



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

- (21) 3396152/23-04
(22) 26.02.82
(31) 474/81
(32) 27.02.81
(33) HU
(46) 15.10.87. Бюл. № 38
(71) Биогал Дьедьсердьяр (HU)
(72) Антал Ковач, Андраш Липтак,
Пел Нанаши, Лорант Яношши, Иштван Чер-
нуш, Янош Эрдей, Иштван Касаб,
Кальман Полиа и Андраш Несмельи (HU)
(53) 547.917.07(088.8)
(56) Kuhu R., Chem. Ber., 68, 1765,
1935.

Ibid 69, 1745 (1940).

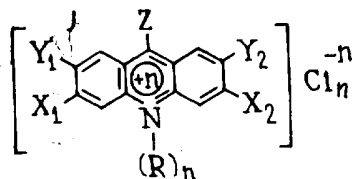
Nanási P.: Nature 171, 475, 1953.

Frerejacque, M., Compt. Rend.,

202, 1190, 1936.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
АМИНОАКРИДИН- α, β - (D)- и (L)-N-ГЛИКО-
ЗИДОВ ИЛИ ИХ СОЛЯНО-КИСЛЫХ СОЛЕЙ

(57) Способ получения производных
аминоакридин- α, β - (D)- и (L)-N-глико-
зидов общей формулы I



где $n=0$ или 1;

R - H или CH_3 ,

при $X_1 = X_2 = \text{H}$, $Z = \text{H}$, NH_2 , NHR_1 , $Y_1 = \text{NO}_2$,
 NHR_1 , $Y_2 = \text{CH}_3$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OBr}$, NHR_1 ,

где $R_1 = \alpha$ - α_2 - β - β -D-глюкопиранозильный
и 2', 3', 4', 6'-тетраацетил-
- α - β -D-глюкопиранозильный
остаток;

при $Y_1 = Y_2 = Z = \text{H}$

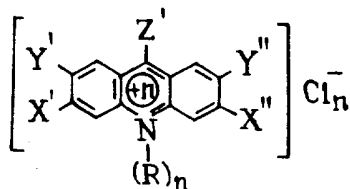
$X_1 = X_2 = \text{NHR}_1$ или $X_1 = \text{NH}_2$, а $X_2 = \text{NHR}_1$,

где R_1 - сахарный остаток, определен-
ный выше, а также

β -D - галактопиранозильный 2', 3',
4', 6'-тетраацетил- α -, β -D-га-
лактопиранозильный, α -L-рам-
нопиранозильный,

α -, β -D - рибопиранозильный, β -лакто-
пиранозильный остатки,

или $X_1 = \beta$ -D-глюкопиранозиламиногруп-
па, а $X_2 = \alpha$ -L - рамнопирано-
зиламиногруппа, или их соля-
нокислых солей, заключающий-
ся в том, что производные
аминоакридина общей форму-
лы II



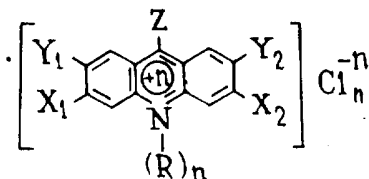
где n и R - имеют указанные значения;
при $X' = \text{H}$, $Z' = \text{H}$, NH_2 ; $Y' = \text{NO}_2$, NH_2 ;

$Y'' = \text{CH}_3$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, Br , NH_2 ;

или при $Y' = Y'' = Z' = \text{H}$ $X' = \text{NH}_2$,

вводят в реакцию с одним или двумя
соответствующими сахарами в водно-
этанольной или водно-ацетоновой сре-
де в течение 30-480 мин при темпера-
туре от 40 до 80 °C, реакционную
смесь выдерживают не менее 1 ч при
0-25 °C, продукт реакции выделяют, при
необходимости производят разделение
моно- и дигликозидов, выделяют в виде
нейтральных оснований или солянокис-
лых солей общей формулы I.

Изобретение относится к способу получения новых производных аминокридин- α, β -(D) или -(L)-N-гликозидов и их солянокислых солей общей формулы I:



где $n=0$ или 1;

$R-H$ или CH_3 ,

при $X_1=X_2-H$, $Z-H$, NH_2 , NHR_1 , Y_1-NO_2 , NHR_1 , Y_2-CH_3 , OC_2H_5 , Br , NHR_1 , где $R_1=\alpha, \beta, D$ -глюкопиранозильный и $2', 3', 4', 6'$ -тетраацетил- α, β -D-глюкопиранозильный остаток,

при $Y_1=Y_2=Z-H$, $X_1=X_2-NHR_1$ или

X_1-NH_2 , а X_2-NHR_1 ,

где R_1 - сахарный остаток, определенный выше, а также β -D-галактопиранозильный, $2', 3', 4', 6'$ -тетраацетил- α, β -D-галактопиранозильный, α -L-рамнопиранозильный, α, β -D-рибопиранозильный, β -лактопиранозильный остатки, или X_1 - β -D-глюкопиранозиламиногруппа, а X_2 - α -L-рамнопиранозиламиногруппа,

обладающих противоопухолевой и антигрибковой активностью.

Цель изобретения - получение новых производных гликозидов аминокридина, обладающих антигрибковой и противоопухолевой активностью и меньшей токсичностью.

Пример 1. 3,6-Ди-(β -D-глюкопиранозиламино)-акридин.

В снабженной обратным холодильником и мешалкой круглодонной колбе емкостью 3 л суспендируют при энергичном перемешивании 66,0 г (0,33 моль) моногидрата D-глюкозы и 36,9 г (0,15 моль) 3,6-диамино-акридин-гидрохлорида в смеси 1350 мл ацетона и 150 мл воды. Суспензию нагревают до $45^\circ C$ и затем смешивают с 10 мл концентрированной соляной кислоты. После перемешивания примерно в течение 5 мин раствор становится прозрачным, спустя еще 2-3 мин начинает осаждаться продукт. Реакционную смесь в течение 1 ч выдерживают в бане с ледяной водой, после чего осадок отделяют. Осадок растворяют в 250 мл воды и раствор перемешивают с 2 л ацетона. Хлопьевидный осадок отделяют, промывают сначала 200 мл этилацетата, за-

тем 100 мл эфира и сушат в вакууме.

