenenfalls R_3 und R_4 jeweils an eine der verfügbaren Ringpositionen 1 bis 8, die nicht durch den Carboxamidrest -C(O)-N(R_5)- besetzt ist, gebunden sein. Der Carboxamidrest kann seinerseits an eine beliebige der Ringpositionen 1, 2, 3 und 4 und vorzugsweise 1 oder 4 gebunden sein. Typischerweise bedeutet dann, wenn X in einem gegebenen tricyclischen Chromophor -CH= bedeutet, einer der Reste R_1 und R_2 oder gegebenenfalls R_3 und R_4 Wasserstoff und der andere Wasserstoff oder einen Substituenten gemäß der Definition für die vorstehende Formel (I) unter Bindung an eine beliebige der Ringpositionen 1 bis 8, wobei der Carboxamidrest in Position 1 oder 4 gebunden ist.

[0006] Wenn X in einem tricyclischen Rest die Bedeutung -N= hat, so können R_1 und R_2 oder gegebenenfalls R_3 und R_4 jeweils an einer der verfügbaren Ringpositionen 1 bis 4 und 6 bis 9, die nicht durch den Carboxamidrest besetzt ist, insbesondere an einer der Positionen 6 bis 9 gebunden sein. Der Carboxamidrest kann wiederum an einer der Ringpositionen 1 und 2 und vorzugsweise 1 gebunden sein. Typischerweise bedeutet dann, wenn X in einem gegebenen tricyclischen Chromophor die Bedeutung -N= hat, einer der Reste R_1 und R_2 oder gegebenenfalls R_3 und R_4 Wasserstoff und der andere Wasserstoff oder einen Substituenten gemäß der vorstehenden Definition für die Formel (I) in einer beliebigen Ringposition 1 bis 4 oder 6 bis 9 und insbesondere 6, 7, 8 oder 9, wobei der Carboxamidrest in Position 1 oder 4 gebunden ist.

[0007] Wenn der linke und rechte tricyclische Chromophor in der Formel (I) identisch sind, so sind die Verbindungen strukturell symmetrisch. Wenn die beiden Chromophoren sich bezüglich der Definition von einem oder mehreren Substituenten unterscheiden, so sind die Verbindungen strukturell asymmetrisch. Gemäß einem bevorzugten Aspekt der Erfindung sind die Verbindungen strukturell symmetrisch.

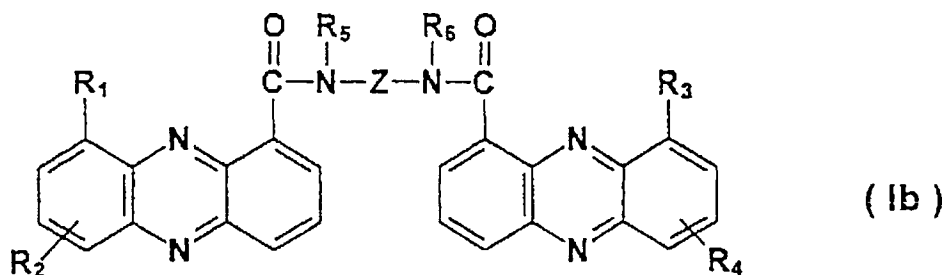
[0008] Eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe kann linear oder verzweigt sein. Beispielsweise handelt es sich um Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec.-Butyl oder tert.-Butyl. Eine C_1 - C_4 -Alkoxygruppe kann gleichermaßen linear oder verzweigt sein. Beispielsweise handelt es sich um Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, sec.-Butoxy oder tert.-Butoxy. Halogen bedeutet beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

[0009] Gemäß einem Aspekt der Erfindung handelt es sich bei der Verbindung um ein Bis-(acridincarboxamid)-Derivat der Formel (Ia)



worin R_1 und R_3 , die gleich oder verschieden sind, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkyl oder Halogen bedeuten, R_2 und R_4 , die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkyl oder Halogen bedeuten und jeder der Reste R_5 und R_6 H bedeutet; oder um ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder N-Oxid davon.

[0010] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung handelt es sich bei der Verbindung um ein Bis-(phenazincarboxamid)-Derivat der Formel (Ib):



worin R_1 und R_3 , die gleich oder verschieden sind, jeweils C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkyl oder Halogen bedeuten, R_2 und R_4 , die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkyl oder Halogen bedeuten und jeder der Reste R_5 und R_6 H bedeutet; oder um ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder N-Oxid davon.

[0011] Beispiele für spezielle erfindungsgemäße Verbindungen sind in der nachstehenden Tabelle I mittels ihrer Substitutionsmuster dargestellt.

[0012] Die Verbindungen sind durchweg symmetrisch, was bedeutet, dass der linke tricyclische Chromophor identisch mit dem rechten ist. Somit gelten in der Formel (I) $R_1 = R_3$ und $R_2 = R_4$.

Tabelle I

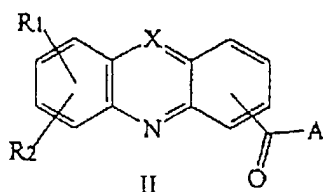
Nr.	$R_1 = R_3$	$R_2 = R_4$	X	Z
1	1-Me	H	-CH=	$(CH_2)_3NMe(CH_2)_3$
2	1-Cl	H	-CH=	$(CH_2)_3NMe(CH_2)_3$
3	2-Me	H	-CH=	$(CH_2)_3NMe(CH_2)_3$
4	2-Cl	H	-CH=	$(CH_2)_3NMe(CH_2)_3$
5	3-Me	H	-CH=	$(CH_2)_3NMe(CH_2)_3$
6	5-Me	H	-CH=	$(CH_2)_3NMe(CH_2)_3$
7	5-Et	H	-CH=	$(CH_2)_3NMe(CH_2)_3$
8	5-iPr	H	-CH=	$(CH_2)_3NMe(CH_2)_3$
9	5-Ph	H	-CH=	$(CH_2)_3NMe(CH_2)_3$
10	5-OMe	H	-CH=	$(CH_2)_3NMe(CH_2)_3$
11	5-F	H	-CH=	$(CH_2)_3NMe(CH_2)_3$
12	5-Cl	H	-CH=	$(CH_2)_3NMe(CH_2)_3$
13	5-Br	H	-CH=	$(CH_2)_3NMe(CH_2)_3$
14	5-CF ₃	H	-CH=	$(CH_2)_3NMe(CH_2)_3$
15	6-OMe	H	-CH=	$(CH_2)_3NMe(CH_2)_3$
16	6-F	H	-CH=	$(CH_2)_3NMe(CH_2)_3$
17	6-Cl	H	-CH=	$(CH_2)_3NMe(CH_2)_3$
18	6-Br	H	-CH=	$(CH_2)_3NMe(CH_2)_3$
19	6-CF ₃	H	-CH=	$(CH_2)_3NMe(CH_2)_3$
20	6-NMe ₂	H	-CH=	$(CH_2)_3NMe(CH_2)_3$
21	7-Me	H	-CH=	$(CH_2)_3NMe(CH_2)_3$

22	7-Et	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
23	7-iPr	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
24	7-tBu	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
25	7-Ph	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
26	7-OMe	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
27	7-F	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
28	7-Cl	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
29	7-Br	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
30	8-Me	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
31	8-Cl	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
32	5-Me	7-Me	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
33	H	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
34	H	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
35	H	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
36	H	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NpipN(CH ₂) ₃
37*	H	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
38	H	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
39#	H	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
40	6-Me	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
41	6-Cl	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
42	7-Me	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
43	7-OMe	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
44	7-Cl	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
45	8-Me	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
46	8-OMe	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
47	9-Me	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
48	9-Me	H	-N=	(CH ₂) ₃ NpipN(CH ₂) ₃
49	9-Me	H	-N=	(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂
50	9-OMe	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
51	9-OPh	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
52	9-F	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
53	9-Cl	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
54	9-NMe ₂	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
55	5-NMe ₂	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
56	7-NMe ₂	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
57	5-Me	8-Me	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
58	1-Me	5-Me	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
59	8-Cl	5-Me	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
60	1-Cl	5-Me	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
61	3-Me	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
62	3-Cl	H	N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
63	2-Cl	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
64	8-Cl	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
65	6-Me	9-Me	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
66	6-Cl	9-Me	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
67	4-Me	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
68	9-Me	H	-N=	(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₃
69	6-Me	9-Me	-N=	(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂
70	9-Me	H	-N=	(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₄ NH(CH ₂) ₃
71	5-Me	H	-CH=	(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂
72	H	H	-CH=	(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂
73	9-Me	H	-N=	(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₂
74	6-Cl	9-Me	-N=	(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂
74a	9-Me	H	-N=	(CH ₂) ₂ NMe(CH ₂) ₂ NMe(CH ₂) ₂

Nr.	Chromophor	Z	Chromophor
75	Acridin-4-carboxamid	$(\text{CH}_2)_3\text{NMe}(\text{CH}_2)_3$	Phenazin-1-carboxamid
76	5-Methylacridin-4-carboxamid	$(\text{CH}_2)_3\text{NMe}(\text{CH}_2)_3$	9-Methylphenazin-1-carboxamid
77	Phenazin-1-carboxamid	$(\text{CH}_2)_3\text{NMe}(\text{CH}_2)_3$	9-Methylphenazin-1-carboxamid
78	5-Methylacridin-4-carboxamid	$(\text{CH}_2)\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	9-Methylphenazin-1-carboxamid
79	Acridin-4-carboxamid	$(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	Phenazin-1-carboxamid

[0013] # bedeutet Carboxamid in der 2-Stellung von Acridin oder Phenazin. In sämtlichen übrigen Fällen befindet sich das Carboxamid in der 4-Stellung in den Acridinen (X bedeutet -CH=) und in der 1-Stellung in den Phenazinen (X bedeutet -N=).

[0014] Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze und N-Oxide werden durch ein Verfahren gebildet, das die Umsetzung von 2 Mol eines Acridincarbonsäure- oder 9-Azaacridincarbonsäure-(Phenazincarbonsäure-)-Derivats der Formel (II)



worin R_1 , R_2 und X die vorstehend definierten Bedeutungen haben und A die Bedeutung OH, Cl oder N-Imidazolyl hat, mit 1 Mol eines Bis-(amins) der Formel (III):



worin R_5 , R_6 und Z die vorstehend definierten Bedeutungen haben, und gegebenenfalls die Umwandlung der erhaltenen Verbindung in ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz oder N-Oxid davon umfasst. Diese Kupplungsreaktion wird typischerweise in einem Nicht-Hydroxylösungsmittel, vorzugsweise THF, durchgeführt. Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise bei Temperaturen von -10 bis 50°C durchgeführt.

[0015] Die Derivate der Formel (I) können nach herkömmlichen Verfahren in die pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze und die Salze in die freie Verbindung umgewandelt werden. Beispielsweise lassen sich die Säureadditionssalze herstellen, indem man die freie Base auf herkömmliche Weise mit einer geeigneten Menge der gewünschten Säure in Kontakt bringt. Zu geeigneten Salzen gehören Salze mit organischen und anorganischen Säuren. Beispiele für geeignete Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Citronensäure, Oxalsäure, Malonsäure, Salicylsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Ascorbinsäure, Methansulfonsäure und dergl. Je nach der Struktur und je nach den Bedingungen können die Verbindungen multikationische Formen bilden.

[0016] Die fakultative Umwandlung einer Verbindung der Formel (I) in eine weitere Verbindung der Formel (I) kann nach herkömmlichen Verfahren durchgeführt werden. Beispielsweise kann eine Fluorgruppe in einer Verbindung der Formel durch eine Amino- oder Thiolgruppe ersetzt werden, wodurch man ein Amin bzw. einen Thioether erhält. Eine Phenol- oder Thiolgruppe in einer Verbindung der Formel (I) kann unter Bildung eines Ethers bzw. Thioethers alkyliert werden. Eine Aminogruppe kann unter Bildung eines N-Acetats acyliert werden. Eine Nitrogruppe kann zu einem Amin reduziert werden. Hierbei handelt es sich durchweg um in der organischen Chemie routinemäßige Umwandlungen.

[0017] Verbindungen der Formel (I) lassen sich nach herkömmlichen Techniken in die entsprechenden N-Oxide umwandeln, indem man sie beispielsweise in CH_2Cl_2 löst und 15 Minuten bis 24 Stunden und vorzugsweise 1 Stunde bei einer Temperatur von 0°C bis 60°C und vorzugsweise 20°C mit 2-(Phenylsulfonyl)-3-phenyloxaziridin behandelt.

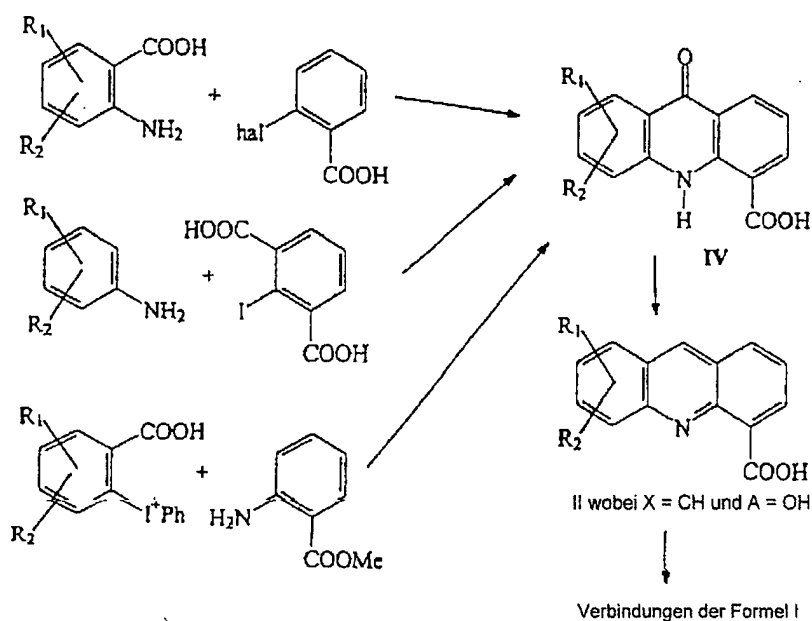
[0018] Die freien Basen können durch Behandlung der Salzform mit einer Base regeneriert werden. Die freien

Basen unterscheiden sich von ihren entsprechenden Salzen in bestimmten physikalischen Eigenschaften, jedoch sind ansonsten für die Zwecke der Erfindung die Salze gleichwertig mit den entsprechenden freien Basen.

[0019] Bei den Bis-(aminen) der allgemeinen Formel (III) handelt es sich um bekannte Verbindungen, die im Handel erhältlich sind oder nach in der Literatur beschriebenen Verfahren hergestellt werden können. Zu speziellen Beispielen für derartige Verbindungen gehören $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NMe}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ und $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$.

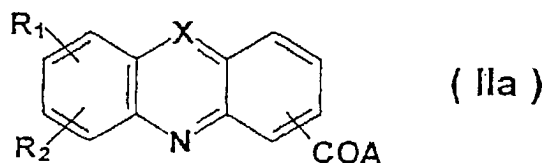
[0020] Die substituierten Acridinsäuren der Formel II, worin X die Bedeutung CH hat und A die Bedeutung OH hat, lassen sich nach einem von Atwell et al., J. Med. Chem., Bd. 27 (1984), S. 1481, beschriebenen Verfahren herstellen. Dieses Verfahren beinhaltet die Al/Hg-Reduktion der entsprechenden Acridon-4-carbonsäuren der Formel IV unter anschließender Reoxidation mit FeCl_3 oder einem anderen geeigneten milden Oxidationsmittel gemäß der Darstellung im nachstehenden Schema 1.

Schema 1



[0021] Die Acridon-4-carbonsäuren der Formel IV können ihrerseits nach verschiedenen bekannten Verfahren hergestellt werden, wozu folgende Verfahren gehören: die Jourdan-Ullman-Kupplung von substituierten Anthranilsäuren und Halogensäuren gemäß der Beschreibung von Denny et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 658; die Jourdan-Ullman-Kupplung von Iodisophthalsäure mit substituierten Anilinen gemäß der Beschreibung von Rewcastle und Denny, Synthesis (1985), S. 217; oder die Umsetzung von substituierten Diphenyliodoniumcarboxylaten mit substituierten Anilinen gemäß der Beschreibung von Rewcastle und Denny, Synthesis (1985), S. 220, unter anschließender Cyclisierung der auf diese Weise gebildeten Diphenylaminindisäuren und Diphenylaminmonoester mit PPA oder PPE unter Bildung der Acridone. Die Umsetzung der Acridin-4-carbonsäuren der Formel II, worin A die Bedeutung OH hat, mit 1,1 Äquivalenten 1,1'-Carbonyldiimidazol in DMF bei 10–40°C für 10 Minuten bis 24 Stunden ergibt die entsprechenden Imidazolid-Derivate der Verbindungen der Formel II. Diese lassen sich durch Filtration und Umsetzung mit 0,5 Äquivalenten eines Eisamins der Formel III unter Bildung der erforderlichen Verbindungen der Formel I isolieren.

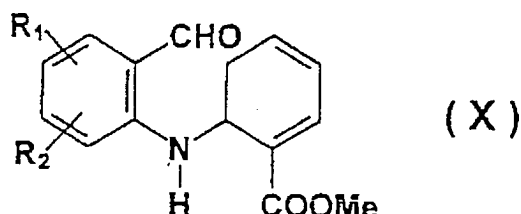
[0022] Gemäß einem Aspekt der Erfindung werden die substituierten Acridin-4-carbonsäuren der Formel (II) und ihre Derivate, die sich als Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eignen, unter Verbindungen der Formel (IIa) ausgewählt:



worin X, R₁ und R₂ die vorstehend für die Formel (I) definierten Bedeutungen haben und A die Bedeutung OH, Cl, N-Imidazolyl oder OR hat, worin R verzweigtes oder unverzweigtes, gesättigtes oder ungesättigtes C₁-C₆-Alkyl oder Aryl bedeutet, mit der Ausnahme, von Verbindungen, bei denen

- (i) X CH bedeutet, A OH bedeutet, einer der Reste R₁ und R₂ H bedeutet und der andere H, Cl, OMe oder Me bedeutet und der -COA-Rest sich in der 4-Stellung des tricyclischen Chromophors befindet; und
- (ii) X N bedeutet, A OH bedeutet, einer der Reste R₁ und R₂ H bedeutet und der andere H, Cl, OMe oder Me bedeutet und der COA-Rest sich in der 1-Stellung des tricyclischen Chromophors befindet.

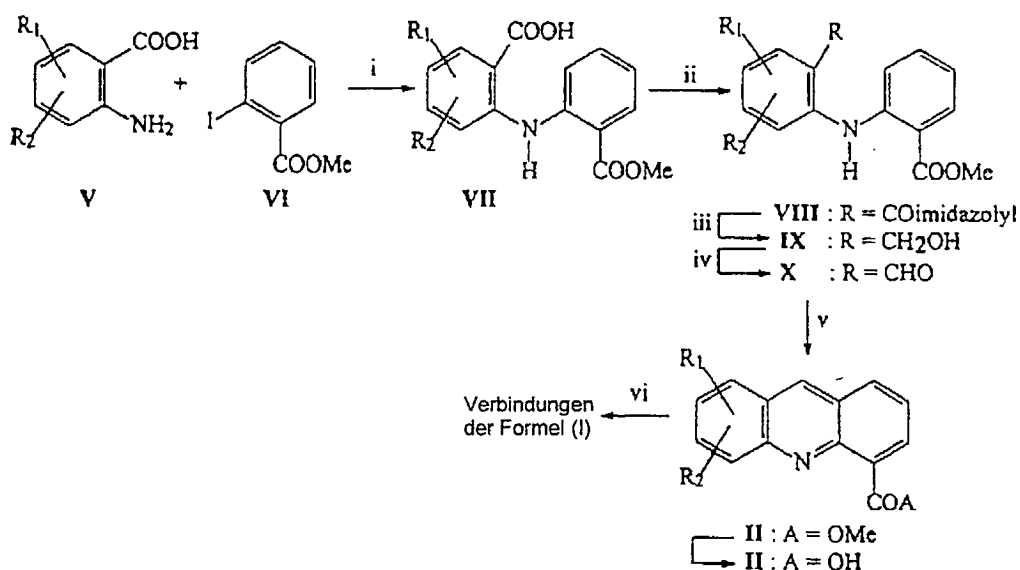
[0023] Die Verbindungen der Formel (IIa) lassen sich nach dem Verfahren herstellen, das im nachstehenden Schema 2 vollständig dargestellt ist. Demgemäß umfasst das Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (IIa) die Cyclisierung einer Verbindung der Formel (X):



worin R₁ und R₂ die vorstehend definierten Bedeutungen haben. Die Cyclisierung wird typischerweise unter sauren Bedingungen durchgeführt, beispielsweise unter Verwendung von reiner Trifluoressigsäure für eine Zeitspanne von 12 Stunden bei einer Temperatur von 20 bis 60°C.

[0024] Wie angedeutet, werden die Verbindungen der Formel (X) gemäß dem nachstehenden Schema 2 hergestellt.

Schema 2



[0025] Im gesamten Schema 2 haben R₁ und R₂ die vorstehend für die allgemeine Formel (I) definierten Bedeutungen. Die substituierten Diphenylaminsäuren (VII) werden gebildet, indem man substituierte Anthranilsäuren (V) mit Methyl-2-halogenbenzoat (VI), typischerweise dem Iodbenzoat, und einem Kupferkatalysator in einem polaren Lösungsmittel, typischerweise Butan-2,3-diol, kuppelt. Dieses Verfahren wird von Rewcastle und Denny, Synth. Comm., Bd. 17 (1987), S. 309, beschrieben. Die Umsetzung der substituierten Diphenylaminsäuren mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) in einem polaren Lösungsmittel, typischerweise THF, ergibt die Imidazolide der Formel (VIII), die in situ mit einem Überschuss eines Reduktionsmittels auf Metallbasis, geeigneterweise Natriumborhydrid, zu den Alkoholen der Formel (IX) reduziert werden.

[0026] Die Oxidation der Alkohole mit festem MnO₂ in einem polaren Lösungsmittel, typischerweise Essigsäureethylester oder Aceton, ergibt die entsprechenden Aldehyde der Formel (X), die gemäß den vorstehenden Angaben unter Bildung von substituierten Acridinestern, bei denen es sich um Verbindungen der Formel (II), in der A die Bedeutung OMe hat, handelt, cyclisiert werden. Diese Ester lassen sich unter sauren oder basischen Bedingungen zu den entsprechenden Säuren, bei denen es sich um Verbindungen der Formel (II), worin

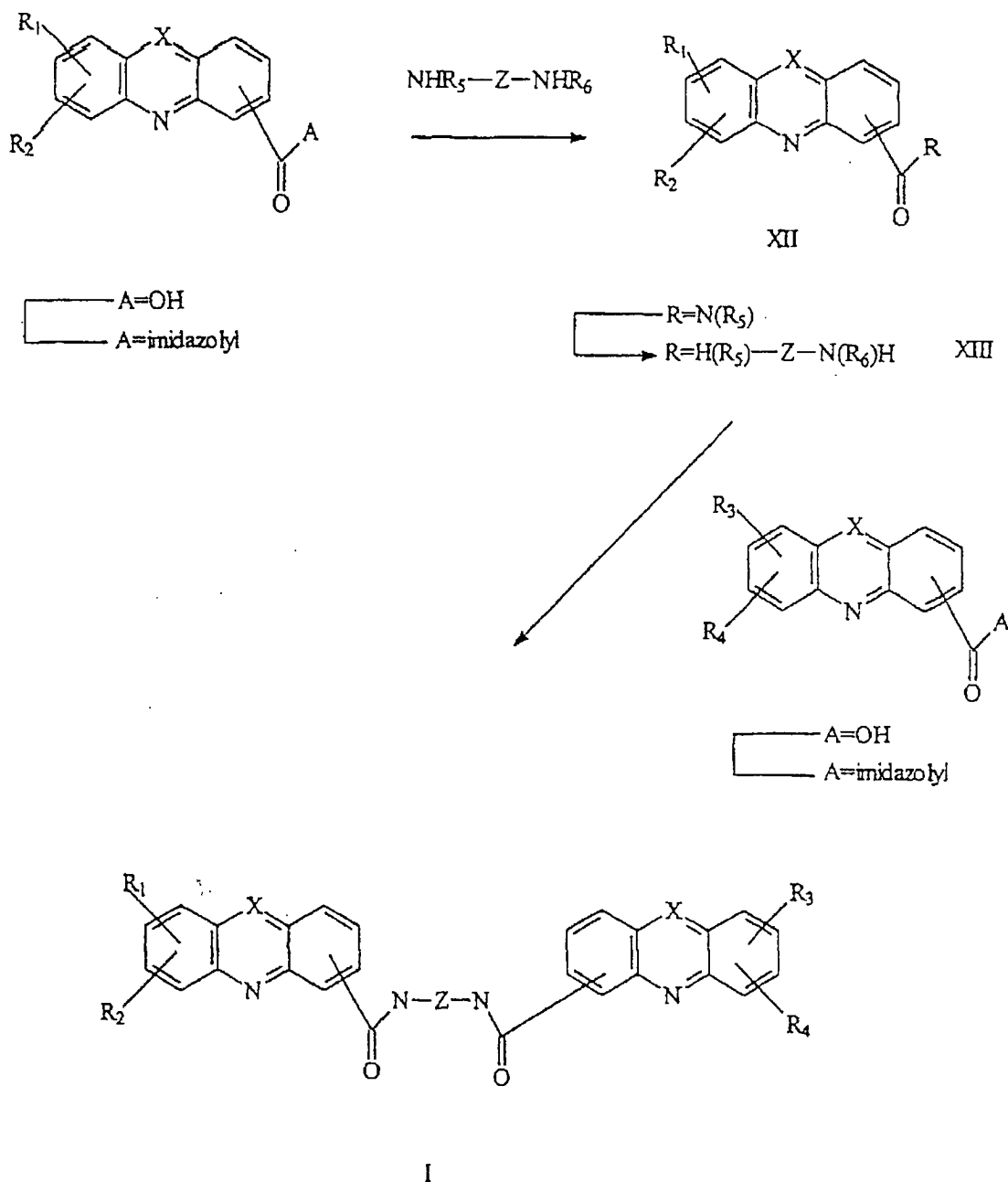
A die Bedeutung OH hat, handelt, hydrolysieren. Diese lassen sich ihrerseits durch Umsetzung mit 1,1'-Carbonyldiimidazol in einem polaren Lösungsmittel (vorzugsweise trockenes DMF) unter Bildung der entsprechenden Imidazolid-Derivate, bei denen es sich um Verbindungen der Formel (IIa), worin A die Bedeutung N-Imidazolyl hat, handelt, oder durch Behandlung mit Thionylchlorid in einem inerten Lösungsmittel, typischerweise Dichlorethan, unter Bildung der entsprechenden Säurechloride, bei denen es sich um Verbindungen der Formel (II), worin A die Bedeutung Cl hat, handelt, aktivieren.

[0027] Diese letztgenannten Zwischenprodukte können mit Bis-(aminen) der Formel (III) gemäß den vorstehenden Angaben gekuppelt werden, wodurch man die gewünschten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) erhält. Alternativ können die substituierten Acridinester der Formel (II), worin A die Bedeutung OMe hat, direkt mit Bis-(aminen) der allgemeinen Formel (III) in einem polaren Lösungsmittel, vorzugsweise Ethanol oder Isopropanol, unter Bildung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umgesetzt werden.

[0028] Die Phenazinsäuren, nämlich Verbindungen der Formel (II), worin X N bedeutet und A OH bedeutet, lassen sich nach in der Literatur beschriebenen Verfahren herstellen. Zu Beispielen hierfür gehören J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 843; Synth. Comm., Bd. 17 (1987), S. 1171; EP-A-172 744; und Chem. Abstr., Bd. 105 (1986), S. 97496p. Diese lassen sich nach den vorstehend skizzierten Verfahren in Verbindungen der allgemeinen Formel I umwandeln.

