



(19) **REPUBLIKA HRVATSKA**
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P940367 A2

HR P940367 A2

(12) **PRIJAVA PATENTA**

(51) MKP:

C07D 221/18 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
C07D 471/06 (2006.01)
C07D 491/06 (2006.01)

(21) Broj prijave:

P940367A

(22) Datum podnošenja prijave patenta:

23.06.1994.

(43) Datum objave prijave patenta:

30.04.1997.

(31) Broj prve prijave: 08/080,862

(32) Datum podnošenja prve prijave: 24.06.1993.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave:

**The du Pont Merck Pharmaceutical Company, 1007 Market Street,
Wilmington, 19898 DE, US**

(72) Izumitelj:

Artur David Patten, 1608 Stoney Run, Wilmington, 19803 DE, US
Gregory Pacofsky, 86A Paladin Drive, Wilmington, 19802 DE, US
Steven Paul Seitz, 333 Haverford Place, Swarthmore, 19801 PA, US
Emeka Amaechi Akamike, 3111 Christiana Meadow, Bear, 19701 DE, US
Robert Joseph Cherney, 104 Bridleshire Court, 19711 Newark, DE, US
**Robert Frank III Kaltenbach, 2004 Walmsley Drive, Wilmington, 19808
DE, US**

(74) Zastupnik:

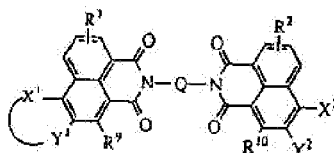
Michael James Orwat, 3211 Brookline Drive, Wilmington, 19808 DE, US
Odvjetničko društvo Vukmir i suradnici, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

POLICIKLIČKI I HETEROCIKLIČKI KROMOFORI ZA BIS-IMID TUMORICIDE

(57) Sažetak:

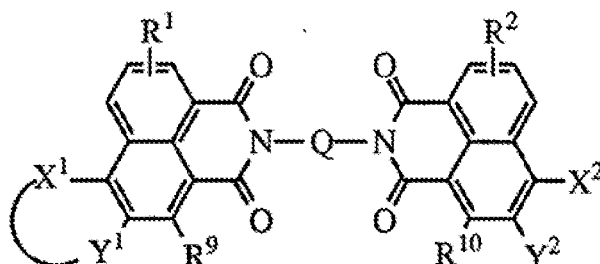
Predmet ovog izuma su bis-imid derivati tri- i tetraamina formule (I):



farmaceutski pripravci koji ih sadrže, i metode njihove primjene u liječenju raka, posebno solidnih tumora kod sisavaca.

Područje tehnike

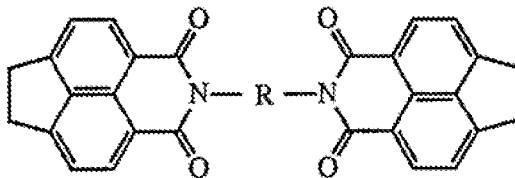
Predmet ovog izuma su su bis-imid derivati tri- ili tetraamina formule I:



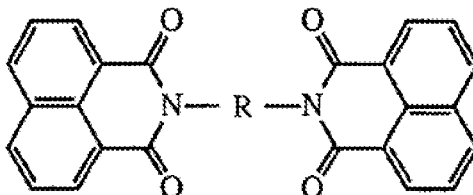
farmaceutski pripravci koji ih sadrže, i metode njihove primjene u liječenju raka, posebno solidnih tumora kod sisavaca.

Stanje tehnike

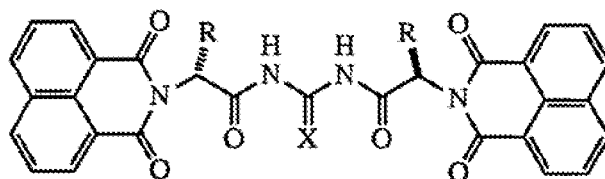
R.J. Ardecky, A.D. Patten i J-H Sun, opisuju u SAD patentu br. 5,086,059, objavljenom 4. veljače 1992. godine, antikancerogene agense formule:



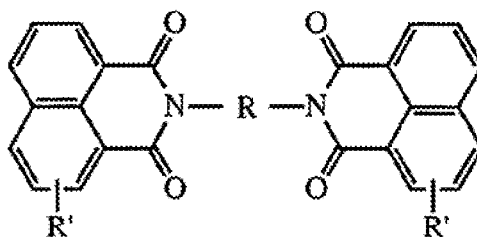
Harnish i sur., u SAD patentu br. 4,841,052, objavljenom 20. srpnja 1989, opisuju fluorescentne folije formule:



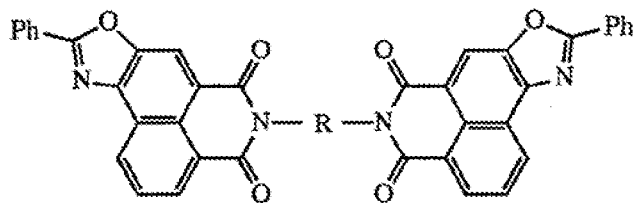
El-Nagger i sur., Chem Abstr. 1982, 99, 88558r, opisuju spojeve formule:



Brana i sur., u SAD patentu, objavljenom 17. listopada 1989., opisuju antikancerogene agense formule:

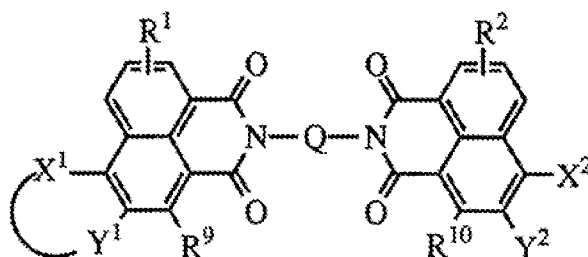


Horiguchi i sur., Chem Abstr. 1972, 76, 87174 a, opisuju fluorescentna sredstva za izbjeljivanje formule:



Detaljan opis izuma

5 Predmet ovog izuma su bis-imidi formule (I):



i njihove farmaceutski pogodne soli, u kojoj:

10

R^1, R^2, R^3, R^9 i R^{10} su neovisno izabrani pri svakom pojavljivanju iz slijedeće skupine:

H, C_1 - C_4 alkila, OR^4 , $S(O)_qR^4$, $N(R^4)_2$, NO_2 , CN, F, Cl, Br, I, Ph, CF_3 i $NHC(O)R^4$;

15

R^4 je neovisno izabran pri svakom pojavljivanju iz slijedeće skupine:

H, C_1 - C_4 alkila, Ph i CH_2Ph ;

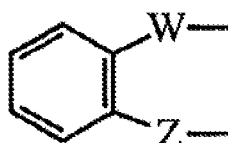
X^1 i Y^1 se spajaju kako bi se dobio:

20

benzenski prsten supstituiran s 1-4 R^3 ;

peteročlani heterocikl s 1-2 N, NH, O ili S

atomima i supstituiran s 1-2 R_3 ; šesteročlani heterocikl s 1-2 N i supstituiran s 1-2 R^3 ; ili skupina:



25

u kojoj je ili W ili Z jednak C = O, a drugi je C = O, NH, S ili O;

X^2 i Y^2 mogu biti prisutni, ukoliko su prisutni mogu se spojiti kako bi se dobio:

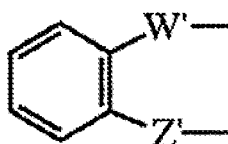
30

benzenski prsten supstituiran s 1-4 R^3 ;

peteročlani heterocikl s 1-2 N, NH, O ili S atoma

i supstituirani s 1-2 R^3 ; šesteročlani heterocikl s 1-2 N i

supstituiran s 1-2 R^3 ; ili slijedeća skupina:



35

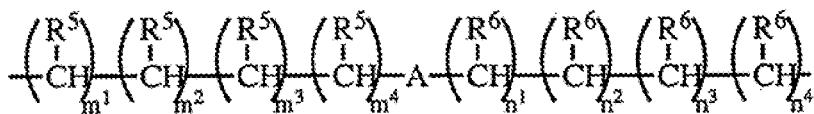
u kojoj je ili W ili Z' jednak C-O, a drugi je C = O, NH, S ili O;

kada X^2 i Y^2 nisu spojeni i kada je R^2 na 4. položaju,

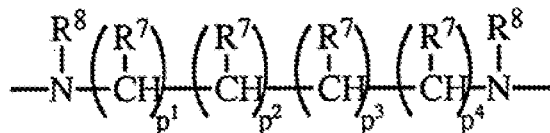
40

tada se X^2 i R^2 mogu spojiti kako bi se dobila etilenska veza.

Q je:



gdje je A jednako NR⁸ ili



R⁵, R⁶ i R⁷ su neovisno izabrani pri svakom pojavljivanju iz slijedeće skupine:

H, C₁-C₄ alkila, aila, ili CH₂G,
gdje je G jednako OH, OCH₃, CH₂SCH₃, (CH₂)_qNH₂ ili fenil;

R⁸ je neovisno izabran pri svakom pojavljivanju iz slijedeće skupine:

H, C_j-C₃ alkila ili alila;

m¹, m², m³ i m⁴ su neovisno od 0-1, pod uvjetom da su barem dva od n¹, n², n³ i n⁴ jednaka 1;

p¹, p², p³ i p⁴ su neovisno od 0-1, pod uvjetom da su barem dva od p¹, p², p³ i p⁴ jednaka 1; i

q je neovisno pri svakom pojavljivanju od 0-2.

Poželjni spojevi ovog izuma su oni spojevi formule (I) u kojima:

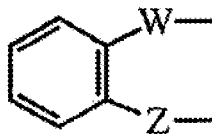
R¹, R² i R³ su neovisno izabrani pri svakom pojavljivanju iz slijedeće skupine:

H, CH₃, NH₂, NO₂ i CN;

R⁹ i R¹⁰ su H;

X¹ i Y¹ su spojeni kako bi se dobio:

šesteročlani heterocikl s 1N supstituiran s 1-2 R³; ili slijedeća skupina:

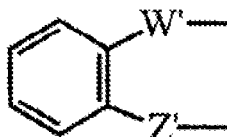


u kojoj je ili W ili Z jednak C = O, a drugi je C = O, NH, S ili O;

X² i Y² mogu biti prisutni, ukoliko su prisutni mogu se spojiti kako bi se dobio:

šesteročlani heterocikl s 1 N i supstituiran s 1-2 R³; ili

slijedeća skupina



u kojoj je ili W ili Z jednak C = O, a drugi je C = O, NH, S, ili O; ili

kada X^2 i Y^2 nisu spojeni, i kada je R^2 na 4. položaju, tada se X^2 i R^2 mogu spojiti kako bi se dobila etilenska veza.

Više poželjni spojevi ovog izuma su oni poželjni spojevi u kojima:

R^1 i R^2 su neovisno izabrani pri svakom pojavljivanju iz slijedeće skupine:

H, NH_2 i NO_2 ;

X^1 i Y^1 su spojeni kako bi se dobio:

šesteročlani heterocikl s 1 N i supstituiran s 1-2 R^3 ;

X^2 i Y^2 mogu biti prisutni, ukoliko su prisutni mogu se spojiti kako bi se dobio:

šesteročlani heterocikl s 1 N i supstituiran s 1-2 R_3 ; ili

kada X^2 i Y^2 nisu spojeni, i kada je R^2 na 4. položaju, tada se X^2 i R^2 mogu spojiti kako bi se dobila etilenska veza.

R^5 i R^6 su neovisno izabrani pri svakom pojavljivanju iz slijedeće skupine:

H, CH_3 , CH_2CH_3 i $CH_2CH_2SCH_3$;

R^8 je neovisno izabran pri svakom pojavljivanju iz slijedeće skupine:

H i CH_3 ; i

zbroj vrijednosti m^1 , m^2 , m^3 , m^4 , n^1 , n^2 , n^3 i n^4 je 4-7.

Najpoželjniji spojevi ovog izuma su oni više poželjni spojevi u kojima:

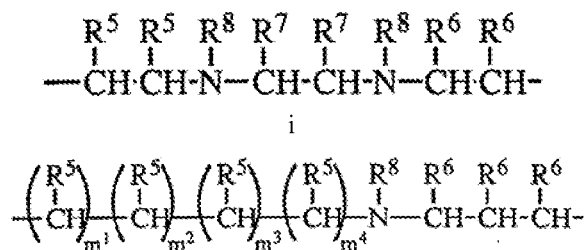
R^3 je neovisno izabran iz slijedeće skupine:

H i CH^3 ;

R^7 je neovisno izabran iz slijedeće skupine:

H, CH_3 , CH_2CH_3 i $CH_2CH_2SCH_3$

Q je izabran iz slijedećih skupine:



Posebno poželjni spojevi ovog izuma su slijedeći spojevi formule (I):

(R,R)-1,2-bis-[2-(3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)-propilamino]etan dihidrometansulfonat;

(R,R)-1,2-bis-[2-(3-nitro-7-metil-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]etan dihidrometansulfonat;

(S,S)-1,2-bis-[2-(3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)-1-metiletilamino]etan dihidrometansulfonat;

(R,R)-1,2-bis-[2-(3-nitro-7-metil-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino] (R)-1-metiletan dihidrometansulfonat;

4-[3-(3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-(3-nitro-naftalen-1,8-dikarboksimido)butan hidrometansulfonat;

(R,R)-1-[2-(5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-2-[2-(3-nitronaftalen-1,8-dikarboksimido)propilamino]etan dihidrometansulfonat;

4-[3-(8-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-(3-nitronaftalen-1,8-dikarboksimido)butan hidrometansulfonat;

(R,R)-1-[2-(3-nitro-7-metil-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-2-[2-(3-nitronaftalen-1,8-dikarboksimido)propilamino]eten dihidrometansulfonat;

(R,R)-1-[2-(6-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-2-[2-(3-nitronaftalen-1,8-dikarboksimido)propilamino]etan dihidrometansulfonat;

(R,R)-1-[3-nitro-6-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-2-[2-(3-nitronaftalen-1,8-dikarboksimido)propilamino]etan dihidrometansulfonat.

Treba naglasiti da su gore navedene skupine spojeva poželjne skupine iz ovog izuma, ali one ni na koji način ne ograničavaju cjelokupni opseg izuma.

Prisutni izum također opisuje farmaceutske pripravke koji sadrže odgovarajući farmaceutski nosač i određenu količinu gore opisanih spojeva, koja je potrebna kako bi se uspješno liječio rak. Nadalje, ovaj izum također opisuje i postupak liječenja raka kod sisavaca, koji se sastoji od uzimanja terapijski učinkovite količine jednog ili više gore opisanih spojeva.

Spojevi opisani u tekstu mogu imati nesimetrične centre. Sve kiralne, enantiomerske, diastereometrijske i racemičke forme su uključene u ovaj izum. Iz toga slijedi da spojevi formule (I) mogu biti u obliku individualnog stereoizomera, ne-racemičke stereoizomerske smjese, racemičke smjese ili diastereometrijske smjese.