Переосаждение повторяют еще 2 раза.

Получают 70,0 г (87,5%) продукта.

5 Т.пл. $190-195^\circ C$; $[\alpha]_D = -145,8^\circ$ ($c=0,75$, диметилформамид); ТСХ: силикагель 60 F 254, элюент - ацетон и гидроксид аммония в соотношении 65:35; $R_f=0,41$.

10 $C_{25}H_{31}O_{10}N_3$ (мол.вес 533,27)
Вычислено, %: C 56,26; H 5,86;
N 7,88.

Найдено, %: C 55,42; H 5,69;

N 8,01.

15 **Пример 2.** 3-Амино-6- β -D-глюкопиранозил-амино-акридин.

Отделенная согласно примеру 1 от осадка жидкая фаза наряду с непрореагировавшим исходным соединением и небольшим количеством диглюкозида содержит также моноглюкозид. Раствор выпаривают в вакууме. 3 г из полученных 15 г остатка после выпаривания вносят в заполненную 300 г силикагеля С колонну диаметром 7 см и высотой 25 см и элюируют приготовленной в соотношении 65:35 смесью ацетона с гидроксидом аммония. Собирают фракции по 10 мл, их состав контролируют с помо-

20 щью тонкослойной хроматографии. Для этого готовят такую же смесь растворителей, как для колоночной хроматографии. Содержащие моногликозид фракции объединяют и выпаривают в вакууме. Остаток обрабатывают 50 мл этил-
35 ацетата и затем отфильтровывают.

Выход 1,25 г; т.пл. $190^\circ C$;

40 $[\alpha]_D = -95,3^\circ$ ($c=0,55$, диметилформамид); ТСХ: силикагель 50 F 254, элюент - ацетон с гидроксидом аммония в соотношении 65:35; $R_f=0,79$.

Вычислено, %: C 61,42; H 5,70;

N 11,32.

$C_{19}H_{21}O_5N_3$ (мол.вес 371,19).

45 Найдено, %: C 60,95; H 5,60;
N 15,05.

Пример 3. 3,6-Ди-(α, β -D-галактопиранозил-амино)-акридин.

В снабженной обратным холодильником и мешалкой круглодонной колбе емкостью 3 л при перемешивании суспендируют 60,0 г (0,33 моль) D-галактозы и 36,9 г (0,15 моль) 3,6-диаминоакридин-гидрохлорида в смеси
50 1350 мл этанола и 150 мл воды. Суспензию при перемешивании нагревают до $70^\circ C$ и смешивают с 7,5 мл концентрированной соляной кислоты. Медленно мутнеющий из-за хлопьевидного осадка

раствор перемешивают еще 2 ч при указанной температуре и затем выдерживают в течение 16 ч в холодильнике (+4°C). Жидкую фазу отделяют и остаток растворяют в 150 мл воды. Раствор при постоянном перемешивании приливают в 3 л этанола, содержащего 5% воды. Выпадающий хлопьевидный осадок отфильтровывают и высушивают. Пересаживание описанным образом повторяют двукратно.

Выход 60,5 г (75,6%); т.пл. 200°C; $[\alpha]_D^{20} = -25,4^\circ$ (с=0,31, диметилформамид); ТСХ: силикагель 60 F 254, элюент - ацетон и гидроксид аммония в соотношении 7:3; Rf=0,33.

Вычислено, %: С 56,26; Н 5,86; N 7,88.

Найдено, %: С 55,49; Н 5,69; N 7,96.

Пример 4. 3,6-Ди-(2',3',4',6'-тетра-О-ацетил- α -D-галактопиранозил-амино)-акридин (дополнительное ацетилирование).

60,0 г полученного согласно примеру 3 3,6-ди-(α,β -D-галактопиранозил-амино)-акридина суспендируют в смеси 600 мл пиридина и 600 мл уксусного ангидрида. Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре и затем выпаривают в вакууме (12 торр) до объема 150 мл. Остаточный объем выливают в 600 г ледяной воды. С осаждающегося плохо отфильтровываемого порошкообразного осадка сливают жидкую фазу. Осадок растворяют в 1 л дихлорметана. Раствор встряхивают (3×150 мл H₂O), сушат над сульфатом натрия и затем выпаривают в вакууме. Остаток после выпаривания растворяют при кипячении с обратным холодильником в 200 мл этанола. При охлаждении до комнатной температуры выпадает осадок 8,0 г (8,2%) вещества в форме длинных иглообразных кристаллов. Осадок дважды перекристаллизуют из этанола.

Т.пл. 225°C; $[\alpha]_D^{20} = +73,6^\circ$ (с=1,25, хлороформ); ТСХ: силикагель 60 F 254, элюент - дихлорметан и ацетон в соотношении 7:3; Rf=0,62.

Вычислено, %: С 56,65; Н 5,45; N 4,83.

C₄₁H₄₇O₁₈N₃ (мол. вес 869,51)
Найдено, %: С 55,92; Н 5,36; N 4,96.

Пример 5. 3,6-Ди-(2',3',4',6'-тетра-О-ацетил- β -D-галактопиранозил-амино)-акридин.

Маточный раствор, из которого выкристаллизован один раз продукт согласно примеру 4, выпаривают до 75 мл. Раствор выдерживают в холодильнике. После выдержки в течение 8 ч выпадают мелкие иглообразные кристаллы, их отфильтровывают и высушивают.

Получают 35,0 г (35,8%) продукта; т.пл. 195°C; $[\alpha]_D^{20} = -20,3^\circ$ (с=1,48, и хлороформ); ТСХ: силикагель, 60 F 254, элюент - дихлорметан и ацетон в соотношении 7:3; Rf=0,56.

Вычислено, %: С 56,66; Н 5,45; N 4,83.

C₄₁H₄₇O₁₈N₃ (мол. вес 869,51)

Найдено, %: С 56,08; Н 5,29; N 4,68.

Пример 6. 3,6-Ди-(α -L-рамнопиранозил-амино)-акридин.