[0029] Ferner lassen sich Verbindungen der allgemeinen Formel (I) auch nach dem im nachstehenden Schema 3 skizzierten allgemeinen Verfahren herstellen. Gemäß dieser Möglichkeit ergibt eine Umsetzung von Verbindungen der Formel (II) (worin A Imidazolid bedeutet) mit einem einfach geschützten Amin der Formel (XI) ein Zwischenprodukt der Formel (XII). Die Entfernung der R₈-Schutzgruppen ergibt Amine der Formel (XIII), die mit einem weiteren Äquivalent einer Verbindung der Formel (II) (worin A Imidazolid bedeutet) unter Bildung von Verbindungen der Formel (I) gekuppelt werden können. Im Schema 3 haben R₁-R₅, Z und R₆ die vorstehend für die Formel (I) definierten Bedeutungen, mit der Ausnahme, dass R₇ auch BOC, Trityl, CO₂CF₃ oder eine andere geeignete Aminoschutzgruppe bedeuten kann und R₈ BOC, Trityl, CO₂CF₃ oder eine andere geeignete Aminoschutzgruppe bedeutet.

Schema 3



[0030] Für die Verbindungen der Formel (I) und ihre Salze und N-Oxide wurden bei biologischen Tests eine Antitumoraktivität festgestellt. Die Ergebnisse sind im nachstehenden Beispiel 78 dargelegt. Die Verbindungen besitzen eine vernachlässigbare Toxizität und können daher als Antitumormittel verwendet werden. Ein menschlicher oder tierischer Patient, der einen Tumor aufweist, kann somit nach einem Verfahren behandelt werden, das die Verabreichung einer Verbindung der Formel (I) oder eines Salzes oder N-Oxids davon umfasst. Dadurch lässt sich der Zustand eines an Krebs leidenden Patienten bessern. Zu Beispielen für Tumoren, zu deren Behandlung die Verbindungen der Formel (I) herangezogen werden können, gehören Lungen- und Kolontumore, Melanome und Tumore des Zentralnervensystems (ZNS).

[0031] Die vorliegenden Verbindungen können in verschiedenen Dosierungsformen verabreicht werden, z. B. oral, wie in Form von Tabletten, Kapseln, zucker- oder filmbeschichteten Tabletten, flüssigen Lösungen oder Suspensionen, oder parenteral, beispielsweise intramuskulär, intravenös oder subkutan. Die vorliegenden Verbindungen können somit durch Injektion oder Infusion verabreicht werden.

[0032] Die Dosierung hängt von verschiedenen Faktoren ab, wozu das Alter, das Gewicht und der Zustand des Patienten und der Verabreichungsweg gehören. Typischerweise beträgt jedoch die für jeden Verabreichungsweg herangezogene Dosis bei alleiniger Verabreichung einer erfindungsgemäßen Verbindung an Er-

wachsene 50 mg/m² bis 5 g/m². Eine derartige Dosierung kann beispielsweise 1- bis 5-mal täglich durch Bolus-Infusion, z. B. 3-mal täglich, durch Infusion über mehrere Stunden hinweg, z. B. 3 Stunden, und/oder durch wiederholte Verabreichung gegeben werden.

[0033] Die vorliegenden Verbindungen der Formel (I) sowie ihre Salze und N-Oxide werden zum Einsatz als pharmazeutische oder veterinärmedizinische Zusammensetzung zubereitet. Somit wird erfindungsgemäß ferner eine pharmazeutische oder veterinärmedizinische Zusammensetzung bereitgestellt, die einen pharmazeutisch oder veterinärmedizinisch verträglichen Träger oder Verdünnungsmittel und als Wirkstoff eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz oder N-Oxid davon enthält. Die Zusammensetzungen werden typischerweise nach herkömmlichen Verfahren hergestellt und in einer für pharmazeutische oder veterinärmedizinische Zwecke geeigneten Form verabreicht.

[0034] Beispielsweise können feste orale Formen neben dem Wirkstoff Verdünnungsmittel, wie Lactose, Dextrose, Saccharose, Cellulose, Maisstärke oder Kartoffelstärke, Gleitmittel, wie Siliciumdioxid, Talcum, Stearinsäure, Magnesium- oder Calciumstearat und/oder Polyethylenglykole; Bindemittel, wie Stärken, Gummi arabicum, Gelatine, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose oder Polyvinylpyrrolidon; Sprengmittel, wie Stärke, Alginsäure, Alginate oder Natriumstärkeglycolat; aufschäumende Gemische; Farbstoffe; Süßungsmittel; und Netzmittel, wie Lecithin, Polysorbate und Laurylsulfate, enthalten. Derartige Präparate können in bekannter Weise hergestellt werden, beispielsweise durch Misch-, Granulier-, Tablettier-, Zuckerbeschichtungs- oder Filmbeschichtungsverfahren.

[0035] Flüssige Dispersionen für die orale Verabreichung können in Form von Sirups, Emulsionen und Suspensionen vorliegen. Die Sirups können als Träger beispielsweise Saccharose oder Saccharose zusammen mit Glycerin und/oder Mannit und/oder Sorbit enthalten. Insbesondere kann ein Sirup als Träger beispielsweise Saccharose oder Saccharose zusammen mit Glycerin und/oder Mannit und/oder Sorbit enthalten. Insbesondere kann ein Sirup für Diabetiker als Träger ausschließlich Produkte, wie Sorbit, enthalten, die nicht unter Bildung von Glucose metabolisiert werden oder die nur in geringem Umfang zu Glucose metabolisiert werden. Die Suspensionen und Emulsionen können als Träger beispielsweise einen natürlichen Gummi, Agar, Natriumalginat, Pektin, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose oder Polyvinylalkohol enthalten.

[0036] Suspensionen oder Lösungen für intramuskuläre Injektionen können zusammen mit dem Wirkstoff einen pharmazeutisch verträglichen Träger, wie steriles Wasser, Olivenöl, Ethyloleat, Glykole, wie Propylenglykol, und gegebenenfalls eine geeignete Menge an Lidocain-hydrochlorid enthalten. Typischerweise werden die Verbindungen der Formel (I) in Form von wässrigen Lösungen von Hydrochloriden oder anderen pharmazeutisch verträglichen Salzen zubereitet. Lösungen für die intravenöse Injektion oder Infusion können einen Träger, z. B. steriles Wasser, enthalten, wobei es sich im allgemeinen um Wasser für Injektionszwecke handelt.

[0037] Nachstehend wird die Erfindung in den folgenden Beispielen, die auf die beigegefügte Figur Bezug nehmen, näher beschrieben.

[0038] [Fig. 1](#) ist ein Diagramm des Tumolvolumens in mm³ (y-Achse) gegen die Zeit in Tagen (x-Achse) für die Wachstumsverzögerung von Kolon 38-Tumorzellen beim in vivo-Test bei Mäusen gemäß den Angaben von Beispiel 80.

Beispiel 1

Herstellung der Verbindung 22 von Tabelle I gemäß dem Verfahren von Schema 1

[0039] Ein Gemisch aus 2-Iodisophthalsäure (2,92 g, 10 mmol), 4-Ethylanilin (1,82 g, 15 mmol), CuCl (1 g), 2,3-Butandiol (12 ml) und Benzol (10 ml) wurde erwärmt und gerührt, wobei man das Benzol abdestillieren ließ. Nachdem die Innentemperatur des Reaktionsgemisches 100°C erreicht hatte, wurde N-Ethylmorpholin (6 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 4 Stunden bei 120°C gerührt. Sodann wurde das Reaktionsgemisch mit 0,5 M NH₄OH (50 ml) verdünnt, mit Aktivkohle behandelt und durch Celite filtriert. Durch Ansäuern mit 2 M HCl erhielt man einen Niederschlag, der in EtOAc (2 × 100 ml) extrahiert, durch Celite filtriert und weiter mit 0,5 M NH₃ (100 ml) extrahiert wurde. Durch Ansäuern mit konzentrierter HCl und Umkristallisation des isolierten Produkts erhielt man 2-[(4-Ethyl)-phenylamino]-isophthalsäure (2,36 g, 83%). F. (EtOAc/Petrolether) 194,0–195,4°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO], δ 1,15 (t, J = 7,6, 3H, CH₃), 2,51 (q, J = 7,6 Hz, 2H, CH₂), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H-2' und H-6' oder H-3' und H-5'), 6,97 (t, J = 7,7 Hz, 1H, H-5), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H-3' und H-5' oder H-2' und H-6'), 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 2H, H-4 und H-6), 9,65 (br s, 1H, NH) und 12,90 (br s, 2H, 2 × COOH). Anal. (C₁₆H₁₄NO₄) C, H, N.

[0040] Eine Umsetzung der vorstehenden Disäure (1,43 g, 5 mmol) mit Polyphosphorsäure (38 g) wurde durch 2-stündiges Erwärmen des Gemisches auf 120°C erreicht. Das abgekühlte Gemisch wurde in siedendes Wasser (250 ml) gegossen, wodurch man eine Suspension eines gelben Niederschlags erhielt. Der Niederschlag wurde durch Filtration entfernt und in einem Gemisch aus MeOH (100 ml) und 1 M NaOH (100 ml) gelöst, sodann erwärmt und in heißem Zustand filtriert. Durch Ansäuern des Gemisches mit Eisessig erhielt man einen gelben Feststoff, der umkristallisiert wurde. Man erhielt 7-Ethyl-9-oxoacridin-4-carbonsäure (1,14 g, 89%). F. (H₂O) 301°C (Zers.). ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H, CH₃), 2,74 (q, J = 7,6 Hz, 2H, CH₂), 7,33 (t, J = 7,7 Hz, 1H, H-2), 7,64 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H, H-6), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-5), 8,04 (br s, 1H, H-8), 8,42 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H, H-3), 8,52 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H, H-1), 11,98 (s, 1H, NH) und 13,85 (br s, 1H, COOH). Anal. (C₁₆H₁₃NO₃) C, H, N.

[0041] Eine Suspension der vorstehenden Acridonsäure (1,00 g, 3,75 mmol) in 50%igem wässrigen EtOH wurde gerührt und erwärmt und anschließend zur Bildung einer klaren gelben Lösung mit einer ausreichenden Menge an Triethylamin versetzt. Eine Aluminiumfolie (0,83 g) wurde portionsweise in einer Lösung von HgCl₂ (3 g) in EtOH amalgamiert und anschließend innerhalb von 30 Minuten zu der vorstehenden, heftig siedenden Lösung gegeben. Nach dünnschichtchromatographischer Feststellung der vollständigen Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch abfiltriert. Die gewonnenen Feststoffe wurden mit einer Lösung von KOH in wässrigem EtOH gewaschen. Das Filtrat wurde sodann mit konzentrierter HCl stark angesäuert und mit FeCl₃ unter 45-minütigem Erwärmen unter Rückfluss behandelt. Sodann wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingeeengt und mit einer ausreichenden Menge an Kaliumacetat bis zum Erreichen eines neutralen pH-Wertes versetzt. Die Kristallisation des Produktes erfolgte beim Abkühlen. Durch Filtrieren und Umkristallisation des erhaltenen braunen Feststoffes erhielt man 7-Ethylacridin-4-carbonsäure (0,77 g, 82%). F. (Aceton) 210–211,5°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 1,35 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH₃), 2,91 (q, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂), 7,83 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 1H, H-2), 7,97 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H, H-6), 8,09 (br s, 1H, H-8), 8,26 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H-5), 8,54 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H, H-1), 8,71 (br d, J = 7,0 Hz, 1H, H-3), 9,43 (s, 1H, H-9), 17,09 (br s, 1H, COOH). Anal. (C₁₆H₁₃NO₂) C, H, N.

[0042] Die vorstehende Acridinsäure (0,30 g, 1,2 mmol) wurde mit CDI (0,38 g, 2,39 mmol) 4 Stunden bei 50°C in trockenem DMF (50 ml) umgesetzt. Das DMF wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Öl wurde in einem Gemisch aus Petrolether und CH₂Cl₂ (20 ml, 3:1) gelöst. Nach Abkühlen kristallisierte das Imidazolid aus. Dieses Rohmaterial wurde bei der folgenden Kupplungsreaktion verwendet. Die Kupplung wurde durchgeführt, indem man 3,3'-Diamino-N-methyldipropylamin (0,09 g) in THF (50 ml) löste, die Lösung auf 0°C (Eis/Wasser) abkühlte und portionsweise das rohe Imidazolid zugab. Sodann wurde das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das THF wurde entfernt. Der Rückstand wurde mit CH₂Cl₂ (100 ml) verdünnt und anschließend mit 1 M Na₂CO₃ (50 ml) gewaschen. Die CH₂Cl₂-Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet. Das nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhaltene braune Öl wurde chromatographisch an Aluminiumoxid (0,5% MeOH in CH₂Cl₂ als Elutionsmittel) gereinigt. Man erhielt Bis-[(7-ethylacridin-4-carboxamido)-propyl]-methylamin (22) (0,17 g, 47%) in Form eines gelben Öls. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 6H, 2 × CH₃), 2,03–2,11 (m, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,40 (s, 3H, NCH₃), 2,70 (q, J = 7,6 Hz, 4H, 2 × CH₂CH₃), 2,79 (t, J = 7,4 Hz, 4H, 2 × CH₂NCH₃), 3,74 (q, J = 6,2 Hz, 4H, 2 × CH₂NH), 7,46 (br s, 2H, H-8), 7,48 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 2H, H-6), 7,56 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 2H, H-2), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H-5), 7,98 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 2H, H-1), 8,51 (s, 2H, H-9), 8,86 (dd, J = 7,1, 1,5 Hz, 2H, H-3), 11,80 (br t, J = 5,0 Hz, 2H, CONH). HRMS. (FAB⁺) m/z ber. für C₃₉H₄₂N₅O₂ 612,3339 (MH⁺), gef. 612,3333.

Beispiel 2

Herstellung der Verbindung 1 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0043] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Atwell et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 664) 1-Methylacridin-4-carbonsäure erhielt man Bis-[(1-methylacridin-4-carboxamido)-propyl]-methylamin (1) in Form eines gelben Öls (91%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,02–2,09 (m, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,38 (s, 3H, NCH₃), 2,75 (t, J = 7,5 Hz, 4H, 2 × CH₂NCH₃), 2,80 (d, J = 0,7 Hz, 6H, 2CH₃), 3,73 (q, J = 6,1 Hz, 4H, 2 × CH₂NH), 7,36 (ddd, J = 8,2, 6,7, 0,9 Hz, 2H, H-6 oder H-7), 7,43 (dd, J = 7,6, 0,8 Hz, 2H, H-2), 7,66 (ddd, J = 8,7, 6,7, 1,4 Hz, 2H, H-7 oder H-6), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H, H-5 oder H-8), 7,99 (dd, J = 8,7, 0,8 Hz, 2H, H-8 oder H-5), 8,78 (s, 2H, H-9), 8,80 (d, J = 7,3 Hz, 2H, H-3) und 11,77 (br t, J = 5,1 Hz, 2H, 2NH). HRMS (FAB⁺) m/z ber. für C₃₇H₃₈N₅O₂ 584,3026 (MH⁺) gef. 584,3041. Anal. (C₃₇H₃₇N₅O₂·0,5 H₂O) C, H, N.

Beispiel 3

Herstellung der Verbindung 2 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0044] Die Aktivierung und Kupplung der bekannten (Atwell et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 664) 1-Chloracridin-4-carbonsäure ergab Bis-[(1-chloracridin-4-carboxamido)-propyl]-methylamin (2) (83%). F. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n-Hexan}$) 94–96°C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,02–2,09 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,39 (s, 3H, NCH_3), 2,79 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3,72 (q, $J = 6,1$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NH}$), 7,31 (ddd, $J = 8,2, 6,7, 0,8$ Hz, 2H, H-6 oder H-7), 7,63 (ddd, $J = 8,7, 6,7, 1,3$ Hz, 2H, H-7 oder H-6), 7,67 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, H-2), 7,74 (br d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-5 oder H-8), 7,91 (br d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-8 oder H-5), 8,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-3), 8,98 (s, 2H, H-9), 11,45 (br t, $J = 4,8$ Hz, 2H, $2 \times \text{CONH}$). HRMS(FAB⁺) m/z ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{32}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ 624,1933 (MH⁺), gef. 624,1935 Anal. ($\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$) C, H, N.

Beispiel 4

Herstellung der Verbindung 3 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0045] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Atwell et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 664) 2-Methylacridin-4-carbonsäure erhielt man Bis-[(2-methylacridin-4-carboxamido)-propyl]-methylamin (3) in Form eines gelben Öls (90%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,01–2,08 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,38 (s, 3H, NCH_3), 2,60 (s, 3H, $2 \times \text{CH}_3$), 2,73 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3,70–3,77 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NH}$), 7,38 (br t, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-6 oder H-7), 7,64 (ddd, $J = 8,6, 6,9, 1,5$ Hz, 2H, H-7 oder H-6), 7,76 (br s, 2H, H-1), 7,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, H-5 oder H-8), 8,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H-8 oder H-5), 8,55 (s, 2H, H-9), 8,76 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H, H-3) und 11,79 (br t, $J = 5,0$ Hz, 2H, $2 \times \text{CONH}$). HRMS (FAB⁺) m/z ber. für $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_2$ 584,3026 (MH⁺), gef. 584,3031. Anal. ($\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_2$) C, H, N.

Beispiel 5

Herstellung der Verbindung 4 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0046] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Atwell et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 664) 2-Chloracridin-4-carbonsäure erhielt man Bis-[(2-chloracridin-4-carboxamido)-propyl]-methylamin (4) in Form eines gelben Feststoffes (54%). F. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n-Hexan}$) 175,5–176,5°C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,00–2,07 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,38 (s, 3H, NCH_3), 2,75 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3,71 (q, $J = 6,2$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NH}$), 7,42 (ddd, $J = 8,3, 6,6, 0,9$ Hz, 2H, H-6 oder H-7), 7,68 (ddd, $J = 8,7, 6,6, 1,3$ Hz, 2H, H-7 oder H-6), 7,74 (br d, $J = 7,9$ Hz, 2H, H-5 oder H-8), 7,93–7,96 (m, 4H, H-1 und H-8 oder H-5), 8,49 (s, 2H, H-9), 8,74 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H, H-3) und 11,52 (br t, $J = 5,0$ Hz, $2 \times \text{NH}$). HRMS (FAB⁺) m/z ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{32}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ 624,1993 (MH⁺), gef. 624,1900. Anal. ($\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$) C, H, N.

Beispiel 6

Herstellung der Verbindung 5 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0047] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Atwell et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 664) 3-Methylacridin-4-carbonsäure und anschließende Reinigung an Aluminiumoxid und Chromatographie an Kieselgel erhielt man Bis-[(3-methylacridin-4-carboxamido)-propyl]-methylamin (5) in Form eines blassgelben kautschukartigen Produkts (15%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,78–1,84 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,18 (s, 3H, NCH_3), 2,48 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2,67 (t, $J = 6,5$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3,56 (q, $J = 6,1$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NH}$), 7,19 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-1 oder H-2), 7,33 (ddd, $J = 8,4, 6,6, 1,0$ Hz, 2H, H-6 oder H-7), 7,39 (br t, $J = 5,3$ Hz, 2H, $2 \times \text{NH}$), 7,58 (ddd, $J = 8,8, 6,6, 1,4$ Hz, 2H, H-7 oder H-6), 7,66 (d, $J = 8,7$ Hz, H-2 oder H-1), 7,70 (br d, $J = 7,9$ Hz, 2H, H-5 oder H-8), 7,94 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-8 oder H-5) und 8,37 (s, 2H, H-9). HRMS (FAB⁺) m/z ber. für $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_2$ 584,3026 (MH⁺), gef. 584,3016.

Beispiel 7

Herstellung der Verbindung 6 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0048] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Atwell et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 664) 5-Methylacridin-4-carbonsäure erhielt man Bis-[(5-methylacridin-4-carboxamido)-propyl]-methylamin (6) (53%) in Form eines gelben Öls. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,61 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1,97–2,00 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$),

2,30 (s, 3H, NCH₃), 2,58 (t, J = 7,5 Hz, 4H, 2 × CH₂NCH₃), 3,70 (q, J = 6,5 Hz, 4H, 2 × CH₂NH), 7,37 (dd, J = 8,5, 6,8 Hz, 2H, H-7), 7,57 (br d, J = 6,7 Hz, 2H, H-8), 7,61 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 2H, H-2), 7,74 (br d, J = 8,6 Hz, 2H, H-6), 8,03 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 2H, H-1), 8,69 (s, 2H, H-9), 8,94 (dd, J = 7,1, 1,5 Hz, 2H, H-3), 11,79 (br t, J = 5,1 Hz, 2H, 2 × NH). HRMS (FAB⁺) m/z ber. für C₃₇H₃₈N₅O₂ 584,3026 (MH⁺), gef. 584,3044.

Beispiel 8

Herstellung der Verbindung 7 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0049] Durch ähnliche Reduktion der bekannten (Rewcastle und Denny, Synthesis, (1985), S. 217) 5-Ethyl-9-oxoacridon-4-carbonsäure wie oben erhielt man 5-Ethylacridin-4-carbonsäure (79%). F. (Aceton) 239–240,5°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 1,43 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH₃), 3,27–3,38 (m, 2H, CH₂-verdeckt durch H₂O), 7,73 (br t, J = 7,2 Hz, 1H, H-2), 7,87 (br t, J = 7,8 Hz, 1H, H-7), 7,93 (br d, J = 6,6 Hz, 1H, H-1), 8,19 (br d, J = 8,4 Hz, 1H, H-6), 8,57 (br d, J = 8,2 Hz, 1H, H-8), 8,76 (br d, J = 6,9 Hz, 1H, H-3), 9,54 (s, 1H, H-9) und 17,44 (br s, 1, COOH). Anal. (C₁₆H₁₃NO₂) C, H, N.

[0050] Durch Aktivierung und Kupplung dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[(5-ethylacridin-4-carboxamido)-propyl]methylamin (7) (57%) in Form eines gelben Öls. ¹H-NMR [CDCl₃] δ 1,42 (t, J = 7,5 Hz, 6H, 2 × CH₃), 1,97–2,04 (m, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,32 (s, 3H, NCH₃), 2,61 (t, J = 7,4 Hz, 4H, 2 × CH₂NCH₃), 3,24 (q, J = 7,5 Hz, 4H, 2 × CH₂CH₃), 3,69 (q, J = 6,2 Hz, 4H, 2 × CH₂NH), 7,40 (dd, J = 8,4, 6,8 Hz, 2H, H-7), 7,53 (dd, J = 6,7 Hz, 1,0, 2H, H-6), 7,60 (dd, J = 8,3, 7,1 Hz, 2H, H-2), 7,74 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 2H, H-8), 8,02 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 2H, H-1), 8,69 (s, 2H, H-9), 8,93 (dd, J = 7,1, 1,6 Hz, 2H, H-3) und 11,77 (br t, J = 5,5 Hz, 2 × CONH). HRMS (FAB⁺) m/z ber. für C₃₉H₄₂N₅O₂ 612,3339 (MH⁺), gef. 612,3343.

Beispiel 9

Herstellung der Verbindung 8 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0051] Durch eine ähnliche Umsetzung von 2-Iodisophthalsäure und 2-Isopropylanilin erhielt man 2-[(2-Isopropyl)-phenylamino]-isophthalsäure (38%). F. (EtOAc/Petrolether) 217–219°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 6H, 2 × CH₃), 3,22–3,29 (m, 1H, CH), 6,81 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H, H-3' oder H-6'), 6,93 (t, J = 7,7 Hz, 1H, H-2), 6,92–7,02 (m, 2H, H-4' und H-5'), 7,26 (dd, J = 7,1, 2,2 Hz, 1H, H-6' oder H-3'), 7,90 (d, J = 7,7 Hz, 2H, H-4 und H-6), 9,69 (s, 1H, NH), 12,93 (br s, 2H, 2 × COOH). Anal. (C₁₇H₁₇NO₄) C, H, N.

[0052] Durch Cyclisierung dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man 5-Isopropyl-9-oxoacridan-4-carbonsäure (91%). F. (H₂O) 304°C (Zers.). ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 6H, 2 × CH₃), 3,29–3,41 (m, 1H, CH), 7,31–7,40 (m, 2H, H-2 und H-7), 7,74 (dd, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H, H-6), 8,15 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H, H-8), 8,47 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H, H-3), 8,53 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H, H-1), 12,48 (s, 1H, NH), 14,07 (br s, 1H, COOH). Anal. (C₁₇H₁₅NO₃·0,25 H₂O). C, H, N.

[0053] Durch Reduktion dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man 5-Isopropylacridin-4-carbonsäure (70%). F. (Aceton) 238°C (Zers.). ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 6H, 2 × CH₃), 3,94–4,05 (m, 1H, CH), 7,75 (dd, J = 8,4, 7,1 Hz, 1H, H-2 oder H-7), 7,86 (dd, J = 8,4, 7,1 Hz, 1H, H-7 oder H-2), 7,95 (br d, J = 6,9 Hz, 1H, H-6), 8,18 (dd, J = 8,4, 1,0 Hz, 1H, H-8), 8,55 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H, H-1), 8,75 (dd, J = 7,1, 1,4 Hz, 1H, H-3), 9,52 (s, 1H, H-9), 17,39 (br s, 1H, COOH). Anal. (C₁₇H₁₅NO₂). C, H, N.

[0054] Durch Aktivierung und Cyclisierung dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[(5-isopropylacridin-4-carboxamido)-propyl]-methylamin (8) (70%) in Form eines Schaums. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,47 (d, J = 7,0 Hz, 12H, 4 × CH₃), 1,96–2,03 (m, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,32 (s, 3H, NCH₃), 2,59 (t, J = 7,4 Hz, 4H, 2 × CH₂NCH₃), 3,70 (q, J = 7,1, 6,3 Hz, 4H, 2 × CH₂NH), 4,15–4,18 (m, 2H, 2 × CH), 7,53 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 2H, H-7), 7,63 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 2H, H-2), 7,67 (br d, J = 6,6 Hz, 2H, H-6), 7,83 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 2H, H-8), 8,07 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 2H, H-1), 8,80 (s, 2H, H-9), 8,95 (dd, J = 7,1, 1,6 Hz, 2H, H-3), 11,80 (br t, J = 5,6 Hz, 2NH). HRMS (FAB⁺) m/z ber. für C₄₁H₄₆N₅O₂ 640,3652 (MH⁺), gef. 640,3657. Anal. (C₄₁H₄₅N₅O₂). C, H, N.

Beispiel 10

Herstellung der Verbindung 9 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0055] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Atwell et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 664)

5-Phenylacridin-4-carbonsäure erhielt man Bis-[(5-phenylacridin-4-carboxamido)-propyl]-methylamin (9) (64%) in Form eines gelben Öls. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,24-1,26 (m, 4HH, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,04 (s, 3H, NCH_3), 2,06-2,10 (br t, $J = 7,7$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3,13 (q, $J = 7,0$, 6,7 Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NH}$), 7,43-7,45 (m, 2H, H-4'), 7,49-7,53 (m, 4H, H-3 und H-5'), 7,59-7,67 (m, 8H, H-2, H-2', H6', H-7), 7,75 (dd, $J = 6,7$, 1,4 Hz, 2H, H-6), 7,99 (dd, $J = 8,5$, 1,3 Hz, 2H, H-8), 8,09 (dd, $J = 8,4$, 1,5 Hz, 2H, H-1), 8,88 (s, 2H, H-9), 8,94 (dd, $J = 7,2$, 1,5 Hz, 2H, H-3), 11,06 (br t, $J = 6,0$ Hz, 2NH). HRMS (FAB^+) m/z ber. für $\text{C}_{47}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_2$ 708,3339 (MH^+), gef. 708,3345.