Kada se neka varijabla pojavi više puta u bilo kojoj komponenti formule (I), ili u bilo kojoj formuli iz ovog izuma, njezina definicija pri svakom pojavljivanju neovisna je od svakog drugog pojavljivanja. Također treba naglasiti da su kombinacije supstituenata i/ili varijabli dopustive, ukoliko takve kombinacije daju stabilne spojeve.

U daljnjem tekstu, kada se pojam "simetričan" koristi vezano uz spoj formule (I), to znači da spoj ima ekvivalentne zamjenske parove: $R^1, R^2; X^1 i Y^1, X^2 i Y^2; i R^9, R^{10}$. To jest, spojeve formule (I) u kojoj je $R^1 = R^2, X^1 i Y^1 = X^2 i Y^2, i R^9 = R^{10}$ su "simetrični" spojevi formule (I). U daljnjem tekstu, kada se pojam "nesimetričan" koristi vezano uz spoj formule (I), to znači da barem jedan zamjenski par, $R^1, R^2; X^1 i Y^1, X^2 i Y^2; i R^9, R^{10}$, ne sadrži ekvivalentne skupine. Tako, na primjer, spoj formule (I), u kojoj je $R^1 = R^2, X^1 i Y^1 = X^2 i Y^2, i R^9$ nije jednako R^{10} , je "nesimetričan" spoj formule (I); slično tome, spoj formule (I) u kojoj R^1 nije jednako $R^2, X^1 i Y^1$ nisu jednaki $X^2 i Y^2, i R^9 = R^{10}$, je "nesimetrični" spoj formule (I); itd.

U daljnjem tekstu, "alkil" uključuje i razgranate i ravne lance alifatskih ugljikovodičnih skupina s određenim brojem ugljikovih atoma.

U daljnjem tekstu, pojam "heterocikl" ili "heterociklički prsten" uključuje stabilne petero do sedmeročlane monocikličke ili bicikličke prstenove i stabilne sedmero do desetoročlane bicikličke prstenove, u kojima heterocikl može biti nezasićen ili zasićen, i u kojima heterocikl uključuje 1 do 4 heteroatoma neovisno izabranih iz skupine koja se sastoji od N, O i S, u kojoj heteroatomi dušika i sumpora mogu po potrebi biti oksidirani, a heteroatomi dušika mogu po potrebi biti učtverostručeni, uključujući i bicikličku skupinu u kojoj je bilo koji od gore navedenih heterocikličkih prstenova stopljen u benzenski prsten. Heterociklički prsten može se prispojiti nezasićenoj skupini na bilo kojem heteroatomu ili ugljikovom atomu, koji rezultira u stabilnom spoju. Heterociklički prstenovi opisani u tekstu mogu biti supstituirani na ugljikovom ili dušikovom atomu, ukoliko je dobiveni spoj stabilan. Primjeri takvog heterocikla uključuju, ali nisu ograničeni samo na njih, akridinil, azocinil, benzimidazolil, benzofuranil, benzotiofenil, karbazolil, 4aH-karbazolil, β -karbolinil, kromanil, kromenil, cinolinil, dekahidrokvinolinil, 2H,6H-1,5,2-ditiazinil, furanil, furazanil, imidazolidinil, imidazolinil, imidazolil, 1H-indazolil, indolenil, indolinil, indolizinil, indolil, 3H-indolil, izobenzofuranil, izokromanil, izoindolinil, izoindolil, izokvinolinil, izotiazolil, izoksazolil, morfolinil, naftiridinil, oktahidroizo - kvinolinil, oksazolidinil, perimidinil, fenantridinil, fenantrolinil, fenarsazinil, fenazinil, fenotiazinil, fenoksazinil, fenoksatiinil, ftalazinil, piperazinil, piperidinil, 4-piperidinol, pteridinil, purinil, piranil, pirazinil, pirazolidinil, pirazolinil, pirazolil,

piridazinil, piridinil, piridil, pirimidinit, pirolidinil, pirolinil, 2-pirolidonil, pirolinil, pirolil, 2H-pirolil, kvinazolinil, kvinolinil, 4/f-kvinolizinil, kvinoksalinil, kvinuklidinil, tetrahidrofuranil, tetrahidroizokvinilil, tetrahidrokvinoiinil, tetrazolil, 6H-1,2,5-tiadiazinil, tiantrenil, tienil, tiofenil, triazinil i ksantenil. Također su uključeni i stopljeni prstenasti spojevi i spiro spojevi koji sadrže, na primjer, gore navedene heterocikle.

Pojam "supstituiran", u daljnjem tekstu, znači da je jedan ili više vodika na označenom atomu zamijenjeno s izborom iz naznačene skupine, pod uvjetom da nije prijedena normalna valencija označenog atoma i da se supstitucijom dobiva stabilan spoj.

"Stabilan spoj" ili "stabilna struktura" podrazumijevaju spoj koji je dovoljno otporan da može izdržati izolaciju do određenog stupnja čistoće od reakcijske smjese, i formulaciju učinkovitog terapijskog agensa.

U tekstu, "farmaceutski pogodne soli" ili "farmaceutski odgovarajuće soli" odnosi se na derivate prikazanih spojeva, koji se mijenjaju stvarajući kiselinu ili osnovne soli. Primjeri su, ali nisu na njih ograničeni, mineralne ili organske kisele soli osnovnih ostataka kao što su amini; alkali ili organske soli kiselih ostataka kao što su karboksilne kiseline.

Farmaceutski pogodne soli spojeva ovog izuma mogu se pripremiti reakcijom slobodne kiseline ili osnovnih oblika tih spojeva s odgovarajućom količinom željene baze ili kiseline u vodi ili u organskom otapalu, ili u njihovoj smjesi; općenito su poželjni bezvodni mediji kao što su dietil-eter, etil-acetat, etanol, izopropanol ili acetonitril.

Spisak pogodnih soli nalazi se u Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, čiji je prikaz uključen u tekstu prema referencama.

U daljnjem tekstu, pojam "terapijski učinkovita količina" označava količinu lijeka ili farmaceutskog agensa koji će izazvati biološku ili medicinsku reakciju tkiva, ili sustava kod životinje ili čovjeka, koju očekuje doktor ili znanstvenik.

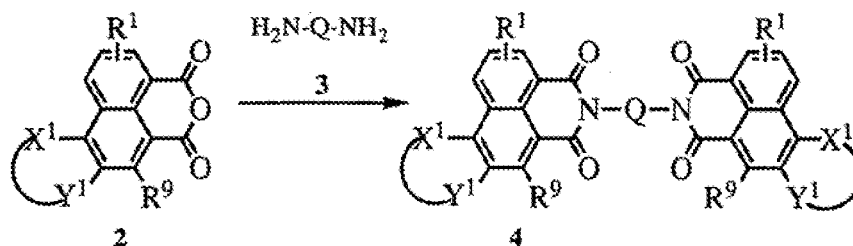
U daljnjem tekstu, pojam "rak" odnosi se na leukemiju i solidne tumore kod ljudi, a naročito na tumore dojke i debelog crijeva.

Sinteza

Spojevi ovog izuma mogu se pripremiti prema slijedećim shemama i primjerima, koristeći odgovarajuće tvari; a u daljnjem tekstu su još detaljnije objašnjeni primjerima koji slijede. Stručnjaci će odmah razumjeti da se i druge poznate varijacije uvjeta i postupaka mogu koristiti kako bi se pripravili navedeni spojevi. Spojevi ovog izuma se također mogu pripremiti koristeći se postupcima poznatim u organskoj sintezi. Literatura citirana u tekstu uključena je u ovaj izum prema referencama.

Simetrični spojevi formule (I) mogu se pripremiti kondenzacijom policikličkog aromatskog anhidrida formule 2 s poliaminom formule 3, u odgovarajućem otapalu, kao što je etanol, propanol, tetrahidrofuran, dioksan ili dimetilformamid, pri temperaturi od ambijentalne do temperature vrenja otapala. Slobodna baza bis-imid derivata može se izolirati iz reakcijske smjese ili se smjesi može dodati odgovarajuća organska ili mineralna kiselina kako bi se dobila farmaceutski pogodna sol. Produkti se obično dobivaju filtracijom reakcijske smjese. Soli se također mogu pripremiti dodavanjem kiseline suspenziji ili otopini izolirane slobodne baze u etanolu ili diklorometanu, a zatim se filtracijom dobiva krutina. Ponekad se slobodna baza treba pročistiti kromatografijom na koloni, prije priprave njene soli.

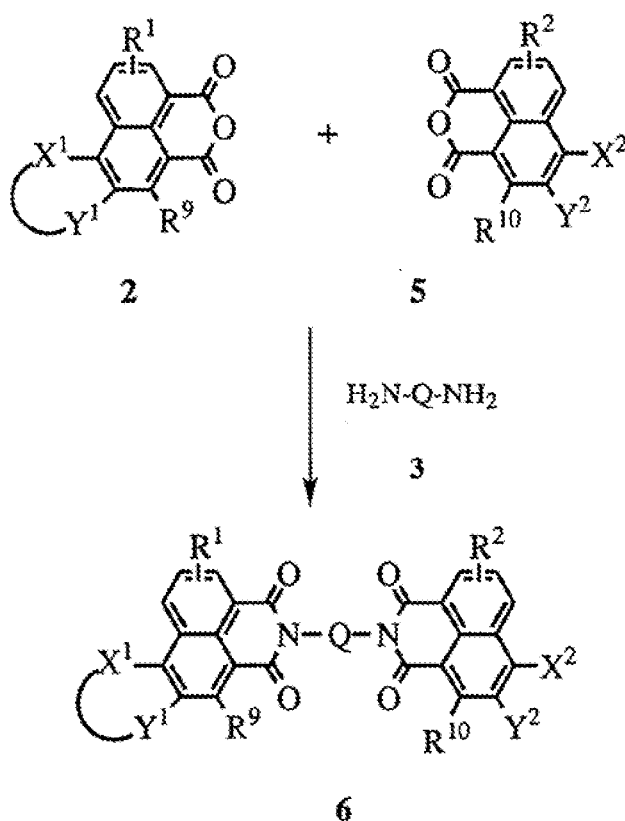
Poliamini se mogu nabaviti na tržištu ili se mogu pripremiti prema Bergeronu, R. J. Accs. Chem. Res. 1968, 19, 105, ili kako je opisano u PCT prijavi br. PCT/US92/02134 (WO 92/17453).



Shema 1. Sinteza simetričnih spojeva formule (I)

Nesimetrični spojevi formule (I) mogu se pripremiti reakcijom poliamina, 3, s ekvimolarnim iznosom dva različita

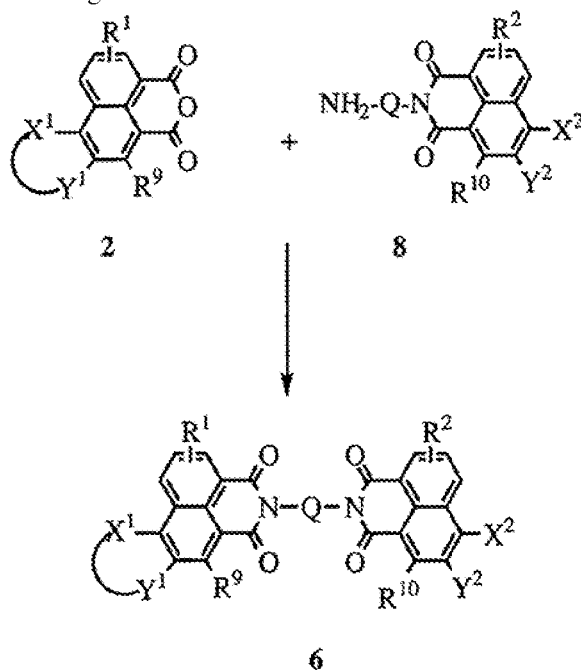
anhidrida, 2 i 5, i separacijom statističke smjese proizvoda kromatografijom na koloni, kako je prikazano Shemom 2.



5 Shema 2. Sintaza nesimetričnih spojeva formule (I)

Nesimetrični spojevi formule (I) mogu se također pripremiti reakcijom odgovarajućeg mono-imida, pripremljenog kako je opisano u tekstu, ili prema SAD patentnoj prijavi br. 07/919,227, s jednim ekvivalentom anhidrida. Na primjer, Shema 3 prikazuje sintezu nesimetričnog spoja formule (I) nastalog reakcijom policikličkog anhidrida, 2, s mono-

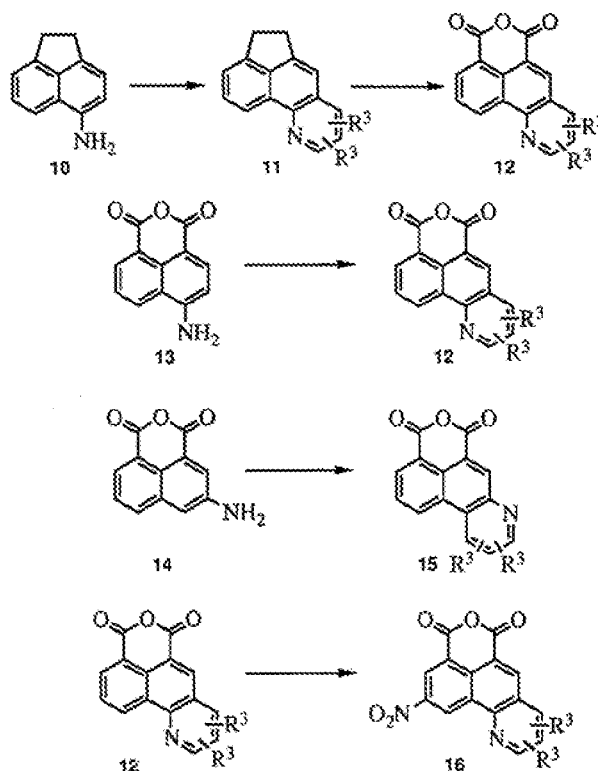
10 imidom, 8, kako bi se dobio 6, koji je nesimetrični spoj formule (I). 6 se također može pripremiti reakcijom odgovarajućeg mono-imida 2 s 5 na analogan način.