2,46 г (10⁻² моль) 3,6-диамино-акридин-гидрохлорида и 4,0 г (2,2×10⁻² моль) L-рамнозо-моногидрата суспендируют в смеси 10 мл воды с 90 мл этанола. Реакционную смесь интенсивно перемешивают и нагревают до 70°C. После добавления 0,5 мл концентрированной соляной кислоты смесь перемешивают еще 90 мин при указанной температуре, при этом выделяются блестящие хлопьевидные кристаллы. Смесь выстаивают 12 ч при комнатной температуре и затем отфильтровывают. Получают 3,6 г (71,8%) продукта. Его растворяют в растворе 0,5 мл концентрированной соляной кислоты в 120 мл воды и раствор прикапывают к 240 мл этанола. Выпавший осадок отфильтровывают и высушивают.

Т.пл. 185°C; $[\alpha]_D^{20} = +145^\circ$ (с=1,25, диметилформамид); ТСХ: силикагель 60 F 254, элюент - ацетон и гидроксид аммония в соотношении 85:15; Rf=0,21.

Вычислено, %: С 59,93; Н 6,23; N 8,39.

C₂₅H₃₁O₈N₃ (мол. вес 501,27)
Найдено, %: С 60,19; Н 6,35; N 8,26.

Пример 7. 3,6-Ди-(α -D-рибозипиранозил-амино)-акридин.

2,46 г (10⁻² моль) 3,6-диамино-акридин-гидрохлорида и 3,3 г (2,2×10⁻² моль) D-рибозы при перемешивании суспендируют в смеси 90 мл ацетона с 10 мл воды. К нагретой до 45°C суспензии добавляют 0,5 мл концентри-

рованной соляной кислоты. Через 2-3 мин образуется прозрачный раствор, спустя еще 4-5 мин начинает выпадать осадок. Через 25 мин после добавления кислоты отделяют жидкую фазу, осадок растворяют в 20 мл воды и раствор выливают в 200 мл ацетона. Переосаждение повторяют еще 2 раза. Продукт отфильтровывают и высушивают.

Выход 2,5 г (52,8%); т.пл. 180-190°C; $[\alpha]_D^{20} = +141^\circ$ (с=1,20, диметилформамид); ТСХ: силикагель 60 F 254, элюент - ацетон и гидроксид аммония в соотношении 75:25; Rf=0,43.

Вычислено, %: С 58,32; Н 5,75; N 8,88.

$C_{23}H_{27}O_8N_3$ (мол. вес 473,24)

Найдено, %: С 57,90; Н 5,89; N 8,56.

Пример 8. 3,6-Ди-(β-лактопиранозил-амино)-акридин.

2,46 г (10^{-2} моль) 3,6-диамино-акридина и 7,92 г ($2,2 \cdot 10^{-2}$ моль) моногидрида лактозы при постоянном перемешивании суспендируют в смеси 80 мл этанола с 20 мл воды. Нагретую до 70°C реакцию смесь смешивают с 1 мл концентрированной соляной кислоты и перемешивают при 70°C в течение 3 ч. Затем добавляют 3,96 г ($1,1 \cdot 10^{-2}$ моль) лактозы и смесь перемешивают 4 ч при указанной температуре. Затем смесь выдерживают в течение 10 ч при комнатной температуре, декантируют жидкую фазу и осадок растворяют в 115 мл воды. Раствор прикапывают к 1150 мл этанола. Переосаждение повторяют еще три раза. Продукт отфильтровывают и высушивают.

Выход 6,1 г (70,8%); т.пл. 210°C; $[\alpha]_D^{20} = -112,7^\circ$ (с=0,52; диметилформамид); ТСХ: силикагель 60 F 254, элюент - ацетон и гидроксид аммония в соотношении 1:1; Rf=0,35.

Вычислено, %: С 51,81; Н 5,99; N 4,90.

$C_{37}H_{51}O_{20}N_3$ (мол. вес 857,82)

Найдено, %: С 50,61; Н 6,32; N 4,61.

Пример 9. 3-(β-D-Глюкопиранозил-амино)-6-(α-L-рамнопиранозил-амино)-акридин.

14,76 г (0,06 моль) 3,6-диамино-акридин-гидрохлорида, 12,00 г (0,06 моль) моногидрата D-глюкозы и 10,92 г (0,06 моль) моногидрата L-рамнозы при перемешивании суспендируют в смеси 552 мл ацетона с 48 мл воды. Реакционную смесь нагревают до

45°C и смешивают с 4,0 мл концентрированной соляной кислоты. Через 5-6 мин раствор становится прозрачным, а спустя еще 4-5 мин начинается выделение маслянистого продукта. Через 45 мин после добавления кислоты смесь охлаждают до комнатной температуры и затем фазы разделяют. Маслянистую содержащую также твердое вещество часть промывают ацетоном (дважды по 50 мл) затем растворяют в 170 мл воды и раствор прикапывают к приготовленной в соотношении 1:1 смеси ацетона с этанолом (1700 мл). Окрашенный в оранжевый цвет осадок отфильтровывают, промывают сначала этилацетатом, а затем эфиром и высушивают в вакууме. Выход 18 г.

Для дальнейшей очистки вещество растворяют в 120 мл дистиллированной воды и раствор выливают в 1200 мл приготовленной в соотношении 2:1 смеси ацетона с этанолом. Получают 14,5 г осадка, который промывают описанным образом и высушивают. Переосаждение повторяют еще трижды.

300 г силикагеля 40 (70-230 меш, 0,063 мм) суспендируют в 600 мл приготовленной в соотношении 70:15:15 смеси ацетона с аммиаком и водой. Суспензию вносят в колонку, силикагель осаждается в колонке. 1,5 г сырого продукта вносят в 60 мл указанной смеси растворителей, смесь интенсивно перемешивают в течение ночи, при этом растворяется 1 г вещества. Раствор отфильтровывают и затем вносят в колонку. Колонку элюируют с помощью указанной смеси растворителей.