Beispiel 11

Herstellung der Verbindung 10 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0056] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Atwell et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 664) 5-Methoxyacridin-4-carbonsäure erhielt man Bis-[(5-methoxyacridin-4-carboxamido)-propyl]-methylamin (10) (71%) in Form eines gelben Öls. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,99-2,06 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,38 (s, 3H, NCH_3), 2,72 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3,65 (q, $J = 7,0$, 5,2 Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NH}$), 3,87 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 6,67 (dd, $J = 6,5$, 2,0 Hz, 2H, H-6), 7,10-7,16 (m, 4H, H-7 und H-8), 7,54 (dd, $J = 8,2$, 7,2 Hz, 2H, H-2), 7,86 (dd, $J = 8,4$, 1,3 Hz, 2H, H-1), 8,36 (s, 2H, H-9), 8,82 (dd, $J = 7,1$, 1,5 Hz, 2H, H-3), 12,04 (br t, $J = 4,6$ Hz, 2H, 2 $\times$ CONH). HRMS (FAB^+) m/z ber. für $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_4$ 616,2924 (MH^+), gef. 616,2943.

Beispiel 12

Herstellung der Verbindung 11 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0057] Durch Reduktion der bekannten (Rewcastle und Denny, Synthesis, (1985), S. 217) 5-Fluor-9-oxoacridan-4-carbonsäure auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man 5-Fluoracridin-4-carbonsäure (90%). F. ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$) 295–298°C (Zers.). $^1\text{H-NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 7,74-7,80 (m, 1H, ArH), 7,90-7,96 (m, 2H, ArH), 8,19 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, ArH), 8,61 (dd, $J = 8,6$, 1,2 Hz, 1H, ArH), 8,81 (dd, $J = 7,0$, 1,0 Hz, 1H, ArH), 9,65 (s, 1H, H-9). Anal. ($\text{C}_{14}\text{H}_8\text{FNO}_2$) C, H, N, F.

[0058] Durch Aktivierung und Kupplung dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[(5-fluoracridin-4-carboxamido)-propyl]methylamin (11) (96%). F. (HCl-Salz) 188°C (Zers.). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,06 (quin, $J = 7,2$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,38 (s, 3H, CH_3), 2,73 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3,72 (q, $J = 6,3$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NH}$), 7,26 (m, 4H, ArH), 7,56 (m, 2H, ArH), 7,59 (dd, $J = 8,4$, 7,2 Hz, 2H, H-2), 7,99 (dd, $J = 8,4$, 1,4 Hz, 2H, H-1), 8,64 (d, $J = 0,6$ Hz, 2H, H-9), 8,93 (dd, $J = 7,1$, 1,5 Hz, 2H, H-3), 11,61 (t, $J = 4,57$ Hz, 2H CONH).

Beispiel 13

Herstellung der Verbindung 12 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0059] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Atwell et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 664) 5-Chloracridin-4-carbonsäure erhielt man Bis-[(5-chloracridin-4-carboxamido)-propyl]-methylamin (12) (62%) in Form eines gelben Öls. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,01-2,05 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,33 (s, 3H, NCH_3), 2,64 (t, $J = 7,5$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3,72 (q, $J = 6,4$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NH}$), 7,33 (dd, $J = 8,4$, 7,3 Hz, 2H, H-7), 7,58 (dd, $J = 8,2$, 7,2 Hz, 2H, H-2), 7,74-7,77 (m, 4H, H-6 und H-8), 7,96 (dd, $J = 8,4$, 1,5 Hz, 2H, H-1), 8,64 (s, 2H, H-9), 8,91 (dd, $J = 7,1$, 1,5 Hz, 2H, H-3), 11,74 (br t, $J = 5,3$ Hz, 2H, 2 $\times$ NH). HRMS (FAB^+) m/z ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{32}^{35}\text{N}_5\text{O}_2$ 624,1933 (MH^+), gef. 624,1940.

Beispiel 14

Herstellung der Verbindung 13 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0060] Durch Reduktion der bekannten (Rewcastle und Denny, Synthesis, (1985), S. 217) 5-Brom-9-oxoacridan-4-carbonsäure auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man 5-Bromacridin-4-carbonsäure (70%). F. ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$) 327°C (Zers.). $^1\text{H-NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 7,71 (dd, $J = 8,3$, 7,4 Hz, 1H, H-2), 7,94 (dd, $J = 8,4$, 7,1 Hz, 1H, H-7), 8,40 (dd, $J = 8,7$, 0,8 Hz, 1H, ArH), 8,50 (dd, $J = 7,3$, 1,0 Hz, 1H, ArH), 8,64 (dd, $J = 8,3$, 1,3 Hz, 1H, ArH), 8,85 (dd, $J = 7,1$, 1,3 Hz, 1H, ArH), 9,66 (s, 1H, H-9), 16,77 (br s, 1H, COOH). Anal. ($\text{C}_{14}\text{H}_8\text{BrNO}_2$) C, H, N, Br.

[0061] Durch Aktivierung und Kupplung dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man

Bis-[(5-bromacridin-4-carboxamido)-propyl]methylamin (13) (80%). F. (HCl-Salz) 212–214°C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,05 (quin, $J = 7,3$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,33 (s, 3H, CH_3), 2,63 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3,73 (q, $J = 6,7$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NH}$), 7,28 (dd, $J = 8,2, 7,2$ Hz, 2H, H-2), 7,57 (dd, $J = 8,4, 7,2$ Hz, 2H, H-7), 7,81 (dd, $J = 8,5, 0,9$ Hz, 2H, H-1), 7,91 (m, 4H, ArH), 8,64 (s, 2H, H-9), 8,90 (dd, $J = 7,1, 1,5$ Hz, 2H, H-3), 11,72 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H).

Beispiel 15

Herstellung der Verbindung 15 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0062] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Atwell et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 664) 6-Methoxyacridin-4-carbonsäure erhielt man Bis-[(6-methoxyacridin-4-carboxamido)-propyl]-methylamin (15) (24%). F. (HCl-Salz) 204–206°C (Zers.). $^1\text{H-NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 2,20 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,85 (d, $J = 4,65$ Hz, 3H, CH_3), 3,59–3,69 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 3,95 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 7,17 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H, ArH), 7,57 (br s, 1H, ArH), 7,64 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H, H-2), 7,70 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H, H-5), 7,97 (d, $J = 8,35$ Hz, 1H, ArH), 8,25 (d, $J = 8,35$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J = 6,55$ Hz, 1H, ArH), 9,11 (s, 1H, H-9), 10,74 (br s, 1H, NH), 11,21 (br s, 2H, $2 \times \text{CONH}$), 14,43 (br s, 1H, NH).

Beispiel 16

Herstellung der Verbindung 16 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0063] Durch Reduktion von 6-Fluor-9-oxoacridin-4-carbonsäure auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man 6-Fluoracridin-4-carbonsäure (91%). F. ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$) 268–270°C. $^1\text{H-NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 7,76 (td, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H, H-7), 7,86 (td, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H, H-2), 8,21 (dd, $J = 10,6, 2,4$ Hz, 1H, H-6), 8,45 (dd, $J = 9,3, 6,4$ Hz, 1H, H-1), 8,58 (dd, $J = 8,4, 1,3$ Hz, 1H, ArH), 8,77 (dd, $J = 7,1, 1,5$ Hz, 1H, ArH), 9,60 (s, 1H, H-9), 16,67 (br s, 1H, COOH).

[0064] Durch Aktivierung und Kupplung dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[(6-fluoracridin-4-carboxamido)-propyl]methylamin (16) (57%). F. (HCl-Salz) 165,5°C (Zers.). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,04 (quin, $J = 7,1$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,39 (s, 3H, CH_3), 2,72 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3,45 (q, $J = 6,4$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NH}$), 7,28 (ddd, $J = 9,2, 8,0, 2,4$ Hz, 2H, H-2), 7,62 (dd, $J = 8,35, 7,2$ Hz, 2H, H-7), 7,69 (dd, $J = 7,6, 2,4$ Hz, 2H, H-3), 7,89 (dd, $J = 9,2, 6,1$ Hz, 2H, H-8), 8,05 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 2H, H-1), 8,74 (s, 2H, H-9), 8,95 (dd, $J = 7,2, 1,5$ Hz, 2H, H-5), 11,57 (t, $J = 4,85$ Hz, 2H, $2 \times \text{CONH}$). Anal. ($\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Beispiel 17

Herstellung der Verbindung 17 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0065] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Atwell et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 664) 6-Chloracridin-4-carbonsäure erhielt man Bis-[(6-chloracridin-4-carboxamido)-propyl]-methylamin (17) (76%). F. (HCl-Salz) 216–218°C. $^1\text{H-NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 2,17 (quin, $J = 6,9$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,87 (d, $J = 4,7$ Hz, 3H, CH_3), 3,30 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3,63 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 7,47 (dd, $J = 8,9, 2,0$ Hz, 1H, ArH), 7,69 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H, ArH), 8,06 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, H-8), 8,28 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H, ArH), 8,38 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H, H-5), 8,64 (dd, $J = 7,1, 1,3$ Hz, 1H, ArH), 9,16 (s, 1H, H-9), 10,17 (br s, 1H, NH), 11,09 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H, $2 \times \text{NH}$), 11,44 (br s, 2H, $2 \times \text{CONH}$).

Beispiel 18

Herstellung der Verbindung 21 von Tabelle 2 nach dem Verfahren von Schema 1

[0066] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Atwell et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 664) 7-Methylacridin-4-carbonsäure erhielt man Bis-[(7-methylacridin-4-carboxamido)-propyl]-methylamin (21) (73%) in Form eines gelben Öls. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,03–2,10 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,34 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2,39 (s, 3H, NCH_3), 2,80 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3,73 (q, $J = 6,1$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NH}$), 7,30 (br s, 2H, H-8), 7,35 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 2H, H-6), 7,55 (dd, $J = 8,4, 7,1$ Hz, 2H, H-2), 7,77 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H-5), 7,92 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 2H, H-1), 8,36 (s, 2H, H-9), 8,84 (dd, $J = 7,1, 1,5$ Hz, 2H, H-3), 11,74 (br t, $J = 5,0$ Hz, 2H, $2 \times \text{CONH}$). HRMS (FAB⁺) m/z ber. für $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_2$ 584,3026 (MH^+), gef. 584,3043.

Beispiel 19

Herstellung der Verbindung 23 von Tabelle 2 nach dem Verfahren von Schema 1

[0067] Durch eine ähnliche Umsetzung von 2-Iodisophthalsäure und 4-Isopropylanilin erhielt man 2-[(4-Isopropyl)-phenylamino]-isophthalsäure (62%). F. (EtOAc/Petrolether) 208°C (Zers.). ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 6H, 2 × CH₃), 2,78-2,82 (m, 1H, CH), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H-2' und H-6' oder H-3' und H-5'); 6,97 (t, J = 7,7 Hz, 1H, H-5), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H-3' und H-5' oder H-2' und H-6'), 7,92 (d, J = 7,7 Hz, 2H, H-4 und H-6), 9,66 (br s, 1H, NH), 12,89 (br s, 2H, 2 × COOH). Anal. (C₁₇H₁₇NO₄) C, H, N.

[0068] Durch Cyclisierung dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man 7-Isopropyl-9-oxoacridan-4-carbonsäure (95%). F. (H₂O/MeOH/TEA/AcOH) 289–291°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 6H, 2 × CH₃), 3,03-3,07 (m, 1H, CH), 7,34 (t, J = 7,7 Hz, 1H, H-2), 7,70 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H, H-6), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-5), 8,07 (d, J = 1,6 Hz, H-8), 8,43 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H, H-3), 8,54 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H, H-1), 11,93 (s, 1H, NH), 13,80 (br s, 1H, COOH). Anal. (C₁₇H₁₅NO₃·0,25 H₂O) C, H, N.

[0069] Durch Reduktion der Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man 7-Isopropylacridin-4-carbonsäure (51%). F. (Aceton) 186–187°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 1,37 (d, J = 6,9 Hz, 6H, 2 × CH₃), 3,15-3,25 (m, 1H, CH), 7,84 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 1H, H-2), 8,03 (dd, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H, H-6), 8,11 (br s, 1H, H-8), 8,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H-5), 8,54 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H, H-1), 8,73 (dd, J = 7,0, 1,2 Hz, 1H, H-3), 9,45 (s, 1H, H-9), 17,10 (br s, 1H COOH). Anal. (C₁₇H₁₅NO₂) C, H, N.

[0070] Durch Aktivierung und Kupplung dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[(7-isopropylacridin-4-carboxamido)propyl]-methylamin (23) (73%) in Form eines gelben Öls. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,33 (d, J = 6,9 Hz, 12H, 4 × CH₃), 2,04-2,08 (m, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,38 (s, 3H, NCH₃), 2,74 (t, J = 7,4 Hz, 4H, 2 × CH₂NCH₃), 3,03-3,06 (m, 2H, 2 × CH), 3,74 (q, J = 6,2 Hz, 4H, 2 × CH₂NH), 7,58 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 2H, H-2), 7,60-7,66 (m, 4H, H-6 und H-8), 8,01 (d, J = 9,5 Hz, 2H, H-5), 8,03 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 2H, H-1), 8,66 (s, 2H, H-9), 8,88 (dd, J = 7,2, 1,5 Hz, 2H, H-3), 11,85 (br t, J = 5,1 Hz, 2H, 2 × NH). HRMS (FAB⁺) m/z ber. für C₄₁H₄₆N₅O₂ 640,3652 (MH⁺), gef. 640,3657.

Beispiel 20

Herstellung der Verbindung 24 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0071] Durch eine ähnliche Umsetzung von 2-Iodisophthalsäure und 4-tert.-Butylanilin erhielt man 2-[(4-tert.-Butyl)-phenylamino]-isophthalsäure (93%). F. (EtOAc/Petrolether) 221–222°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 1,24 (s, 9H, 3 × CH₃), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H-2' und H-6' oder H-3' und H-5'), 6,99 (t, J = 7,7 Hz, 1H, H-5), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H, H-3' und H-5 oder H-2' und H-6'), 7,93 (d, J = 7,8 Hz, 2H, H-4 und H-6), 9,65 (br s, 1H, NH) und 12,99 (br s, 2H, 2 × COOH). Anal. (C₁₈H₁₃NO₂) C, H, N.

[0072] Durch Cyclisierung dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man 7-tert.-Butyl-9-oxoacridan-4-carbonsäure (79%). F. (H₂O/MeOH) 326–327,5°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 1,37 (s, 9H, 3 × CH₃), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 1H, H-2), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H-5), 7,88 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H, H-6), 8,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H, H-8), 8,43 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H, H-3), 8,53 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H, H-1), 11,96 (s, 1H, NH) und 13,85 (br s, 1H, COOH). Anal. (C₁₈H₁₇NO₃) C, H, N.

[0073] Durch Reduktion dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man 7-tert.-Butylacridin-4-carbonsäure (62%). F. (Aceton) 253–253,5°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 1,46 (s, 9H, 3 × CH₃), 7,83 (dd, J = 8,4, 7,1 Hz, 1H, H-2), 8,18 (d, J = 1,7 Hz, 1H, H-8), 8,22 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H, H-6), 8,27 (d, J = 9,2 Hz, 1H, H-5), 8,52 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H, H-1), 8,72 (dd, J = 7,1, 1,2 Hz, 1H, H-3), 9,46 (s, 1H, H-9) und 17,11 (br s, 1H, COOH). Anal. (C₁₈H₁₇NO₂) C, H, N.

[0074] Durch Aktivierung und Kupplung dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[(7-tert.-butylacridin-4-carboxamido)propyl]-methylamin (24) (82%) in Form eines gelben Öls. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,43 (s, 18 H, 6 × CH₃), 2,04-2,07 (m, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,38 (s, 3H, NCH₃), 2,72 (t, J = 7,4 Hz, 4H, 2 × CH₂NCH₃), 3,74 (q, J = 6,8, 5,6 Hz, 4H, 2 × CH₂NH), 7,59 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 2H, H-2), 7,81 (d, J = 2,1 Hz, 2H, H-8), 7,88 (dd, J = 9,2, 2,1 Hz, 2H, H-6), 8,05 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 2H, H-1), 8,07 (d, J = 9,3 Hz, 2H, H-5), 8,73 (s, 2H, H-9), 8,89 (dd, J = 7,2, 1,5 Hz, 2H, H-3) und 11,87 (br t, J = 5,1 Hz, 2H, 2 × (CONH)). HRMS (FAB⁺) m/z ber. für C₄₃H₅₀N₅O₂ 668,3965 (MH⁺), gef. 668,3963.

Beispiel 21

Herstellung der Verbindung 25 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0075] Durch Reduktion der bekannten (Denny et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 658) 7-Phenyl-9-oxoacridin-4-carbonsäure auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man 7-Phenylacridin-4-carbonsäure (69%). F. (Aceton) 239–241°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 7,49 (t, J = 7,3 Hz, 1H, H-4'), 7,60 (t, J = 7,3 Hz, 2H, H-3' und H-5'), 7,86 (dd, J = 8,4, 7,1 Hz, 1H, H-2), 7,96 (d, J = 7,3 Hz, 2H, H-2' und H-6'), 8,43 (br s, 2H, H-6 und H-8), 8,58 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H, H-1), 8,64 (br s, 1H, H-5), 8,74 (br d, J = 7,1 Hz, 1H, H-3), 9,56 (s, 1H, H-9), 16,93 (br s, 1H, COOH). Anal. (C₂₀H₁₃NO₂) C, H, N.

[0076] Durch Aktivierung und Kupplung dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[(7-phenylacridin-4-carboxamido)propyl]-methylamin (25) (90%). F. (CH₂Cl₂/MeOH) 162–163°C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,07–2,14 (m, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,42 (s, 3H, NCH₃), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H, 2 × CH₂NCH₃), 3,77 (q, J = 6,5, 5,6 Hz, 4H, 2 × CH₂NH), 7,40–7,52 (m, 4H, H-2 und H-4' oder H-3' und H-5'), 7,48–7,52 (m, 4H, H-3' und H-5' oder H-2 und H-4'), 7,63–7,65 (m, 4H, H-2' und H-6'), 7,82–7,84 (m, 4H, H-6 und H-8), 7,87 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 2H, H-1), 7,97 (d, J = 9,5 Hz, 2H, H-5), 8,54 (s, 2H, H-9), 8,80 (dd, J = 7,1, 1,5 Hz, 2H, H-3), 11,69 (br t, J = 5,2 Hz, 2H, 2NH); HRMS (FAB⁺) m/z ber. für C₄₇H₄₂N₅O₂ 708,3339 (MH⁺), gef. 708,3351.

Beispiel 22

Herstellung der Verbindung 26 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0077] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Atwell et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 664) 7-Methoxyacridin-4-carbonsäure erhielt man Bis-[(7-methoxyacridin-4-carboxamido)-propyl]-methylamin (26) (93%) in Form eines gelben Öls. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,02–2,06 (m, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,37 (s, 3H, NCH₃), 2,74 (t, J = 7,4 Hz, 4H, 2 × CH₂NCH₃), 3,72 (q, J = 6,7, 5,6 Hz, 4H, 2 × CH₂NH), 3,88 (s, 6H, OCH₃), 6,89 (d, J = 2,7 Hz, 2H, H-8), 7,32 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 2H, H-6), 7,54 (dd, J = 8,2, 7,2 Hz, 2H, H-2), 7,85 (d, J = 9,3 Hz, 2H, H-5), 7,94 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 2H, H-1), 8,44 (s, 2H, H-9), 8,82 (dd, J = 7,1, 1,5 Hz, 2H, H-3), 11,69 (br t, J = 5,1 Hz, 2 × CONH); HRMS (FAB⁺) m/z ber. für C₃₇H₃₈N₅O₄ 616,2924 (MH⁺), gef. 616,2927.

Beispiel 23

Herstellung der Verbindung 27 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0078] Durch Reduktion der bekannten (Atwell et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 658) 7-Fluor-9-oxoacridin-4-carbonsäure auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man 7-Fluoracridin-4-carbonsäure (95%). F. (MeOH/H₂O) 267–268°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 7,87 (dd, J = 8,4, 7,0 Hz, 1H, H-2), 8,01 (ddd, J = 9,5, 8,5, 2,3 Hz, 1H, H-6), 8,13 (dd, J = 9,3, 2,8 Hz, 1H, H-8), 8,45 (dd, J = 9,6, 5,3 Hz, 1H, H-5), 8,54 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 1H, H-1), 8,73 (dd, J = 6,9, 1,4 Hz, 1H, H-3), 9,47 (s, 1H, H-9), 16,53 (br s, 1H, COOH). Anal. (C₁₄H₈FNO₂) C, H, N, F.

[0079] Durch Aktivierung und Kupplung dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[(7-fluoracridin-4-carboxamido)-propyl]methylamin (27) (57%). F. (HCl-Salz) 173,5°C (Zers.). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,04 (quin, J = 7,07 Hz, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,73 (t, J = 7,4 Hz, 4H, 2 × CH₂NCH₃), 3,73 (q, J = 6,3 Hz, 4H, 2 × CH₂NH), 7,32 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 2H, H-8), 7,42 (ddd, J = 9,4, 8,1, 2,7 Hz, 4H, H-6), 7,63 (dd, J = 7,7, 7,2 Hz, 2H, H-2), 7,96 (dd, J = 9,1, 4,9 Hz, 2H, H-5), 7,99 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 2H, H-1), 8,56 (s, 2H, H-9), 8,89 (dd, J = 7,0, 1,5 Hz, 2H, H-3), 11,50 (t, J = 4,95 Hz, 2H, 2 × CONH).

Beispiel 24

Herstellung der Verbindung 28 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0080] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Atwell et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 664) 7-Chloracridin-4-carbonsäure erhielt man Bis-[(7-chloracridin-4-carboxamido)-propyl]-methylamin (28) (75%) in Form eines gelben Öls. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,03–2,07 (m, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,38 (s, 3H, NCH₃), 2,75 (t, J = 7,4 Hz, 4H, 2 × CH₂NCH₃), 3,73 (q, J = 6,1 Hz, 4H, 2 × CH₂NH), 7,45 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 2H, H-6), 7,63–7,67 (m, 4H, H-2 und H-8), 7,84 (d, J = 9,2 Hz, 2H, H-5), 7,99 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 2H, H-1), 8,48 (s, 2H, H-9), 8,93 (dd, J = 7,2, 1,5 Hz, 2H, H-3), 11,42 (br t, J = 5,0 Hz, 2 × CONH); HRMS (FAB⁺) m/z ber. für (MH⁺) C₃₅H₃₂³⁵Cl₂N₅O₂ 624,1933, gef. 624,1923.

Beispiel 25

Herstellung der Verbindung 29 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0081] Durch Reduktion von 7-Brom-9-oxoacridin-4-carbonsäure auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man 7-Bromacridin-4-carbonsäure (59%). F. (MeOH/H₂O) 304°C (Zers.). ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 7,87 (dd, J = 8,4, 7,2 Hz, 1H, H-2), 8,13 (dd, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H, H-6), 8,32 (d, J = 9,2 Hz, 1H, H-5), 8,56 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 1H, H-1), 8,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H, H-8), 8,74 (dd, J = 7,1, 1,4 Hz, 1H, H-3), 9,48 (s, 1H, H-9), 16,49 (s, 1H, COOH). Anal. (C₁₄H₈BrNO₂) C, H, N, Br.

[0082] Durch Aktivierung und Kupplung dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[(7-bromacridin-4-carboxamido)-propyl]methylamin (29) (25%). F. (HCl-Salz) 138–142°C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,06 (quin, J = 7,0 Hz, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,38 (s, 3H, CH₃), 2,75 (t, J = 7,4 Hz, 4H, 2 × CH₂NCH₃), 3,73 (q, J = 6,3 Hz, 4H, 2 × CH₂NH), 7,55 (dd, J = 9,1, 2,1 Hz, 2H, H-6), 7,66 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 2H, H-2), 7,76 (d, J = 9,2 Hz, 2H, H-5), 7,83 (d, J = 2,1 Hz, 2H, H-8), 7,99 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 2H, H-1), 8,46 (s, 2H, H-9), 8,94 (dd, 7,0, 1,5 Hz, 2H, H-3), 11,41 (t, J = 4,9 Hz, 2H, 2 × CONH).

Beispiel 26

Herstellung der Verbindung 3.0 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0083] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Atwell et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 664) 8-Methyl-9-oxoacridin-4-carbonsäure auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[(8-methylacridin-4-carboxamido)-propyl]methylamin (30) in Form eines gelben Öls (61%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,03–2,10 (m, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,39 (s, 3H, NCH₃), 2,66 (s, 6H, 2 × CH₃), 2,79 (t, J = 7,5 Hz, 4H, 2 × CH₂NCH₃), 3,74 (q, J = 6,2 Hz, 4H, 2 × CH₂NH), 7,09 (d, J = 6,9 Hz, 2H, H-5 oder H-7), 7,49 (dd, J = 8,8, 6,8 Hz, 2H, H-6), 7,62 (dd, J = 8,4, 7,1 Hz, 2H, H-2), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H-7 oder H-5), 8,04 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 2H, H-1), 8,74 (s, 2H, H-9), 8,91 (dd, J = 7,1, 1,5 Hz, 2H, H-3) und 11,78 (br t, J = 4,8 Hz, 2 × CONH); HRMS (FAB⁺) m/z ber. für C₃₇H₃₈N₅O₂ 584,3026 (MH⁺), gef. 584,3033. Anal. (C₃₇H₃₇N₅O₂·0,5H₂O) C, H, N.

Beispiel 27

Herstellung der Verbindung 31 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0084] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten Chloracridin-4-carbonsäure erhielt man Bis-[(8-chloracridin-4-carboxamido)-propyl]methylamin (31) in Form eines gelben Öls (88%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,04–2,10 (m, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,40 (s, 3H, NCH₃), 2,84 (t, J = 7,4 Hz, 4H, 2 × CHNCH₃), 3,74 (q, J = 6,1 Hz, 4H, 2CH₂NH), 7,10 (dd, J = 7,3, 0,8 Hz, 2H, H-5 oder H-7), 7,33 (dd, J = 8,8, 7,3 Hz, 2H, H-2 oder H-6), 7,65 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 2H, H-6 oder H-2), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H-7 oder H-5), 8,06 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 2H, H-1), 8,86 (s, 2H, H-9), 8,90 (dd, J = 7,2, 1,5 Hz, 2H, H-3) und 11,36 (br t, J = 5,0 Hz, 2H, 2 × CONH); HRMS (FAB⁺) m/z ber. für C₃₅H₃₂³⁵Cl₂N₅O₂ 624,1933 (MH⁺), gef. 624,1939. Anal. (C₃₅H₃₁Cl₂N₅O₂) C, H, N.

Beispiel 28

Herstellung der Verbindung 37 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0085] Durch Aktivierung und Kupplung von Acridin-2-carbonsäure erhielt man Bis-[(acridin-2-carboxamido)-propyl]methylamin (37) (60%). F. (CH₂Cl₂/Petrolether) 199–200°C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,85–1,91 (m, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,36 (s, 3H, NCH₃), 2,59 (t, J = 6,2 Hz, 4H, 2 × CH₂NCH₃), 3,65 (dd, J = 6,3, 5,9 Hz, 4H, 2 × CH₂NH), 7,41 (ddd, J = 8,4, 6,6, 1,0 Hz, 2H, H-6 oder H-7), 7,64 (br t, J = 5,3 Hz, 2H, 2 × NH), 7,70 (ddd, J = 8,9, 6,6, 1,4 Hz, 2H, H-7 oder H-6), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 2H, H-5 oder H-8), 8,06 (dd, J = 9,1, 1,9 Hz, 2H, H-3), 8,13 (dd, J = 8,9, 0,8 Hz, 2H, H-8 oder H-5), 8,20 (d, J = 9,1 Hz, 2H, H-4), 8,36 (d, J = 1,9 Hz, 2H, H-1) und 8,52 (s, 2H, H-9); HRMS (FAB⁺) m/z ber. für C₃₅H₃₄N₅O₂ 556,2713 (MH⁺), gef. 556,2694. Anal. (C₃₅H₃₃N₅O₂) C, H, N.