Shema 3. Sintaza nesimetričnih spojeva formule (I)

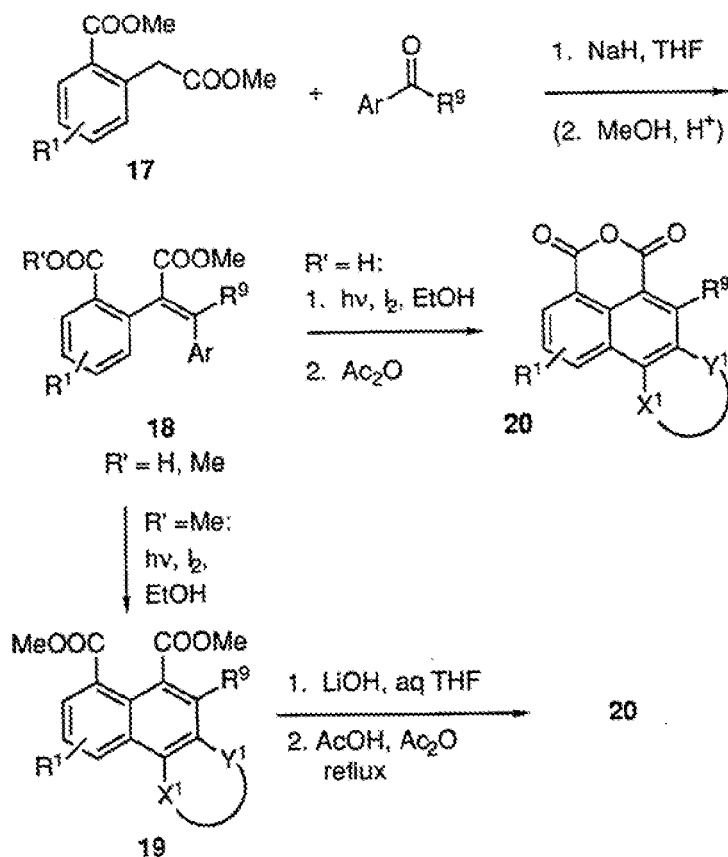
Policiklički anhidridi korišteni za pripremu spojeva ovog izuma mogu se pripremiti na različite načine, neki od njih opisani su u tekstu i prikazani s primjerima. Na primjer, derivati 5- i 8-azafenantrendikarboksilnih anhidrida mogu se pripremiti iz 5-aminoacenaftena, 10, 4-aminonaftaličnog anhidrida, 13, i 3-aminonaftaličnog anhidrida, 14, kako je prikazano u Shemi 4, u različitim reakcijama u kojima se stvaraju prstenovi (Jones, G. u Chemistry of Heterocyclic Compounds, svezak 32, 1977, Weissberger, A.; Taylor, E. C. Editors.; Jones, G. u Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Svezak 2, 1984, 395, Katritzky, A. R.; Rees, C. W. Editors).

Derivati 5-azaacefenantrena, 11, mogu se oksidirati s natrij-dikromatom do željenih derivata anhidrida, 12. 5-, 6-, 7- i 8-azafenantrendikarboksilni anhidridi mogu se selektivno nitrirati kako bi se dobili 3-nitro derivati, kako je prikazano za 5-aza derivat. Ovi postupci prikazani su u Shemi 4



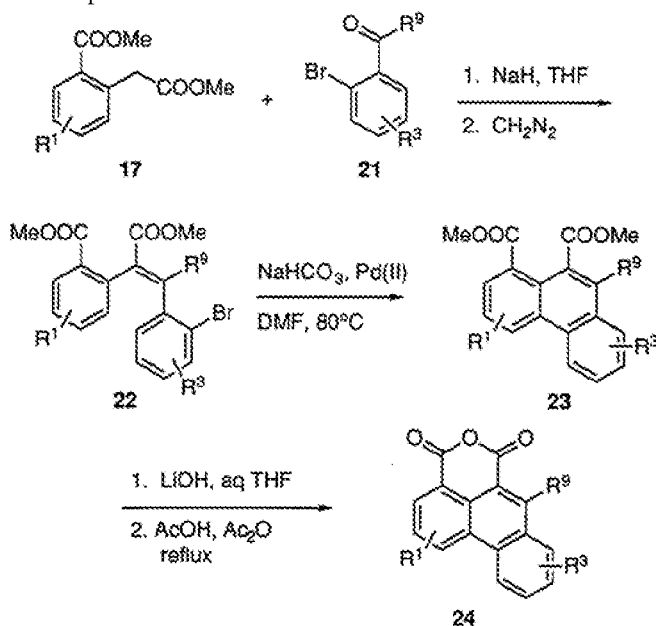
Shema 4. Sintaza 5- i 8-azafenantren anhidrida

Uobičajen postupak za pripremu supstituiranih fenantrena (Floyd, A. J.; Dyke, S. F.; Ward, S. E. Chem. Rev. 1976, 76, 509) i različitih heterocikličkih derivata prikazan je u Shemi 5. Derivati dimetil-homoftalata, 17 (Ungnade, H. E.; Nightingale, D. V.; French, H. E. J. Org. Chem. 1945, 10, 533; Horeau, A.; Jacques, J. Bul. Soc. Chim. France 1948, 53), mogu se kombinirati s aromatskim ili heteroaromatskim karbonilnim spojevima u postupku Stobbe kodenzacije (El-Rayyes, N. R.; Ali, A. H. A. J. Prakt. Chem. 1975, 317, 1040; J. Hetero. Chem. 1976, 13, 83) kako bi se dobili supstituirani stilbeni, 18. Inicijalno nastali polu kiseli ester može se fotolizirati (Mallory, F. B.; Mallory, C. W. Organic Reactions 1984, 30, 1; Laarhoven, W. H. Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 1983, 102, 185) kako bi se dobili policiklički aromatski anhidrid 20, ili se može prevesti u diester i tretirati na sličan način kako bi se dobio anhidrid. Posljednji postupak dozvoljava kromatografsko pročišćenje intermedijera diestera.



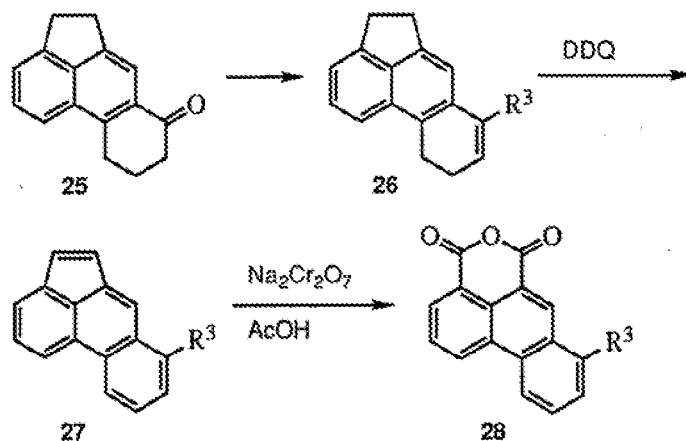
Shema 5. Postupak fotociklizacije kojim se dobivaju policiklički anhidridi

- 5 Sličan postupak dobivanja policikličkih anhidrida uključuje upotrebu orto-bromo aromatskih ili heteroaromatskih aldehida, 21, u Stobbovoj kondenzaciji s derivatima dimetil-homoftalata, 17. Diesteri stilbena, 22, dobiveni ovim postupkom mogu se prevesti u policikličke sustave, 23, koristeći reakciju udvostručenja na paladijevu katalizatoru (Ames, D. E.; Opalko, A. Tetrahedron 1984, 40, 1919), kako je prikazano u Shemi 6. Ovi diesteri mogu se prevesti u anhidride 24. Ovaj postupak je vrlo dobar ukoliko funkcionalnost komponenti kondenzacije nije uskladiva s reakcijom fotociklizacije, posebno dušičnih skupina.
- 10



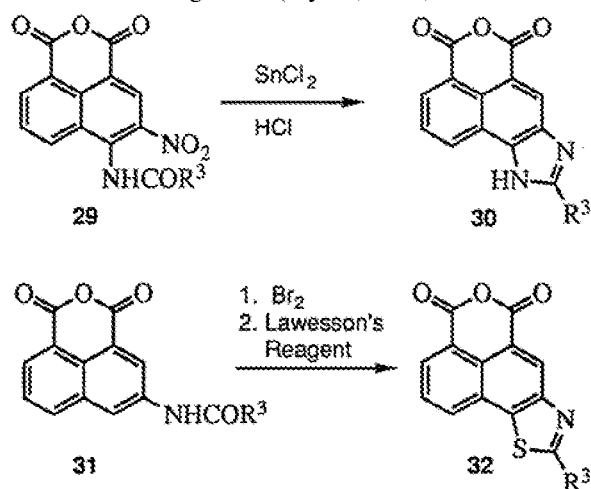
Shema 6. Ciklizacija paiadija do policikličkih anhidrida

Spojevi 8-supstituiranog fenantrena mogu se također pripraviti iz poznatog ketona 25 (Scott, L. T.; Reinhardt G.; Roelofs, N. H. J. Org. Chem. 1985, 50, 5886), kao što je prikazano u Shemi 7. Keton se može prevesti u derivate olefina 26, dodavanjem nukteofila ketonu i eliminacijom stvorenog alkohola, ili stvaranjem derivata enola iz ketona. Taj produkt može postati potpuno aromatičan tretiranjem s 2,3-dikloro-5,6-dicijano-1,4-benzokvinonom (DDQ), i može se prevesti u anhidrid 28 oksidacijom s natrij-dikromatom.



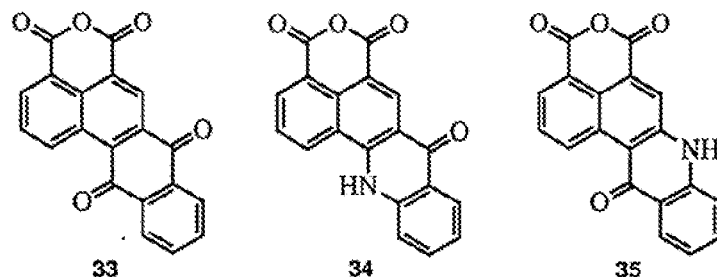
Shema 7. Sintaza anhidrida 8-supstituiranog fenantrena

Povrh fotociklizacije, stopljeni peteročlani prstenasti heterociklički anhidridi mogu se pripraviti kako je prikazano u Shemi 8. Stopljeni anhidridi imidazola, 30, mogu se pripraviti redukcijom 3-nitro-4-acilaminonaftaličnih anhidrida, 29, sa Sn (II)-kloridom i ciklizacijom intermedijarnih amino-amida (Sachs, F.; Mosenbach, G. Chern. Ber. 1911, 44, 2852). Stopljeni spojevi tiazola, 32, mogu se pripraviti bromiranjem 3-acilaminonaftaličnih anhidrida, 31, i tretiranjem dobivenih 4-bromo derivata s Lawessonovim reagensom (Mylari, B. L.; i sur. J. Med. Chem. 1991, 34, 108).



Shema 8. Sintaza peteročlanih prstenastih heterocikličkih anhidrida

Pentaciklički anhidridi prikazani u Shemi 9 mogu se pripraviti prema postupcima koje nalazimo u literaturi (33, Kasai, T.; 1871, Chem. Abstr. 1969, 70, 77657x; Akiyoshi, S.; Tsuge, O. Kogyo Kagaku Zasshi 1956, 59, 455, Chem. Abstr. 1958, 52, 3754b; Peters, A. T.; Rowe, F. M. J. Soc. Dyers Colour. 1943, 59, 52. 34, 35; Nishi, H.; Ehashi, S. Kogyo Kagaku Zasshi 1970, 73, 2425, Chem. Abstr. 1971, 75, 5761). Ti derivati mogu se pripraviti na sličan način na koji su pripremljeni aza spojevi, 34 i 35.



Shema 9. Pentaciklički anhidridi

Primjeri

Izum je dalje objašnjen slijedećim primjerima. Međutim, navedeni primjeri i postupci samo opisuju ovaj izum, i ni na koji način ga ne ograničavaju.

Uobičajeni eksperiment:

NMR spektri snimljeni su na Varian VXR-300S spektrometru pri digitalnoj rezoluciji od ± 0.4 Hz. Infracrveni spektri snimljeni su na spektrometru Perkin-Elmer Model 1600FT-IR. Maseni spektri niske rezolucije (MS) snimljeni su na Hewlett Packard 5988A sa snopom čestice LC/MS interfejsa ili s Finnegan MAT 8230 masenim spektrometrom. Maseni spektri visoke rezolucije (HRMS) snimljeni su na VG 70-VSE masenom spektrometru. Točke taljenja nisu ispravljene. Postoci iscrpaka mjereni su po masi, ekvivalenti se odnose na molarne omjere, a postoci smjesa otapala naznačeni su po volumenu.

Uobičajeni postupak za pripravu bis-imida i njihovih soli:

Smjesa anhidrida (1 ekvivalent) i poliamina (0.52 ekvivalenta) zagrijavana je uz refluksu u etanolu (0.1 M) tijekom 4-48 sati. Krutina je isfiltrirana iz vruće smjese i osušena da bi se dobila slobodna baza. Sirovina se po potrebi pročišćava u etanolu uz refluks, filtrirajući vruću suspenziju, i sušeći krutinu. Ponekad se slobodna baza mora pročistiti kromatografijom na koloni silikagela koristeći smjese diklorometan-metanola kao razrjeđivače. Slobodna baza suspendira se u etanolu (0.1 M) i dodaje se metansulfonska kiselina (1.1 ekvivalent za monoamine, 2.2 ekvivalenta za diamine). Ta smjesa zagrijava se uz refluks od 4-24 sata. Suspenzija se ohladi na sobnu temperaturu, a krutina se sakupi u staklenu zdjelicu, opere s etanolom i osuši. Sirova krutina se pročisti zagrijavanjem uz refluks u etanolu (0.1 M). Suspenzija se vruća filtrira, a dobivena krutina se osuši kako bi se dobila sol bis-imida.

Primjer 1

4-[3-(5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-(5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)butan hidrometansulfonat 5-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid (Zinke, A.; Raith, E. *Monatsch. Chem.* 1919, 40, 271) kondenziran je sa spermidinom kako bi se dobila slobodna baza (99%): mp 186-189°C; ^1H NMR (TFA- d_4 , 300 MHz) δ 2.18-2.33 (m, 4H), 2.55-2.66 (m, 2H), 3.53-3.65 (m, 4H), 4.55-4.71 (m, 4H), 7.38-7.53 (m, 1H), 8.41-8.63 (m, 4H), 9.14-9.28 (m, 2H), 9.45-9.60 (m, 6H), 9.61-9.70 (m, 2H); MS (Cl, NH_3) m/e (%) 608 ($\text{M} + \text{H}^+$, 100).

Slobodna baza prevedena je u sol mono-metansulfonata (83%): mp 252-257°C (dec); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.68-1.85 (m, 4H), 2.05-2.14 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.98-3.15 (m, 4H), 4.13-4.25 (m, 4H), 7.90 (dd, 2H, $J = 8.0, 4.4$ Hz), 8.09 (dd, 2H, $J = 7.7, 7.3$ Hz), 8.28-8.38 (m, 2H), 8.63 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 8.84 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 9.04 (s, 2H), 9.23-9.29 (m, 2H), 9.51 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz); MS (Cl, NH_3) m/e (%) 608 ($\text{M} + \text{H}^+$ slobodna baza, 100), 594 (8), 551 (6), 508 (5).