Чистые фракции выпаривают, получают содержащую осадок суспензию. Продукт осаждают ацетоном, отфильтровывают, промывают и высушивают. Чистоту продукта исследуют с помощью жидкостной хроматографии высокого давления. Т. разл. 210-214°C; $[\alpha]_D^{20} = -7,15^\circ$ (с=0,42, вода); ТСХ: силикагель 60 F 254, элюент - ацетон и аммиак в соотношении 75:25; Rf=0,5.

Rf=9,81 мин (н-бутанол:уксусная кислота:вода 4:1:1).

Вычислено, %: С 58,02; Н 6,04; N 8,12.

$C_{25}H_{31}O_9N_3$ (мол. вес 517,54)

Найдено, %: С 58,30; Н 6,09; N 8,03.

Пример 10. 3,6-Ди-(β -D-глюкопиранозил-амино)-10-N-метилакридинийхлорид.

20,8 г (0,08 моль) распыленного 3,6-диамино-10-метилакридинийхлорида и 35,2 г (0,16 моль) моногидрата глюкозы суспендируют в смеси 695 мл ацетона со 105 мл дистиллированной воды. Суспензию при перемешивании нагревают до 50°C и затем смешивают с 5,6 мл концентрированной соляной кислоты. Реакционную смесь перемешивают еще в течение получаса и затем охлаждают до комнатной температуры. Фазы путем декантации отделяют друг от друга и твердое вещество промывают ацетоном (дважды по 650 мл). После этого продукт растворяют в 250 мл дистиллированной воды и раствор при постоянном перемешивании прикапывают в 2500 мл абсолютного этанола. К опалесцирующему раствору добавляют 12,5 мл 10%-ного раствора хлорида натрия. Через несколько минут начинается выделяться осадок. Через 2 ч осадок отсасывают, суспендируют дважды по 50 мл в безводном этаноле, отфильтровывают и промывают с помощью 150 мл эфира.

Осадок растворяют в 260 мл дистиллированной воды, раствор прикапывают в 2700 мл безводного этанола и для ускорения образования осадка добавляют немного раствора поваренной соли. Описанное переосаждение повторяют дважды.

Получают 24,2 г (51,35%) продукта; т. разл. 250°C; $[\alpha]_D^{25} = 504^\circ$ (с=0,80, вода); ТСХ: силикагель 60 F 254, элюент - н-бутанол, уксусная кислота и вода в соотношении 2:1:1; Rf=0,20.

Вычислено, %: С 53,49; Н 5,87; N 7,20.

$C_{25}H_{34}O_{10}N_3Cl$ (мол. вес 583,76)
Найдено, %: С 53,12; Н 6,01; N 7,32.

Пример 11. 3,6-Ди-(β -D-галактопиранозил-амино)-10-N-метилакридинийхлорид.

5,2 г 3,6-диамино-10-метилакридина и 10,8 г D-галактозы в 200 мл приготовленной в соотношении 88:12 смеси этанола с водой при перемешивании нагревают до кипения. К смеси добавляют 1 мл концентрированной соляной кислоты, затем кипятят в течение 1 ч с обратным холодильником и после этого в течение дня перемешивают при

комнатной температуре. Затем снова добавляют 3,6 г D-галактозы и смесь снова в течение 1 ч кипятят с обратным холодильником. Затем осадок отделяют и промывают небольшим количеством этанола. После этого осадок не содержит D-галактозы, однако содержит 5-10% непрореагировавшего исходного продукта. В остальном осадок состоит из моно- и дигалактозида в соотношении 1:4. Осадок растворяют в 60 мл воды при слабом нагревании и раствор при перемешивании прикапывают в 700 мл этанола. Смесь смешивают с 2 мл 10%-ного раствора хлорида натрия и затем оставляют стоять. Твердое вещество отфильтровывают, промывают сначала небольшим количеством спирта, этилацетатом и затем эфиром, сушат в вакуумном эксикаторе.

Получают 7,4 г продукта, который практически не содержит непрореагировавшего исходного соединения, а моногалактозида содержит 10-15%. Полученные после трехкратного переосаждения 4,9 г вещества содержат, как показывает ЯМР- C^{13} -спектр, еще 5-10% моногалактозида.

После пятикратного переосаждения (выход 4,1 г, 35%) продукт не содержит моногалактозида.

Т. разл. 200-210°C; $[\alpha]_D^{25} = +522,7^\circ$ (с=0,90; вода); ТСХ: силикагель 60 F 254, элюент - бутанол, уксусная кислота и вода в соотношении 2:1:1; Rf=0,14.

Вычислено, %: С 53,49; Н 5,87; N 7,20.

$C_{26}H_{34}O_{10}N_3Cl$ (мол. вес 583,76)
Найдено, %: С 53,05; Н 5,69; N 7,29.

Пример 12. 3,6-Ди-(α -L-рамнопиранозил-амино)-10-N-метилакридинийхлорид.

3,62 г ($1,4 \cdot 10^{-2}$ моль) 3,6-диамино-10-N-метилакридина при перемешивании суспендируют в смеси 126 мл ацетона с 14 мл воды. Суспензию смешивают с 0,7 мл концентрированной соляной кислоты и затем кипятят 2 ч. Затем добавляют 5,6 г ($3,07 \cdot 10^{-2}$ моль) моногидрата L-рамнозы. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч и потом в течение ночи перемешивают при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре сначала 10 мл этилацетата, потом 10 мл эфира и затем раст-

воряют в 20 мл воды. К раствору добавляют 140 мл ацетона. Осадок отделяют и описанным образом еще дважды переосаждают. Полученный осадок растворяют в 40 мл теплого и затем прикапывают ацетон (примерно 60 мл) вплоть до начала образования осадка. Переосаждение повторяют трижды. После этого продукт состоит из чистого дирамнозида. Аморфное твердое вещество растворяют в 100 мл воды и раствор лиофилизуют.

Т. разл. 250-254°C; $[\alpha]_D^{25} = +486,5^\circ$; $[\alpha]_{578} = -52,2^\circ$; $[\alpha]_{546} = -281,9^\circ$ (вода); ТСХ: силикагель 60 F 254, элюент - н-бутанол, уксусная кислота и вода в соотношении 3:1:1; Rf=0,16.