Beispiel 29

Herstellung der Verbindung 33 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 2

[0086] Eine Lösung von Methyl-2-[N-(2-carboxyphenyl)-amino]-benzoat [Rewcastle und Denny, Synth.

Comm., Bd. 17 (1987), S. 309) (10 g, 36,9 mmol) in trockenem THF (200 ml) wurde mit CDI (8,97 g, 55,4 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und sodann langsam zu einer Suspension von NaBH_4 (7,00 g) in H_2O (200 ml) ohne Isolierung des Imidazolid-Zwischenprodukts gegeben. Nach dünnsschichtchromatographischer Feststellung, dass die Umsetzung beendet war (etwa 30 Minuten) wurde das Gemisch mit konzentrierter Salzsäure abgeschreckt und mit CH_2Cl_2 (200 ml) und NaHCO_3 (200 ml) ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels und Filtration des Rückstands durch einen Pfropfen aus Kieselgel von Flash-Qualität in Petrolether/EtOAc (4:1) erhielt man Methyl-2-[N-(2-hydroxymethyl)-phenylamino]-benzoat (7,85 g, 83%). F. (CH_2Cl_2 /Petrolether) 69,0–71,0°C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,93 (br s, 1H, OH), 3,91 (s, 3H, COOCH_3), 4,72 (s, 2H, CH_2OH), 6,74 (ddd, $J = 8,0, 7,0, 1,1$ Hz, 1H, H-5), 7,08–7,44 (m, 6H, H-3,3,4,4',5,6'), 7,97 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H, H-6), 9,59 (br s, 1H, NH). Anal. ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_3$) C, H, N.

[0087] Eine gerührte Lösung des vorstehenden Alkohols (7,74 g, 30 mmol) in Aceton (200 ml) wurde mit einer Suspension von MnO_2 (10 g) 3 Tage bei Raumtemperatur behandelt, nachdem das gesamte Ausgangsmaterial verbraucht war (Dünnsschichtchromatographie). Das MnO_2 wurde abfiltriert (Celite) und das Aceton wurde unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt Methyl-2-[N-(2-formyl)-phenylamino]-benzoat in Form eines hellgelben Feststoffes (7,70 g, 100%). Eine aus EtOAc/Petrolether kristallisierte Probe wies einen F. von 110,0–112,0°C auf. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,95 (s, 3H, COOCH_3), 6,95–7,03 (m, 2H, H-4',5), 7,41–7,45 (m, 2H, H-5',6), 7,50 (br d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H-3 oder H-6'), 7,61 (br d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H-6 oder H-3), 7,65 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H, H-3'), 8,01 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H, H-6), 10,00 (s, 1H, CHO), 11,26 (br s, 1H, NH). Anal. ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3$) C, H, N.

[0088] Der vorstehende Aldehyd (210 mg, 0,8 mmol) wurde in einen Zweihalskolben gegeben, der sodann mit N_2 gespült wurde. Trifluoressigsäure (10 ml) wurde zugegeben und die Lösung wurde 15 Stunden unter N_2 bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Trifluoressigsäure unter vermindertem Druck entfernt. Der Kolben, der das erhaltene rohe Methyl-acridin-4-carboxylat enthielt, wurde mit Stickstoff gespült.[#] Eine entgaste 2 M Lösung von NaOH in wässrigem EtOH (1:1) (35 ml) wurde sodann zugegeben. Das Gemisch wurde 3 Stunden bei 50°C unter N_2 gerührt, bis eine klare Lösung erhalten wurde. Sodann wurde mit Eisessig neutralisiert und mit EtOAc (3 × 50 ml) extrahiert. Durch Eindampfen der organischen Phase und Chromatographie des Rückstands an Kieselgel unter Elution mit EtOAc/Petrolether (1:4) erhielt man Acridin-4-carbonsäure (160 mg, 87%). F. (Me_2CO) 196–197°C (Atwell et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 664: F. 202–204°C).

[0089] [#]Durch Verdünnung des Rückstands an dieser Stelle mit CH_2Cl_2 und sorgfältige Neutralisation der Lösung mit Et_3N unter anschließender Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Filtration des Rückstands durch eine kurze Flash-Kieselgelsäule in EtOAc/Petrolether (1:3) erhielt man reines Methyl-acridin-4-carboxylat in Form eines orangefarbenen Öls. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,12 (s, 3H, COOCH_3), 7,53–7,58 (m, 2H, H-2 und H-6 oder H-7), 7,79 (ddd, $J = 8,8, 6,6, 1,4$ Hz, 1H, H-7 oder H-6), 8,00 (dd, $J = 8,0, 1,0$ Hz, 1H, H-1), 8,12–8,14 (m, 2H, H-5,8), 8,30 (dd, $J = 8,7, 0,9$ Hz, 1H, H-3), 8,80 (s, 1H, H-9).

[0090] Eine Suspension von Acridin-4-carbonsäure (4,00 g, 17,9 mmol) in DMF (25 ml) wurde mit CDI (3,49 g, 21,5 mmol) behandelt und 2 Stunden bei 30°C gerührt. Nach Abkühlen wurde das Gemisch mit CH_2Cl_2 (25 ml) und anschließend mit Petrolether (75 ml) verdünnt, um die Fällung des Produkts zu vervollständigen. Das Produkt wurde gewonnen, mit Petrolether/ CH_2Cl_2 (4:1) gewaschen und getrocknet. Man erhielt das feuchtigkeitsempfindliche Imidazolid (3,81 g, 78%). Diese Verbindung wurde auf die vorstehend beschriebene Weise mit N,N-Bis-(3-aminopropyl)methylamin umgesetzt. Das Produkt wurde durch Chromatographie an Aluminiumoxid-90 unter Elution mit CH_2Cl_2 /MeOH (20:1) gereinigt. Man erhielt Bis-[(acridin-4-carboxamido)-propyl]-methylamin (33) (83%) in Form eines Schaums. $^1\text{H-NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 9,06 (s, 2H, H-9), 8,65 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H, H-3), 8,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, ArH), 8,00 (t, $J = 9,5$ Hz, 4H, ArH), 7,8–7,6 (m, 4H, ArH), 7,45 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, ArH), 3,58 (q, $J = 6,2$ Hz, 4H, $2 \times \text{NHCH}_2$), 2,65 (t, $J = 7,0$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NCH}_3$), 2,29 (s, 3H, CH_3), 1,91 (quint. $J = 6,9$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). Durch Kristallisation aus MeOH/EtOAc/HCl erhielt man das Trihydrochloridsalz. F. 168–170°C. Anal. ($\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 3\text{HCl}$) C, H, N, Cl.

Beispiel 30

Herstellung der Verbindung 34 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 2

[0091] Durch Umsetzung von Acridin-4-carbonsäureimidazolid mit N,N-Bis-(2-aminoethyl)-armin auf die vorstehend angegebene Weise unter anschließender Kristallisation des Rohprodukts aus MeOH/ H_2O erhielt man Bis-[2-(acridin-4-carboxamido)-ethyl]-amin (34) (84%). $^1\text{H-NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 11,57 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H, $2 \times \text{CONH}$), 8,80 (s, 2H, H-9), 8,46 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H, H-3), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, ArH), 7,92 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H,

ArH), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 2H, ArH), 7,55 (t, J = 7,7 Hz, 2H, ArH), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 2H, ArH), 7,27 (t, J = 7,4 Hz, 2H, ArH), 3,73 (q, J = 5,5 Hz, 4H, 2 × NHCH₂), 3,11 (t, J = 5,6 Hz, 4H, CH₂NHCH₂). Das Trihydrochloridsalz kristallisierte aus MeOH/EtOAc/HCl. F. 182–184°C. Anal. (C₃₂H₂₇N₅O₂·3HCl) C, H, N, Cl.

Beispiel 31

Herstellung der Verbindung 35 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 2

[0092] Durch eine ähnliche Umsetzung von Acridin-4-carbonsäureimidazolid mit N,N-Bis-(3-aminopropyl)-amin auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man nach Reinigung des Produkts durch Chromatographie an Aluminiumoxid-90 unter Elution mit CH₂Cl₂/MeOH (20:1) Bis-[3-(acridin-4-carboxamido)-propyl]-amin (35) (80%) in Form eines Öls. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 11,40 (t, J = 5,4 Hz, 2H, 2 × CONH), 9,19 (s, 2H, H-9), 8,71 (d, J = 7,1 Hz, 2H, H-3), 8,32 (d, J = 8,5 Hz, 2H, ArH), 8,18-8,00 (m, 4H, ArH), 7,83-7,62 (m, 4H, ArH), 7,51 (t, J = 7,5 Hz, 2H, ArH), 3,64 (q, J = 6,0 Hz, 4H, 2 × CONHCH₂), 2,86 (t, J = 6,7 Hz, 4H, CH₂NHCH₂), 1,92 (quint, J = 6,5 Hz, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂). Durch Kristallisation aus MeOH/EtOAc/HCl erhielt man das Trihydrochloridsalz. F. 171–173°C. Anal. (C₃₄H₃₁N₅O₂·2HCl·2H₂O) C, H, N, Cl.

Beispiel 32

Herstellung der Verbindung 36 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 2

[0093] Durch eine ähnliche Umsetzung von Acridin-4-carbonsäureimidazolid mit 1,4-Bis-(3-aminopropyl)-piperazin auf die vorstehend angegebene Weise und Kristallisation des Rohprodukts aus CH₂Cl₂/EtOAc/iPr₂O erhielt man N¹,N⁴-Bis-[(acridin-4-carboxamido)-propyl]-piperazin (36) (91%). ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 11,39 (t, J = 5,2 Hz, 2H, 2 × CONH), 9,33 (s, 2H, H-9), 8,73 (d, J = 7,0 Hz, 2H, H-3), 8,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H, ArH), 8,32-8,20 (m, 4H, ArH), 7,97 (t, J = 7,8 Hz, 2H, ArH), 7,82-7,63 (m, 4H, ArH), 3,57 (q, J = 6,0 Hz, 4H, 2 × NHCH₂), 2,6-2,3 t (m, 12H, H-Piperazin, 2 × CH₂CH₂CH₂N), 1,85 (quint, J = 6,7 Hz, 4H, CH₂CH₂CH₂). Durch Kristallisation aus MeOH/EtOAc/HCl erhielt man das Tetrahydrochloridsalz. F. 248–253°C. Anal. (C₃₈H₃₈N₆O₂·4HCl) C, H, N, Cl.

Beispiel 33

Herstellung der Verbindung 18 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 2

[0094] Durch Umsetzung von Methyl-2-iodbenzoat und 4-Bromanthranilsäure nach dem Verfahren von Rewcastle und Denny, Synth. Comm., Bd. 17 (1987), S. 309, erhielt man 4-Brom-2-[(2-methoxycarbonylphenyl)-amino]benzoesäure (70%). F. (MeOH/H₂O) 218–219,5°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 3,85 (s, 3H, COOCH₃), 7,08-7,12 (m, 2H, 2 × ArH), 7,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H, H-3), 7,57 (d, J = 3,8 Hz, 3H, 2 × ArH), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH), 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H, ArH), 10,80 (s, 1H, NH), 13,33 (br s, 1H, COOH). Anal. (C₁₅H₁₂BrNO₄) C, H, N.

[0095] Durch Umsetzung des Imidazolids und durch Reduktion dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man rohes Methyl-2-[N-(5-brom-2'-hydroxymethyl)-phenylamino]-benzoat (81%). ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 3,91 (s, 3H, COOCH₃), 4,68 (d, J = 4,8 Hz, 2H, CH₂), 6,79-6,84 (m, 1H, ArH), 7,17-7,21 (m, 2H, 2 × ArH), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H, ArH), 7,40-7,43 (m, 2H, ArH), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H-6'), 9,66 (s, 1H, NH). Durch Oxidation dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Methyl-2-[N-(5'-brom-2'-formyl)-phenylamino]-benzoat (67% über 2 Stufen). F. (MeOH/H₂O) 122–123°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 3,95 (s, 3H, CO₂CH₃), 7,05-7,11 (m, 2H, ArH), 7,41-7,52 (m, 2H, 2 × ArH), 7,58-7,62 (m, 2H, 2 × ArH), 8,03 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H, ArH), 9,93 (s, 1H, CH), 11,33 (br s, 1H, NH). Anal. (C₁₅H₁₂BrNO₃) C, H, N.

[0096] Durch Cyclisierung dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man rohes Methyl-6-bromacridin-4-carboxylat, das sofort auf die vorstehend angegebene Weise zu 6-Bromacridin-4-carbonsäure hydrolysiert wurde (100% über 2 Stufen). F. (MeOH/H₂O) 283–285°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 7,87 (dd, J = 8,3, 7,15 Hz, 1H, H-2), 7,99 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H, H-7), 8,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H, H-8), 8,56 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H, H-1), 8,70 (s, 1H, H-5), 8,73 (dd, J = 7,06, 1,4 Hz, H-4), 9,57 (s, 1H, H-9), 16,44 (br s, 1H, COOH). Anal. (C₁₄H₈BrNO₂) C, H, N.

[0097] Durch Aktivierung und Kupplung dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[(6-bromacridin-4-carboxamido)-propyl]methylamin (18) (91%). F. (HCl-Salz) 218–221°C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,07 (quin, J = 7,0 Hz, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,41 (s, 3H, CH₃), 2,76 (t, J = 7,4 Hz, 4H, 2 × CH₂NCH₃), 3,75 (q, J = 6,4 Hz, 4H, 2 × CH₂NH), 7,42 (dd, J = 8,95, 1,8 Hz, 2H, ArH), 7,65 (m, 4H, ArH), 8,03 (dd, J = 8,4, 1,5

Hz, 2H, ArH), 8,25 (d, J = 0,9 Hz, H-5), 8,67 (s, 2H, H-9), 8,95 (dd, J = 7,15, 1,5 Hz, 2H, ArH), 11,45 (t, J = 5,0 Hz, 2H, CONH).

Beispiel 34

Herstellung der Verbindung 14 von Tabelle 1 nach dem Verfahren von Schema 2

[0098] Durch eine ähnliche Umsetzung von 2-Amino-3-trifluormethylbenzoesäure und Methyl-2-iodbenzoat nach dem Verfahren von Rewcastle und Denny, Synth. Comm., Bd. 17 (1987), S. 309, erhielt man 3-Trifluormethyl-2-[(2-methoxycarbonyl)-phenylamino]-benzoesäure (51%). F. (MeOH/H₂O) 113–115°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 3,89 (s, 3H, CO₂CH₃), 6,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H, ArH), 6,78 (t, J = 7,5 Hz, 1H, ArH), 7,30 (ddd, J = 7,8, 7,8, 1,6 Hz, 1H, ArH), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H, ArH), 7,88 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H, ArH), 8,03 (d, J = 7,4 Hz, 1H, ArH), 8,07 (d, J = 8,07 Hz, 1H, ArH), 9,49 (s, 1H, NH), 13,15 (br s, 1H, COOH). Anal. (C₁₆H₁₂F₃NO₂) C, H, N, F.

[0099] Durch Bildung des entsprechenden Imidazolid und sofortige Reduktion dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man rohes Methyl-2-[N-(2-hydroxymethyl-6-trifluormethyl)-phenylamino]-benzoat (100%) in Form eines Öls. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 3,94 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,50 (d, J = 14,0 Hz, 1H, CH), 4,72 (d, J = 14,0 Hz, 1H, CH), 6,18 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H, ArH), 6,72 (ddd, J = 7,7, 7,5, 1,0 Hz, 1H, ArH), 7,23 (ddd, J = 8,5, 7,1, 1,5 Hz, 1H, ArH), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H, ArH), 7,70 (d, J = 7,1 Hz, 1H, ArH), 7,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H, ArH), 7,98 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H, ArH), 9,25 (s, 1H, NH).

[0100] Eine Lösung des vorstehenden rohen Esters wurde auf die vorstehend angegebene Weise oxidiert. Man erhielt Methyl-2-[N-(6-trifluormethyl-2-formyl)-phenylamino]-benzoat (100%). F. (MeOH/H₂O) 122–123°C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3,96 (s, 3H, CO₂CH₃), 6,49 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H, ArH), 6,79 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H, ArH), 7,25 (ddd, J = 8,3, 6,5, 1,6 Hz, 1H, ArH), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H, ArH), 7,9–8,01 (m, 2H, 2 × ArH), 8,14 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H, ArH), 9,71 (br s, 1H, CHO), 10,09 (s, 1H, NH). Anal. (C₁₆H₁₂F₃NO₃) C, H, N.

[0101] Durch Cyclisierung dieser Verbindung unter anschließender Hydrolyse auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man 5-Trifluormethylacridin-4-carbonsäure (76%). F. (MeOH/H₂O) 287–288,5°C. ¹H-NMR δ 7,89–7,98 (m, 2H, 2 × ArH), 8,55 (d, J = 7,0 Hz, 1H, ArH), 8,65 (td, J = 8,7, 1,3 Hz, 2H, 2 × ArH), 8,86 (dd, J = 6,9, 1,4 Hz, 1H, ArH), 9,74 (s, 1H, H-9), 16,13 (br s, 1H, COOH). Anal. (C₁₈H₈F₃NO₄) C, H, N.

[0102] Durch Aktivierung und Kupplung dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[(5-trifluormethylacridin-4-carboxamido)-propyl]-methylamin (14) (52%). F. (EtOAc/MeOH) 231–233°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 1,81 (quin, J = 7,1 Hz, 4H, CH₂CH₂CH₂), 2,42 (s, 3H, NCH₃), 2,44 (t, J = 7,1 Hz, 4H, CH₂NH₃), 3,51 (q, J = 6,8 Hz, 4H, NHCH₂CH₂), 7,73 (q, J = 7,4 Hz, 4H, 4 × ArH), 8,24–8,29 (m, 4H, 4 × ArH), 8,42 (d, J = 8,1 Hz, 2H, ArH), 8,78 (dd, J = 7,1, 1,5 Hz, 2H, ArH), 9,30 (s, 2H, H-9), 10,97 (t, J = 5,8 Hz, 2H, CONH). Anal. (C₃₇H₃₁F₆N₅O₂·3HCl·2H₂O) C, H, N.

Beispiel 35

Herstellung der Verbindung 19 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 2

[0103] Durch Umsetzung von 4-Trifluormethylantranilsäure und Methyl-2-iodbenzoat gemäß dem Verfahren von Rewcastle und Denny, Synth. Comm., Bd. 17 (1987), S. 309, erhielt man 4-Trifluormethyl-2-(2-methoxycarbonylphenylamino)-benzoesäure (43%). F. (MeOH/H₂O) 206–207°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 3,87 (s, 3H, CO₂CH₃), 7,12 (ddd, J = 8,0, 6,1, 2,1 Hz, 1H, H-5'), 7,23 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H, ArH), 7,55–7,62 (m, 3H, 3 × ArH), 7,95 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H, ArH), 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H, ArH). Durch Bildung des entsprechenden Imidazolid und sofortige Reduktion dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Methyl-2-[N-(5'-trifluormethyl-2'-hydroxymethyl)-phenylamino]-benzoat (86%). F. (Hexan) 86–87°C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,00 (t, J = 5,6 Hz, 1H, OH), 3,92 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,78 (d, J = 5,3 Hz, 2H, CH₂), 6,84 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H, ArH), 7,15 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H, ArH), 7,31–7,39 (m, 2H, 2 × ArH), 7,52 (d, J = 7,7 Hz, 1H, ArH), 7,70 (s, 1H, H-6'), 8,76 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H, ArH), 9,72 (s, 1H, NH).

[0104] Durch Oxidation dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Methyl-2-[N-(5'-trifluormethyl-2'-formyl)-phenylamino]benzoat (85%). F. (MeOH/H₂O) 79,5–80,5°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 3,86 (s, 3H, CO₂CH₃), 7,20 (ddd, J = 8,0, 6,2, 2,0 Hz, 1H, ArH), 7,34 (dd, J = 7,5, 0,8 Hz, 1H, ArH), 7,60–7,66 (m, 3H, 3 × ArH), 7,98 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H, ArH), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H, ArH), 10,09 (s, 1H, NH), 11,16 (s, 1H, CHO).

[0105] Durch Cyclisierung dieser Verbindung unter anschließender sofortiger Hydrolyse des rohen Methyl-o-trifluormethylacridin-4-carboxylats erhielt man 6-Trifluormethylacridin-4-carbonsäure (81%). F. (MeOH/H₂O) 244–246°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 7,93 (t, J = 7,9 Hz, 1H, H-3), 7,98 (dd, J = 8,9, 1,5 Hz, 1H, ArH), 8,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH), 8,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H, ArH), 8,79 (dd, J = 7,0, 1,1 Hz, 1H, ArH), 8,86 (s, 1H, H-5), 9,66 (s, 1H, H-9).

[0106] Durch Aktivierung und Kupplung dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[(6-trifluormethylacridin-4-carboxamido)-propyl]-methylamin (19) (60%). F. (Hexan) 169–171°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 1,89 (quin, J = 6,6 Hz, 4H, CH₂CH₂CH₂), 2,28 (s, 3H, NCH₃), 2,66 (t, J = 6,8 Hz, 4H, CH₂CH₃), 3,56 (q, J = 6,1 Hz, 4H, NHCH₂CH₂), 7,60 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 2H, H-7), 7,68 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 2H, H-2), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H-8), 8,23 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 2H, ArH), 8,38 (s, 2H, H-5), 8,55 (dd, J = 7,2, 1,5 Hz, 2H, ArH), 9,13 (s, 2H, H-9), 10,78 (t, J = 5,5 Hz, 2H, CONH). Anal. (C₃₇H₃₁F₆N₅O₂·0,5H₂O) C, H, N.

Beispiel 36

Herstellung der Verbindung 32 von Tabelle 2 nach dem Verfahren von Schema 2

[0107] Durch Umsetzung von 2-Amino-3,5-dimethylbenzoesäure und Methyljodbenzoat gemäß Rewcastle und Denny, Synth. Comm., Bd. 17 (1987), S. 309, und Reinigung des Produkts an Kieselgel unter Elution mit EtOAc/Petrolether (1:4) erhielt man 3,5-Dimethyl-2-[(2-methoxycarbonyl)phenylaminobenzoessäure (73%). F. (EtOAc/Petrolether) 210–211,5°C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,07 (s, 3H, CH₃), 2,40 (s, 3H, CH₃), 3,97 (s, 3H, COOCH₃), 6,40 (dd, J = 8,3, 0,9 Hz, 1H, H-6'), 6,90–6,94 (m, 1H, H-4'), 7,28–7,32 (m, 2H, H-5' und H-4 oder H-6), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H-6 oder H-4), 8,03 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H, H-3'), 9,45 (br s, 1H, NH).

[0108] Durch Reduktion dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man über das Imidazolid Methyl-2-[N-(4,6-dimethyl-2-hydroxymethyl)-phenylamino]-benzoat (86%). F. (EtOAc/Petrolether) 105–106°C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,83 (br s, 1H, OH), 2,13 (s, 3H, CH₃), 2,36 (s, 3H, CH₃), 3,92 (s, 3H, COOCH₃), 4,51 (d, J = 12,8 Hz, 1H, CH₂OH), 4,63 (d, J = 12,8 Hz, 1H, CH₂OH), 6,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H, H-3), 6,65 (br t, J = 7,6 Hz, 1H, H-5), 7,07 (br s, 1H, H-3' oder H-5'), 7,16 (br s, 1H, H-5' oder H-3'), 7,16–7,22 (m, 1H, H-4), 7,95 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H, H-6), 9,01 (br s, 1H, NH).

[0109] Durch Oxidation dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Methyl-2-[N-(4,6-dimethyl-2-formyl)-phenylamino]benzoat (95%). F. (EtOAc/Petrolether) 103–104°C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,19 (s, 3H, CH₃), 2,40 (s, 3H, CH₃), 3,95 (s, 3H, COOCH₃), 6,31 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H, H-3), 6,69–6,73 (m, 1H, H-5), 7,20–7,24 (m, 1H, H-4), 7,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H, H-3' oder H-5'), 7,60 (d, J = 1,7 Hz, 1H, H-5' oder H-3'), 7,97 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H, H-6), 9,42 (br s, 1H, NH), 10,14 (s, 1H, CHO).

[0110] Durch Cyclisierung dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man rohes Methyl-5,7-dimethylacridin-4-carboxylat (99%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,53 (s, 3H, CH₃), 2,88 (s, 3H, CH₃), 4,12 (s, 3H, COOCH₃), 7,49 (br s, 1H, H-6 oder H-8), 7,52 (dd, J = 8,5, 7,0 Hz, 1H, H-2), 7,57 (br s, 1H, H-8 oder H-6), 8,03 (dd, J = 6,8, 1,4 Hz, 1H, H-1 oder H-3), 8,05 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H, H-3 oder H-1), 8,61 (s, 1H, H-9). Durch Hydrolyse dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man 5,7-Dimethylacridin-4-carbonsäure (73%). F. (MeOH/TEA/AcOH) 312–315°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO/NaOD] δ 2,49 [s, teilweise verdeckt durch DMSO, 3H, CH₃], 7,39–7,45 (m, 2H, H-1 und H-2), 7,49 (br s, 1H, H-6 oder H-8), 7,67 (br s, 1H, H-8 oder H-6), 7,85 (dd, J = 7,7, 2,1 Hz, 1H, H-3) und 8,76 (s, 1H, H-9). Anal. (C₁₆H₁₃NO₂) C, H, N.

[0111] Durch Aktivierung und Kupplung dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[(5,7-dimethylacridin-4-carboxamido)propyl]-methylamin (32) in Form eines orangefarbenen Öls (56%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,94–2,05 (m, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,31 (s, 3H, NCH₃), 2,45 (s, 6H, 2 × CH₃), 2,58 (t, J = 7,4 Hz, 4H, 2 × CH₂NCH₃), 2,70 (s, 6H, 2 × CH₃), 3,68 (dd, J = 7,2, 5,7 Hz, 4H, 2 × CHNH), 7,32 (br s, 2H, H-6 oder H-8), 7,41 (br s, 2H, H-8 oder H-6), 7,57 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 2H, H-2), 7,96 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 2H, H-1), 8,49 (s, 2H, H-9), 8,89 (dd, J = 7,2, 1,5 Hz, 2H, H-3) und 11,75 (br t, J = 5,3 Hz, 2H, 2 × CONH); HRMS (FAB⁺) m/z ber. für C₃₉H₄₂N₅O₂ 612,3339 (MH⁺), gef. 612,3330. Anal. (C₃₉H₄₁N₅O₂·0,5H₂O) C, H, N.

Beispiel 37

Herstellung der Verbindung 20 von Tabelle I

[0112] Das Bis-(6-fluor)-trihydrochlorid (16) (0,52 g, 0,7 mmol) wurde mit 40%igem wässrige Dimethylamin (10 ml) in MeOH (10 ml) in einer Bombe 1 Woche auf 100°C erwärmt. Lösungsmittel und überschüssiges Re-

agenz wurden unter vermindertem Druck abgedampft. Nach Zugabe von Ammoniak wurde das Gemisch mit CH_2Cl_2 extrahiert. Durch Eindampfen und Chromatographie des Rückstands an Aluminiumoxid unter Elution mit einem Gradienten von MeOH in CH_2Cl_2 erhielt man Bis-[(6-(dimethylamino)-acridin-4-carboxamido)propyl]-methylamin (20) (84%). F. (HCl-Salz aus MeOH/EtOAc) 100°C (Zers.). $^1\text{H-NMR}$ (freie Base in CDCl_3) δ 2,03 (quin, $J = 7,0$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,37 (s, 3H, NCH_3), 2,82 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NCH}_3$), 2,85 (s, 12H, $2 \times \text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,73 (q, $J = 6,1$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NH}$), 6,54 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H, H-5), 6,67 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 2H, H-7), 7,31 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H, H-8), 7,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H-2), 7,86 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 2H, H-1), 8,21 (s, 2H, H-9), 8,81 (dd, $J = 7,2, 1,6$ Hz, 2H, H-3), 12,15 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H, $2 \times \text{CONH}$).