Primjer 2**Dio A:** 3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid

5-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid (17.0 g, 68.2 mmol) rastopljen je u koncentriranoj sumpornoj kiselini (70 ml), a zatim je u toplu otopinu dodan natrij-nitrat (2.90 g, 34.1 mmol). Ta smjesa zagrijava se na 65°C, a zatim su dodana još tri alikvota natrij-nitrata (2.90 g, 34.1 mmol) nakon 5, 22 i 30 sati. Svaki alikvot je prouzrokovao porast temperature za 20°C, da bi se ponovo zatim temperatura stabilizirala na 65°C. Nakon posljednjeg dodavanja, otopina je zagrijava se još 14 sati. Čista narančasta otopina ohlađena je na sobnu temperaturu i ulivena u vodu (500 ml), ispirajući ostatak iz reakcijske boce s vodom (5 x 40 ml). Vodena suspenzija ohlađena je na sobnu temperaturu. Dobivena krutina

sakupljena je u staklenu posudu, oprana s vodom (2 x 50 ml) i osušena. Dobivena otopina kremaste boje zagrijavana je uz refluks u octenoj kiselini (100 ml), koja je sadržavala octeni anhidrid (10 ml), tijekom 2 sata, a zatim je ohlađena na sobnu temperaturu. Krutina je sakupljena u staklenu posudu, oprana s octenom kiselinom (25 ml) i eterom (2 x 25 ml), i osušena da bi se dobilo 18.31 g (91%) nitro spoja u obliku krutine kremaste boje: mp 268-269 °C (dec); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.05 (dd, 1H, J = 8.0, 4.4 Hz), 8.97 (dd, 1H, J = 8.0, 1.5 Hz), 9.11 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 9.33-9.40 (m, 2H), 10.16 (d, 1H, J = 2.2 Hz); MS (Cl, CH₄) m/e (%) 295 (M + H⁺, 100), 265 (6), 250 (5).

Dio B: 2-[3-(3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)etilaminol-1-(3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)etan hidrometansulfonat -

3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je s dietilentriaminom kako bi se dobila slobodna baza (93%): mp 276°C (dec); ¹H NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 3.90-4.04 (br m, 4H), 4.79-4.93 (br m, 4H), 8.55 (dd, 2H, J = 7.5, 6.8 Hz), 9.36 (s, 2H), 9.50-9.63 (m, 4H), 9.54 (s, 2H), 10.35 (s, 2H); MS (Cl, NH₃) m/e (%) 656 (M + H⁺, 100), 626 (12), 611 (4), 380 (6), 337 (10), 319 (2). Slobodna baza prevedena je u sol mono-metansulfonata (42%): mp 272-275°C (dec); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.30 (s, 3H), 3.38-3.53 (br m, 4H), 4.39-4.46 (br m, 4H), 8.04 (dd, 2H, J = 8.1, 4.4 Hz), 8.62 (br s, 2H), 8.95 (dd, 2H, J = 8.1, 1.5 Hz), 9.10 (d, 2H, J = 2.6 Hz), 9.27 (s, 2H), 9.36 (dd, J = 4.4, 1.5 Hz), 10.15 (d, 2H, J = 2.6 Hz); MS (Cl, NH₃) m/e (%) 656 (M + H⁺ slobodna baza, 100), 626 (10), 337 (11), 319 (5), 294 (4).

Primjer 3

3-[2-(3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)etilamino]-1-(3-nitro-5-azafenantren-1,10 dikarboksimido) propan hidrometansulfonat

3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je s N-(2-aminoetil)-1,3-propandiaminom da bi se dobila slobodna baza (96%): mp 257°C (dec); ¹H NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 2.46-2.59 (br m, 2H), 3.53-3.36 (br m, 2H), 3.86-3.95 (br m, 2H), 4.50-4.60 (br m, 2H), 4.89-4.98 (br m, 2H), 8.54-8.65 (m, 2H), 9.33 (br s, 1H), 9.53-9.70 (m, 6H), 9.73 (br s, 1H), 10.35 (br s, 1H), 10.45 (br s, 1H); MS (Cl, NH₃) m/e (%) 670 (M + H⁺, 100), 640 (8), 624 (6), 613 (7), 432 (9), 404 (7), 394 (18), 351 (22), 337 (12). Slobodna baza je prevedena u sol mono-metansulfonata (60%): mp 263-265°C (dec); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.03-2.15 (br m, 2H), 2.32 (s, 3H), 3.14-3.25 (br m, 2H), 3.30-3.45 (br m, zatamljen s vodom), 4.21 (br t, 2H, J = 6.6 Hz), 4.39-4.48 (br b, 2H), 7.98-8.06 (m, 2H), 8.58 (br s, 2H), 8.95 (s, 1H), 9.30-9.38 (m, 2H), 10.12 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 10.15 (d, 1H, J = 1.9 Hz); MS (Cl, NH₃) m/e (%) 670 (M + H⁺ slobodna baza, 100), 640 (8), 625 (6), 375 (5), 351 (7), 327 (7), 294 (6).

Primjer 4

3-[3-(3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-(3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksimidopropan hidrometansulfonat

3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je s 3,3'-iminobispropilaminom kako bi se dobila slobodna baza (95%): mp 228°C (dec); ¹H NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 2.48-2.61 (br m, 4H), 3.45-3.60 (br m, 4H), 4.58-4.70 (br m, 4H), 7.60 (br s, 1H), 8.58 (dd, 2H, J = 7.5, 6.8 Hz), 9.56 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 9.60 (s, 2H), 9.64 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 9.71 (s, 2H), 10.41 (s, 2H); MS (Cl, NH₃) m/e (%) 684 (M + H⁺, 100), 654 (31), 624 (6), 389 (79), 351 (13), 294 (32), 264 (14), 96 (20). Slobodna baza prevedena je u sol mono-metansulfonata (59%): mp 285-286°C (dec); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.03-2.15 (br m, 4H), 2.33 (s, 3H), 3.05-3.19 (br m, 4H), 4.20 (br t, 4H, J = 6.6 Hz), 7.98 (dd, 2H, J = 8.4, 4.4 Hz), 8.40-8.55 (br s, 2H), 8.88 (dd, 2H, J = 8.1, 1.5 Hz), 9.02 (d, 2H, J = 2.6 Hz), 9.14 (3, 2H), 9.29 (dd, 2H, J = 4.4, 1.5 Hz), 10.00 (d, 2H, J = 2.6 Hz); MS (Cl, NH₃) m/e (%) 684 (M + H⁺ slobodna baza, 100), 654 (13), 627 (10), 389 (100), 351 (15), 294 (37).

Primjer 5

4-[3-(3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido) propilamino]-1-(3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksi-mido)butan hidrometansulfonat

3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je sa spermidinom da bi se dobila slobodna baza (100%): mp 127-128°C (dec); ¹H NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 1.98-2.13 (m, 4H), 2.34-2.46 (m, 2H), 3.33-3.45 (m, 4H), 4.35-4.51 (m, 4H), 7.20-7.35 (m, 1H), 8.51 (dd, 2H, J = 8.1, 5.8 Hz), 9.43-9.58 (m, 6H), 9.60-9.66 (m, 2H), 10.35 (d, 2H, J = 1.1 Hz); MS (Cl, NH₃) m/e (%) 698 (M + H⁺, 100), 403 (10), 351 (10), 294 (11). Slobodna baza prevedena je u sol mono-metansulfonata (73%): mp 298-301°C (dec); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.71-1.88 (m, 4H), 2.05-2.16 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 3.03-3.20 (m, 4H), 4.13-4.25 (m, 4H), 7.97 (dd, 1H, J = 8.1, 4.4 Hz), 7.98 (dd, 1H, J = 8.4, 4.4 Hz), 8.36-8.48 (m, 1H), 8.88 (dd, 1H, J = 8.1, 2.9 Hz), 8.89 (dd, 1H, J = 8.4 Hz), 9.00-9.03 (m, 2H), 9.13 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.99 (dd, 2H, J = 6.6, 2.6 Hz); MS (Cl, NH₃) m/e (%) 698 (M + H⁺ slobodna baza, 100), 668 (16), 653 (7), 403 (44), 351 (24), 294 (20).

Primjer 6

1,2-bis-[2-(3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)etilamino]etan dihidrometansulfonat

3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je s trietilentetraminom da bi se dobila slobodna baza (96%): mp 230-235°C (dec); ¹H NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 3.81-3.90 (br m, 4H), 3.90-4.00 (br m, 4H), 4.73-4.83 (br m, 4H), 8.53 (dd, 2H, J = 7.5, 6.8 Hz), 9.48 (s, 2H), 9.46-9.59 (m, 4H), 9.63 (s, 2H), 10.35 (s, 2H); MS (Cl, NH₃) m/e (%) 669 (M + H⁺, 100), 681 (13), 449 (14), 380 (25), 337 (89). Slobodna baza prevedena je u sol di-metansulfonata (81%): mp 284.5-287°C (dec); ¹H NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 3.20 (s, 6H), 4.02-4.10 (br m, 4H), 4.15-4.20 (m, 4H), 4.95-5.01 (br m, 4H), 8.72 (dd, 2H, J = 8.4, 5.5 Hz), 9.68 (s, 2H), 9.71-9.78 (m, 4H), 9.87 (d, 2H, J = 2.2 Hz), 10.60 (d, 2H, J = 1.8 Hz); MS (Cl, NH₃) m/e (%) 699 (M + H⁺ slobodna baza, 21), 681 (23), 449 (5), 380 (29), 360 (42), 337 (100).

Primjer 7

(S, S)-1,2-bis-[2-(3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido) propilamino]etan dihidrometansulfonat

3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je s (S,S)-1,2-bis-(2-aminopropilamino)etanom (SAD pat. prijava br. 92/02134) da bi se dobila slobodna baza, koja je zatim izravno prevedena u sol di-metansulfonata (48%): mp 220-222°C (dec); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 51.62 (d, 6H, J = 6.9 Hz), 2.26 (s, 6H), 3.25-3.38 (br m, 4H), 3.40-3.55 (br m, zatamnjeno s vodom), 3.48-4.03 (br m, 2H), 5.45-5.58 (br m, 2H), 8.00-8.08 (m, 2H), 8.74-8.89 (br m, 1H), 8.97 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 9.10 (d, 2H, J = 0.8 Hz), 9.25 (s, 2H), 9.37 (d, 2H, J = 2.9 Hz), 10.13 (br s, 2H); MS (FAB) m/e (%) 727 (M + H⁺ slobodna baza, 100), 711 (17), 334 (96), 307 (19), 288 (25). [α]_D²⁵ + 46.69° (c = 0.604 g/dL, DMSO).

Primjer 8

(R,R)- 1,2-bis-[2-(3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]etan dihidrometansulfonat

3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksitni anhidrid (11.08g, 37.6 mmol) zagrijavan je uz refluks u dioksanu (160 ml), a zatim je dodana otopina (R, R)-1,2-bis-(2-aminopropilamino)etana (SAD pat. prijava br. 92/02134) u dioksanu (30 ml). Ta smjesa zagrijavana je dva sata, a zatim je ohlađena. Dodani su trietilamin (13.1 ml, 94.0 mmol) i klorotrimetilsilan (10.5 ml, 82.7 mmol). Narančasta smjesa zagrijavana je 3 sata uz refluks, zatim je ohlađena na sobnu temperaturu i izlivena u vodu (500 ml), ispirući bocu s vodom. (50 ml). Narančasta, suspendirana krutina sakupljena je u staklenu posudu i osušena. Zatim je suspendirana u 95% vodenog etanola (375 ml) i dodana je metansulfonska kiselina (2.7 ml, 41.4 mmol). Potamnjena suspenzija zagrijavana je 18 sati uz refluks, ohlađena na sobnu temperaturu i filtrirana. Dobivena krutina oprana je s etanolom (2 x 50 ml) i osušena da bi se dobilo 14.69 g svjetlo narančaste krutine. Sirova sol suspendirana je u diklorometanu (200 ml) i neutralizirana dodavanjem trietilamina (10 ml). Mutna smeđa smjesa kromatografirana je na koloni 8 x 22 cm i flash kromatografijom koristeći otapalo od 0.1% trietilamina u diklorometanu, prvo razrjeđujući s 2% metanola, a zatim postepeno s 4% metanola. Nakon otapanja narančastih nečistoća, slobodna baza bila je u obliku svjetlo smeđe/narančaste krutine (9.24 g). Dobivena slobodna baza suspendirana je u diklorometanu (200 ml) koji je sadržavao metansulfonsku kiselinu (1.7 ml, 26.8 mmol), i miješana je na sobnoj temperaturi 3 dana. Žuta suspenzija je filtrirana, dobivena krutina je oprana s diklorometanom (50 ml), a zatim osušena. Takva sirovina zagrijavana je 3 sata uz refluks u etanolu (150 ml), a zatim je još vruća filtrirana. Dobivena krutina oprana je s etanolom (50 ml) i osušena, uključujući i 5 dana pri 100°C, pod vakuumom, kako bi se dobilo 10.11 g (58%) potamnjenih krutina: mp 211-215°C (dec); ¹H NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 1.82 (d, 6H, J = 7.0 Hz), 3.05 (s, 6H), 3.73 (br d, 2H, J = 12.1 Hz), 3.91-4.09 (m, 4H), 4.45 (dd, 2H, J = 12.8, 9.9 Hz), 5.79-5.92 (m, 2H), 8.59 (dd, 2H, J = 8.0, 5.9 Hz), 9.50 (s, 2H), 9.60 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 9.63 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 9.70 (d, 2H, J = 1.1 Hz), 10.45 (d, 2H, J = 1.4 Hz); MS (Cl, NH₃) m/e (%) 727 (M + H⁺ slobodna baza, 82), 709 (100), 707 (36), 697 (12), 337 (18), 374 (53), 351 (78), 349 (32), 333 (77); . [α]_D²⁵-30.07° (c = 0.616 g/dL, DMSO). Anal. izrač. za C₄₀H₃₈N₈O₈S₂: C, 52.28; H, 4.17; N, 12.19; S, 6.98. Nađeno: C, 52.23; H, 4.13; N, 12.15; S, 6.94.

Primjer 9

Dio A: 3-amino-5-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid hidroklorid

Suspenzija 3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksilnog anhidrida (2.00 g, 6.8 mmol) u 66% vodenog etanola (39 ml) zagrijavana je do 60°C uz mehaničko miješanje u (250 ml) boci s tri grla. Natrij-ditionit (3.43 g, 19.7 mmol) dodavan je svakih 30 minuta, a smjesa je zatim zagrijava 1 sat uz refluks. Narančasta suspenzija ohlađena je na sobnu temperaturu i razrijeđena s vodom (150 ml). Suspendirana narančasta krutina sakupljena je u staklenu posudu, oprana s vodom (50 ml) i osušena. Krutina je zatim zagrijavana 10 minuta na parnoj kupelji, u koncentriranoj klorovodičnoj kiselini (20 ml),

a zatim je još vruća filtrirana kako bi se uklonila nerastopljena krutina (uglavnom nitro spoj koji nije stupio u reakciju). Filtrat je ohlađen na sobnu temperaturu i izliven u vodu (50 ml). Istaložena narančasta krutina sakupljena je u staklenu posudu, oprana s vodom (2 x 10 ml), i osušena. Zatim je zagrijavana u koncentriranoj klorovodičnoj kiselini (20 ml) i obrađena na gore opisan način kako bi se dobilo 0.81 g (39%) narančaste krutine: mp >304°C (dec); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 5.55 (br s, 2H), 7.81 (dd, 1H, J = 8.0, 4.4 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.60 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.66 (s, 1H), 8.70 (dd, 1H, J = 8.0, 1.5 Hz), 9.13 (dd, 1H, J = 4.4, 1.5 Hz); MS (Cl, CH₄) m/e (%) 265 (M + H⁺, 100).