Вычислено, %: С 56,70; Н 6,21; N 7,65.

$C_{26}H_{34}O_8N_3Cl$ (мол. вес 551,76)
Найдено, %: С 56,65; Н 6,18; N 7,49.

Пример 13. 3-Амино-6-(α -L-рамнопиранозил-амино)-10-метилакридинийхлорид.

Фильтраты описанных в примере 12 переосаждений объединяют и при перемешивании приливают в 200 мл ацетона, причем осаждается монорамнозид. Вещество отфильтровывают, растворяют в воде и лиофилизуют.

Т. разл. 216-222°C; $[\alpha]_D^{25} = -350,6^\circ$; $[\alpha]_{578} = -363,6^\circ$; $[\alpha]_{546} = -701,0^\circ$ (вода); ТСХ: силикагель 60 F 254, элюент - н-бутанол, уксусная кислота и вода в соотношении 3:1:1; Rf=0,42.

Вычислено, %: С 59,19; Н 5,95; N 10,35.

$C_{20}H_{24}O_4N_3Cl$ (мол. вес 405,86)
Найдено, %: С 59,85; Н 6,03; N 10,41.

Пример 14. 3-Амино-6-(β -лактозил-амино)-10-N-метилакридинийхлорид.

Суспензию 2,60 г (10^{-2} моль) 3,6-диамино-10-N-метилакридина в 100 мл приготовленной в соотношении 7:3 смеси этанола и воды смешивают с 0,2 мл концентрированной соляной кислоты и затем кипятят до тех пор, пока раствор не станет прозрачным. После добавления 5,40 г ($1,5 \cdot 10^{-2}$ моль) моногидрата лактозы реакционную смесь в течение 1 ч перемешивают при температуре кипения и затем в течение ночи при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают и затем при легком подогреве растворяют в 30 мл

воды. Раствор при перемешивании прикапывают к 300 мл этанола. Переосаждение повторяют. Затем осадок промывают 20 мл этилацетата, после этого 20 мл эфира и сушат на воздухе.

Получают 2,03 г (34,8%) желтого порошкообразного вещества, $[\alpha]_D^{25} = +226,1^\circ$ (с=1,20, вода); ТСХ: силикагель 60 F 254, элюент - н-бутанол, уксусная кислота и вода в соотношении 2:1:1; Rf=0,32.

Вычислено, %: С 53,47; Н 5,87; N 7,19.

15 $C_{26}H_{34}O_{10}N_3Cl$ (мол. вес 584,02)
Найдено, %: С 54,10; Н 5,91; N 7,03.

Пример 15. 3,6-Ди-(β -лактозил-амино)-10-N-метилакридинийхлорид.

20 2,60 г 3,6-диамино-10-метилакридина (10^{-2} моль) растворяют в 50 мл воды. К раствору добавляют 10,8 г ($3 \cdot 10^{-2}$ моль) моногидрата лактозы и 0,2 мл концентрированной соляной кислоты. Реакционную смесь перемешивают 24 ч при 50°C. На 12-м часу добавляют 4 г ($1,11 \cdot 10^{-2}$ моль) моногидрата лактозы и 0,2 мл концентрированной соляной кислоты. После охлаждения смесь смешивают с 200 мл этанола. Выделяющийся маслянистый продукт отделяют и растворяют в 100 мл воды. Раствор прикапывают к 600 мл этанола. Добавляют 200 мл ацетона, чем ускоряют выделение осадка. Осадок промывают 20 мл этилацетата, затем 20 мл эфира и сушат на воздухе. Получают 3,38 г желтого порошка, который представляет собой смесь моно- и дилактозида 1:1.

40 Содержащий дилактозид 10%-ный раствор этой смеси прикапывают в 10-кратное количество этанола. Добавляют 2-3 капли насыщенного раствора хлорида натрия, чем улучшают отфильтровываемость осадка. Переосаждение повторяют пять раз. Полученный дилактозид хроматографически однороден.

50 $[\alpha]_D^{25} = +253,9^\circ$ (с=0,92, вода); ТСХ: силикагель 60 F 254, элюент - изобутанол, уксусная кислота и вода в соотношении 2:1:1; Rf=0,12.

Вычислено, %: С 50,27; Н 6,0; N 4,62.

55 $C_{38}H_{54}O_{20}N_3Cl$ (мол. вес 907,92)

Найдено, %: С 50,46; Н 6,8; N 4,56.

Пример 16. 3,6-Ди-(α , β -D-рибопиранозил-амино)-10-метилакридиний-хлорид.

2,60 г 3,6-диамино-10-метилакридина и 4,50 г D-рибозы в смеси 90 мл ацетона и 10 мл воды после добавления 0,2 мл концентрированной соляной кислоты перемешивают в течение 1 ч при 40°C. При реакции вещества растворяются неполностью, характер осадка через некоторое время изменяется. Осадок комкуется (слипается) на дне колбы. Раствор сливают, осадок промывают небольшим количеством ацетона и снова декантируют. Затем осадок растворяют в 50 мл воды и при перемешивании раствор прикапывают к 200 мл этанола. После добавления 600 мл ацетона дают немного отстояться, затем осадок отфильтровывают, промывают его на фильтре небольшим количеством этилацетата, затем небольшим количеством эфира и высушивают в вакууме. Получают 3,9 г продукта, который, как показывает тонкослойная хроматограмма, состоит примерно на 30% из непрореагировавшего исходного соединения, а также из смеси моно- и дирибозида (2:1-3:1).

Путем семикратного переосаждения получают 1,4 г (13%) чистого дирибозида. Т.разл. 186-200°C; $[\alpha]_D^{20} = +188,9^\circ$ (с=0,24, вода); ТСХ: силикагель 60 F 254, элюент - метилэтилкетон, пиридин, вода и уксусная кислота в соотношении 70:15:15:15; Rf=0,14.

Вычислено, %: С 55,04; Н 5,77; N 8,02.

$C_{24}H_{30}O_8N_3Cl$ (мол.вес 523,73)
Найдено, %: С 55,21; Н 5,81; N 7,91.