Beispiel 38

Herstellung der Verbindung 38 von Tabelle I

[0113] Eine Suspension von Phenazin-1-carbonsäure (Rewcastle und Denny, Synth. Comm., Bd. 17 (1987), S. 1171) (1,30 g, 5,8 mmol) in DMF (8 ml) wurde mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (1,13 g, 7,0 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde 30 Minuten bei 45°C gerührt. Nach Abkühlen wurde das Gemisch mit CH_2Cl_2 /Petrolether (1:1) verdünnt, um die Fällung des rohen Imidazolid zu vervollständigen. Das Produkt wurde gewonnen, mit Petrolether gewaschen und getrocknet. Das rohe Imidazolid (1,33 g, 4,85 mmol) wurde zu einer eiskalten Lösung von N,N-Bis-(3-aminopropyl)methylamin (0,35 g, 2,41 mmol) in THF (15 ml) gegeben. Das Gemisch wurde 4 Stunden bei 20°C gerührt. Flüchtige Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit CH_2Cl_2 und wässrigem Na_2CO_3 ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an Aluminiumoxid-90 chromatographiert. Durch Elution mit CH_2Cl_2 /MeOH (20:1) und anschließende Kristallisation aus EtOAc/ $i\text{Pr}_2\text{O}$ erhielt man Bis-[(phenazin-1-carboxamido)-propyl]-methylamin (38). (1,02 g, 63% bezogen auf die Säure). F. 153–154°C. $^1\text{H-NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 1,87 (quin, $J = 6,5$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,27 (s, 3H, CH_3), 2,62 (t, $J = 6,7$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3,53 (q, $J = 5,7$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NH}$), 7,5–7,8 (m, 4H, ArH), 7,8–8,1 (m, 6H, ArH), 8,16 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, ArH), 8,47 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H, ArH), 10,14 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H, $2 \times \text{NH}$). Durch Behandlung mit MeOH/EtOAc/HCl (1 Äquivalent) erhielt man das Monohydrochloridsalz. F. (MeOH/EtOAc) 233–235°C. Anal. ($\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$, 0,5 H_2O) C, H, N, Cl.

Beispiel 39

Herstellung der Verbindung 39 von Tabelle I

[0114] Durch Aktivierung und Kupplung von Phenazin-2-carbonsäure auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[(phenazin-2-carboxamido)propyl]-methylamin (39) in Form eines gelben Feststoffes (88%). F. 196–197,5°C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,90–1,96 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,34 (s, 3H, NCH_3), 2,64 (t, $J = 6,2$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3,71 (q, $J = 6,0$ Hz, 2H, $2 \times \text{CH}_2\text{NH}$), 7,66 (ddd, $J = 8,6, 6,6, 1,5$ Hz, 2H, H-7 oder H-8), 7,72 (ddd, $J = 8,7, 6,6, 1,5$ Hz, 2H, H-8 oder H-7), 7,99 (dd, $J = 8,7, 1,3$ Hz, 2H, H-6 oder H-9), 8,12 (dd, $J = 8,4, 1,3$ Hz, 2H, H-9 oder H-6), 8,16, (m, 4H, H-4 und NH), 8,21 (dd, $J = 9,1, 1,9$ Hz, 2H, H-3) und 8,44 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H, H-1). Anal. ($\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2$) C, H, N. HRMS (FAB⁺) M/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$ 558,2617 (MH^+), gef. 558,2599.

Beispiel 40

Herstellung der Verbindung 40 von Tabelle I

[0115] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Rewcastle et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 843) 6-Methylphenazin-1-carbonsäure auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[(6-methylphenazin-1-carboxamido)-propyl]-methylamin (40) (47%). F. (HCl-Salz) 228–230°C (MeOH/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,06 (quin, $J = 6,9$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,39 (s, 3H, NCH_3), 2,79 (s, 6H, $2 \times \text{ArCH}_3$), 2,81 (t, $J = 7,0$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3,75 (q, $J = 6,1$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NH}$), 7,42 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-8), 7,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, $2 \times \text{ArH}$), 7,87 (dd, $J = 8,5, 7,1$ Hz, 4H, H-3, $2 \times \text{ArH}$), 8,27 (dd, $J = 8,7, 1,5$ Hz, 2H, H-4), 8,88 (dd, $J = 7,0, 1,5$ Hz, 2H, H-2), 10,93 (br s, 2H, $2 \times \text{CONH}$).

Beispiel 41

Herstellung der Verbindung 41 von Tabelle I

[0116] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Rewcastle et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 843) 6-Chlorphenazin-1-carbonsäure auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[(6-chlorphena-

zin-1-carboxamido)-propyl]-methylamin (41) (56%). F. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 198–200°C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,01–2,06 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,37 (s, 3H, NCH_3), 2,73 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3,72 (q, $J = 6,2$ Hz, 2H, $2 \times \text{CH}_2\text{NH}$), 7,62 (dd, $J = 8,7, 7,2$ Hz, 2H, H-8), 7,74 (dd, $J = 7,2, 1,2$ Hz, 2H, H-7 oder H-9), 7,91 (dd, $J = 8,8, 1,2$ Hz, 2H, H-9 oder H-7), 7,93 (dd, $J = 8,7, 7,1$ Hz, 2H, H-3), 8,39 (dd, $J = 8,7, 1,6$ Hz, 2H, H-4), 8,88 (dd, $J = 7,1, 1,6$ Hz, 2H, H-2), 10,59 (br t, $J = 5,1$ Hz, 2H, $2 \times \text{CONH}$); HRMS (FAB^+) m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_4$ 626,1838 (MH^+), gef. 618,1840. Anal. ($\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_2$) C, H, N, Cl).

Beispiel 42

Herstellung der Verbindung 42 von Tabelle I

[0117] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Rewcastle et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 843) 7-Methylphenazin-1-carbonsäure auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[(7-methylphenazin-1-carboxamido)-propyl]-methylamin (42) (63%). F. (HCl-Salz) 213–215°C (MeOH/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,06 (quin, $J = 6,9$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,38 (s, 3H, NCH_3), 2,44 (s, 6H, $2 \times \text{ArCH}_3$), 2,79 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3,75 (q, $J = 6,2$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NH}$), 7,40 (dd, $J = 8,9, 1,6$ Hz, 2H, H-8), 7,62 (br s, 2H, H-6), 7,77 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H-9), 7,86 (dd, $J = 8,5, 7,1$ Hz, 2H, H-3), 8,22 (dd, $J = 8,6, 1,5$ Hz, 2H, H-4), 8,86 (dd, $J = 7,2, 1,5$ Hz, 2H, H-2), 10,85 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H, $2 \times \text{CONH}$). Anal. ($\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$) C, H, N, Cl.

Beispiel 43

Herstellung der Verbindung 43 von Tabelle I

[0118] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Rewcastle et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 843) 7-Methoxyphenazin-1-carbonsäure auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[(7-methoxyphenazin-1-carboxamido)-propyl]-methylamin (43) (60%). F. (HCl-Salz) 225–229°C (MeOH/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,03 (quin, $J = 6,9$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,37 (s, 3H, NCH_3), 2,74 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3,73 (q, $J = 6,3$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NH}$), 3,93 (s, 6H, $2 \times \text{ArOCH}_3$), 7,10 (d, $J = 2,7$ Hz, 2H, H-6), 7,28 (dd, $J = 9,1, 3,1$ Hz, 2H, $2 \times \text{ArH}$), 7,78 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H, H-9), 7,83 (dd, $J = 8,7, 1,5$ Hz, 2H, H-8), 8,17 (dd, $J = 8,6, 1,5$ Hz, 2H, $2 \times \text{ArH}$), 8,81 (J = 7,2, 1,5 Hz, 2H, H-2), 10,77 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H, $2 \times \text{CONH}$). Anal. ($\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Beispiel 44

Herstellung der Verbindung 44 von Tabelle I

[0119] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Rewcastle et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 843) 7-Chlorphenazin-1-carbonsäure auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[(7-chlorphenazin-1-carboxamido)-propyl]-methylamin (44) (71%). F. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 173–175°C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,99–2,06 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,37 (s, 3H, NCH_3), 2,73 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H, CH_2NCH_3), 3,73 (q, $J = 6,5, 5,8$ Hz, 2H, CH_2NH), 7,54 (dd, $J = 9,3, 2,4$ Hz, 2H, H-8), 7,84 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H, H-9), 7,90 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H, H-6), 7,92 (dd, $J = 8,7, 7,1$ Hz, 2H, H-3), 8,20 (dd, $J = 8,7, 1,6$ Hz, 2H, H-4), 8,88 (dd, $J = 7,1, 1,5$ Hz, 2H, H-2), 10,54 (br t, $J = 5,1$ Hz, 2H, $2 \times \text{CONH}$); HRMS (FAB^+) m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_4$ 626,1838 (MH^+), gef. 618,1844. Anal. ($\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_2$) C, H, N, Cl.

Beispiel 45

Herstellung der Verbindung 45 von Tabelle I

[0120] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Rewcastle und Denny, Synth. Comm., Bd. 17 (1987), S. 1171) 8-Methylphenazin-1-carbonsäure auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[(8-methylphenazin-1-carboxamido)-propyl]-methylamin (45) (76%). F. (HCl-Salz) 215°C (Zers.) (MeOH/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,16 (quin, $J = 6,6$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,52 (s, 9H, $\text{NCH}_3, 2 \times \text{ArCH}_3$), 2,93 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3,76 (q, $J = 6,3$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NH}$), 7,41 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-6), 7,77 (br s, 2H, H-9), 7,86 (dd, $J = 8,5, 7,1$ Hz, 4H, H-3,7), 8,26 (dd, $J = 8,6, 1,5$ Hz, 2H, H-4), 8,87 (dd, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 2H, H-2), 11,00 (br s, 2H, $2 \times \text{CONH}$).

Beispiel 46

Herstellung der Verbindung 46 von Tabelle I

[0121] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Rewcastle und Denny, Synth. Comm., Bd. 17 (1987), S. 1171) 8-Methoxyphenazin-1-carbonsäure auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[(8-methoxyphenazin-1-carboxamido)-propyl]-methylamin (46) (99%). F. 182–186°C (Zers.) (MeOH/EtOAc). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,92 (m, 4H, 2 × CH₂), 2,30 (s, 3H, NCH₃), 2,71 (m, 4H, 2 × CH₂), 3,60 (q, J = 6,1 Hz, 4H, 2 × CH₂NH), 3,85 (s, 6H, 2 × ArOCH₃), 7,06 (s, 2H, H-9), 7,19 (dd, J = 9,4, 2,4 Hz, 2H, H-7), 7,69 (d, J = 9,4 Hz, 2H, H-6), 7,80 (dd, J = 8,6, 7,2 Hz, 2H, H-3), 8,11 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 2H, H-4), 8,48 (J = 7,1, 1,5 Hz, 2H, H-2), 10,39 (t, J = 5,4 Hz, 2H, 2 × CONH). Anal. (C₃₅H₃₅N₇O₄) C, H, N.

Beispiel 47

Herstellung der Verbindung 47 von Tabelle 2

[0122] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Rewcastle et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 843) 9-Methylphenazin-1-carbonsäure auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[(9-methylphenazin-1-carboxamido)-propyl]-methylamin (47) (82%). F. (HCl-Salz) 262–264°C (MeOH/EtOAc). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,99 (quin, J = 7,3 Hz, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,32 (s, 3H, NCH₃), 2,60 (t, J = 7,4 Hz, 4H, 2 × CH₂NCH₃), 2,79 (s, 6H, 2 × ArCH₃), 3,75 (q, J = 6,7 Hz, 4H, 2 × CH₂NH), 7,56 (d, J = 6,73 Hz, 2H, H-8), 7,65 (dd, J = 8,7, 7,2 Hz, 2H, H-7), 7,89 (dd, J = 8,7, 7,2 Hz, 2H, H-3), 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 2H, H-6), 8,27 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 2H, H-4), 8,93 (dd, J = 7,2, 1,5 Hz, 2H, H-2), 10,94 (br s, 2H, 2 × CONH). Anal. (C₃₅H₃₅N₇O₂HCl) C, H, N, Cl.

Beispiel 48

Herstellung der Verbindung 48 von Tabelle 2

[0123] Durch Aktivierung und Kupplung von 9-Methylphenazin-1-carbonsäure auf die vorstehend angegebene Weise und durch anschließende Kupplung mit 1,4-Bis-(aminopropyl)-piperazin erhielt man ein Rohprodukt, das in MeOH/AcOH gelöst, mit Aktivkohle/Celite behandelt und filtriert wurde. Anschließend wurde das Produkt mit Et₃N alkalisch gemacht. Man erhielt Bis-[(9-methylphenazin-1-carboxamido)-propyl]-1,4-piperazin (48) (45%) in Form der freien Base. F. (MeOH) 252–253°C. ¹H-NMR (Hydrochloridsalz in D₂O) δ 2,07 (quin, J = 7,5 Hz, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,89 (s, 6H, 2 × CH₃), 3,10 (t, J = 7,0 Hz, 6H, 3 × CH₂), 3,29 (br s, 6H, 3 × CH₂), 3,64 (t, J = 6,7 Hz, 6H, 3 × CH₂), 7,92–7,98 (m, 4H, 4 × ArH), 8,11 (dd, J = 9,6, 7,2 Hz, 2H, 2 × ArH), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H, 2 × ArH), 8,45 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 2H, 2 × ArH), 8,69 (dd, J = 7,1, 1,3 Hz, 2H, H-2). Anal. (C₃₈H₄₀N₈O₂·0,5H₂O) C, H, N.

Beispiel 49

Herstellung der Verbindung 49 von Tabelle I

[0124] Durch Aktivierung und Kupplung von 9-Methylphenazin-1-carbonsäure auf die vorstehend beschriebene Weise und anschließende Kupplung mit Ethylentriamin erhielt man ein Rohprodukt, das in MeOH/AcOH gelöst, mit Aktivkohle/Celite behandelt und filtriert wurde. Anschließend wurde das Produkt mit Et₃N alkalisch gemacht. Man erhielt Bis-[(9-methylphenazin-1-carboxamido)-ethyl]-1,4-ethyldiamin (49) (33%) F. (HCl-Salz aus MeOH/EtOAc) 281°C (Zers.). ¹H-NMR (Hydrochloridsalz in D₂O) δ 2,89 (s, 6H, 2 × CH₃), 3,38 (m, 8H, 4 × CH₂), 3,90 (q, J = 6,9 Hz, 4H, 2 × CH₂), 7,90 (m, 4H, 4 × ArH), 8,07 (dd, J = 8,6, 7,2 Hz, 2H, H-3), 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 2H, 2 × ArH), 8,44 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 2H, 2 × ArH), 8,71 (dd, J = 7,1, 1,4 Hz, 2H, H-2). Anal. HRMS (FAB⁺) m/z ber. für C₃₄H₃₄N₈O₂ 586,61, gef. 587,29.

Beispiel 50

Herstellung der Verbindung 50 von Tabelle I

[0125] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Rewcastle et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 843) 9-Methoxyphenazin-1-carbonsäure auf die vorstehend beschriebene Weise erhielt man Bis-[(9-methoxyphenazin-1-carboxamido)-propyl]-methylamin (50) (86%). F. (CH₂Cl₂/MeOH) 220–222°C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,99–2,05 (m, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,39 (s, 3H, NCH₃), 2,73 (t, J = 7,6 Hz, 4H, 2 × CH₂NCH₃), 3,66 (q, J = 6,0

Hz, 2H, 2 × CH₂NH), 3,90 (s, 6H, OCH₃), 6,60 (dd, J = 6,7, 1,9 Hz, 2H, H-6 oder H-8), 7,32-7,38 (m, 4H, H-7 und H-8 oder H-6), 7,84 (dd, J = 8,7, 7,2 Hz, 2H, H-3), 8,11 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 2H, H-4), 8,83 (dd, J = 7,1, 1,5 Hz, 2H, H-2), 11,12 (br t, J = 4,7 Hz, 2H, NH); HRMS (FAB⁺) m/z ber. für C₃₅H₃₅N₇O₄ 618,2829 (MH⁺), gef. 618,2847. Anal. (C₃₅H₃₅N₇O₄) C, H, N.

Beispiel 51

Herstellung der Verbindung 51 von Tabelle I

[0126] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Atwell et al., Europäische Patentanmeldung EP 172 744, Februar 1986; Chem. Abstr., Bd. 105 (1986), S. 97469p) 9-Phenoxyphenazin-1-carbonsäure auf die vorstehend beschriebene Weise erhielt man Bis-[(9-phenoxyphenazin-1-carboxamido)propyl]-methylamin (51) in Form eines orangefarbenen Öls (51%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,69-1,73 (m, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 1,97 (s, 3H, NCH₃), 2,31 (t, J = 7,3 Hz, 4H, 2 × CH₂NCH₃), 3,43 (q, J = 6,4 Hz, 2H, 2 × CH₂NH), 7,11-7,14 (m, 6H, H-2', H-6' und H-6 oder H-8), 7,18 (t, J = 7,5 Hz, 2H, H-4'), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 4H, H-3' und H-5'), 7,69 (dd, J = 8,7, 7,6 Hz, 2H, H-7), 7,89 (dd, J = 8,7, 1,0 Hz, 2H, H-3, H-8 oder H-6), 8,26 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 2H, H-4), 8,90 (dd, J = 7,1, 1,5 Hz, 2H, H-2) und 10,98 (br t, J = 5,2 Hz, 2H, 2 × CONH); HRMS (FAB⁺) m/z ber. für C₄₅H₄₀N₇O₄ 742,3142 (MH⁺), gef. 742,3147.

Beispiel 52

Herstellung der Verbindung 52 von Tabelle I

[0127] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Rewcastle et al., Synth. Comm., Bd. 17 (1987), S. 1171) 9-Fluorphenazin-1-carbonsäure auf die vorstehend beschriebene Weise erhielt man Bis-[(9-fluorphenazin-1-carboxamido)-propyl]-methylamin (52) (87%). F. (CH₂Cl₂/MeOH) 186–187°C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,00-2,04 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂), 2,36 (s, 3H, NCH₃), 2,72 (t, J = 7,4 Hz, 4H, CH₂NCH₃), 3,73 (q, J = 6,2 Hz, 2H, CH₂NH), 7,30-7,35 (m, 2H, H-7 oder H-8), 7,54-7,60 (m, 2H, H-8 oder H-7), 7,84 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H-6), 7,94 (dd, J = 8,7, 7,0 Hz, 2H, H-3), 8,25 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 2H, H-4), 8,95 (dd, J = 7,0, 1,5 Hz, 2H, H-2), 10,94 (br t, J = 5,0 Hz, 2H, 2 × CONH); HRMS (FAB⁺) m/z ber. für C₃₃H₂₉F₂N₇O₄ 594,2429 (MH⁺), gef. 594,2403. Anal. (C₃₃H₂₉F₂N₇O₄·0,5H₂O) C, H, N.

Beispiel 53

Herstellung der Verbindung 53 von Tabelle I

[0128] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Rewcastle et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 843) 9-Chlorphenazin-1-carbonsäure auf die vorstehend beschriebene Weise erhielt man Bis-[(9-chlorphenazin-1-carboxamido)-propyl]-methylamin (53) (86%). F. (CH₂Cl₂/MeOH) 169–171,5°C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,99-2,03 (m, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,32 (s, 3H, NCH₃), 2,62 (t, J = 7,4 Hz, 4H, 2 × CH₂NCH₃), 3,70 (q, J = 6,2 Hz, 2H, CH₂NH), 7,64 (dd, J = 8,8, 7,4 Hz, 2H, H-7), 7,80 (dd, J = 7,2, 1,0 Hz, 2H, H-6 oder H-8), 7,95 (dd, J = 8,7, 7,2 Hz, 2H, H-3), 8,01 (dd, J = 8,7, 1,0 Hz, 2H, H-8 oder H-6), 8,27 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 2H, H-4), 8,99 (dd, J = 7,2, 1,5 Hz, 2H, H-2), 10,94 (br t, J = 5,0 Hz, 2H, 2 × CONH); HRMS (FAB⁺) m/z ber. für C₃₃H₂₉Cl₂N₇O₄ 626,1838 (MH⁺), gef. 618,1848. Anal. (C₃₃H₂₉Cl₂N₇O₄) C, H, N.

Beispiel 54

Herstellung der Verbindung 54 von Tabelle I

[0129] Eine Lösung von 9-Fluorphenazin-1-carbonsäure (Rewcastle et al., Synth. Comm., Bd. 17 (1987), S. 1171) (200 mg, 0,8 mmol) in Me₂NH (40% wässrige Lösung, 20 ml) wurde in einer Bombe 3 Stunden auf 100°C erwärmt. Die erhaltene, intensiv purpurfarbene Lösung wurde mit Wasser verdünnt und sodann mit AcOH neutralisiert. Anschließend wurde die wässrige Lösung mit CHCl₃ (3 × 50 ml) extrahiert, bis die gesamte Farbe extrahiert war. Die organische Phase wurde ferner mit Wasser (1 × 150 ml) gewaschen und sodann über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene purpurfarbene Feststoff wurde in einer minimalen Menge an CH₂Cl₂ gelöst. Petrolether wurde bis zur Kristallisation zugesetzt. Man erhielt 9-(Dimethylamino)-phenazin-1-carbonsäure in Form von dunkel purpurfarbenen Nadeln (210 g, 95%). F. 186–187,5°C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3,16 [s, 6H, N(CH₃)₂], 7,26 (dd, J = 6,8, 1,8 Hz, 1H, H-6 oder H-8), 7,81-7,88 (m, 2H, H-7 und H-8 oder H-6), 8,01 (dd, J = 8,7, 7,0 Hz, 1H, H-3), 8,48 (dd, J = 8,7, 1,2 Hz, 1H, H-4) und 8,91 (dd, J = 7,0, 1,3 Hz, 1H, H-2). Anal. (C₁₅H₁₃N₃O₂) C, H, N.

[0130] Durch Aktivierung und Kupplung dieser Verbindung auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[[3-(9-dimethylamino)-phenazin-1-carboxamido]-propyl]-methylamin (54) in Form eines rot-purpurfarbenen Öls (78%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,91-2,00 (m, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,29 (s, 3H, NCH₃), 2,57 (t, J = 7,3 Hz, 4H, CH₂NCH₃), 3,05 (s, 12H, 2 × N(CH₃)₂), 3,68 (q, J = 6,5 Hz, 2H, CH₂NH), 7,07 (dd, J t 7,2, 1,3 Hz, 2H, H-6 oder H-8), 7,65 (dd, J = 8,7, 7,3 Hz, 2H, H-7), 7,70 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 2H, H-8 oder H-6), 7,90 (dd, J = 8,6, 7,1 Hz, 2H, H-3), 8,27 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 2H, H-4), 8,87 (dd, J = 7,1, 1,4 Hz, 2H, H-2) und 10,99 (br t, J = 5,1 Hz, 2H, 2 × CONH); HRMS (FAB⁺) m/z ber. für C₃₇H₄₂N₉O₂ 644,3461 (MH⁺), gef. 644,3485.

Beispiel 55

Herstellung der Verbindung 55 von Tabelle I

[0131] Das Bis-(5-fluor)-Analoge (11) wurde in einem Überschuss von 40%igem wässrigen Dimethylamin/MeOH 8 Wochen in einem Druckgefäß auf 100°C erwärmt. Sodann wurden die Lösungsmittel durch Eindampfen entfernt. Der Rückstand wurde an Aluminiumoxid chromatographiert. Man erhielt Bis-[3-(5-(dimethylamino)-acridin-4-carboxamido)-propyl]-methylamin (55) (60%) in Form eines Schaums. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,97 (quin, J = 7,3 Hz, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,30 (s, 3H, NCH₃), 2,59 (t, J = 7,3 Hz, 4H, CH₂N(CH₃)CH₂), 3,01 (s, 12H, 2 × N(CH₃)₂), 3,68 (q, J = 6,7 Hz, 4H, 2 × CH₂NH), 7,12 (dd, J = 7,2, 0,9 Hz, 2H, H-6), 7,39 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 2H, H-7), 7,51 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 2H, H-8), 7,62 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 2H, H-2), 8,04 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 2H, H-1), 8,70 (s, 2H, H-9), 8,91 (dd, J = 7,1, 1,5 Hz, 2H, H-3), 11,94 (br s, 2H, 2 × CONH), Anal. (C₃₉H₄₃N₇O₂·H₂O) C, H.

Beispiel 56

Herstellung der Verbindung 56 von Tabelle I

[0132] Das Bis-(7-fluor)-Analoge (27) wurde in einem Überschuss von 40%igem wässrigem Dimethylamin/MeOH 6 Wochen in einem Druckgefäß auf 100°C erwärmt. Sodann wurden die Lösungsmittel durch Eindampfen entfernt. Der Rückstand wurde an Aluminiumoxid chromatographiert. Man erhielt Bis-[3-(7-(dimethylamino)-acridin-4-carboxamido)-propyl]-methylamin (56) (89%) in Form eines Schaums. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,08 (quin, J = 7,0 Hz, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,40 (s, 3H, NCH₃), 2,86 (t, J = 7,6 Hz, 4H, CH₂N(CH₃)CH₂), 2,99 (s, 12H, 2 × N(CH₃)₂), 3,75 (q, J = 6,1 Hz, 4H, 2 × CH₂NH), 6,30 (d, J = 2,8 Hz, 2H, H-8), 7,18 (dd, J = 9,5, 2,8 Hz, 2H, H-6), 7,44 (dd, J = 8,2, 7,2 Hz, 2H, H-2), 7,67 (d, J = 9,5 Hz, 2H, H-5), 7,82 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 2H, H-1), 8,13 (s, 2H, H-9), 8,69 (dd, J = 7,1, 1,5 Hz, 2H, H-3), 11,84 (t, J = 5,0 Hz, 2H, 2 × CONH). Anal. (C₃₉H₄₃N₇O₂·H₂O) C, H, N.

Beispiel 57

Herstellung der Verbindung 57 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0133] Durch Umsetzung von 2,5-Dimethylanilin und 2-Iodisophthalsäure unter den Bedingungen von Beispiel 1 erhielt man rohe N-(2,5-Dimethylphenyl)isophthalsäure. Diese Verbindung wurde direkt mit PPA unter Bildung von 5,8-Dimethylacridon-4-carbonsäure (insgesamt 46%) cyclisiert. F. (MeOH/H₂O) 343–346°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 2,87 (s, 6H, 2 × CH₃), 6,98 (d, J = 7,3 Hz, 1H, H-6), 7,33 (t, J = 7,7 Hz, 1H, H-2), 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-7), 8,41 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H, H-1), 8,46 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H, H-3), 12,00 (br s, 1H, NH), 13,93 (br s, 1H, COOH). Anal. (C₁₆H₁₃NO₃) C, H, N.

[0134] Durch Reduktion von 5,8-Dimethylacridon-4-carbonsäure auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man 5,8-Dimethylacridin-4-carbonsäure (82%). F. (MeOH/H₂O) 239–241°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 2,78 (s, 3H, CH₃), 2,83 (s, 3H, CH₃), 7,50 (d, J = 6,7 Hz, 1H, H-6), 7,81 (d, J = 7,0 Hz, 1H, H-7), 7,88 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 1H, H-2), 8,62 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H, H-1), 8,76 (dd, J = 7,0, 1,4 Hz, 1H, H-3), 8,61 (s, 1H, H-9) 17,48 (s, 1H, COOH). Anal. (C₁₆H₁₃NO₂) C, H, N.