Dio B: 4-[3-(3-amino-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-(3-amino-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)butan trihidrometansulfonat

3-amino-5-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid-klorovodik kondenziran je sa spermidinom i početno dobivena krutina suspendirana je u 0.1 M otopine natrij-hidroksida i filtrirana kako bi se dobila slobodna baza (62%): mp 263-267 °C (dec); ¹H NMR (TFA-cr, 300 MHz) δ 1.95-2.18 (br m, 4H), 2.38-2.53 (br m, 2H), 3.33-3.53 (br m, 4H), 4.38-4.56 (br m, 4H), 7.34 (br s, 1H), 8.50-8.60 (m, 2H), 9.27 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 9.46 (br s, 1H), 9.48 (br s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.62 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 9.83 (br s, 2H); MS (Cl, NH₃) m/e (%) 638 (M + H⁺, 100), 373 (3), 264 (5), 210 (3), 193 (14), 176 (4). Zatim je uslijedila reakcija slobodne baze s metansulfonskom kiselinom (3.1 ekvivalent) da bi se dobila sol tri-metansulfonata (13%): mp 285-288°C (dec); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.63-1.78 (br m, 4H), 1.96-2.08 (br m, 2H), 2.36 (s, 9H), 2.93-3.08 (br m, 4H), 4.06-4.18 (m, 4H), 7.79 (dd, 2H, HJ = 8.1, 4.4 Hz), 7.98-8.02 (m, 2H), 8.22-8.34 (br m, 1H), 8.58-8.62 (m, 4H), 8.70 (dd, 2H, J = 8.1, 1.5 Hz), 9.11 (dd, 2H, J = 4.4, 1.5 Hz); MS (Cl, NH₃) m/e (%) 638 (M + H⁺ slobodna baza, 100), 373 (3), 321 (3), 303 (2), 264 (5).

Primjer 10

Dio A: 7-metil-5-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid

Smjesa 4-amino-1,8-naftaličnog anhidrida (Okazaki, M.; Ishikawa, N. Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi 1956, 14, 398; Chem. Abst. 1957, 51, 8051c) (28.0 g, 131 mmol), željeznog sulfat-heptahidrata (7.20 g, 25.8 mmol), koncentrirane sumporne kiseline (13 ml, 234 mmol) i nitrobenzena (27.0 g, 262 mmol) u octenoj kiselini (260 ml) zagrijavano je do refluksa. Uz upotrebu dodatne posude u tu smjesu je ukapavan tijekom 2.5 sata metaliliden-diacetat (43.5 ml, 262 mmol). Po završetku ukapavanja, reakcijska smjesa zagrijavana je 1.5 sat, a zatim izlivena u vrč ledene vode (500 ml). Vodena otopina je dalje razrijeđena s 800 ml vode, miješana 1 sat i filtrirana usisavanjem. Ostatak je opran s vodom i osušen in vacuo da bi se dobilo 32.2 g tamno smeđe krutine. Sirova krutina je zagrijavana uz refluks u octenoj kiselini (80 ml) i još vruća je filtrirana kako bi se dobilo 15.63 g (44%) svjetlo smeđe krutine: mp >290°C; MS m/e 264 (M + H⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.60 (s, 3H), 8.10 (t, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 9.45 (d, 1H).

Dio B: 4-[3-(7-metil-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-(7-metil-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)butan hidrometansulfonat

7-metil-5-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je sa spermidinom kako bi se dobila slobodna baza (25%): mp 268-272°C; MS m/e 636 (M + H⁺); ¹H NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 2.04 (br m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 3.70 (m, 4H), 4.50 (m, 4H), 7.30 (br s, 1H), 8.30 (br s, 2H), 9.02 (d, 2H), 9.20 (br s, 2H), 9.30-9.50 (br m, 6H). Slobodna baza prevedena je u sol mono-metansulfonata (25%): mp 198-200°C; MS m/e 636 (M + H⁺); ¹H NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 2.10 (br m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 3.10 (br s, 3H), 3.48 (m, 4H), 4.50 (m, 4H), 7.30 (t, 1H), 8.30 (br s, 3H), 9.08 (d, 2H), 9.20-9.50 (m, 6H).

Primjer 11

Dio A: 8-nitro-10-azaacefenantren

Smjesa 5-aminoacenaftena (Grabe, C. Liebigs Ann. der Chemie 1903, 327, 77) (5.0 g, 29.5 mmol) i natrij-nitromalondialdehid-monohidrata (Fanta, P. E. Org. Syntheses Coll. vol. 4, 1963, 844) (5.51 g, 35 mmol) u octenoj kiselini (140 ml) miješana je jedan sat na sobnoj temperaturi, a zatim je dodan anilin-hidroklorid (5.21 g, 40.2 mmol). Ta smjesa miješana je 10 minuta i zagrijavana uz refluks 2 sata. Fosforni oksiklorid (3 ml, 32.2 mmol) dodan je smjesi i zatim je zagrijavana još 3 sata. Dobivena smjesa ohlađena je na sobnu temperaturu i izlivena u ledenu vodu (200 ml). Vodena smjesa je neutralizirana s 2 M natrij-hidroksida i ekstrahirana s diklorometanom. Ekstrakti su osušeni na natrij-sulfatu i kondenzirani dok se potupno nisu osušili. Kondenzirani produkti su pročišćeni flash kromatografijom (20% heksan/diklorometan, silikagel) kako bi se dobila pahuljasta, svjetlo žuta krutina, 3.20 g (43%): MS m/e 251 (M + H⁺); ¹H NMR (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ 3.48-3.55 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H).

Dio B: 7-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksitni anhidrid

8-nitro-10-azaacefenantren (3.0 g, 24 mmol) zagrijavan je do 70°C u octenoj kiselini (100 ml), a zatim je dodan natrij-dikromat-dihidrat (18.0 g, 60.4 mmol). Reakcijska smjesa zagrijavana je 4 sata uz refluks, a potom je izlivena u ledenu vodu. Istaložena krutina sakupljena je i osušena in vacuo kako bi se dobilo 1.64 g (34%) žute krutine. Sirovina je zagrijavana 3 sata uz refluks u smjesi octene kiseline (25 ml) i octenog anhidrida (5 ml). Smjesa je još vruća filtrirana i sakupljena krutina osušena je in vacuo kako bi se dobilo 0.90 g (17%) svjetlo smeđe krutine: mp 290-292°C; MS m/e 312 ($M + H^+$); 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.19 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.80 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 9.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

Dio C: 4-[3-(7-metil-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-(7-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)butan hidrometansulfonat

7-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid stupio je u reakciju sa spermidinom kako bi se dobila slobodna baza (75%): MS m/e 698 ($M + H^+$); 1H NMR (TFA- d , 300 MHz) δ 2.19 (br s, 4H), 2.50 (m, 2H), 3.50 (br s, 4H), 4.55 (m, 4H), 7.45 (br s, 1H), 8.51 (t, 2H), 9.20 (m, 2H), 9.60 (d, 2H), 9.61 (d, 2H), 10.45 (s, 2H), 10.65 (s, 2H). Slobodna baza prevedena je u sol mono-metansulfonata (92%): mp 228-230°C; MS m/e 698 ($M + H^+$); 1H NMR (TFA- d , 300 MHz) δ 2.19 (br m, 4H), 2.50 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.50 (br m, 4H), 4.55 (m, 4H), 7.38 (br s, 1H), 8.28 (t, 2H), 9.20 (m, 2H), 9.60 (d, 2H), 9.61 (d, 2H), 10.45 (s, 2H), 10.65 (s, 2H).

Primjer 12

Dio A: 3-nitro-7-metil-5-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid

7-metil-5-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid nitriran je kao što je opisano u primjeru 2, dio A, pri temperaturi od 110°C da bi se dobio nitrirani derivat (78%): mp 261-262 °C; 1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.72 (s, 3H), 8.23 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.16 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 9.45 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 10.45 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz); MS (Cl, MH₃) m/e 326 ($M + NH_4^+$, 3), 309 ($M + H^+$, 16), 279 ($M + H^+ - NO$, 100).

Dio B: 4-[3-(3-nitro-7-metil-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-(3-nitro-7-metil-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)butan hidrometansulfonat

3-nitro-7-metil-5-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je sa spermidinom kako bi se dobila slobodna baza (47%): mp 224-228°C; MS m/e 726 ($M + H^+$); 1H NMR (TFA- d , 300 MHz) δ 2.14 (br m, 4H), 2.47-2.49 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 3.48 (m, 4H), 4.50-4.56 (m, 4H), 7.40 (br s, 1H), 9.37 (br s, 2H), 9.44 (br s, 2H), 9.53 (d, 2H), 9.70 (d, 2H), 10.36 (br s, 2H). Slobodna baza prevedena je u sol mono-metansulfonata (51%): mp >280°C; MS m/e 726 ($M + H^+$); 1H NMR (TFA- d , 300 MHz) δ 2.10 (br m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 3.20 (s, 3H), 3.45 (m, 4H), 4.50 (m, 4H), 7.40 (br s, 1H), 9.42 (br s, 4H), 9.52 (d, 2H), 9.70 (d, 2H), 10.40 (br s, 2H); HRMS izračunato za C₃₉H₃₁N₇O₈: 726.2312. Nađeno: 726.2329.

Primjer 13

(R,R)-1,2-bis-[2-(3-nitro-7-metil-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]etan dihidrometansulfonat

3-nitro-7-metil-5-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid (14.98 g, 48.6 mmol) suspendiran je u dioksanu (220 ml) i zagrijavan do refluksa. Otopina (R,R)-1,2-bis-(2-aminopropilamino)etana (SAD patentna prijava br. 92/02134) (4.32 g, 24.6 mmol) u dioksanu (30 ml) dodana je smjesi i zatim je sve zagrijavano 5 sati. Narančasta suspenzija ohlađena je na sobnu temperaturu, a zatim su dodani trietilamin (16.9 ml, 121.5 mmol) i klorotrimetilsilan (13.6 ml, 106.0 mmol). Dobivena smjesa zagrijavana je 3 sata uz refluks, ohlađena na sobnu temperaturu i izlivena u vodu (700 ml), ispirući bocu s vodom (50 ml). Suspendirana krutina sakupljena je u staklenu posudu, oprana s vodom (2 x 100 ml), i djelomično osušena. Dobiveni produkt je zagrijavan 18 sat uz refluks u 95% vodenom etanolu (500 ml) s metansulfonskom kiselinom (3.5 ml, 53.5 mmol), u litrenoj boci s mehaničkom miješalicom i 3 grla, postepeno mijenjajući boju iz tamno narančaste u svjetlo žutu. Dobivena žuta krutina odvojena je od vruće suspenzije, oprana s etanolom (2 x 100 ml) i osušena. Sirovina je zagrijavana u 95%-tnom vodenom etanolu (500 ml), 95%-tnom vodenom acetonitrilu (500 ml), 95%-tnom vodenom izopropanolu (500 ml), acetonitrilu (500 ml) i kloroformu (500 ml), i svaki puta se iz vruće suspenzije odvojila krutina, oprala s glavnim otapalom (25 ml) i osušila. Dobiveni produkt suspendiran je u eteru (100 ml), filtriran, a dobivena krutina je zagrijavana 3 sata uz refluks u etanolu (150 ml) s metansulfonskom kiselinom (0.1 ml), a zatim još vruća filtrirana. Krutina je oprana s etanolom (2 x 25 ml) i osušena, uključujući i tri dana pri temperaturi od 85°C, pod jakim vakuumom da bi se dobilo 11.85 g (51%) žute krutine: mp 221-223.5°C; 1H NMR (TFA- d , 300 MHz) δ 1.85 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz), 3.02 (s, 6H), 3.08 (s, 6H), 3.74 (br d, 2H, $J = 12.4$ Hz), 3.92-4.12 (m, 4H), 4.44 (dd, 2H, $J = 12.4, 10.2$ Hz), 5.48-5.95 (br m, 2H), 9.39 (s, 2H), 9.45 (s, 2H), 9.47 (s, 2H), 9.70 (s, 2H), 10.43 (s, 2H); MS (Cl, NH₃) m/e (%) 755 ($M + H^+$ slobodna baza, 42), 737 (75), 388 (34), 365 (43), 347 (55), 131 (100); $[\alpha]_D^{25} -30.36^\circ$ ($c = 0.606$ g/dL, DMSO).

Primjer 14

Dio A: Metil α -[(4-piridil)metilen]-(2-karboksifenil)acetat

Dimetil-homoftalat (Sheenan, J. C; O'Neil, R. C. J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 4614) (13.25 g, 63.7 mmol) rastopljen je u suhom tetrahidrofuranu (120 ml). Zatim je dodan piridin-4-karboksaldehid (6.1 ml, 63.7 mmol) i dobivena otopina ohlađena je na 0°C pod dušikom. Natrij-hidrid (2.8 g od 60% uljne disperzije, 70.0 mmol) podijeljen je u nekoliko dijelova i tako dodavan otopini. Po završetku dodavanja, reakcijska smjesa ugrijana je na sobnu temperaturu, a zatim miješana još jedan sat. Otopina je razrijeđena s eterom (200 ml) i filtrirana. Ostatak je rastopljen u vodi (250 ml), a pH je podešen na 5 s 1N vodene oksalne kiseline. Precipitat je osušen in vacuo koristeći fosforu pentoksidnu pregradu. Stilben produkt je izoliran u obliku bezbojne krutine (14.28 g, 79%): ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.31 (2H, d), 8.16 (1H, dd), 7.49 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.05 (1H, d), 6.97 (2H, d), 3.72 (3H, s); MS (CH₄, Cl) m/e 284 (M + H), 312 (M + C₂H₅), 324 (M + C₃H₅).

Dio B: 6-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid

Metil α -[(4-piridil)metilen]-(2-karboksifenil)acetat (147.6 g, 0.522 mmol) suspendiran je u čistom etanolu (200 ml) u kvarnoj reakcijskoj boci. Dodan je jod (136.1 g, 0.537 mmol), a posuda je pročišćena s dušikom. Reakcija je fotolizirana 2 sata koristeći Rayonet fotokemijski reaktor (Model RPR-100, cca 35 watta pri 254 nm). Dodana je otopina natrij-hidroksida (1.1 ml, 1.0 N, 1.1 mmol), a zatim zasićeni natrij-bisulfid (0.5 ml). Otapalo je uklonjeno na rotacijskom isparivaču, a ostatak je suspendiran u vodi (5.0 ml). Krutina je dobivena filtracijom i oprana s vodom. Drugi dan, ponovo je izolirana krutina iz osnovne otopine. Obje krutine su suspendirane u octenom anhidridu (2.0 ml) i zagrijavane na parnoj kupelji otprilike 15 minuta. Otopina je odstajala preko noći. Dobiveni anhidrid izoliran je filtracijom i opran s etil-acetatom. Uklanjanjem preostalog otapala in vacuo dobio se željeni produkt (73.3 mg, 56%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.22 (1H, s), 9.23 (1H, d), 8.99 (1H, s), 8.98 (1H, d), 8.76 (1H, d), 8.10 (1H, t), 8.01 (1H, d); MS (CH₄ Cl) m/e 250 (M + H), 278 (M + C₂H₅) 290 (M + C₃H₅); HRMS Izračunato za C₁₅H₇NO₃: 249.0426. Nađeno: 249.0433.