Пример 17. 9-Амино-2-этокси-6-(β -D-глюкопиранозил-амино)-акридин.

В круглодонной колбе объемом 500 мл, снабженной обратным холодильником и мешалкой, в смеси 140 мл ацетона и 15 мл воды суспендируют при интенсивном перемешивании 6,15 г D-глюкозы и 4,0 г 6,9-диамино-2-этокси-акридина. Суспензию нагревают при перемешивании до 50°C и смешивают с 1,6 мл концентрированной соляной кислоты. Вещества растворяются в течение нескольких минут, затем продукт начинает медленно осаждаться. Через 1 ч осадок фильтруют из охлажденной смеси и промывают 50 мл этилацетата и небольшим количеством простого эфира.

4,0 г полученного сырого продукта растворяют в 40 мл воды. Раствор вливают при постоянном перемешивании в 400 мл ацетона. Хлопьевидный осадок отфильтровывают и промывают 50 мл этилацетата и 50 мл простого эфира. Переосаждение повторяют еще два раза.

Выход 3,2 г (48%); т.пл. 300-210°C (разл.); $[\alpha]_D^{20} -67,5^\circ$ (с=0,86, диметилформамид); ТСХ: силикагель 60 F 254, элюент - ацетон:аммиак 80:20; Rf=0,35.

Вычислено, %: С 60,71; Н 6,06; N 10,11.

$C_{21}H_{25}O_6N_3$ (ММ 415,44)

Найдено, %: С 60,50; Н 6,12; N 10,21.

Пример 18. 9-(2',3',4',6'-Тетра-О-ацетил- α , β -D-глюкопиранозил-амино)-2-метилакридин.

К 833 мг ($4 \cdot 10^{-3}$ моль) 9-амино-2-метилакридина добавляют 100 мл бензола и 100 мл нитрометана. Затем при атмосферном давлении отгоняют половину растворителя. К охлажденной до 60°C смеси добавляют 14,4 мг ($4 \cdot 10^{-5}$ моль) $HgBr_2$, 1212 мг ($4,8 \cdot 10^{-3}$ моль) $Hg(CN)_2$ и 1947 мг ($4,8 \cdot 10^{-3}$ моль) ацетобромглюкозы. Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 36 ч.

Через 24 ч добавляют 505 мг ($2 \cdot 10^{-3}$ моль) $Hg(CN)_2$ и 822 мг ($2 \cdot 10^{-2}$ моль) ацетобромглюкозы.

После охлаждения производят фильтрование и остаток промывают дихлорметаном (4-20 мл). Соединенные фильтраты выпаривают. Остаток растворяют в 200 мл дихлорметана, промывают сначала 5%-ным раствором KI, (2-30 мл), затем водой (2-30 мл) и сушат на сульфате натрия. Полученный после выпаривания продукт очищают на 120 г силикагеля G при помощи смеси дихлорметан - этилацетат 6:4 методом хроматографии на колонке.

Получают 453 мг (21,0%) аморфного стекловидного вещества; $[\alpha]_D^{20} = -8,8^\circ$ (с=0,45, хлороформ); ТСХ: силикагель 60 F 254, дихлорметан:этилацетат 6:4; Rf=0,19.

Вычислено, %: С 62,45; Н 5,61; N 5,20.

$C_{28}H_{30}O_9N_2$

Найдено, %: С 62,68; Н 5,80; N 5,11.

Пример 19. 9-(α -D-Глюкопиранозил-амино)-акридин и 9-(β -D-глюкопиранозил-амин).

660 мг 9-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α , β -D-глюкопиранозил-амино)-акридина растворяют в 66 мл абсолютно-го метанола. В раствор добавляют 5 мг метилата натрия. Раствор оставляют на ночь и затем нейтрализуют ионообменной смолой - амберлитом IR 120 (H^+). Фильтрованный раствор выпаривают до объема 10 мл. Добавлением 5 мл этилацетата и 30 мл простого эфира продукт осаждают, промывают сначала 10 мл этилацетата и затем простым эфиром (2·10 мл).

Получают 164 мг (36,6%) желтого порошкообразного вещества, которое оказалось α -аномером. Т.пл. 154-156°C; $[\alpha]_D^{20} = +12,9^\circ$ (0,75; диметилформамид); ТСХ: силикагель 60 F 254, элюент - н-бутанол:метанол:вода 4:2:1; Rf=0,64.

Вычислено, %: C 64,04; H 5,66; N 7,36.

$C_{19}H_{20}O_5N_2$

Найдено, %: C 64,30; H 5,50; N 7,75.

Из маточного раствора переосаждения кристаллизуется через несколько дней самопроизвольно β -аномер (24 мг, 5,3%). Т.пл. 140-144°C; $[\alpha]_D^{20} = -67,6^\circ$ (с=0,36; диметилформамид); ТСХ: силикагель 60 F 254, элюент - н-бутанол:метанол:вода 4:2:2; Rf=0,70.

Вычислено, %: C 64,04; H 5,66; N 7,86.

$C_{19}H_{20}O_5N_2$

Найдено, %: C 63,91; H 5,70; N 7,83.

Пример 20. 9-(α , β -D-Глюкопиранозил-амино)-2-метилакридин.

400 мг 9-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α , β -D-глюкопиранозил-амино)-2-метилакридина растворяют в 40 мл абсолютно-го метанола. В раствор добавляют 4 мг метилата натрия. Раствор оставляют на ночь и затем нейтрализуют ионообменной смолой-амберлитом IR 120 (H^+). После фильтрования выпаривают до 8 мл. Добавлением 4 мл этилацетата и 40 мл простого эфира продукт осаждают, отфильтровывают и очищают растиранием сначала с 10 мл этилацетата и затем 2·10 мл простого эфира.

Получают 212 мг (77,1%) продукта в виде желтого порошка. $[\alpha]_D^{20} = +21,4^\circ$ (с=0,75, диметилформамид); ТСХ: сили-

кагель 60 F 254, элюент - н-бутанол:метанол:вода 4:2:1; Rf=0,72.