[0135] Durch Aktivierung und Kupplung von 5,8-Dimethylacridin-4-carbonsäure auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[3-(5,8-dimethylacridin-4-carboxamido)-propyl]-methylamin (57) (79%). F. (CH₂Cl₂/Hexan) 119–124°C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,00 (quin, J = 7,3 Hz, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,31 (s, 3H, NCH₃), 2,60 (t, J = 7,4 Hz, 4H, CH₂N(CH₃)CH₂), 2,70 (s, 6H, 2 × CH₃), 2,73 (s, 6H, 2 × CH₃), 3,70 (q, J = 6,7 Hz, 4H, 2 × CH₂NH), 7,16 (d, J = 7,1 Hz, 2H, H-6), 7,40 (d, J = 6,8 Hz, 2H, H-7), 7,61 (dd, J = 8,1, 7,3 Hz, 2H, H-2), 8,06 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 2H, H-1), 8,81 (s, 2H, H-9), 8,93 (dd, J = 7,1, 1,5 Hz, 2H, H-3), 11,81 (br s, 2H, 2 × CONH). Anal. (C₃₉H₄₁N₅O₂) C, H, N.

Beispiel 58

Herstellung der Verbindung 58 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0136] Durch Umsetzung von 3-Methylantranilsäure und 2-Brom-4-methylbenzoesäure unter den Bedingungen von Beispiel 1 erhielt man rohe N-(2-Methyl-6-carboxyphenyl)-4-methylantranilsäure. Diese Verbindung wurde auf die vorstehend angegebene Weise in PPA cyclisiert. Man erhielt 1,5-Dimethylacridon-4-carbonsäure (insgesamt 49%). F. (MeOH) 317–318°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 2,51 (s, 3H, CH₃), 2,91 (s, 3H, CH₃), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H-2), 7,20 (t, J = 7,0 Hz, 1H, H-7), 7,51 (d, J = 7,0 Hz, 1H, H-6), 8,05 (d, J = 7,7 Hz, 1H, H-3), 8,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H-8), 12,45 (br s, 1H, CO₂H). Anal. (C₁₆H₁₃NO₃) C, H, N.

[0137] Durch Reduktion von 1,5-Dimethylacridon-4-carbonsäure auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man 1,5-Dimethylacridin-4-carbonsäure (98%). F. (MeOH) 267°C (Zers.). ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 2,83 (s, 3H, CH₃), 2,93 (s, 3H, CH₃), 7,70 (dd, J = 8,1, 7,2 Hz, 2H, H-2,7), 7,95 (d, J = 6,7 Hz, 1H, H-6), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H-8), 8,67 (d, J = 7,3 Hz, 1H, H-3), 9,63 (s, 1H, H-9), 17,55 (s, 1H, CO₂H). Anal. (C₁₆H₁₃NO₂) C, H, N.

[0138] Durch Aktivierung und Kupplung von 1,5-Dimethylacridin-4-carbonsäure auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[3-(1,5-dimethylacridin-4-carboxamido)-propyl]-methylamin (58) (82%). F. (CH₂Cl₂/Hexan) 110–116°C (Zers.). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,01 (quin, J = 6,9 Hz, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,34 (s, 3H, NCH₃), 2,64 (br t, 4H, CH₂N(CH₃)NCH₂), 2,77 (s, 12H, 4 × CH₃), 3,69 (q, J = 6,7 Hz, 4H, 2 × CH₂NH), 7,36 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 2H, H-7), 7,42 (dd, J = 7,2, 0,8 Hz, 2H, H-6), 7,52 (d, J = 6,8 Hz, 2H, H-8), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H-2), 8,80 (s, 2H, H-9), 8,8 (d, J = 8,6 Hz, 2H, H-3), 11,80 (br s, 2H, 2 × CONH). Anal. (C₃₉H₄₁N₅O₂·2H₂O) C, H, N.

Beispiel 59

Herstellung der Verbindung 59 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 1

[0139] Durch Umsetzung von 2-Methyl-5-chloranilin und 2-Iodisophthalsäure unter den Bedingungen von Beispiel 1 erhielt man rohe N-(2-Methyl-5-chlorphenyl)-isophthalsäure. Diese Verbindung wurde direkt mit PPA cyclisiert. Man erhielt 8-Chlor-5-methylacridon-4-carbonsäure (insgesamt 51%). F. (MeOH) 325–330°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂O] δ 2,50 (s, 3H, CH₃; überlappt mit DMSO-Peak), 7,81 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-6), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H, H-2), 7,61 (d, J = 7,7 Hz, 1H, H-7), 8,43–8,48 (m, 2H, H-1,3), 12,18 (br s, 1H, NH), 14,10 (s, 1H, CO₂H). Anal. (C₁₅H₁₀ClNO₃) C, H, N.

[0140] Durch Reduktion von 8-Chlor-5-methylacridon-4-carbonsäure auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man 8-Chlor-5-methylacridin-4-carbonsäure (84%). F. (MeOH) 259–260°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 2,81 (s, 3H, CH₃), 7,86–7,95 (m, 3H, H-1,2,3), 8,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H-6), 8,80 (d, J = 7,0 Hz, 1H, H-7), 9,70 (s, 1H, H-9), 16,83 (s, 1H, CO₂H). Anal. (C₁₅H₁₀ClNO₂) C, H, N.

[0141] Durch Aktivierung und Kupplung von 8-Chlor-5-methylacridin-4-carbonsäure auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[3-(8-Chlor-5-methylacridin-4-carboxamido)-propyl]-methylamin (59) (81%). F. (CH₂Cl₂/Hexan) 212–215°C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,98 (quin, J = 7,3 Hz, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,02 (s, 3H, NCH₃), 2,60 (t, J = 7,4 Hz, 4H, CH₂N(CH₃)CH₂), 2,67 (s, 6H, 2 × CH₃), 3,70 (q, 4H, 2 × CH₂NH), 7,28 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 2H, H-7), 7,32 (d, J = 7,4 Hz, 2H, H-6), 7,65 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 2H, H-2), 8,07 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 2H, H-1), 8,96 (dd, J = 7,2, 1,5 Hz, 2H, H-3), 9,01 (s, 2H, H-9), 11,41 (t, J = 5,3 Hz, 2H, 2 × CONH). Anal. (C₃₇H₃₅Cl₂N₂O₅·0,5H₂O) C, H, N, Cl.

Beispiel 60

Herstellung der Verbindung 60 von Tabelle 2 nach dem Verfahren von Schema 2

[0142] Ein Gemisch aus 3-Methylantranilsäure (7,6 g, 50 mmol), Methyl-4-chlor-2-iodbenzoat (19,2 g, 65 mmol), Cu und CuI (katalytisch) in 2,3-Dibutanol (20 ml) wurde mit Benzol (30 ml) auf einem Ölbad erwärmt. Nach Abdestillieren des Benzols wurde N-Ethylmorpholin (50 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde unter Rühren 18 Stunden auf 110°C erwärmt, sodann mit verdünnter HCl verdünnt, in EtOAc extrahiert und zur Entfernung von Cu-Salzen filtriert. Die organische Phase wurde abgetrennt und in verdünntes NH₄OH extrahiert. Anschließend wurde das Ammoniumsalz des Produkts gefällt. Dieses Produkt wurde gewonnen und in verdünnter HCl gerührt. Sodann wurde das Gemisch filtriert und mit Wasser gewaschen. Man erhielt 2-[[[(5-Chlor-2-methoxycarbonyl)-phenyl]-amino]-3-methylbenzoesäure (6,6 g, 41%). F. (MeOH) 187–188,5°C. ¹H-NMR

$[(CD_3)_2SO]$ δ 2,10 (s, 3H, CH_3), 3,87 (s, 3H, OCH_3), 6,12 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H-6'), 6,79 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H, H-4'), 7,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-5), 7,52 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, H-4), 7,74 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, H-6), 7,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H-3'), 9,90 (br s, 1H, NH). Anal. ($C_{16}H_{14}ClNO_4$) C, H, N, Cl.

[0143] Eine Lösung von 2-[[5-Chlor-2-methoxycarbonyl]-phenyl]-amino]-3-methylbenzoesäure (6,0 g, 18,8 mmol) in trockenem THF (100 ml) wurde mit CDI (6,0 g, 37,6 mmol) 18 Stunden bei 20°C behandelt. Sodann wurde die Lösung tropfenweise zu einer Suspension von $NaBH_4$ (0,69 g, 5 Äquivalente) in H_2O (50 ml) gegeben. Nach beendeter Umsetzung (30 Minuten, dünnschichtchromatographisch überwacht) wurde das Gemisch mit verdünnter HCl abgeschreckt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die filtrierte CH_2Cl_2 -Phase wurde getrocknet. Man erhielt ein Rohprodukt, das an Kieselgel unter Elution mit einem Gradienten aus 1% MeOH in CH_2Cl_2 chromatographiert wurde. Man erhielt Methyl-4-chlor-2-[N-(2-hydroxymethyl-o-methyl)phenylamino]-benzoat (1,0 g, 17%). F. (CH_2Cl_2 /Hexan) 114–115°C. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 1,78 (br s, 1H, OH), 2,18 (s, 3H, CH_3), 3,92 (s, 3H, CO_2CH_3), 4,54 (dd, $J = 12,8, 4,3$ Hz, 1H, CHOH), 4,67 (dd, $J = 12,8, 4,3$ Hz, 1H, CHOH), 6,01 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H-3), 6,63 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H, H-5), 7,24–7,29 (m, 2H, 2ArH), 7,35–7,39 (m, 1H, ArH), 7,89 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, H-6), 9,22 (s, 1H, NH). Anal. ($C_{16}H_{16}ClNO_3$) C, H, N.

[0144] Eine Lösung von Methyl-4-chlor-2-[N-(2-hydroxymethyl-6-methyl)phenylamino]-benzoat (0,72 g, 2,35 mmol) in EtOAc (100 ml) wurde 7 Stunden mit MnO_2 (1 g) unter Rückfluss erwärmt. Sodann wurde das Gemisch zur Entfernung von Mn-Rückständen durch Celite filtriert. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand durch eine Säule von Kieselgel in CH_2Cl_2 filtriert. Man erhielt Methyl-4-chlor-2-[N-(2-formyl-6-methyl)-phenylamino]-benzoat (0,7 g, 98%). F. (MeOH/ H_2O) 81–82°C. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 2,23 (s, 3H, CH_3), 3,95 (s, 1H, CO_2CH_3), 6,27 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H-3), 6,70 (dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz, 1H, H-5), 7,37 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-4'), 7,58 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H-5'), 7,81 (dd, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H, H-3'), 7,92 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, H-6), 9,68 (br s, 1H, NH), 10,15 (s, 1H, CHO). Analyse für Methyl-4-chlor-2-[N-(2-formyl-o-methyl)-phenylamino]-benzoat: Anal. ($C_{16}H_{14}ClNO_3$) C, H, N.

[0145] Eine Lösung von 4-Chlor-2-[N-(2-formyl-6-methyl)-phenylamino]benzoat (0,65 g, 2,1 mmol) in Trifluoressigsäure (8 ml) wurde 4 Stunden unter Stickstoff bei 40°C gerührt. überschüssiges Reagenz wurde unter vermindertem Druck bei 40°C entfernt. Der Rückstand wurde in 2 N NaOH (25 ml) und EtOH (18 ml) suspendiert und 1 Stunde erwärmt, bis eine klare Lösung erhalten wurde. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit AcOH neutralisiert. Der erhaltene Niederschlag wurde gewonnen, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 1-Chlor-5-methylacridin-4-carbonsäure (0,56 g, 96%). F. (MeOH/ H_2O) 260°C (Zers.). ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 2,93 (s, 3H, CH_3), 7,64 (dd, $J = 8,4, 7,9$ Hz, 1H, H-7), 7,83–7,86 (m, 2H, H-2 & H-6 oder H-8), 8,08 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, H-8 oder H-6), 8,84 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-3), 9,4 (s, 1H, H-9), 17,26 (s, 1H, CO_2H). Anal. ($C_{15}H_{10}ClNO_2$) C, H, N.

[0146] Durch Aktivierung und Kupplung von 1-Chlor-5-methylacridin-4-carbonsäure auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man Bis-[3-(1-chlor-5-methylacridin-4-carboxamido)-propyl]-methylamin (60) (84%). F. (CH_2Cl_2 /Hexan) 156–158,5°C. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 1,85 (quin, $J = 7,2$ Hz, 4H, $2 \times CH_2CH_2CH_2$), 2,32 (s, 3H, NCH_3), 2,60 (t, 4H, $CH_2N(CH_3)CH_2$), 2,74 (s, 6H, $2 \times CH_3$), 3,68 (q, $J = 6,7$ Hz, 4H, $2 \times CH_2NH$), 7,38 (dd, $J = 8,3, 6,8$ Hz, 2H, H-7), 7,52 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H, H-6), 7,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-2), 7,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-8), 8,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-3), 9,04 (s, 2H, H-9), 11,50 (br s, 2H, $2 \times CONH$). Analyse für Bis-[3-(1-chlor-5-methylacridin-4-carboxamido)-propyl]-methylamin (60). Anal. ($C_{37}H_{35}N_5O_2$) C, H, N, Cl.

Beispiel 61

Herstellung der Verbindung 61 von Tabelle I

[0147] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Rewcastle et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 843) 3-Methylphenazin-1-carbonsäure erhielt man Bis-[2-(3-methylphenazin-1-carboxamido)-propyl]-methylamin (61) in Form eines gelben Feststoffes (84%). F. 75–78°C (CH_2Cl_2 /n-Hexan). ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 2,03 (quin, $J = 7,0$ Hz, 4H, $2 \times CH_2CH_2CH_2$), 2,37 (s, 3H, NCH_3), 2,67 (d, $J = 0,9$ Hz, 6H, $2 \times CH_3$), 2,73 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H, $CH_2N(CH_3)CH_2$), 3,73 (q, $J = 6,3$ Hz, 2H, $2 \times CH_2NH$), 7,62–7,70 (m, 4H, H-7 und H-8), 7,98–8,03 (m, 6H, H-6, H-9 und H-2 oder H-4), 8,73 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H, H-2) und 10,88 (br t, $J = 5,2$ Hz, 2H, $2 \times CONH$); HRMS (FAB⁺) m/z ber. für $C_{35}H_{36}N_7O_2$ 586,2930 (MH^+), gef. 586,2931. Anal. ($C_{35}H_{35}N_7O_2 \cdot H_2O$) C, H, N.

Beispiel 62

Herstellung der Verbindung 62 von Tabelle I

[0148] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Rewcastle et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 843) 3-Chlorphenazin-1-carbonsäure erhielt man Bis-[(3-chlorphenazin-1-carboxamido)-propyl]-methylamin (62) in Form eines gelben Feststoffes (76%). F. 169–170°C (CH₂Cl₂/n-Hexan). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,02 (quin, J = 6,9 Hz, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,36 (s, 3H, NCH₃), 2,72 (t, J = 7,3 Hz, 4H, 2 × CH₂NCH₃), 3,71 (q, J = 6,3 Hz, 2H, 2 × CH₂NH), 7,69–7,76 (m, 4H, H-7 und H-8), 7,94–8,00 (m, 4H, H-6 und H-9), 8,20 (d, J = 2,5 Hz, 2H, H-4), 8,74 (d, J = 2,5 Hz, 2H, H-2) und 10,65 (br t, J = 5,2 Hz, 2H, 2 × CONH); HRMS (FAB⁺) m/z ber. für C₃₃H₂₉³⁵Cl₂N₇O₂ 626,1838 (MH⁺), gef. 626,1824. Anal. (C₃₃H₂₉Cl₂N₇O₂·H₂O) C, H, N.

Beispiel 63

Herstellung der Verbindung 63 von Tabelle I

[0149] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Rewcastle et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 843) 2-Chlorphenazin-1-carbonsäure erhielt man Bis-[3-(2-chlorphenazin-1-carboxamido)-propyl]-methylamin (63) in Form eines gelben Feststoffes (45%). F. 206–207°C (CH₂Cl₂/n-Hexan). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,83 (quin, J = 6,0 Hz, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,17 (s, 3H, NCH₃), 2,72 (t, J = 6,1 Hz, 4H, CH₂N(CH₃)CH₂), 3,67 (q, J = 6,0 Hz, 2H, 2 × CH₂NH), 7,03 (br t, J = 5,9 Hz, 2H, 2 × CONH), 7,47 (d, J = 9,4 Hz, 2H, H-3 oder H-4), 7,60–7,68 (m, 4H, H-7 und H-8), 7,89 (d, J = 9,3 Hz, 2H, H-4 oder H-3), 7,91–7,97 (m, 4H, H-6 und H-9); HRMS (FAB⁺) m/z ber. für C₃₃H₂₉³⁵ClN₂N₇O₂ 626,1838 (MH⁺), gef. 626,1854. Anal. (C₃₃H₂₉Cl₂N₇O₂) C, H, N.

Beispiel 64

Herstellung der Verbindung 64 von Tabelle I

[0150] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Rewcastle et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 843) 8-Chlorphenazin-1-carbonsäure erhielt man Bis-[3-(8-chlorphenazin-1-carboxamido)-propyl]-methylamin (64) in Form eines blassgelben Feststoffes (85%). F. 210–212°C (CH₂Cl₂/n-Hexan). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,04 (quin, J = 7,0 Hz, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,39 (s, 3H, NCH₃), 2,73 (t, J = 7,2 Hz, 4H, CH₂N(CH₃)CH₂), 3,74 (q, J = 6,3 Hz, 4H, 2 × CH₂NH), 7,56 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 2H, H-7), 7,92 (dd, J = 8,7, 7,2 Hz, 2H, H-3), 7,98 (d, J = 9,2, 2H, H-6), 8,03 (d, J = 2,2 Hz, 2H, H-9), 8,26 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 2H, H-4), 8,92 (dd, J = 7,2, 1,5 Hz, 2H, H-2) und 10,64 (br t, J = 5,2 Hz, 2H, 2 × CONH); HRMS (FAB⁺) m/z ber. für C₃₃H₃₀³⁵Cl₂N₇O₂ 626,1838 (MH⁺), gef. 626,1860. Anal. (C₃₃H₃₀Cl₂N₇O₂) C, H, N, Cl.

Beispiel 65

Herstellung der Verbindung 65 von Tabelle I

[0151] Durch Umsetzung von 2-Brom-3-nitrobenzoesäure und 2,5-Xylidin erhielt man 2-(2,5-Dimethylphenyl-amino)-3-nitrobenzoesäure (65%). F. (Benzol/Aceton) 215–217°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 2,10 (s, 3H, CH₃), 2,23 (s, 3H, CH₃), 6,53 (s, 1H, H-6'), 6,79 (d, J = 7,4 Hz, 1H, H-4'), 7,02 (t, J = 8,0 Hz, 1H, H-5), 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H, H-3'), 8,03 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H, H-6), 8,22 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H, H-4), 9,84 (br s, 1H, NH), 13,8 (br s, 1H, CO₂H). Anal. (C₁₅H₁₄N₂O₄) C, H, N.

[0152] Durch reduktiven Ringschluss der vorstehenden Säure mit NaOC₂H₅/NaBH₄ erhielt man 6,9-Dimethylphenazin-1-carbonsäure (64%). F. (MeOH) 246–247°C. ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 2,78 (s, 3H, CH₃), 2,83 (s, 3H, CH₃), 7,80 (d, J = 7,0 Hz, 1H, H-7 oder H-8), 7,84 (s, d, J = 7,0 Hz, 1H, H-7 oder H-8), 8,12 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H, H-3), 8,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H, H-4), 8,66 (d, J = 7,0 Hz, 1H, H-2), 15,24 (br s, 1H, CO₂H). Anal. (C₁₅H₁₂N₂O₂) C, H, N.

[0153] Durch Aktivierung und Kupplung der vorstehenden Säure erhielt man Bis-[3-(6,9-dimethylphenazin-1-carboxamido)-propyl]-methylamin (65) in Form eines hellgelben Feststoffes (53%). F. 97–101°C (CH₂Cl₂/n-Hexan). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,02 (m, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,34 (s, 3H, NCH₃), 2,60–2,68 (br m, 4H, CH₂N(CH₃)CH₂), 2,68 (s, 6H, 2 × ArCH₃), 2,78 (s, 6H, 2 × ArCH₃), 3,70 (q, J = 6,6 Hz, 4H, 2 × CH₂NH), 7,32–7,40 (m, 4H, H-7 und H-8), 7,86 (dd, J = 8,6, 7,2 Hz, 2H, H-3), 8,28 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 2H, H-4), 8,90 (dd, J = 7,1, 1,5 Hz, 2H, H-2) und 11,00 (br s, 2H, 2 × CONH); HRMS (FAB⁺) m/z ber. für C₃₇H₄₀N₇O₂ 614,3243 (MH⁺), gef. 614,3237. Anal. (C₃₇H₄₀N₇O₂·0,5H₂O) C, H, N.

Beispiel 66

Herstellung der Verbindung 66 von Tabelle I

[0154] Ein Gemisch aus 5-Chlor-2-methylanilin (8,63 g, 61,0 mmol), 2-Brom-3-nitrobenzoesäure (10,0 g, 41,0 mmol), CuCl (0,5 g) und Kupferpulver (0,1 g) in Butan-2,3-diol (25 ml) und N-Ethylmorpholin (15 ml) wurde 18 Stunden gerührt und auf 70°C erwärmt. Sodann wurde das Reaktionsgemisch mit 0,5 M NH₄OH (500 ml) verdünnt und anschließend durch Celite filtriert. Das orangefarbene Filtrat wurde sodann langsam zu einer gerührten Lösung von 2 N HCl gegeben. Der gebildete gelbe Niederschlag wurde abfiltriert, getrocknet und umkristallisiert. Man erhielt 2-[(5-Chlor-2-methyl)-phenylamino]-3-benzoesäure in Form eines hellgelben kristallinen Feststoffes (70%). F. 228–230°C (EtOAc/n-Hexan). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,35 (s, 3H, CH₃), 6,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H, H-6'), 6,96–7,00 (m, 2H, H-4' und H-5'), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H-3'), 8,07 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H, H-4 oder H-6), 8,24 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H, H-6 oder H-4) und 9,51 (s, 1H, COOH). Anal. (C₁₄H₁₁ClN₂O₄) C, H, N.

[0155] Eine Lösung von 2-[(5-Chlor-2-methyl)-phenylamino]-3-benzoesäure (3,59 g, 11,7 mmol) und NaBH₄ (2,62 g, 68,8 mmol) in 2 M NaOH wurde 8 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Sodann wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und mit AcOH angesäuert, wodurch rohe Phenazinsäure ausgefällt wurde. Dieser Feststoff wurde gewonnen und umkristallisiert. Man erhielt 6-Chlor-9-methylphenazin-1-carbonsäure in Form von senfgelben Nadeln (45%). F. 255–257°C (Aceton). ¹H-NMR [(CD₃)₂SO] δ 2,86 (s, 3H, CH₃), 7,90 (dd, J = 7,4, 1,1 Hz, 2H, ArH), 8,11–8,18 (m, 2H, ArH), 8,57–8,61 (m, 2H, ArH) und 14,52 (br s, 1H, COOH). Anal. (C₁₄H₉ClN₂O₂) C, H, N, Cl.

[0156] Die vorstehende 6-Chlor-9-methylphenazin-1-carbonsäure wurde aktiviert und gekuppelt. Man erhielt Bis-[(6-chlor-9-methylphenazin-1-carboxamido)-propyl]-methylamin (66) in Form eines grüngelben Feststoffes (84%). F. 200–202°C (CH₂Cl₂/n-Hexan). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,97 (quin, J = 7,2 Hz, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,31 (s, 3H, NCH₃), 2,59 (t, J = 7,1 Hz, 4H, CH₂N(CH₃)CH₂), 2,76 (s, 6H, 2 × ArCH₃), 3,69 (q, J = 6,7 Hz, 4H, 2 × CH₂NH), 7,50 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 2H, H-8), 7,78 (d, J = 7,5 Hz, 2H, H-7), 7,93 (dd, J = 8,7, 7,2 Hz, 2H, H-3), 8,41 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 2H, H-2), 8,94 (dd, J = 7,1, 1,5 Hz, 2H, H-4), und 10,72 (br s, 2H, 2 × CONH); HRMS (FAB⁺) m/z ber. für C₃₅H₃₄³⁵Cl₂N₇O₂ 654,2151 (MH⁺), gef. 654,2159. Anal. (C₃₁H₃₄Cl₂N₇O₂·0,5H₂O) C, H, N.

Beispiel 67

Herstellung der Verbindung 67 von Tabelle I

[0157] Durch Aktivierung und Kupplung der bekannten (Rewcastle et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 843) 4-Methylphenazin-1-carbonsäure erhielt man Bis-[(4-methylphenazin-1-carboxamido)-propyl]-methylamin (67) in Form eines kräftig gelben Feststoffes (78%). F. 218–220°C (CH₂Cl₂/n-Hexan). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,04 (quin, J = 7,0 Hz, 2H, 2 × CH₂CH₂CH₂), 2,38 (s, 3H, NCH₃), 2,75 (t, J = 7,3 Hz, 4H, CH₂N(CH₃)CH₂), 2,90 (s, 6H, 2 × CH₃), 3,71 (q, J = 6,3 Hz, 4H, 2 × CH₂NH), 7,58 (ddd, J = 8,6, 6,7, 1,3 Hz, 2H, ArH), 7,65 (ddd, J = 8,6, 6,6, 1,4 Hz, 2H, ArH), 7,70 (dd, J = 7,2, 1,0 Hz, 2H, ArH), 7,94 (dd, J = 8,6, 0,9 Hz, 2H, ArH), 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H, ArH), 8,77 (d, J = 7,3 Hz, 2H, ArH) und 10,88 (br s, 2H, 2 × CONH); HRMS (FAB⁺) m/z ber. für C₃₅H₃₆N₇O₂ 586,2930 (MH⁺), gef. 586,2922. Anal. (C₃₅H₃₆N₇O₂·2,5H₂O) C, H, N.

Beispiel 68

Herstellung der Verbindung 68 von Tabelle I

[0158] Durch Aktivierung von 9-Methylphenazin-1-carbonsäure und Kupplung mit N,N'-Bis-(3-aminopropyl)-ethylendiamin erhielt man Bis-[3-(9-methylphenazin-1-carboxamido)-propyl]-1,2-ethylendiamin (68) in Form eines kautschukartigen Produkts, das in das Dihydrochloridsalz (10%) umgewandelt wurde. F. (MeOH) 276°C. ¹H-NMR (D₂O) δ 2,07 (quin, J = 6,7 Hz, 4H, 2 × CH₂), 2,82 (s, 6H, 2 × ArCH₃), 3,17 (m, 4H, 2 × CH₂), 3,31 (br s, 4H, 2 × CH₂), 3,65 (t, J = 6,6 Hz, 4H, 2 × CH₂), 7,87 (m, 4H, 4 × ArH), 7,96–8,00 (m, 4H, 4 × ArH), 8,27–8,30 (m, 2H, 2 × ArH), 8,60 (d, J = 7,2 Hz, 2H, 2 × ArH); HRMS (FAB); ber. für C₃₆H₃₈N₈O₂ 615,3196, gef. 615,3196.