Dio C: 4-[3-(6-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-(6-azafenantren-1,10-dikarboksimido) butan trihidrometansulfonat

6-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je sa spermidinom da bi se dobila slobodna baza, koja je izravno prevedena u sol tri-metansulfonata reakcijom sa metansulfonskom kiselinom (4 ekvivalenta) (45%): mp 190-195.5°C; ¹H NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 10.57 (2H, s), 9.38-9.34 (4H, s + d, J = 8.8 Hz), 9.00 (4H, m), 8.84 (2H, d, J = 7.4 Hz), 8.40 (2H, t, J + 7.7 Hz), 7.24 (1H, m), 4.58-4.51 (2H, m), 4.50-4.40 (2H, m), 3.54-3.43 (4H, m), 3.17 (9H, s), 2.54-2.45 (2H, m), 2.18-2.10 (4H, m); MS (NH₃ Cl) m/e 608; IR (Njuol) 3500 (br), 1707, 1666, 1211, 1153, 1040 cm⁻¹.

Primjer 15

Dio A: 7-azafenantren-1,1 O-dikarboksilni anhidrid

Kao što je opisano u primjeru 14 slijedeći spojevi su pripremljeni iz dimetil-homoftalata i piridin-3-karboksaldehida:

Metil α -[(3-piridil)metilen]-(2-karboksifenil)ecetat: ¹H NMR (300 MHz, TFA-d) δ 8.43 (1H, d), 8.38 (1H, s), 8.21 (1H, m), 7.78 (1H, S), 7.49 (2H, m), 7.10 (3H, m), 3.75 (3H, s); MS (CH₄ Cl) m/e 284 (M + H), 312 (M + C₂H₅), 324 (M + C₃H₅); HRMS izračunato za C₁₆H₁₃NO₄: 283.0844. Nađeno: 283.0845.

7-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid dobiven je zajedno s 5-aza izomerom u postupku fotolize metil α -[(3-piridil)metilen]-(2-karboksifenil)ecetata. Odvojeni su kromatografijom na silikagelu koristeći izopropanol/kloroform kao razrjeđivač: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.56 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.09 (1H, d), 9.04 (1H, d), 8.81 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.07 (1H, t); MS (CH₄ Cl) m/e 250 (M + H), 278 (M+C₂H₅), 290 (M + C₃H₅).

Dio B: 4-[3-(7-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-(7-azafenantren-1,10-dikarboksimido)butan 2.5-hidrometansulfonat

7-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je sa spermidinom da bi se dobila slobodna baza, koja je izravno prevedena u sol 2.5-metansulfonata reakcijom 3 metansulfonskom kiselinom (4 ekvivalenta): mp 265-272° C (dec).

Primjer 16

Dio A: 3-nitro-7-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid

7-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid nitiran je na sličan način kao 5-aza derivat iz primjera 2, dio A: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.16 (1H, s), 9.83 (1H, s), 9.44 (1H, s), 9.16 (3H, m); MS (CH_4 Cl) m/e 295 (M + H), 323 (M + C_2H_5), 335 (M + C_3H_5).

Dio B: 4-[3-(3-nitro-7-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-(3-nitro-7-azafenantren-1,10-dikarboksimido)butan 2.6-hidrometansulfonat

3-nitro-7-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je sa spermidinom da bi se dobila slobodna baza, koja je izravno prevedena u sol 2.6-metansulfonata reakcijom s metansulfonskom kiselinom (4 ekvivalenta): mp 195-200°C; ^1H NMR (300 MHz, TFA-d) δ 10.24 (2H, d, J = 1.8 Hz), 10.15 (2H, s), 9.80 (2H, d, J = 1.8 Hz), 9.76 (2H, d, J = 1.1 Hz), 9.57 (2H, d, J = 5.2 Hz), 9.23 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.30 (1H, m), 4.59-4.54 (2H, m), 4.53-4.48 (2H, m), 3.53-3.44 (4H, m), 3.16 (7.8H, 2), 2.54-2.48 (2H, m, 2.19-1.14 (4H, m); MS (NH_3 Cl) m/e 698 (M + H); IR (KBr) 3490 (br), 3000 (br), 1711, 1666, 1515, 1345, 1209, 1192, 1059 cm^{-1} .

Primjer 17

4-[3-(8-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-(8-azafenantren-1,10-dikarboksimido)butan hidrometansulfonat

8-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid (Peters, A. T.; Bide, M. J. *Dyes and Pigments* 1985, 6, 349) kondenziran je sa spermidinom da bi se dobila slobodna baza (53%): mp 241-249°C (dec); ^1H NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 2.13-2.33 (br m, 4H), 2.48-2.68 (br m, 2H), 3.45-3.60 (m, 4H), 4.50-4.68 (br m, 4H), 8.38-8.48 (br m, 2H), 8.55-8.66 (br m, 2H), 9.05-9.15 (br m, 2H), 9.38-9.63 (br m, 6H), 10.13-10.23 (br m, 2H); MS (NH_3 Cl) m/e (%) 608 (M + H^+ , 100), 572 (5), 358 (2). Slobodna baza je prevedena u sol mono-metansulfonata (86%): mp 243-247°C (dec); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 1.63-1.81 (br m, 4H), 1.98-2.10 (m, 2H), 2.94-3.10 (br m, 4H), 2.30 (s, 3H), 4.13 (t, 2H, J = 8.4, 4.0 Hz), 4.16 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 7.97 (dd, 2H, J = 8.4, 4.0 Hz), 8.09 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 8.25-8.36 (br m, 2H), 8.60 (d, 2H, JK = 7.3 Hz), 9.18 (d, 2H, J = 4.1 Hz); MS (Cl NH_3) m/e (%) 608 (M + H^+ slobodna faza, 100), 358 (5), 306 (3), 249 (7).

Primjer 18

Dio A: 3-nitro-8-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid

Kao u primjeru 2, dio A, 8-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid (7.62 g, 30.6 mmol) nitiran je u koncentriranoj sumpornoj kiselini (30 ml) pri temperaturi od 110°C uz dodavanje natrij-nitrata (6.50 g, 76.5 mmol), u pet porcija tijekom 31 sata. Kisela otopina je izlivena u vodu (300 ml), ispirući ostatak iz reakcijske posude s vodom (4 $\times$ 25 ml). Vodena suspenzija neutralizirana je do pH 4 s koncentriranom otopinom natrij-hidroksida, a zatim je dodan natrij-acetat (5 g) kao pufer. Istaložena krutina sakupljena je u staklenu posudu i osušena. Sirovina je zagrijavana uz refluks u octenoj kiselini (70 ml) i octenom anhidridu (10 ml) tijekom 4 sata, a zatim je suspenzija ohlađena na sobnu temperaturu. Smeđa krutina je sakupljena u staklenu posudu, oprana s octenom kiselinom (20 ml) i osušena da bi se dobilo 5.94 g (66%) nitro spoja: mp >300°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (dd, 1H, J = 9.0, 4.5 Hz), 9.16 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 9.33 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 9.42 (s, 1H), 9.48 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 9.87 (d, 1H, J = 1.5 Hz); MS (Cl, CH_4) m/e (%) 295 (M + H^+ , 100), 250 (4), 121 (6), 103 (4), 93 (19).

Dio B: 4-[3-(3-nitro-8-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-(3-nitro-8-azafenantren-1,10-dikarboksimido)butan hidrometansulfonat

3-nitro-8-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je sa spermidinom da bi se dobila slobodna baza (93%): mp >300°C; ^1H NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 2.06-2.18 (br m, 4H), 2.40-2.53 (br m, 2H), 3.40-3.53 (br m, 4H), 4.43-4.58 (br m, 4H), 7.25-7.35 (br m, 1H), 8.58-8.66 (m, 2H), 9.44-9.53 (br s, 2H), 9.61 (br d, 2H, J = 4.5 Hz), 9.64-9.70 (br s, 2H), 10.18 (br s, 2H), 10.23 (br d, 2H, J = 8.2 Hz); MS (Cl, NH_3) m/e (%) 698 (M + H^+ , 50), 446 (10), 403 (65), 351 (62), 294 (100), 264 (21). Slobodna baza je prevedena u sol mono-metansulfonata (84%): mp 212-215°C (dec); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 1.70-1.86 (br m, 4H), 2.03-2.15 (br m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.99-3.16 (m, 4H), 4.09-4.24 (m, 4H), 7.94-8.01 (m, 2H), 8.33-8.48 (br m, 1H), 8.88 (s, 2H), 9.02 (s, 2H), 9.22 (br s, 2H), 9.55 (dd, 2H, J = 7.7, 1.1 Hz), 9.93 (d, 2H, J = 2.6 Hz); MS (Cl NH_3) m/e (%) 698 (M + H^+ slobodna faza, 60), 668 (4), 403 (42), 365 (35), 351 (52), 294 (100).

Primjer 19

1,2-bis[2-(3-nitro-8-azafenantren-1,10-dikarboksimido)etilamino]etan dihidrometansulfonat

3-nitro-8-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je s trietilentetraminom da bi se dobila slobodna baza

(81%): mp >295°C; ^1H NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 3.88-3.95 (br m, 4H), 3.98-4.04 (m, 4H), 4.80-4.88 (br m, 4H), 8.68 (dd, 2H, $J = 9.1, 5.5$ Hz), 9.54 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz), 9.60 (s, 2H), 9.60 (d, 2H, $J = 2.2$ Hz), 10.25 (d, 2H, $J = 2.2$ Hz), 10.29 (dd, 2H, $J = 8.8, 0.8$ Hz); MS (Cl NH₃) m/e (%) 699 (M + H⁺, 19), 681 (9), 449 (16), 380 (26), 354 (23), 337 (100). Slobodna baza prevedena je u sol di-metansulfonata (28%): mp 267-270°C (dec); ^1H NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 3.21 (s, 6H), 4.09-4.18 (br m, 4H), 4.20-4.26 (br m, 4H), 5.00-5.09 (br m, 4H), 8.80-8.88 (m, 2H), 9.72 (d, 2H, $J = 4.5$ Hz), 9.78 (s, 2H), 9.88 (s, 2H), 10.40 (s, 2H), 10.45 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz); MS (Cl NH₃) m/e (%) 699 (M + H⁺ slobodna baza, 22), 681 (7), 656 (15), 380 (24), 337 (100), 319 (24), 294 (27).

Primjer 40

4-[3-(fenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-(fenantren-1,10-dikarboksimido)butan
Hidrometansulfonat

Fenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid (Fieser, L. F.; Peters, M.A. J. Am. Chem. Soc. 1932, 54, 4373) kondenziran je sa spermidinom, a slobodna baza je prevedena u sol mono-metansulfonata: MS (Cl) m/e (%) 606 (M + H⁺, 100); ^1H NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 9.15 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 8.20 (m, 2H), 8.00 (m, 4H), 7.80 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 4.50 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.19 (m, 4H).

Primjer 41

Dio A: 6-metilfenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid

Kao što je opisno u primjeru 14, slijedeći spojevi su pripremljeni iz dimetil-homoftalata i p-tolualdehida:

Metil α [(4-metilfenil)metilen]-(2-karboksifenil)acetat: ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (1H, br d), 7.80 (1H, s), 7.48 (2H, m), 7.15 (1H, d), 6.94 (2H, d), 6.83 (2H, d), 3.37 (3H, s), 2.25 (3H, s); MS (CH₄ Cl) m/e 265 (M + H-MeOH), 279 (M + H-H₂O), 293 (M + C₂H₅-MeOH), 297 (M + H), 305 (M + C₃H₅-MeOH), 325 (M + C₃H₅).

6-metilfenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid: ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (1H, d), 8.98 (1H, s), 8.65 (1H, d), 8.54 (1H, s), 8.07 (1H, d), 7.94 (1H, t), 7.65 (1H, d), 2.73 (3H, s).

Dio B: 4-[3-(6-metilfenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-(6-metilfenantren-1,10-dikarboksimido) butan hidrometansulfonat 6-metilfenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je sa spermidinom, a slobodna baza je prevedena u sol mono-metansulfonata: mp 165-170°C.

Primjer 42

Dio A: 7-hidroksi-7-metil-7,8,9,10-tetrahidroacefenantren

Metilmagnezij-jodid u eteru (1.51 ml od 3.0 M) dodan je polagano u suspenziju 7,8,9,10-tetrahidroacefenantren-7-ona ohlađenu u ledenoj kupelji (Scott, L. T.; Reinhardt, G.; Roclofs, N. H. J. Org. Chem. 1985, 50, 5886) (0.25 g, 1.13 mmol) u eteru (10 ml). Kupelj je uklonjena i reakcijska smjesa se zagrijala na sobnu temperaturu tijekom 1.5 sati. Reakcijska smjesa je ponovo ohlađena na 0°C i ugašena je sa zasićenom vodenom otopinom amonij-klorida. Reakcijska smjesa je koncentrirana pod sniženim tlakom. Dobivena krutina pročišćena je flash kromatografijom da bi se dobilo 0.17 g (62%) kristalinične krutine: MS (Cl) m/e (%) 239 (M + H⁺, 100); ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.57 (s, 1H), 7.46 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.28 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 3.37 (s, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.80 (s, 1H), 1.63 (s, 3H).

Dio B: 7-metil-9,10-dihidroacefenantren

Otopina 7-hidroksi-7-metil-7,8,9,10-tetrahidroacefenantrena (0.15 g, 0.64 mmol) i kamforsulfonske kiseline (0.02 g, 0.064 mmol) u toluenu (20 ml) zagrijavana je 1 sat uz refluks. Reakcijska smjesa je ohlađena i razrijeđena s etil-acetatom (20 ml). Organska otopina je oprana sa zasićenom vodenom otopinom natrij-karbonata (3 x 15 ml) i vodom (3 x 15 ml), osušena na magnezij-sulfatu i koncentrirana pod sniženim tlakom. Produkt reakcije pročišćen je flash kromatografijom da bi se dobilo 0.13 g (92%) produkta: MS (Cl) m/e (%) 221 (M + H⁺, 100); ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.44 (dd, 1H, $J = 7.0, 8.4$ Hz), 7.32 (s, 1H), 7.21 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 5.94 (m, 1H), 3.38 (s, 4H), 3.09 (t, 2H, $J = 8.5$ Hz), 2.52 (m, 2H), 2.16 (m, 3H).

Dio C: 7-metilacefenantrilen

Otopina 7-metil-9,10-dihidroacefenantrena (0.13 g, 0.59 mmol) i diklorodicijanokvinona (0.27 g, 1.18 mmol) u dioksanu (10 ml) zagrijavana je uz refluks 0.5 sati. Reakcijska smjesa je ohlađena, a zatim razrijeđena s etil-acetatom

(50 ml) i vodom (20 ml). Organski sloj je odvojen, opran s vodom (3 x 20 ml) i otopinom soli (3 x 20 ml), osušen (MgSO_4), i koncentriran pod sniženim tlakom. Dobivena krutina pročišćena je flash kromatografijom da bi se dobilo 0.70 g (57%) produkta: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.40 (dd, 1H, $J = 7.3, 6.9$ Hz), 8.24 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H, $J = 8.4, 7.3$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.20 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.16 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 2.82 (s, 3H).