Вычислено, %: C 64,85; H 5,99;

N 7,56.

$C_{20}H_{22}O_5N_2$

Найдено, %: C 64,68; H 5,83;

N 7,62.

Пример 21. 2-Бром-9-(2',3',4',6'-тетра-О-ацетил- α -D-глюкопиранозил-амино)-акридин и 2-бром-9-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозил-амино)-акридин.

К 546 мг ($1 \cdot 10^{-3}$ моль) 2-бром-9-амино-акридина добавляют 70 мл бензола и 70 мл нитрометана. Затем при атмосферном давлении отгоняют половину растворителя. Остаток охлаждают до 60°C и смешивают с 7,2 мг ($2 \cdot 10^{-3}$ моль) $HgBr_2$, 606 мг ($2,4 \cdot 10^{-3}$ моль) $Hg(CN)_2$ и 987 мг ($2,4 \cdot 10^{-3}$ моль) ацетобромглюкозы. Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 36 ч. После 24-го часа добавляют 253 мг (10^{-3} моль) $Hg(CN)_2$ и 411 мг (10^{-3} моль) ацетобромглюкозы.

После охлаждения смесь фильтруют и остаток промывают дихлорметаном (4·15 мл). Соединенные фильтраты выпаривают. Остаток от выпаривания растворяют в 150 мл дихлорметана, раствор промывают 5%-ным раствором KI, (2·20 мл), затем водой (2·20 мл), сушат на сульфате натрия и выпаривают.

Продукт очищают хроматографией на колонне, сначала на 120 г силикагеля смесью дихлорметан - этилацетат в отношении 6:4, затем на 45 г силиката-ля 6 смесью дихлорметан - ацетон в отношении 8:2.

Получают 31 мг (2,6%) α -аномера (твердое стекловидное вещество); $[\alpha]_D^{20} = +28,1^\circ$ (с=23, хлороформ); ТСХ: силикагель 60 F 254, элюент - дихлорметан - ацетон 8:2, Rf=0,64.

Вычислено, %: C 53,73; H 4,51; N 4,64; Br 13,23.

$C_{27}H_{27}O_9N_2Br$

Найдено, %: C 53,90; H 4,60; N 4,59; Br 13,00.

Получают также 161 мг (15,0%) β -аномера (стекловидное твердое вещество), $[\alpha]_D^{20} = -6,8^\circ$ (с=0,47, хлороформ); ТСХ: как α -аномер, Rf=0,52.

Вычислено, %: C 53,73; H 4,51; N 4,64; Br 13,24.

$C_{27}H_{27}O_9N_2Br$

Найдено, %: С 53,73; Н 4,47; N 4,70; Br 13,36.

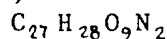
Пример 22. 9(2,3,4,6-Тетра-О-ацетил- α , β -D-глюкопиранозил-амино)-акридин.

К 971 мг ($5 \cdot 10^{-3}$ моль) 9-амино-акридина добавляют 100 мл бензола и 100 мл нитрометана. Затем при атмосферном давлении выпаривают половину растворителя. Остаток охлаждают до 60°C и смешивают с 18 мг ($5 \cdot 10^{-5}$ моль) HgBr_2 , 1516 мг ($6 \cdot 10^{-3}$ моль) $\text{Hg}(\text{CN})_2$ и 2467 мг ($6 \cdot 10^{-3}$ моль) ацетобромглюкозы. Реакционную смесь перемешивают при 60°C 36 ч. После 24-го часа добавляют 632 мг ($2,5 \cdot 10^{-3}$ моль) $\text{Hg}(\text{CN})_2$ и 1028 мг ($2,5 \cdot 10^{-3}$ моль) ацетобромглюкозы.

После охлаждения производят фильтрацию и остаток промывают дихлорметаном (4·20 мл). Соединенные фильтраты выпаривают. Остаток растворяют в 200 мл дихлорметана, раствор промывают сначала 5%-ным раствором KI, (2·30 мл), затем вода (2·30 мл) и после сушки на сульфате натрия выпаривают. Продукт очищают на 150 г силикагеля смесью дихлорметана и этилацетата в отношении 6:4 хроматографией на колонне.

Получают 660 мг (25,2%) твердой пены; $[\alpha]_D^{20} = +16,6^\circ$ ($c=0,79$, хлороформ); ТСХ: силикагель 60 F 254, элюент - дихлорметан: этилацетат 6:4; Rf=0,22.

Вычислено, %: С 61,83; Н 5,38; N 5,34.



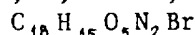
Найдено, %: С 61,70; Н 5,44; N 5,35.

Пример 23. 2-Бром-9-(β -D-глюкопиранозил-амино)-акридин.

100 мг 2-бром-9-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозил-амино)-акридина растворяют в 20 мл абсолютно-го метанола. Раствор смешивают с 2 мг метилата натрия. Смесь оставляют на ночь, затем нейтрализуют ионообменной смолой - амберлитом 1 Р 120 (Н-форма), фильтруют и выпаривают приблизительно до 3 мл. Добавляют 3 мл этилацетата и 18 мл простого эфира, выпадает осадок. Последний фильтруют и основательно растирают сначала с 5 мл этилацетата, затем с 2·10 мл простого эфира. Продукт представляет желтый порошок.

Выход 56 мг (77,6%); т. разл. 170°C; $[\alpha]_D^{20} = +41,9^\circ$ ($c=0,41$, диметилформамид); ТСХ: DC-Alurolle, силикагель 60 F 254, изделие 5562, Мерк, элюент - н-бутанол, метанол и вода в отношении 4:2:1; Rf=0,79.

Вычислено, %: С 52,43; Н 4,40; N 6,44; Br 18,36.



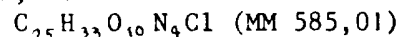
Найдено, %: С 52,81; Н 4,31; N 6,29; Br 18,11.

Пример 24. 9-Амино-2,7-ди-(β -D-глюкопиранозил-амино)-акридин-гидрохлорид.