Beispiel 69

Herstellung der Verbindung 69 von Tabelle I

[0159] Durch Aktivierung von 6,9-Dimethylphenazin-1-carbonsäure und Kupplung mit Triethylentetramin er-

hielt man Bis-[2-(6,9-dimethylphenazin-1-carboxamido)-ethyl]-1,2-ethylendiamin (69) (99%). F. (Dihydrochloridsalz aus MeOH) 299°C (Zers.). ¹H-NMR (CF₃CO₂D) δ 3,06 (s, 6H, 2 × CH₃), 3,09 (s, 6H, 2 × CH₃), 3,87 (br s, 4H, 2 × CH₂), 3,91 (br s, 4H, 2 × CH₂), 4,27 (br s, 4H, 2 × CH₂), 8,20 (d, J = 7,3 Hz, 2H, H-7 oder H-8), 8,24 (d, J = 7,3 Hz, 2H, H-7 oder H-8), 8,43 (t, J = 8,1 Hz, 2H, H-3), 8,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H-4), 9,02 (d, J = 7,3 Hz, 2H, H-2). Anal. (C₃₆H₄₀Cl₂N₈O₂) C, H, N.

Beispiel 70

Herstellung der Verbindung 70 von Tabelle I

[0160] Durch Aktivierung von 9-Methylphenazin-1-carbonsäure und Kupplung mit N,N'-Bis-(3-aminopropyl)-butandiamin erhielt man Bis-[2-(9-methylphenazin-1-carboxamido)-propyl]-1,4-butandiamin (70) (73%). F. (CH₂Cl₂/Hexan) 86–90,5°C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,53 (quin, J = 3,2 Hz, 4H, 2 × CH₂), 1,97 (quin, J = 7,0 Hz, 4H, CH₂), 2,62 (t, J = 6,2 Hz, 4H, 2 × CH₂), 2,79 (t, J = 7,0 Hz, 4H, 2 × CH₂), 2,88 (s, 6H, 2 × CH₃), 3,74 (q, J = 6,6 Hz, 4H, 2 × CH₂), 7,71–7,78 (m, 4H, ArH), 7,93 (dd, J = 8,7, 7,2 Hz, 2H, H-3), 8,08 (d, J = 7,9, 0,8 Hz, 2H, ArH), 8,34 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 2H, H-4), 8,96 (dd, J = 7,1, 1,5 Hz, 2H, H-2), 11,05 (t, J = 5,2 Hz, 2H, 2 × CONH). Anal. (C₃₈H₄₂N₈O₂·1,5H₂O) C, H, N.

Beispiel 71

Herstellung der Verbindung 71 von Tabelle I

[0161] Durch Aktivierung von 5-Methylacridin-4-carbonsäure und Kupplung mit Triethylentetramin erhielt man Bis-[3-(5-methylacridin-4-carboxamido)ethyl]-1,2-ethylendiamin (71) (76%). F. (CH₂Cl₂/Hexan) 167–170°C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,08 (s, 6H, 2 × CH₃), 2,85 (s, 4H, 2 × CH₂), 2,99 (t, J = 6,2 Hz, 4H, 2 × CH₂), 3,74 (q, J = 6,1 Hz, 4H, 2 × CH₂), 7,39 (dd, J = 8,4, 6,8 Hz, 2H, H-2), 7,57–7,61 (m, 4H, H-6 & H-7), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H-8), 8,02 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 2H, H-1), 8,68 (s, 2H, H-9), 8,91 (dd, J = 7,2, 1,5 Hz, 2H, H-3), 11,81 (t, J = 5,5 Hz, 2H, 2 × CONH). Anal. (C₃₆H₃₆N₆O₂) C, H, N.

Beispiel 72

Herstellung der Verbindung 72 von Tabelle I

[0162] Durch Aktivierung von Acridin-4-carbonsäure und Kupplung mit Triethylentetramin erhielt man Bis-[3-(acridin-4-carboxamido)-ethyl]-1,2-ethylendiamin (72) (72%). F. (CH₂Cl₂/Hexan) 170–171°C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,91 (s, 8H, 4 × CH₂), 3,53 (q, J = 5,4 Hz, 4H, 2 × CH₂), 7,53 (t, J = 7,4 Hz, 2H, ArH), 7,68 (dd, J = 8,3, 7,1 Hz, 2H, ArH), 7,81–7,85 (m, 2H, ArH), 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 2H, ArH), 8,22 (d, J = 8,9 Hz, 2H, ArH), 8,26 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 2H, ArH), 8,64 (dd, J = 7,1, 1,6 Hz, 2H, H-3), 9,87 (s, 2H, H-9), 11,56 (t, J = 5,0 Hz, 2H, 2 × CONH). Anal. (C₃₄H₃₂N₆O₂·2H₂O) C, H, N.

Beispiel 73

Herstellung der Verbindung 73 von Tabelle I

[0163] Durch Aktivierung der bekannten (Rewcastle et al., J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 843) 9-Methylphenazin-1-carbonsäure und anschließende Kupplung mit N,N'-Bis-(2-aminoethyl)-1,3-propandiamin erhielt man Bis[(9-methylphenazin-1-carboxamido)-ethyl]-1,3-propandiamin (73) in Form eines gelben Feststoffes (68%). F. 194–195°C (CH₂Cl₂/n-Hexan). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,73 (quin, J = 6,9 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2,79 (t, J = 6,9 Hz, 4H, 2 × CH₂), 2,88 (s, 6H, 2 × ArCH₃), 2,97 (t, J = 6,2 Hz, 4H, 2 × CH₂), 3,75 (q, J = 6,0 Hz, 4H, 2 × CH₂), 7,64–7,69 (m, 2H, ArH), 7,72 (dd, J = 8,6, 6,8 Hz, 2H, ArH), 7,93 (dd, J = 8,7, 7,2 Hz, 2H, ArH), 8,04 (dd, J = 8,7, 0,9 Hz, 2H, ArH), 8,33 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 2H, ArH), 8,96 (dd, J = 7,2, 1,5 Hz, 2H, ArH) und 11,06 (br t, J = 5,3 Hz, 2H, 2 × CONH); HRMS (FAB⁺) m/z ber. für C₃₅H₃₇N₈O₂ 601,3039 (MH⁺), gef. 601,3043, Anal. (C₃₅H₃₆N₈O₂·0,5H₂O) C, H, N.

Beispiel 74

Herstellung der Verbindung 74 von Tabelle I

[0164] Durch Aktivierung von 6-Chlor-9-methylphenazin-1-carbonsäure auf die vorstehend angegebene Weise und anschließende Kupplung mit Triethylentetramin erhielt man Bis-[2-(6-chlor-9-methylphenazin-1-carbo-

xamido)-ethyl]-1,2-ethylendiamin (74) in Form eines gelben Feststoffes (6%). F. 301°C (Zers.) (HCl-Salz) (MeOH/EtOAc). ¹H-NMR (CF₃CO₂D) δ 3,87 (br s, 4H, 2 × CH₂NH), 4,04 (br s, 4H, 2 × CH₂NH), 4,09 (s, 6H, 2 × CH₃), 4,29 (br s, 4H, 2 × CONHCH₂), 8,25 (br d, J = 7,9 Hz, 2H, ArH), 8,44 (br d, J = 7,7 Hz, 2H, ArH), 8,53 (br s, 2H, ArH), 9,03 (br d, J = 8,7 Hz, 2H, ArH) und 9,09 (br s, 2H, ArH); HRMS (FAB⁺) m/z ber. für C₃₄H₃₃³⁵Cl₂N₈O₂ 655,2104 (MH⁺), gef. 655,2075.

Beispiel 74a

Herstellung der Verbindung 74a von Tabelle I

[0165] N,N'-Dimethyl-N,N'-bis-(cyanomethyl)-ethylendiamin wurde nach einem bekannten Verfahren hergestellt (Alcock et al., J. Chem. Soc. Dalton Trans., (1987), S. 2643). Diese Verbindung (5,0 g, 100 mmol) wurde sodann über Raney-Nickel in absolutem EtOH, das mit trockenem Ammoniak gesättigt war, 5 Tage bei 20°C hydriert (zusätzliches Raney-Nickel wurde nach Bedarf zugegeben). Der Katalysator wurde durch Filtration durch eine Celite-Schicht entfernt. Nach Abdampfen der Lösungsmittel erhielt man im wesentlichen reines N,N'-Dimethyl-N,N'-bis-(2-aminoethyl)-ethylendiamin (4,6 g, 88%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,24 (s, 6H, 2 × CH₃), 2,43 (br s, 4H, 2 × CH₂), 2,49 (s, 2H, 2 × CH₂) 2,73 (br s, 2H, 2 × CH₂). Die Verbindung wurde direkt verwendet.

[0166] 9-Methylphenazin-1-carbonsäure (1,0 g, 4,2 mmol) und CDI (1,36 g, 8,4 mmol) in DMF (10 ml) wurden 1 Stunde bei 50–60°C gerührt und sodann auf 20°C abgekühlt. Trockenes Benzol (20 ml) und Sephadex LH-20 (2 g) wurden zugegeben. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei 20°C gerührt und sodann zur Entfernung des Sephadex durch eine Celite-Schicht filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in trockenem THF (15 ml) gelöst und in Eis/Salz gekühlt. N,N'-Dimethyl-N,N'-bis-(2-aminoethyl)-ethylendiamin (0,36 g, 2,1 mmol) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde gerührt, wobei man es auf 20°C erwärmen ließ. Wasser (50 ml) wurde zugegeben. Das THF wurde unter vermindertem Druck abgedampft. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und mit wässrigem Na₂CO₃ (3 × 50 ml) und Wasser gewaschen, anschließend in CH₂Cl₂ (100 ml) gelöst und getrocknet (Na₂SO₄). Durch Abdampfen der Lösungsmittel erhielt man ein rohes Produkt, das an Kieselgel unter Elution mit einem Gradienten von 1–6% MeOH in CH₂Cl₂ eluiert wurde. Man erhielt die Verbindung 74a in Form eines Öls (1,1 g, 78%). ¹H-NMR (CDCl₃) 2,33 (s, 6H, 2 × NCH₃), 2,63 (br s, 4H, CH₃NCH₂CH₂NCH₃), 2,74 (t, J = 6,5 Hz, 4H, CONHCH₂CH₂), 2,83 (s, 6H, 2 × ArCH₃), 3,73 (q, J = 6,2 Hz, 4H, 2 × CONHCH₂), 7,61 (d, J = 6,7 Hz, 2H, H-8), 7,68 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 2H, H-7), 7,89 (dd, J = 8,7, 7,2 Hz, 2H, H-3), 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H-6), 8,26 (dd, J = 8, 1,5 Hz, 2H, H-4), 8,89 (dd, J = 7,0, 1,5 Hz, 2H, H-2), 10,85 (t, J = 5,2 Hz, 2H, 2 × CONH).

Beispiel 75

Herstellung der Verbindung 75 von Tabelle 2

[0167] N-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,3'-diamino-N-methyldipropylamin wurde gemäß Literaturangaben hergestellt (T. L. Huang, S. A. Dredar, V. A. Manneh, J. W. Blankenship, D. S. Fries, J. Med. Chem., Bd. 35 (1992), S. 2414–2418). Eine Lösung von Di-tert.-butyldicarbonat (2,51 g, 11,5 mmol) in THF (15 ml) wurde innerhalb von 1,5 Stunden zu einer Lösung von 3,3'-Diamino-N-methyldipropylamin (5,00 g, 34,4 mmol) in THF (15 ml), die auf 0°C (Eis/Wasser) gehalten wurde, gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mit NaCl (gesättigt) (100 ml) und CH₂Cl₂ (200 ml) ausgeschüttelt. Die CH₂Cl₂-Phase wurde mit einer weiteren Portion einer NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen und sodann getrocknet (Na₂SO₄). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt N-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,3'-diamino-N-methyldipropylamin (2,58 g, 46%) in Form eines klaren, viskosen Öls. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,44 (br s, 9H, C(CH₃)₃), 1,58–1,67 (m, 6H, 2 × CH₂CH₂CH₂ und NH₂), 2,22 (s, 3H, NCH₃), 2,34–2,40 (m, 4H, 2 × CH₂NCH₃), 2,74 (t, J = 6,9 Hz, 2H, CH₂NH₂), 3,12–3,21 (br m, 2H, CH₂NHBOC) und 5,37 (br s, 1H, NHBOC).

[0168] Phenazin-1-carbonsäure (494 mg, 2,24 mmol) wurde gemäß Literaturangaben (G. W. Rewcastle, W. A. Denny, B. C. Baguley, J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 843–857) hergestellt und anschließend mit CDI (544 mg, 3,36 mmol) in trockenem DMF (15 ml) 2,5 Stunden bei 30°C umgesetzt. Sodann wurde das DMF unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde in einem Gemisch aus Petrolether und CH₂Cl₂ (40 ml, 3:1) gelöst. Nach Abkühlen kristallisierte das Imidazolid aus. Dieses rohe Material wurde bei der folgenden Kupplungsreaktion verwendet. Das rohe Imidazolid wurde in THF (20 ml) suspendiert, auf 0°C (Eis/Wasser) abgekühlt und sodann mit einer THF-Lösung (20 ml) des vorstehenden N-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,3'-diamino-N-methyldipropylamins (659 mg, 2,69 mmol) versetzt. Man rührte das Reaktionsgemisch weitere 2 Stunden bei 0°C. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das

erhaltene gelbe Öl wurde mit CH_2Cl_2 (200 ml) und 1 M (Na_2CO_3) (200 ml) ausgeschüttelt. Die CH_2Cl_2 -Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft. Das erhaltene gelbgrüne Öl wurde durch Chromatographie an Aluminiumoxid (0,25% MeOH in CH_2Cl_2) gereinigt. Man erhielt N-1-(3-[N-Methyl-N-[N-(tert.-butoxycarbonyl)-3-aminopropyl]]-aminopropyl)-phenazin-1-carboxamid (992 mg, 98%) in Form eines gelbgrünen Öls, das direkt verwendet wurde. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,41 (br s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,44 (br s, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBOC}$), 1,95-2,04 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOAr}$), 2,18 (s, 3H, NCH_3), 2,46 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBOC}$), 2,56 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOAr}$), 3,20 (m, 2H, CH_2NHBOC), 3,74 (q, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH_2NHCOAr), 5,45 (br s, 1H, NHBOC), 7,89-8,00 (m, 3H, ArH), 8,22-8,26 (m, 1H, ArH), 8,28-8,32 (m, 1H, ArH), 8,40 (dd, $J = 8,7, 1,5$ Hz, 1H, ArH), 9,02 (dd, $J = 7,1, 1,5$ Hz, 1H, ArH) und 11,03 (br s, 1H, CONH).

[0169] Eine Lösung des vorstehenden, BOC-geschützten Amins (545 mg, 1,21 mmol) in CH_2Cl_2 (8 ml) wurde mit Trifluoressigsäure (8 ml) versetzt. Das Gemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei zu diesem Zeitpunkt durch Dünnschichtchromatographie die Vollständigkeit der Reaktion festgestellt wurde. Sämtliche Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt. Der ölige Rückstand wurde mit CH_2Cl_2 (100 ml) und 1 M (Na_2CO_3) (100 ml) ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde mit zusätzlichem CH_2Cl_2 (4×100 ml) extrahiert. Sämtliche CH_2Cl_2 -Extrakte wurden vereinigt und mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt N-1-{3-[N-Methyl-N-(3-aminopropyl)]-aminopropyl}-phenazin-1-carboxamid (392 mg, 92%) in Form eines grüngelben Öls, das direkt verwendet wurde. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,61-1,67 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2,00 (quin, $J = 7,1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOAr}$), 2,29 (s, 3H, NCH_3), 2,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2,59 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOAr}$), 2,75 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H, CH_2NH_2), 3,72 (q, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH_2NHCOAr), 7,89-7,99 (m, 3H, ArH), 8,22-8,25 (m, 1H, ArH), 8,28-8,32 (m, 1H, ArH), 8,40 (dd, $J = 8,6, 1,5$ Hz, 1H, ArH), 9,01 (dd, $J = 7,1, 1,5$ Hz, 1H, ArH) und 11,01 (br s, 1H, CONH).

[0170] Die bekannte (G. J. Atwell, G. W. Rewcastle, B. C. Baguley, W. A. Denny, J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 664-669) Acridin-4-carbonsäure (274 mg, 1,23 mmol) wurde mit CDI (300 mg, 1,85 mmol) umgesetzt. Das gebildete Imidazolid wurde auf die vorstehend angegebene Weise isoliert. Sodann wurde das Imidazolid in THF (15 ml) suspendiert. Die Suspension wurde auf 0°C (Eis/Wasser) gekühlt und sodann langsam mit einer Lösung des vorstehenden Amins (392 mg, 1,12 mmol) in THF (10 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei 0°C und sodann 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit CH_2Cl_2 (100 ml) und 1 M (Na_2CO_3) (100 ml) ausgeschüttelt. Die CH_2Cl_2 -Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt einen orangefarbenen Feststoff, der chromatographisch an Aluminiumoxid (0,5% MeOH in CH_2Cl_2 als Elutionsmittel) und Siliciumdioxid (1% MeOH und 0,25% Triethylamin in CH_2Cl_2 als Elutionsmittel) gereinigt wurde. Man erhielt N-1-{3-[[3-[(Acridinyl-4-carbonyl)-amino]-propyl]-(methylamino)-propyl]-phenazin-1-carboxamid (75) in Form eines blassgelben Feststoffes. F. $171-173^\circ\text{C}$, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n-Hexan}$). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,88 (quin, $J = 5,6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,02 (quin, $J = 6,0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,38 (s, 3H, NCH_3), 2,65-2,70 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3,62-3,68 (m, 2H, CH_2NHCO), 3,76 (q, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH_2NHCO), 7,11 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H, ArH), 7,22-7,29 (m, 1H, ArH), 7,36 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, ArH), 7,65 (ddd, $J = 8,3, 6,9, 1,5$ Hz, 1H, ArH), 7,85-7,93 (m, 3H, ArH), 8,00 (dd, $J = 7,5, 0,9$ Hz, 1H, ArH), 8,09-8,13 (m, 1H, ArH), 8,23-8,27 (m, 1H, ArH), 8,36 (dd, $J = 8,6, 1,5$ Hz, 1H, ArH), 8,42 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, ArH), 8,53 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H, ArH), 8,88 (dd, $J = 7,2, 1,5$ Hz, 1H, ArH), 9,15 (s, 1H, H-9), 11,03 [br s, 1H, NH (Phenazin)] und 12,55 [br s, 1H, NH (Acridin)]. Anal. ($\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Beispiel 76

Herstellung der Verbindung 76 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 3

[0171] Durch Aktivierung und Kupplung von 9-Methylphenazin-1-carbonsäure (G. W. Rewcastle, W. A. Denny, B. C. Baguley, J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 843-857) mit N-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,3'-diamino-N-methyldipropylamin wie in Beispiel 75 erhielt man N-1-(3-{[(N-Methyl-N-[N-(tert.-butoxycarbonyl)-3-aminopropyl]]-aminopropyl}-9-methylphenazin-1-carboxamid in Form eines gelbgrünen Öls (89%), das direkt verwendet wurde. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,41 (br s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,65 (quin, $J = 6,6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBOC}$), 1,98 (quin, $J = 7,2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOAr}$), 2,24 (s, 3H, NCH_3), 2,42 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBOC}$), 2,53 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOAr}$), 2,94 (s, 3H, ArCH_3), 3,12-3,23 (br s, 2H, CH_2NHBOC), 3,73 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H, CH_2NHCOAr), 5,39 (br s, 1H, NHBOC), 7,77 (dt, $J = 6,5, 1,1$ Hz, 1H, ArH), 7,81 (dd, $J = 8,5, 6,8$ Hz, 1H, ArH), 7,97 (dd, $J = 8,7, 7,2$ Hz, 1H, ArH), 8,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, ArH), 8,39 (dd, $J = 8,6, 1,5$ Hz, 1H, ArH), 9,02 (dd, $J = 7,2, 1,5$ Hz, 1H, ArH) und 11,13 (br t, $J = 5,2$ Hz, 1H, CONH).

[0172] Durch Entfernung der Schutzgruppe des vorstehenden BOC-geschützten Amins wie in Beispiel 75 erhielt man N-1-{3-[N-Methyl-N-(3-aminopropyl)]aminopropyl}-9-methylphenazin-1-carboxamid in Form eines grüngelben Öls (85%), das direkt verwendet wurde. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,62 (quin, $J = 7,0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 1,98 (quin, $J = 7,3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOAr}$), 2,26 (s, 3H, NCH_3), 2,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2,53 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOAr}$), 2,75 (m, 2H, CH_2NH_2), 2,93 (s, 3H, ArCH_3), 3,73 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H, CH_2NHCOAr), 7,76 (dt, $J = 6,7, 1,3$ Hz, 1H, ArH) N, 7,81 (dd, $J = 8,4, 6,9$ Hz, 1H, ArH), 7,97 (dd, $J = 8,6, 7,1$ Hz, 1H, ArH), 8,13 (dd, $J = 8,7, 1,0$ Hz, 1H, ArH), 8,38 (dd, $J = 8,7, 1,5$ Hz, 1H, ArH), 9,00 (dd, $J = 7,1, 1,5$ Hz, 1H, ArH) und 11,11 (br s, 1H, CONH).

[0173] Durch Aktivierung und Kupplung von 5-Methylacridin-4-carbonsäure (G. J. Atwell, G. W. Rewcastle, B. C. Baguley, W. A. Denny, J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 664–669) mit dem vorstehenden von Schutzgruppen befreiten Amin wie in Beispiel 75 erhielt man N-1-{3-[[3-[(5-Methylacridinyl-4-carbonyl)-amino]-propyl]-(methyl)-amino]-propyl}-9-methylphenazin-1-carboxamid (76) in Form eines blassgelben Feststoffes (66%). F. 116–121°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n-Hexan}$). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,94–2,02 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,32 (s, 3H, NCH_3), 2,58–2,63 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NCH}_3$), 2,73 (s, 3H, ArCH_3), 2,80 (s, 3H, ArCH_3), 3,66–3,74 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NHCO}$), 7,31 (dd, $J = 8,4, 6,8$ Hz, 1H, ArH), 7,52 (m, 2H, ArH), 7,59 (dd, $J = 8,2, 7,2$ Hz, 1H, ArH), 7,63–7,69 (m, 2H, ArH), 7,90 (dd, $J = 8,7, 7,2$ Hz, 1H, ArH), 7,95–8,00 (m, 2H, ArH), 8,28 (dd, $J = 8,7, 1,5$ Hz, 1H, ArH), 8,61 (s, 1H, H-9), 8,90–8,95 (m, 2H, ArH), 10,87 [br s, 1H, NH (Phenazin)] und 11,78 [br s, 1H, NH (Acridin)]. Analyse für N-1-{3-[[3-[(5-Methylacridinyl-4-carbonyl)-amino]-propyl]-(methyl)-amino]-propyl}-9-methylphenazin-1-carboxamid (76). Anal. ($\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Beispiel 77

Herstellung der Verbindung 77 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 3

[0174] Durch Aktivierung und Kupplung von Phenazin-1-carbonsäure (G. W. Rewcastle, W. A. Denny, B. C. Baguley, J. Med. Chem., Bd. 30 (1987), S. 843–857) mit N-1-{3-[N-Methyl-N-(3-aminopropyl)]aminopropyl}-9-methylphenazin-1-carboxamid (vergl. Beispiel 76 bezüglich der Herstellung) auf die vorstehend angegebene Weise erhielt man [(Phenazinyl-1-carbonyl)-amino]-propyl-(methyl)-amino]-propyl}-9-methylphenazin-1-carboxamid (77) in Form eines gelben Feststoffes 77%. F. 120°C (Zers.) ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n-Hexan}$). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,96–2,07 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,36 (s, 3H, NCH_3), 2,65–2,73 (m, 7H, $2 \times \text{CH}_2\text{NCH}_3$ und ArCH_3), 3,68–3,78 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NHCO}$), 7,47 (dt, $J = 6,9, 1,1$ Hz, 1H, ArH), 7,57 (ddd, $J = 8,7, 6,6, 1,2$ Hz, 1H, ArH), 7,63 (dd, $J = 8,7, 6,8$ Hz, 1H, ArH), 7,71 (ddd, $J = 8,7, 6,7, 1,5$ Hz, 1H, ArH), 7,87 (dd, $J = 8,7, 7,2$ Hz, 1H, ArH), 7,90 (dd, $J = 8,6, 7,1$ Hz, 1H, ArH), 7,94 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H, ArH), 8,00 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, ArH), 8,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, ArH), 8,21 (dd, $J = 8,7, 1,5$ Hz, 1H, ArH), 8,31 (dd, $J = 8,7, 1,5$ Hz, 1H, ArH), 8,89 (dd, $J = 7,1, 1,5$ Hz, 1H, ArH), 8,92 (dd, $J = 7,2, 1,5$ Hz, 1H, ArH) und 10,87 (br s, 2H, $2 \times \text{NH}$), Analyse für N-1-{3-[[3-[(Phenazinyl-1-carbonyl)-amino]-propyl]-(methyl)-amino]-propyl}-9-methylphenazin-1-carboxamid (77). Anal. ($\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Beispiel 78

Herstellung der Verbindung 78 von Tabelle I nach dem Verfahren von Schema 3

[0175] Triäthylentetramin wurde mit Di-tert.-butyldicarbonat gemäß dem Verfahren von Blagbrough et al. (Pharm. Sciences, (1997), im Druck, persönliche Mitteilung) umgesetzt. Man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung (20% MeOH in CH_2Cl_2 als Elutionsmittel) N-Aminoethyl-N,N'-bis (tert.-butoxycarbonyl)-N-[(N-tert.-butoxycarbonyl)-aminoethyl]-ethylendiamin in Form eines blassgelben viskosen Öls (59%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,39–1,50 [m, 29H, $3 \times \text{C}(\text{CH}_3)_3$, NH_2], 3,00–3,62 (m, 12H, $6 \times \text{CH}_2$), 4,45 (br s, 1H, NHBOC).

[0176] 5-Methylacridin-4-carbonsäure (1,00 g, 4,23 mmol) wurde mit CDI (1,02 g, 6,33 mmol) unter Bildung des vorstehend genannten Imidazolid umgesetzt. Das Imidazolid wurde in THF (80 ml) bei Raumtemperatur suspendiert und langsam mit einer Lösung des vorgenannten Amins (2,04 g, 4,65 mmol) in THF (20 ml) versetzt. Sodann wurde das Reaktionsgemisch 18 Stunden bei 20°C gerührt. Das THF wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde mit CH_2Cl_2 (200 ml) und 1 N Na_2CO_3 (200 ml) ausgeschüttelt. Die CH_2Cl_2 -Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt ein gelbes Öl, das säulenchromatographisch an Aluminiumoxid (0,5% MeOH in CH_2Cl_2 als Elutionsmittel) gereinigt wurde. Man erhielt das triBOC-Analoge von N-1-[2-(N-{2-[N-(2-Aminoethyl)]-aminoethyl}aminoethyl)-5-methylacridin-4-carboxamid in Form eines gelben Schaums (1,41 g, 51%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,46 [m, 30H, $3 \times \text{C}(\text{CH}_3)_3$, ArCH_3], 3,13–3,65 (m, 12H, $6 \times \text{CH}_2$), 4,43 (br s, 1H, NHBOC), 7,48–7,55 (m, 1H, ArH), 7,64–7,74 (m, 2H, ArH), 7,88–7,94 (m, 1H, ArH), 8,12–8,19 (m, 1H, ArH), 8,85–8,90 (m, 1H, ArH),

8,93-9,00 (m, 1H, ArH), 12,23 (br s, 1H, NH).