Dio D: 8-metilenfenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid

Suspencija 7-metilacefenantrilena (0.56 g, 2.59 mmol) i natrij-dikromat-dihidrata (2.70 g, 9.07 mmol) zagrijavana je 4 sata uz refluks u ledenoj octenoj kiselini (10 ml). Reakcijska smjesa je ohlađena i dobivena krutina je sakupljena usisnom filtracijom. Krutina je osušena da bi se dobilo 0.56 g (80%) anhidrida: MS (CI) m/e (%) 263 ($M + H^+$, 100); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 300 MHz) δ 9.55 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 9.04 (s, 1H), 8.89 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 8.55 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 2.87 (s, 3H)

Dio E: 4-(3-(8-metilfenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino)-1-(8-metilfenantren-1,10-dikarboksimido) butanhidrometansulfonat

8-metilfenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je sa spermidinom da bi se dobila slobodna baza: MS (CI) m/e (%) 634 ($M + H^+$, 100); ^1H NMR (TFA- d 300 MHz) δ 9.06 (m, 4H), 8.56 (m, 3H), 8.44 (m, 1H), 7.71 (m, 7H), 7.30 (m, 1H), 4.45 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.11 (m, 4H). Slobodna baza prevedena je u sol mono-metansulfonata: mp 273-275°C (dec); MS (CI) m/a (%) 634 ($M + H^+$, 100); ^1H NMR (TFA- d , 300 MHz) δ 9.31 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.12 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 9.03 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.66 (m, 3H), 8.53 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.91 (m, 4H), 7.70 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.62 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.38 (br s, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.49 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.59 (m, 2H), 2.20 (m, 4H).

Primjer 43

Dio A: 9-metilfenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid

Kao što je opisano u primjeru 14, slijedeći spojevi pripremljeni su iz dimetil-homoftalata i acetofenona:

Metil α -(1-feniletiliden)-(2-karboksifenil)acetat: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) smjesa E/Z izomera δ 11.30 (1H, br s), 8.22 + 8.03 (1H, d), 7.80-6.80 (8H m), 3.74 + 3.46 (3H, s), 2.70 + 1.95 (3H s); MS (CH_4 Cl) m/e 265 ($M + H\text{-MeOH}$), 279 ($M + H\text{-H}_2\text{O}$), 293 ($M + \text{C}_2\text{H}_5\text{-MeOH}$), 297 ($M + H$), 305 ($M + \text{C}_3\text{H}_5\text{-MeOH}$), 325 ($M + \text{C}_2\text{H}_5$).

9-metilfenantren-1, 10-dikarboksifni anhidrid: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.03 (1H, d), 8.76 (1H, d), 3.64 (1H, d), 8.50 (1H, d), 7.88 (3H, m), 3.35 (3H, s); MS (CH_4 Cl) m/e 263 ($M + H$), 291 ($M + \text{C}_2\text{H}_5$), 303 ($M + \text{C}_3\text{H}_5$).

Dio B: 4-[3-(9-metilfenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-(9-metilfenantren-1,10-dikarboksimido) butan hidrometansulfonat

9-metilfenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je sa spermidinom, a slobodna baza je izravno prevedena u sol mono-metansulfonata: mp 271-274°C.

Primjer 44

Dio A: 6-(trifluorometil)fenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid

Kao što je opisano u primjeru 14, slijedeći spojevi pripremljeni su iz dimetil-homoftalata i p-(trifluorometil)benzaldehida:

Metil α -[4-(trifluorometil)fenil]metilen-(2-karboksifenil)acetat: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.51 (2H, m), 7.40 (2H, d), 7.08 (3H, m), 3.76 (3H, s); MS (CH_4 Cl) m/e 319 ($M + H\text{-MeOH}$), 331, 333 ($M + H\text{-H}_2\text{O}$), 347 ($M + \text{C}_2\text{H}_5\text{-MeOH}$), 351 ($M + H$), 359 ($M + \text{C}_3\text{H}_5\text{-MeOH}$), 379 ($M + \text{C}_2\text{H}_5$).

6-(trifluorometil)fenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.13 (1H, d), 9.04 (1H, s), 9.04 (1H, s), 8.76 (1H, d), 8.34 (1H, d), 8.03 (2H, t i d se preklapaju); MS (CH_4 Cl) m/e 317 ($M + H$), 345 ($M + \text{C}_2\text{H}_5$), 357 ($M + \text{C}_3\text{H}_5$).

Dio B: 4-[3-(6-trifluorometil)fenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-[6-(trifluorometil)fenantren-1,10-dikarboksimido]butan hidrometansulfonat

6-(trifluorometil)fenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je sa spermidinom, a slobodna baza je izravno

prevedena u sol mono-metansulfonata: mp 310-312°C.

Primjer 45

5 Dio A: 9-(trifluorometil)fenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid

Kao što je opisano u primjeru 14, slijedeći spojevi pripremljeni su iz dimetil-homoftalata i 2,2,2-trifluoroacetofenona:

10 Metil α -(1-fenil-2,2,2-trifluoroetiliden)-2-karboksifenil)acetat: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) smjesa E/Z izomera δ 8.23 + 8.14 (1H, d), 7.90-7.20 (8H, m), 3.83 + 3.37 (3H, s); MS (CH_4 Cl) m/e 301, 331 (M + H-HF), 351 (M + H), 359 (M + C_2H_5 -HF), 371 (M + C_3H_5 -HF), 379 (M + C_2H_5).

15 9-(trifluorometil)fenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.10 (1H, d), 8.83 (1H, d), 8.72 (1H, d), 8.53 (1H, br d), 8.07 (1H, t), 7.97 (1H, t), 7.87 (1H, t).

Dio B: 4-[3-(9-trifluorometil)fenantren-1,10 dikarboksimido]propilamino]-1-[9-(trifluorometil)fenantren-1,10-dikarboksimido] butan hidrometansulfonat

20 9-(trifluorometil)fenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je sa spermidinom, a slobodna baza je izravno prevedena u sol mono-metansulfonata: mp 235-237°C.

Primjer 46

25 Dio A: 6,9-dimetilfenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid

Kao što je opisano u primjeru 14, slijedeći spojevi pripremljeni su iz dimetil-homoftalata i 4'-metilacetofenona:

30 Metil α -[1-4-metilfenil)etiliden]-(2-karboksifenil)acetat: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) smjesa E/Z izomera δ 8.16 + 7.99 (1H, d), 7.70-6.80 (7H, m), 3.67 + 3.43 (3H, s), 2.63+2.38 (3H, s), 2.20+1.88 (3H, s); MS (CH_4 Cl) m/e 279 (M + H-MeOH), 307 (M + C_2H_5 -MeOH), 311 (M + H), 319 (M + C_3H_5 -MeOH), 339 (M + C_2H_5).

35 6,9-dimetilfenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.02 (1H, d), 8.63 (1H, d), 8.54 (1H, s), 8.39 (1H, d), 7.86 (1H, t), 7.65 (1H, d), 3.33 (3H, s), 2.71 (3H, s); MS (CH_4 Cl) m/e 277 (M + H), 305 (M + C_2H_5), 317 (M + C_3H_5).

Dio B: 4-[3-(6,9-dimetilfenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-[6,-dimetilfenantren-1,10-dikarboksimido]butan hidrometansulfonat

40 6,9-dimetilfenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je sa spermidinom, a slobodna baza je odmah prevedena u sol mono-metansulfonata: mp 219-222°C (dec).

Primjer 47

45 Dio A: 6-etilfenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid

Kao što je opisano u primjeru 14, slijedeći spojevi pripremljeni su iz dimetil-homoftalata i 4-etilbenzaldehida:

50 Metil α -[(4-etilfenil)metilen]-(2-karboksifenil)acetat: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (1H, d), 7.81 (1H, s), 7.48 (2H, m), 7.17 (1H, d), 3.73 (3H, s), 2.55 (2H, q), 1.15 (3H, t); MS (CH_4 Cl) m/e 279 (M + H-MeOH), 293 (M + H-H₂O), 307 (M + C_2H_5 -MeOH), 311 (M + H), 319 (M + C_3H_5 -MeOH), 339 (M + C_2H_5).

6-etilfenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (1H, d), 8.96 (1H, s), 8.65 (1H, d), 8.54 (1H, s), 8.08 (1H, d), 7.93 (1H, t), 7.67 (1H, d), 3.01 (2H, q), 1.44 (3H, t).

55 Dio B: 4-[3-(6-etilfenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino] -1-(6-etilfenantren-1,10 dikarboksimido) butan hidrometansulfonat

6-etilfenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je sa spermidinom, a slobodna baza je izravno prevedena u sol mono-metansulfonata: mp 197-199°C.

Primjer 48

Dio A: 9-fenilfenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid

5 Kao što je opisano u primjeru 14, slijedeći spojevi pripremljeni su iz dimetil-homoftalata i benzofenona:

Metil α -(difenilmetilen)-(2-karboksifenil)acetat: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (1H, d), 7.40-7.20 (7H, m), 7.14 (1H, d), 7.05 (3H, m), 6.92 (2H, m), 3.43 (3H, s); MS (NH_3 Cl) m/e 359 (M + H), 376 (M + NH_4).

10 9-fenilfenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.14 (1H, d), 8.83 (1H, d), 7.97 (1H, t), 7.92 (1H, m), 7.70-7.50 (6H, m), 7.28 (2H, m); MS (CH_4 Cl) m/e 325 (M + H), 353 (M + C_2H_5), 365 (M + C_3H_5); HRMS Izračunato za $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{O}_3$: 324.0787. Nađeno: 324.0785.

15 Dio B: 4-[3-(9-fenilfenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-(9-fenilfenantren-1,10-dikarboksimido) butan hidrometansulfonat 9-fenilfenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je sa spermidinom, a slobodna baza je izravno prevedena u sol mono-metansulfonata: mp 158-161°C.

Primjer 49

20 Dio A: 6-cijanofenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid

Kao što je opisano u primjeru 14, slijedeći spojevi pripremljeni su iz dimetil-homoftalata i 4-cijanobertzaldehida:

25 Metil α -[(4-cijanofenil)metilen]-(2-karboksifenil)acetat: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) smjesa E/Z izomera δ 8.20 (1H, m), 7.80 (1H, s), 7.50 (2H, m), 7.40 (2H, d), 7.05 (3H, m), 3.72 (3H, s); MS (CH_3 Cl) m/e 276 (M + H-MeOH), 290 (M + H-H₂O), 308 (M + H), 336 (M + C_2H_5), 348 (M + C_3H_5).

30 6-cijanofenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (1H, d), 9.05 (1H, s), 8.78 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.09 (1H, t), 8.01 (1H, d).

Dio B: 4-[3-(6-cijanofenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-(6-cijanofenantren-1,10-dikarboksimido) butan hidrometansulfonat

35 6-cijanofenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je sa spermidinom, a slobodna baza je izravno prevedena u sol mono-metansulfonata: mp >320°C; ^1H NMR (300 MHz, TFA-d) δ 9.31 (2H, d, J = 4.7 Hz), 9.23 (2H, d, J = 8.1 Hz), 9.21 (2H, s), 8.84 (2H, d, J = 7.4 Hz), 8.43 (2H, dd, J = 8.2, 4.0 Hz), 8.18-8.07 (4H, m), 7.28 (1H, m), 4.60-4.56 (2H, m), 4.55-4.50 (2H, m), 3.55-3.43 (4H, m), 3.13 (3H, s), 2.56-2.48 (2H, m), 2.21-2.10 (4H, m); MS (NH_3 Cl) m/e 656 (M + H); IR (KBr) 3500 br, 2229, 1702, 1660, 1618, 1599, 1362, 1208, 784 cm^{-1} .

Primjer 50

Dio A: Metil α -[(2-bromofenil)metilen]-(2-karboksi-4-nitrofenil)acetat

45 Dimetil 4-nitrohomoftalat (Gosch, C. K.; Mukherjee, K. K. J. Ind. Chem. Soc. 1976, 53, 662) (5 g, 0.02 mmol) u THF (20 ml) dodan je uz miješanje suspenziji natrij -hidrida (0.85 g 60% disp., 0.021 mmol) u THF (30 ml) pri temperaturi od 0°C, pod dušikom. Dobivena otopina miješana je 5-10 minuta, a zatim je odjednom dodan 2 -bromobenzaldehid (2.3 ml, 0.02 mmol). Rashladna kupelj je uklonjena nakon 10 minuta, a reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi do ukućenja. Krutina je rastopljena u vodi i ekstrahirana s diklorometanom (2x). Vodenoj fazi dodana je kiselina i ponovo je 3x ekstrahirana s novim diklorometanom. Dobiveni ekstrakti su pomiješani, oprani s vodom i otopinom soli, i osušeni na bezvodnom magnezij-sulfatu, zatim su filtrirani i ispareni. Ostatak je kristaliziran kako bi se dobilo 5.62 g (70%) produkta prljavo bijele boje: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.90 (3H, s), 6.66 (1H, d), 7.09 (1H, t), 7.16-7.23 (3H, m), 7.69 (1H, d), 7.86 (1H, s), 8.24 (1H, dd), 8.68 (1H, d); MS m/e 423-425 (M + NH_4^+).

55 Dio B: Metil α -[(2-bromofenil)metilen]-(2-metoksikarbonil-4-nitrofenil)acetat

Otopina metil α -[(2-bromofenil)metilen]-(2-karboksi-4-nitrofenil)acetata (5 g, 0.12 mmol) u 2:1 THF/etera (150 ml) tretirana je, pri temperaturi od 0°C s eteričnom otopinom od 2 ekvivalenta diazometana. Nakon 1 sata, suvišak diazometana je ugašen ukapavanjem ledene octene kiseline. Dobivena otopina je oprana sa zasićenom otopinom natrij-hidrogenkarbonata i octenom otopinom, osušena na bezvodnom magnezij-sulfatu, filtrirana i isparena. Diester je kromatografin na silikagelu (heksan/etil-acetat 9:1) da bi se dobio čisti produkt u obliku bezbojnog sirupa (82% iscrpka): IR (KBr) 1730, 1526, 1348, 1260 (br) cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.78 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.63 (1H, d), 6.95 (1H, t), 7.07 (1H, t), 7.14 (1H, s), 7.58 (1H, d), 8.03 (1H, s), 8.14 (1H, dd), 8.88 (1H, m); MS m/e 437-439

(M + NH₄⁺), 420 422 (M + H⁺).