50 мг 2,7,9-триамино-акридина и 200 мг D-глюкозы-моногидрата кипятят в смеси растворителей (30 мл), приготовленной из ацетона и воды в отношении 9:1, при постоянном перемешивании в течение 10 мин. Затем добавляют 3 капли 2 н. соляной кислоты и кипятят 10 мин. Осажденный продукт отделяют декантированием, затем растворяют в 2 мл воды и снова осаждают ацетоном. Переосаждение повторяется еще 2 раза.

Получают 45 мг желтовато-коричневого аморфного вещества; т.пл. 210°C (разл.); $[\alpha]_D^{20} = -59,3^\circ$ ($c=0,35$, вода); ТСХ: силикагель 60 F 254, растворитель ацетон и 25%-ный раствор NH_3 в отношении 7:3, Rf=0,08.

Вычислено, %: С 51,33; Н 5,58; N 9,58.



Найдено, %: С 51,88; Н 5,62; N 9,45.

Пример 25. 9-Амино-2-(α , β -D-глюкопиранозил-амино)-7-нитроакридингидрохлорид.

700 мг 2,9-диамино-7-нитро-акридина и 700 мг D-глюкозы-моногидрата кипятят в 30 мл смеси ацетона и воды (9:1) при перемешивании в течение 10 мин. После добавления 3 капель 2 н. соляной кислоты кипятят смесь еще 10 мин и затем отделяют осадок. Остаток растворяют в 15 мл кипящей воды и продукт снова осаждают при помощи 100 мл ацетона. Сырой продукт содержит еще немного глюкозы и исходного вещества и поэтому его еще два раза переосаждают.

Получают 152 мг хроматографически однородного аморфного красно-бурого конечного продукта; т.пл. выше 220°C (разл.); $[\alpha]_D^{20} = -229,3^\circ$ ($c=0,10$; диме-

тилформамид); ТСХ: силикагель 60F 254, ацетон и 25%-ный раствор NH_3 в отношении 7:3; $R_f=0,52$.

Вычислено, %: С 50,39; Н 4,57, N 12,37.

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_7\text{N}_4\text{Cl}$ (ММ 452,85)

Найдено, %: С 50,50; Н 4,55; N 12,20.

Фармакологические исследования.

Противоопухолевые свойства аминокридин-N-глюкозидов.

Для опытов в пробирке применяли выделенную из мышей вызванную метилхлорантронем клеточную линию фибросаркомы-А (Ph. Mc, SI-, недифференцированная полиморфная сильно злокачественная опухоль).

Исследуемые соединения растворяли в питательной среде РМ 1 1640 (10% телячьей сыворотки, 0,63 мг/мл глутамина, 0,1 мг/мл гентамицина и 5×10^{-5} моль 2-меркаптоэтанола). Растворы, содержащие 1 мг/мл активного вещества, фильтровали до стерильного состояния. Из этих штаммовых растворов готовили серии разведения от 50,00 до 0,024 мг/мл.

Опыты производили при условиях стерильной тканевой культуры в сосудах, которые имеют 96 углублений, в первый ряд последних вводили растворы с концентрацией 0,05 мг/мл. В каж-

дое углубление вносили $3 \cdot 10^5$ клетки (жизнеспособное количество клеток). На 3-й день, т.е. к концу периода экспоненциального увеличения числа клеток, клетки подсчитывали в камере Бюркера (в контрольных сосудах к этому моменту количество клеток увеличилось приблизительно в десять раз).

Тормозящими рост считали такие разведения, при которых по прошествии 3 дней выживало менее 80% содержащихся в контрольных сосудах клеток.

В каждой серии разведения можно было наблюдать токсическую концентрацию (ни одной живой клетки), затем концентрацию, при которой появлялось торможение роста (менее 80% контрольных - торможение), и при самых сильных разведениях - нейтральную концентрацию, при которой нельзя было установить никакой разницы с контрольными. Эти концентрации являются различными для каждого из исследованных соединений, но все соединения показывают хорошее тормозящее опухоль действие.

Результаты эксперимента приведены в табл. 1.

Введение одного или нескольких сахарных остатков благоприятно влияет на токсичность соединений.

Результаты измерений токсичности осуществленные на CFLP-мышьях (самках) представлены в табл. 2.

Т а б л и ц а 1

Соединение	Концентрация, мг/мл		
	предельная	тормозящая	токсическая
3,6-Ди-(β -D-глюкопиранозил-амино)-10-N-метилакридинхлорид	0,781	1,563	6,25
3-Амино-(β -D-глюкопиранозил-амино)-10-N-метилакридинхлорид	0,781	1,563	6,25
3,6-Ди-(β -D-глюкопиранозил-амино)-акридин	0,195	0,390	1,563
3,6-Ди-(β -лактопиранозил-амино)-акридин	0,390	0,781	3,125
3,6-Ди-(β -D-галактопиранозил-амино)-акридин	0,195	0,390	1,563
3-Амино-(α , L-рамнопиранозил-амино)-акридин	0,195	0,390	1,563

Продолжение табл.1

Соединение	Концентрация, мг/мл		
	предель- ная	тормо- зющая	токси- ческая
3-(β -D-Глюкопиранозил-амино)-6-(α -L-рамнопиранозил-амино)-10-метилакридин-HCl	6,25	12,50	25,00
3,6-Ди-(α -L-рамнопиранозил-амино)-10-N-метилакридинхлорид	1,563	3,125	25,00
3,6-Ди-(α -L-галактопиранозил-амино)-10-N-метилакридинхлорид	0,195	0,390	1,563
3,6-Ди-(β -лактозил-амино)-10-метилакридинхлорид	6,25	12,50	25,00

Т а б л и ц а 2

Соединение	ЛД ₅₀ , мг/кг	
	интрапе- ритонеаль- но	внутри- венно
3,6-Диамино-акридин	84	65
3,6-Диамино-акридин-диглюкозид	280	87
3,6-Диамино-10-метилакридин	60	14
3,6-Диамино-10-метилакридин-диглюкозид	210	37

Составитель Ю. Белоусов

Редактор Л. Веселовская

Техред Л.Сердюкова

Корректор Н. Король

Заказ 4935/57

Тираж 347

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4.