[0177] Trifluoressigsäure (10 ml) wurde zu einer Lösung des vorstehenden tri-BOC-Amids (1,00 g, 1,52 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) gegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden bei 20°C gerührt, wonach dünnschichtchromatographisch eine vollständige Umsetzung festgestellt wurde. Sämtliche Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt. Der ölige Rückstand wurde mit CHCl_3 (100 ml) und gesättigtem Na_2CO_3 (20 ml) ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde ferner mit weiterem CHCl_3 (11 × 100 ml) extrahiert. Sämtliche CHCl_3 -Extrakte wurden vereinigt und mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt N-1-[2-(N-{2-[N-(2-Aminoethyl)]-aminoethyl})-aminoethyl]-5-methylacridin-4-carboxamid (533 mg, 98%) in Form eines gelben Öls. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,58-2,68 (m, 2H, CH_2), 2,70-2,76 (m, 4H, 2 × CH_2), 2,82-2,86 (m, 2H, CH_2), 2,93 (s, 3H, ArCH_3), 3,03-3,07 (m, 2H, CH_2), 3,82-3,88 (m, 2H, CH_2), 7,49-7,55 (m, 1H, ArH), 7,65-7,75 (m, 2H, ArH), 7,89-7,94 (m, 1H, ArH), 8,13-8,18 (m, 1H, ArH), 8,88 (br d, J = 5,3 Hz, 1H, ArH), 8,98 (td, J = 7,1, 1,5 Hz, 1H, ArH), 12,04 (br s, 1H, NH).

[0178] 9-Methylphenazin-1-carbonsäure (1,00 g, 4,20 mmol) wurde mit CDI (1,02 g, 6,30 mmol) umgesetzt. Das gebildete Imidazolid wurde auf die vorstehend angegebene Weise isoliert. Sodann wurde das Imidazolid in THF (20 ml) suspendiert. Die Suspension wurde auf 0°C (Eis/Wasser) abgekühlt und sodann langsam mit einer Lösung des vorstehenden Polyamins (529 mg, 1,48 mmol) in THF (20 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei 0°C und sodann 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit CH_2Cl_2 (100 ml) und 1 M Na_2CO_3 (100 ml) ausgeschüttelt. Die CH_2Cl_2 -Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt einen gelben Feststoff (553 mg, 61%), der säulenchromatographisch an Aluminiumoxid (2% MeOH in CH_2Cl_2 als Elutionsmittel) gereinigt wurde. Man erhielt N-1-(2-{2-[(5-Methylacridinyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl}-amino)-ethyl)-9-methylphenazin-1-carboxamid (78) in Form eines gelben Feststoffes. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,77 (s, 3H, ArCH_3), 2,79 (s, 3H, ArCH_3), 2,82-2,88 (m, 4H, 2 × CH_2), 2,97 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH_2), 3,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH_2), 3,70 (q, J = 5,9 Hz, 2H, CH_2), 3,79 (q, J = 6,0 Hz, 2H, CH_2), 7,31 (dd, J = 8,4, 6,8 Hz, 1H, ArH), 7,51-7,70 (m, 5H ArH), 7,87 (dd, J = 8,5, 7,1 Hz, 1H, ArH), 7,91-7,96 (m, 2H, ArH), 8,26 (dd, J = 8,7, 15 Hz, 1H, ArH), 8,57 [s, 1H, H-9 (Acridin)], 8,85-8,91 (m, 2H, ArH), 10,83 [br t, J = 5,1 Hz, 1H, NH (Phenazin)], 11,83 [br t, J = 5,4 Hz, 1H, NH (Acridin)].

Beispiel 79

Herstellung der Verbindung 79 von Tabelle 2 nach dem Verfahren von Schema 3

[0179] Ethylendiamin wurde mit einem Überschuss an Chloracetonitril gemäß dem Verfahren von Overman und Burk (Bradshaw et al., Tetrahedron, Bd. 48 (1992), S. 4475) alkyliert. Das Produkt wurde unter Filtration durch eine Schicht von Flash-Siliciumdioxid (1% MeOH in CH_2Cl_2 als Elutionsmittel) gereinigt. Man erhielt N,N'-Bis-(cyanomethyl)-ethylendiamin in Form eines gelben Öls, das beim Abkühlen erstarrte (88%). F. 41–42°C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,58 (s, 2H, 2 × NH), 2,90 (s, 4H, 2 × CH_2), 3,63 (s, 4H, 2 × CH_2).

[0180] Das vorstehende Diamin (3,00 g, 21,7 mmol) in einem Gemisch aus THF (90 ml), Wasser (10 ml) und Triethylamin (10 ml) wurde mit Di-tert.-butyldicarbonat (19,0 g, 87,0 mmol) behandelt. Sämtliche Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mit Wasser (100 ml) und EtOAc (2 × 100 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten EtOAc-Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wurde entfernt. Der erhaltene blassbraune Feststoff wurde durch Flash-Chromatographie an Siliciumdioxid (50% EtOAc/PE als Elutionsmittel) gereinigt. Man erhielt N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-N,N'-bis(cyanomethyl)-ethylendiamin in Form eines weißen Feststoffes (6,59 g, 90%). F. 112–113°C (EtOAc/Petrolether). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,50 [s, 18H, 2 × $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3,52 (s, 4H, 2 × CH_2), 4,13 (br s, 4H, 2 × CH_2).

[0181] Durch Hydrieren der vorstehenden Verbindung mit W-7-Raney-Nickel gemäß dem Verfahren von Ravikumar, Syn. Commun., Bd. 24 (1994), S. 1767, erhielt man N,N'-Bis-(aminoethyl)-N,N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl)ethylendiamin in Form eines weißen Feststoffes (100%). F. 81–82°C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,46 [s, 18H, 2 × $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1,57 (br s, 4H, 2 × NH_2), 2,33 (br s, 4H, 2 × CH_2), 3,30 (br m, 8H, 4 × CH_2).

[0182] Das vorstehende Diamin wurde mit Ethyltrifluoracetat gemäß dem Verfahren von Blagbrough et al. (Pharm. Sciences, (1997), im Druck, persönliche Mitteilung) umgesetzt. Man erhielt N-Aminoethyl-N,N'-bis(tert.-butoxycarbonyl)-N'-[(N-trifluoracetamido)-aminoethyl]ethylendiamin in Form eines klaren Öls. (39%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,46 [s, 18H, 2 × $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1,95 (br s, 2H, NH_2), 2,84-2,96 (m, 2H, CH_2), 3,20-3,48 (m, 10H, 5 × CH_2), 7,99, 8,21, 8,51 (alle br s, gesamt 1H, NH).

[0183] Phenazin-1-carbonsäure (212 mg, 0,95 mmol) wurde mit CDI (230 mg, 1,42 mmol) umgesetzt. Das gebildete Imidazolid wurde auf die vorstehend angegebene Weise isoliert. Sodann wurde das Imidazolid in THF (10 ml) suspendiert und langsam mit einer THF-Lösung (10 ml) des vorstehenden Monotrifluoracetamids (416 mg, 0,95 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wonach das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. Der Rückstand wurde mit CH_2Cl_2 (100 ml) und 1 M Na_2CO_3 (50 ml) ausgeschüttelt. Die CH_2Cl_2 -Phase wurde sodann mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde chromatographisch an Aluminiumoxid (0,5% MeOH in CH_2Cl_2 als Elutionsmittel) gereinigt. Man erhielt N-1-{2-[N'-tert.-Butoxycarbonyl-N'-(2-{N-tert.-butoxycarbonyl-N-[2-(N-trifluoracetamido)-aminoethyl]-aminoethyl)]-aminoethyl]-Phenazin-1-carboxamid in Form eines gelben Öls (558 mg, 91%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,39 [br s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1,43 [br s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3,31-3,68 (m, 10H, $5 \times \text{CH}_2$), 3,82-3,89 (m, 2H, CH_2), 7,90-8,44 [m, 7H, $6 \times \text{ArH}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$], 8,99 (br s, 1H, ArH), 11,13 (br s, 1H, CONH).

[0184] Eine Lösung des vorstehenden Trifluoracetamids (548 mg, 0,85 mmol) in einem Gemisch aus MeOH (30 ml) und H_2O (20 ml) wurde mit K_2CO_3 (584 mg, 4,23 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden gerührt und unter Rückfluss erwärmt und sodann 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dünnschichtchromatographisch wurde eine glatte Umwandlung des Trifluoracetamids in das freie Amin festgestellt. Das MeOH wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde anschließend mit gesättigtem Na_2CO_3 (20 ml) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit CHCl_3 (2×50 ml) extrahiert. Die vereinigten CHCl_3 -Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt N-1-[2-(N'-tert.-Butoxycarbonyl-N'-(2-[N-(aminoethyl)-N-tert.-butoxycarbonyl]-aminoethyl)]-aminoethyl]phenazin-1-carboxamid (470 mg, 100%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,38 [br s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1,43 [br s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2,78 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, NH_2), 3,18-3,70 (m, 10H, $5 \times \text{CH}_2$), 3,81-3,90 (m, 2H, CH_2), 7,89-8,00 (m, 3H, ArH), 8,21-8,43 (m, 3H, ArH), 9,00 (br s, 1H, ArH), 11,08 (br s, 1H, CONH).

[0185] Acridin-4-carbonsäure (192 mg, 0,86 mmol) wurde mit CDI (210 mg, 1,29 mmol) umgesetzt. Das gebildete Imidazolid wurde auf die vorstehend angegebene Weise isoliert. Sodann wurde das Imidazolid in THF (20 ml) suspendiert. Eine THF-Lösung (10 ml) des vorstehendenamins (470 mg, 0,86 mmol) wurde langsam unter Rühren zugegeben. Das Gemisch wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wonach das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. Der Rückstand wurde mit CH_2Cl_2 (100 ml) und 1 M Na_2CO_3 (50 ml) ausgeschüttelt. Die CH_2Cl_2 -Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch an Aluminiumoxid (0,5% MeOH in CH_2Cl_2 als Elutionsmittel) gereinigt. Man erhielt N-1-(2-{[2-({[2-(Acridinyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl)-N-tert.-butoxycarbonylamino]-ethyl-N'-tert.-butoxycarbonylamino]-ethyl)-phenazin-1-carboxamid in Form eines gelben Öls (568 mg, 89%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 142 [br s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1,46 [br s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3,37-3,69 (m, 10H, $5 \times \text{CH}_2$), 3,81-3,89 (m, 2H, CH_2), 7,09-7,15 (m, 1H, ArH), 7,25 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, ArH), 7,36 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, ArH), 7,64 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, ArH), 7,83-7,97 (m, 4H, ArH), 8,11-8,27 (m, 3H, ArH), 8,31-8,45 (m, 2H, ArH), 8,53-8,61 (br s, 1H, ArH), 8,89-8,99 (br s, 1H, ArH), 11,10 [s, 1H, CONH (Phenazin)], 12,52 [s, 1H, CONH (Acridin)].

[0186] Gasförmiges HCl wurde durch MeOH geleitet, bis die Lösung mit pH-Papier stark sauer reagierte. Das vorstehende geschützte Amin wurde in dieser Lösung (20 ml) gelöst und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wurde das MeOH unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in gesättigtem Na_2CO_3 (50 ml) gelöst. Die Lösung wurde mit CHCl_3 (13×50 ml) extrahiert. Die vereinigten CHCl_3 -Extrakte wurden mit Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt N-1-(2-{[2-({[2-(Acridinyl-4-carbonyl)-amino]-ethyl)amino]-ethyl)-amino]-ethyl)-phenazin-1-carboxamid (79) in Form eines gelben Feststoffes (159 mg, 96%). F. $173-176^\circ\text{C}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,83-2,96 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 3,07 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H, CH_2), 3,46 (q, $J = 5,3$ Hz, 2H, CH_2), 3,80 (q, $J = 5,8$ Hz, 2H, CH_2), 7,01 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, ArH), 7,25 (ddd, $J = 8,1, 7,2, 0,9$ Hz, 1H, ArH), 7,32 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, ArH), 7,55 (br s, 1H, ArH), 7,65 (ddd, $J = 8,3, 7,0, 1,5$ Hz, 1H, ArH), 7,79-7,90 (m, 4H, ArH), 8,12-8,16 (m, 2H, ArH), 8,26 (dd, $J = 8,7, 1,5$ Hz, 1H, ArH), 8,39 (dd, $J = 8,1, 1,3$ Hz, 1H, ArH), 8,43 (dd, $J = 8,1, 1,4$ Hz, 1H, ArH), 8,89 (dd, $J = 7,1, 1,5$ Hz, 1H, ArH), 11,11 [s, 1H, CONH (Phenazin)], 12,20 [s, 1H, CONH (Acridin)].

Beispiel 80

Biologische Tests der erfindungsgemäßen Verbindungen

In vitro-Test

[0187] Die in vitro-Zytotoxizität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde durch Untersuchungen an der

Mäuse-P388-Leukämie-Linie, der Mäuse-Lewis-Lungenkarzinom-Linie LLTC (späte Passage) und der Wildtyp-Human-Leukämie-Linie (Jurkat, JL_c) bewertet. Die Zellen wurden gemäß den Angaben von Finlay et al., Oncol. Res., Bd. 6 (1994), S. 33–37, und Eur. J. Cancer, Bd. 32A (1996), S. 708–714, gezüchtet. Die Wachstums hemmung wurde durch Züchtung von Zellen mit 4×10^3 (P388), 10^3 (LLTC) und $3,75 \times 10^3$ (Jurkat-Linie) Zellen pro Vertiefung in Mikrokulturplatten (150 µl pro Vertiefung) für 3 Tage (P388) oder 4 Tage in Gegenwart von Arzneistoff durchgeführt. Das Zellwachstum wurde durch die [³H]TdR-Aufnahme (P388) gemäß den Angaben von Marshall et al., J. Natl. Cancer Inst., Bd. 84 (1992), S. 340–345, oder durch den Sulforhodamin-Test gemäß den Angaben von Skehan et al., J. Natl. Cancer Inst., Bd. 82 (1990), S. 1107–1112, bestimmt. Unabhängige Tests wurden im Doppelversuch durchgeführt. Die Variationskoeffizienten betrugen 12% (P388), 12% (LLTC) und 6,3% (JL_c).

Tabelle II

Biologische Aktivität ausgewählter Verbindungen der Formel (I) von Tabelle I

Nr.	IC ₅₀ -Werte (nM)		
	P388	LLTC	JL _c
6		< 6	11
7	170		
8		738	1540
9		1086	2543
10	620	167	345
11		32	87
12		8	33
13	10	7	28
14	15	39	114
15	76	17	58
16	27	20	52
17	59	13	66
18	49	17	69
19		165	380
20		322	223
21	370	73	275
22	1370	795	1640
23	1500	2079	2079
24	1630	1620	1300
26		20	147
27	138	36	99
28	190	<24	137
29	220	36	226
31	1293	141	250
33	56	81	110
34	320	209	473
35	260	81	93
36	140	18	102
38	520	119	137
41		151	209
42		74	300

43	600	64	195
44		83	274
45		142	175
46		24	30
47		2,2	4,8
51	500	1310	1250
52		120	172
53		8,8	14
54	44	8,5	16
55	2130	671	1550
56	972	183	760
57	35	3,2	11
58	*	1,1	3,8
59	41	8,8	20,3
60	*	5,0	13
61	435	48	208
62	204	12	74
63	12 300	8370	2370
64	94	43,5	42,3
65	26	5,3	21,3
66	33	5,2	9,8
67	*	17	85
68	*	33,6	1,2
69	*	3,9	0,55
70	*	112	8,7
71	24	7,7	0,6
72	630	> 50	6,9
73	< 6,2	1,2	0,24
74	39	10,5	0,6
75	*	78	272
76	*	1,8	8,8
77	*	19	31

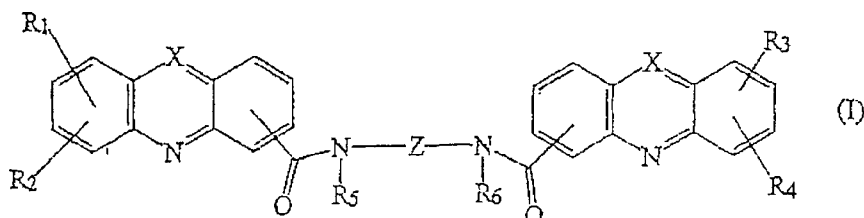
In vivo-Test

[0188] Ausgewählte Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigten auch eine in vivo-Aktivität gegen subkutane Kolon 38-Tumoren bei Mäusen. Diese Daten werden durch die beigefügte [Fig. 1](#) für die Verbindungen 13 (mit 60 mg/kg) und 17 (mit 90 mg/kg) dargestellt. Bei diesem Test wurden Kolon 38-Tumoren subkutan aus 1 mm³-Fragmenten, die subkutan in eine Flanke von betäubten Mäusen (Pentobarbiton 90 mg/kg) implantiert worden waren, gezüchtet. Die Behandlung begann, nachdem die Tumoren einen Durchmesser von etwa 4 mm erreicht hatten (normalerweise nach 7 Tagen). Die Mäuse wurden in Gruppen von 5 Kontrolltieren und 5 mit Arzneistoff behandelten Tieren eingeteilt. Die durchschnittlichen Tumorumfänge waren für die beiden Gruppen ähnlich. Die Arzneistoffe wurden entweder in destilliertem Wasser oder in 15%igem wässrigem Ethanol gelöst und in einem Volumen von 0,01 ml pro Gramm Körpergewicht in einer unterteilten Dosis von zwei gleichen Injektionen, die im Abstand von 1 Stunde gegeben wurden, injiziert. Die Mäuse wurden genau überwacht und nach 7 Tagen gewogen, um den durch den Arzneistoff herbeigeführten Gewichtsverlust zu prüfen. Die Mäuse wurden getötet, nachdem der durchschnittliche Tumordurchmesser 20 mm überstieg. Die Tumordurchmesser wurden mit Tastsirkeln 3-mal wöchentlich gemessen. Die Tumorumfänge wurden berechnet als $0,52 \cdot a^2 \cdot b$, wo-

bei a und b die Nebenachse bzw. Hauptachse des Tumors bedeuten. Die Daten wurden halblogarithmisch aufgetragen (durchschnittliches Tumolvolumen gegen die Zeitspanne nach der Behandlung). Die Zeitspanne, bis die Tumoren ein durchschnittliches Volumen, das dem 4-fachen Wert vor der Behandlung entsprach, erreichte, wurde berechnet. Daraus wurde die Verzögerung des Tumorwachstums relativ zu den Kontrollmäusen berechnet.

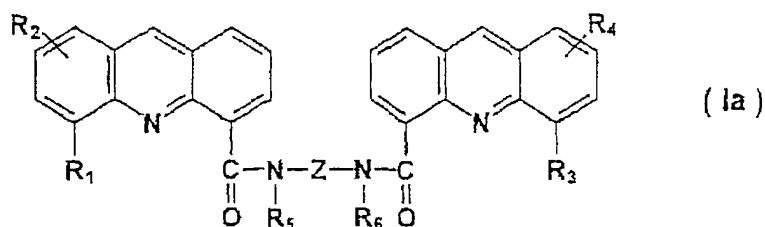
Patentansprüche

1. Eine Verbindung, die ein Bis(acridincarboxamid)- oder ein Bis(phenazincarboxamid)-Derivat der Formel (I)



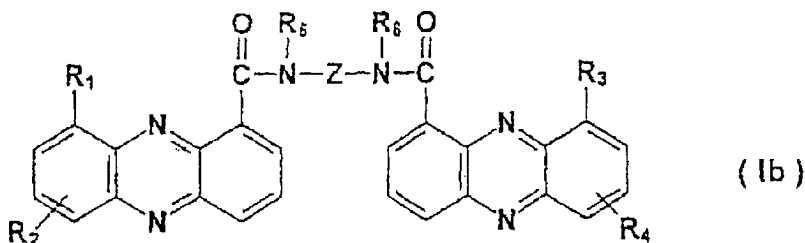
ist, wobei X, das in einem gegebenen Molekül gleich oder verschieden sein kann, jeweils -CH= oder -N= ist, R₁ bis R₄, die gleich oder verschieden sein können, jeweils H, C₁-C₄-Alkyl, OH, SH, NH₂, C₁-C₄-Alkoxy, Aryl, Aryloxy, NHR, N(R)₂, SR, SO₂R sind, wobei R C₁-C₄-Alkyl, CF₃, NO₂ oder Halogen ist oder R₁ und R₂ zusammen eine Methylendioxygruppe bilden, R₅ und R₆, die gleich oder verschieden sein können, jeweils H oder C₁-C₄-Alkyl sind; Z(CH₂)_n, (CH₂)_nO(CH₂)_n, (CH₂)_n(R₇)(CH₂)_n, (CH₂)_nN(R₇)(CH₂)_mN(R₇)(CH₂)_n, (CH₂)_nN(CH₂CH₂)₂N(CH₂)_n, (CH₂)_nCONH(CH₂)_m oder (CH₂)_nCONH(CH₂)_mNHCO(CH₂)_n ist, wobei R₇ H oder C₁-C₄-Alkyl ist und n und m, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ganze Zahlen von 1 bis 4 sind; oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz oder N-Oxid hiervon; mit Ausnahme von Verbindungen, wobei X jeweils N ist, R₁ bis R₆ jeweils H ist, die Carboxamid-Gruppierung in Position 1 jedes Phenazins rings angeknüpft ist und Z(CH₂)₂NH(CH₂)₂, (CH₂)₃NH(CH₂)₃, (CH₂)₃N(CH₂CH₂)₂N(CH₂)₃, (CH₂)₂NH(CH₂)₂NH(CH₂)₂ oder (CH₂)₃NH(CH₂)₂NH(CH₂)₃ ist.

2. Eine Verbindung nach Anspruch 1, die ein Bis(acridincarboxamid)-Derivat der Formel (Ia)



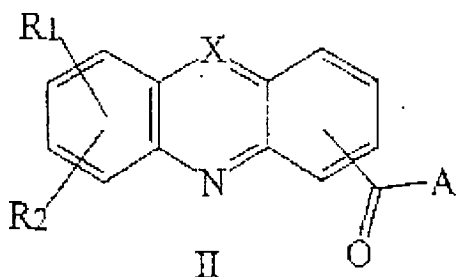
ist, wobei R₁ und R₃, die gleich oder verschieden sind, jeweils C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkyl oder Halogen sind, R₂ und R₄, die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkyl oder Halogen sind und R₅ und R₆ jeweils H sind; oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder N-Oxid hiervon.

3. Eine Verbindung nach Anspruch 1, die ein Bis(phenazincarboxamid)-Derivat der Formel (Ib)



ist, wobei R₁ und R₃, die gleich oder verschieden sind, jeweils C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkyl oder Halogen sind, R₂ und R₄, die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkyl oder Halogen sind und R₅ und R₆ jeweils H sind; oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder N-Oxid hiervon.

4. Ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1, wobei das Verfahren die Umsetzung von 2 mol einer Acridincarbonsäure oder eines 9-Azaacridincarbonsäure-Derivats der Formel (II)



wobei R_1 , R_2 und X wie in Anspruch 1 definiert sind und A OH, Cl oder N-Imidazolyl ist, mit 1 mol eines Bis(amin)s der Formel (III):



wobei R_5 , R_6 und Z wie in Anspruch 1 definiert sind; und, falls gewünscht, Umwandlung der resultierenden Verbindung in ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz oder N-Oxid hiervon umfaßt.

5. Eine Verbindung nach Anspruch 1, die ausgewählt ist aus

Bis[(7-ethylacridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(1-methylacridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(1-chloracridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(2-methylacridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(2-chloracridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(3-methylacridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(5-methylacridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(5-ethylacridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(5-isopropylacridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(5-phenylacridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(5-methoxyacridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(5-fluoracridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(5-chloracridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(5-bromacridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(6-methoxyacridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(6-fluoracridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(6-chloracridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(7-methylacridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(7-isopropylacridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(7-tert.-butylacridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(7-phenylacridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(7-methoxyacridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(7-fluoracridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(7-chloracridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(7-bromacridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(8-methylacridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(8-chloracridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(acridin-2-carboxamido)propyl]methylamin; Bis[(acridin-4-carboxamido)propyl]methylamin; Bis[2-(acridin-4-carboxamido)ethyl]amin; Bis[3(acridin-4-carboxamido)propyl]amin;
 N',N''-Bis[(acridin-4-carboxamido)propyl]piperazin; Bis[(6-bromacridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(5-trifluormethylacridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(6-trifluormethylacridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(5,7-dimethylacridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(6-(dimethylamino)acridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(phenazin-1-carboxamido)propyl]methylamin; Bis[(phenazin-2-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(6-methylphenazin-1-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(6-chlorphenazin-1-carboxamido)propyl]methyamin;
 Bis[(7-methylphenazin-1-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(7-methoxyphenazin-1-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(7-chlorphenazin-1-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(8-methylphenazin-1-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(8-methoxyphenazin-1-carboxamido)propyl]methylamin;

Bis[(9-methylphenazin-1-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(9-methylphenazin-1-carboxamido)propyl]-1,4-piperazin;
 Bis[(9-methylphenazin-1-carboxamido)ethyl]-1,4-ethylendiamin;
 Bis[(9-methoxyphenazin-1-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(9-phenoxyphenazin-1-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(9-fluorphenazin-1-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(9-chlorphenazin-1-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(9-dimethylamino)phenazin-1-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[3-(5-(dimethylamino)acridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[3-(7-(dimethylamino)acridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[3-(5,8-dimethylacridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[3-(1,5-dimethylacridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[3-(8-chlor-5-methylacridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[3-(1-chlor-5-methylacridin-4-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[2-(3-methylphenazin-1-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(3-chlorphenazin-1-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[3-(2-chlorphenazin-1-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[3-(8-chlorphenazin-1-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[3-(6,9-dimethylphenazin-1-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(6-chlor-9-methylphenazin-1-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[(4-methylphenazin-1-carboxamido)propyl]methylamin;
 Bis[3-(9-methylphenazin-1-carboxamido)propyl]-1,2-ethylendiamin;
 Bis[2-(6,9-dimethylphenazin-1-carboxamido)ethyl]-1,2-ethylendiamin;
 Bis[2-(9-methylphenazin-1-carboxamido)propyl]-1,4-butandiamin;
 Bis[3-(5-methylacridin-4-carboxamido)ethyl]-1,2-ethylendiamin;
 Bis[3-(acridin-4-carboxamido)ethyl]-1,2-ethylendiamin;
 Bis[(9-methylphenazin-1-carboxamido)ethyl]-1,3-propandiamin;
 Bis[2-(6-chlor-9-methylphenazin-1-carboxamido)ethyl]-1,2-ethylendiamin;
 N-1-{3-[(3-[Acridinyl-4-carbonyl]amino)propyl](methyl)amino}propyl}phenazin-1-carboxamid;
 N-1-{3-[(3-[(5-Methylacridinyl-4-carbonyl)amino]propyl)(methyl)amino]propyl}-9-methylphenazin-1-carboxamid;
 N,N'-Bis[2-(9-methylphenazin-1-carboxamido)ethyl]-N,N'-dimethyl-1,2-ethandiamin; N-1-{3-[(3-[(phenazinyl-1-carbonyl)amino]propyl)(methyl)amino]propyl}-9-methylphenazin-1-carboxamid; N-1-(2-{[2-[(5-Methylacridinyl-4-carbonyl)amino]ethyl]amino}ethyl)-9-methylphenazin-1-carboxamid; und
 N-1-(2-{[2-[(2-[(Acridinyl-4-carbonyl)amino]ethyl]amino)ethyl]amino}ethyl)phenazin-1-carboxamid;
 und die pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze und N-Oxide hiervon.

6. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen pharmazeutisch verträglichen Träger oder ein Verdünnungsmittel und als Wirkstoff eine Verbindung nach Anspruch 1 enthält.

7. Eine Verbindung nach Anspruch 1 zur Verwendung bei einem Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers durch Therapie.

8. Eine Verbindung nach Anspruch 7 zur Verwendung als Antitumormittel.

9. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung als Antitumormittel.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Fig.1.