Dio C: 1,10-di(metoksikarbonil)-3-nitrofenantren

5 Smjesa metil α -[(2-bromofenil)metilen]-(2- metoksikarbonil-4-nitrofenil)acetata (1.2 g, 2.8 mmol), natrij-hidrogenkarbonata (0.5 g, 6.1 mmol) i bis(trifenilfosfin)paladij-diacetata (0.22 g, 0.5 mmol) u suhom DMF (12 ml) zagrijavana je 36 sati, uz miješanje, u uljnoj kupelji na temperaturi od 80°C, pod dušikom. Reakcijska smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu i ulivena u smjesu otopine soli i etil-acetata. Faze su odvojene, a vođeni talog je ekstrahiran s etil-acetatom (2x). Ekstrakti su oprani s 1M klorovodične kiseline (2x), vodom i otopinom soli, a zatim
10 osušeni na bezvodnom magnezij-sulfatu, filtrirani i ispareni. Ostatak je ponovo kristaliziran iz vrućeg etil-acetata kako bi se dobio ciklizirani produkt (0.43 g, 45%): IR (KBr) 1735, 1712, 1515, 1345 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.96 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.79 (1H, t), 7.90 (1H, t), 8.05 (1H, d), 8.53 (1H, s), 8.76 (1H, d), 8.84 (1H, d), 9.74 (1H, d); MS m/e 357 (M + NH₄⁺). Početna tvar koja nije stupila u reakciju može se dobiti iz početne tekućine.

15 Dio D: 3-nitrofenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid

Otopina 1,10-di(metoksikarbonil)-3-nitrofenantrena u THF (25 ml) i 1 M litij-hidroksida (10 ml) zagrijavana je preko noći uz refluks. Reakcijska smjesa ohlađena je na sobnu temperaturu, izlivena u vodu i ekstrahirana s diklorometanom (2x). pH vodene faze dostigao je 2 s 1 M klorovodične kiseline. Filtracijom je dobivena krutina, oprana s
20 diklorometanom i vodom, i osušena da bi se dobio produkt u obliku smjese diacida i anhidrida (0.2 g, 73%): IR (KBr) 1783, 1741, 1704, 1520, 1345 cm⁻¹; M3 m/c 311 (M+NH₄⁺), 281 (M + NH₄⁺ -NO), 264 (M + H⁺ -NO).

Sirovi diacid (150 mg, 4.8 mmol) zagrijavan je 6 sati u smjesi ledene octene kiseline (0.9 ml), octenog anhidrida (0.1 ml) i dioksana (1 ml). Smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu i filtrirana. Krutina je oprana s heksanom i osušena pod
25 vakuumom kako bi se dobio anhidrid u obliku svjetlo žute krutine (0.13 g, 91%): IR (KBr) 1784, 1741, 1518, 1345 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (1H, t), 8.09 (1H, t), 8.53 (1H, d), 9.02 (1H, d), 9.24 (1H, d), 9.29 (1H, s), 10.03 (1H, d); MS m/e 311 (M + NH₄⁺), 281 (M + NH₄⁺ -NO), 264 (M + H⁺ -NO).

Dio E: 4-[3-{3-nitrofenantren-1,10-dikarboksimido}propilamino]-1-(3-nitrofenantren-1,10-dikarboksimido) butan
30 hidrometansulfonat

3-nitrofenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je sa spermidinom, a slobodna baza je izravno prevedena u sol mono-metansulfonata: mp >240°C (dec); IR (KBr) 3450. 1708, 1663 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, TFA-d) δ 2.16 (4H, 2.52 (2H, m), 3.14 (3H, s), 3.48 (6H, m), 4.53 (4H, m), 7.96 (2H, m), 8.13 (2H, m), 8.30 (2H, m), 8.93 (2H, m), 9.32
35 (2H, m), 9.45 (2H, m), 10.05 (2H, m); MS m/e 696 (M + H⁺), 666 (M + H⁺ -NO).

Dio A: 5-nitrofenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid

Kao što je opisano u primjeru 50, slijedeći spojevi pripravljeni su iz dimetil-homofthalata i 2-bromo-3-nitrobenzaldehyd
40 (Rahman, L. K. A.; Scrowston, R. M. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1984, 385):

Metil α -[(2-bromo-3-nitrofenil)metilen]-(2-karboksifenil) acetat: mp 164-166°C.

Metil α -[(2-bromo-3-nitrofenil)metilen]-(2-nitrokarbonilfenil) acetat: mp 165°C.
45

1,10-di(metoksikarbonil)-5-nitrofenantren: mp 184-185°C.

5-nitrofenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid: mp 246°C; ¹H NMR (300 MHz, TFA-d) δ 9.24 (1H, s), 8.83 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.47 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.00 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.95 (1H, t, J = 8.1 Hz); MS (NH₃ Cl) m/e 311 (M + NH₄), 281 (M + NH₄ -NO); IR (KBr) 1783, 1764, 1521, 1376, 1153, 1071, 1040,
50 775 cm⁻¹

Dio B: 4-[3-(5-nitrofenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-(5-nitrofenantren-1,10-dikarboksimido) butan
hidrometansulfonat
55

5-nitrofenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je sa spermidinom kako bi se dobila slobodna baza, koja je izravno prevedena u sol mono-metansulfonata (75%): mp 292 °C (dec); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (2H, s), 8.73 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.61 (2H, d, J = 7.5 Hz), 8.38-8.34 (4H, m), 8.25 (1H, m), 8.03-7.98 (4H, m), 4.20 (4H, m), 3.22-3.00 (2H, m), 3.00-2.90 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.10-1.98 (2H, m), 1.80-1.60 (4H, m); IR (KBr) 3500-3400 (br),
60 3000-2700 (br), 1705, 1661, 1528, 1367, 1205, 780 cm⁻¹.

Primjer 52Dio A: 6-nitrofenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid

- 5 Kao što je opisano u primjeru 50, slijedeći spojevi pripremljeni su iz dimetil-homoftalata i 2-bromo-4-nitrobenzaldehida (Dandegaonker, S. H. J. Ind. Chem. Soc. 1969, 46, 148):

Metil α -[(2-bromo-4-nitrofenil)metilen]-(2-karboksifenil)acetat: mp 125-128°C.Metil α -[(2-bromo-4-nitrofenil)metilen]-(2-metoksikarbonilfenil)acetat: mp 111-113°C.

10

1,10-di(metoksikarbonil)-6-nitrofenantren: mp 184-186°C.

- 6-nitrofenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid: mp >290°C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.79 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.56 (1H, d, J = 7.7 Hz), 9.20 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.63 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.60 (1H, dd, J = 8.8, 1.8 Hz), 8.12 (1H, t, J = 7.7 Hz); MS (NH₃ Cl) m/e 311 (M + NH₄), 264 (M + H-NO), 281 (M + NH₄-NO); IR (KBr) 1783, 1742, 1600, 1547, 1514, 1350 cm⁻¹.

15

Dio B: (S,S)-1,2-bis-[2-(6-nitrofenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]etan dihidrometansulfonat

- 20 6-nitrofenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je s (5,5)-1,2-bis-(2-aminopropilamino)etanom (SAD patentna prijava br. 92/02134). Sirovina je pročišćena flash kromatografijom na silikagelu s 0.2% tricetilamina, 5% metanola u diklorometanu. Sirovina dobivena kromatografijom rastopljena je u vrućem diklorometanu, tretirana s ugljenom, i filtrirana kroz celit. Filtrat je razrijeđen u dietil-eteru kako bi se dobila slobodna baza: mp 112-115°C. Slobodna baza je tretirana s metansulfonskom kiselinom (2.1 ekvivalenta) u diklorometanu da bi se dobila sol di-metansulfonata (58%): mp 253-255°C; MS (NH₃ Cl) m/e 728 (M + H), 707 (M + H-H₂O); IR (KBr) 3400-3300 (br), 3000-2500 (br), 1706, 1663, 1600, 1545, 1512, 1348, 1207, 784 cm⁻¹.

25

Elementarna analiza: izračunato za C₄₂H₄₀N₆O₁₄S₂: C, 55.2; H, 4.40; N, 9.17. Nađeno: C, 55.40; H, 4.38; N, 9.07.30 **Primjer 53**Dio A: dimetil 4-acetamidohomoftalat

- 35 Dimetil 4-acetamidohomoftalat pripremljen je iz dimetil 4-nitrohomoftalata redukcijom i acetilacijom koristeći se uobičajenim postupcima: ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.15 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 7.15 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.50 (br s, 1H), 7.70 (dd, 1H, J = 8.0, 2.2 Hz), 7.99 (d, 1H, J = 2.2 Hz); MS m/e 266 (M + H⁺).

Dio B: 3-acetamidofenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid

- 40 Kao što je opisano u primjeru 50, slijedeći spojevi pripremljeni su iz dimetil 4-acetamidohomoftalata i 2-bromobenzaldehida:

- Metil α -[(2-bromofenil)metilen]-(2-karboksi-4-acetamidofenil)acetat: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.05 (3H, s), 3.63 (3H, s), 6.68 (1H, d), 6.80 (1H, d, J = 8 Hz), 7.04-7.20 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 2 Hz), 10.15 (1H, s), 13.10 (1H, br s).

45

Metil α -[(2-bromofenil)metilen]-(2-metoksikarbonil-4-acetamidofenil)acetat: ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.17 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.68-6.71 (1H, m), 7.53-7.58 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.11 (1H, 3); MS m/e 434 (M + H⁺).

- 50 3-acetamidofenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid

- Metil α -[(2-bromofenil)metilen]-(2-metoksikarbonil-4-acetamidofenil)acetat cikliziran je i izravno promijenjen u anhidrid, bez izolacije diester intermedijera: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.20 (3H, s), 7.87 (1H, t), 8.01 (1H, t), 8.41 (1H, d), 8.68 (1H, d), 8.75 (1H, s), 8.95 (1H, s), 9.45 (1H, s), 10.70 (1H, s); MS m/e 323 (M + H⁺).

55

Dio C: 3-aminofenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid

- 3-acetamidofenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid hidroliziran je u uobičajenim uvjetima da bi se dobio amin: ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 7.78 (1H, t), 7.90 (2H, s), 8.25 (2H, s), 8.30 (1H, d), 8.63 (1H, d), 8.65 (1H, s), (3H, s), 3.63 (3H, s), 6.68 (1H, d), 6.80 (1H, d, J = 8 Hz), 7.04-7.20 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 2 Hz), 10.15 (1H, s), 13.10 (1H, br s).

60

Metil α -[(2-bromofenil)metilen]-(2-metoksikarbonil-4-acetamidofenil)acetat: ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.17 (3H,

s). 3.77 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.68-6.71 (1H, m), 7.53-7.58 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.11 (1H, s); MS m/e 434 (M + H⁺).

3-acetamidofenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid

- 5 Metil α -[(2-bromofenil)metilen]-(2-metoksikarbonil-4-acetamidofenil)acetat cikliziran je i izravno promijenjen u anhidrid, bez izolacije diester intermedijera: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.20 (3H, s), 7.87 (1H, t), 8.01 (1H, t), 8.41 (1H, d), 8.68 (1H, d), 8.75 (1H, s), 8.95 (1H, s), 9.45 (1H, s), 10.70 (1H, s); MS m/e 323 (M + H⁺).

Dio C: 3-aminofenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid

10

3-acetamidofenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid hidroliziran je u uobičajenim uvjetima da bi se dobio amin: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (1H, t), 7.90 (2H, s), 8.25 (2H, s), 8.30 (1H, d), 8.63 (1H, d), 8.65 (1H, s).

Dio D: 4-[3-(3-aminofenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-(3-aminofenantren-1,10-dikarboksimido) butan trihidrometansulfonat

15

3-aminofenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je sa spermidinom da bi se dobila slobodna baza: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.40-1.55 (2H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 4.00-4.20 (4H, m), 6.10 (4H, s), 7.70-7.80 (2H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.15 (2H, s), 8.25 (2H, d), 8.55-8.65 (2H, d i 4H, s). Slobodna baza je tretirana s metansulfonskom kiselinom (3.5 ekvivalenta) da bi se dobila sol tri-metansulfonata: mp 280°C (dec).

20

Primjer 54

Dio A: 7-metoksifenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid

25

Kao što je opisano u primjeru 50, slijedeći spojevi pripremljeni su iz dimetil-homoftalata i 2-bromo-5-metoksibenzaldehida (Handford, B. O.; Whalley, W. B. J. Chem. Soc. 1963, 3896):

Metil α -[(2-bromo-5-metoksifenil)metilen]-(2-karboksifenil)acetat: mp 51-53°C.

30

Metil α -[(2-bromo-5-metoksifenil)metilen]-(2-metoksikarbonilfenil)acetat: mp 75-77°C.

1,10-di(metoksikarbonil)-7-metoksifenantren: mp 148-149°C.

35

7-metoksifenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid: mp 292-293°C; ¹H NMR (300 MHz, TFA-d) δ 9.18-9.15 (2H, d + s), 8.83 (1H, d), 8.74 (1H, d), 8.04 (1H, t), 7.75-7.73 (2H, d + s), 4.20 (3H, s); MS (NH₃ Cl) 279 (M + H), 296 (M + NH₄); IR (KBr) 1775, 1734, 1599, 1290, 720 cm⁻¹.

Dio B: 4 [3- (7 -metoksifenantren-1,10- dikarboksimido) propilamino] -1- (7-metoksifenantren -1,10- dikarboksimido) butan hidrometansulfonat

40

7-metoksifenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je sa spermidinom, a slobodna baza je izravno prevedena u sol mono-metansulfonata (77%): mp 162-165°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.93 (2H, d, J = 2.2 Hz), 8.90 (2H, d, J = 9.2 Hz), 8.45 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.94 (2H, dd, J = 8.1, 8 Hz), 7.90 (2H, t, J = 2.6 Hz), 7.59-7.55 (2H, dd, J = 9.2, 2.6 Hz), 4.17-4.12 (4H, m), 3.97 (6H, s), 3.04-2.96 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.08-1.99 (2H, m), 1.75-1.65 (4H, m); IR (KBr) 3500 (br), 3100 (br), 1699, 1657, 1617, 1599, 1355, 1230, 1209, 780 cm⁻¹.

45

Primjer 50

Dio A: 6,7-dimetoksifenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid

50

Kao što je opisano u primjeru 50, slijedeći spojevi pripremljeni su iz dimetil-homoftalata i 6-bromoveratraldehida (Raiford, L.; Perry, R. P. J. Org. Chem. 1942, 7, 354):

55 Metil α -[(2-bromo-4,5-dimetoksifenil)metilen]-(2-karboksifenil)acetat: mp 129-130°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (1H, dd, J = 7.5, 1.4 Hz), 7.98 (1H, s), 7.47-7.39 (2H, d + t), 7.09 (1H, dd, J = 7.3, 1.4 Hz), 6.99 (1H, s), 6.14 (1H, s), 3.83 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.21 (3H, s); MS (NH₃ Cl) m/e 440 (M + NH₄), 423 (M + H); IR (KBr) 3400-3300 (br), 1720, 1695, 1510, 1281, 1220 cm⁻¹.

60 Metil α -[(2-bromo-4,5-dimetoksifenil)metilen]-(2-metoksikarbonilfenil)acetat: mp 117-119°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (1H, dd, J = 7.2, 2.2 Hz), 7.97 (1H, s), 7.46-7.36 (2H, m), 7.08 (1H, dd, J = 7.1, 2.2 Hz), 6.99 (1H, s), 6.14 (1H, s), 3.86 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.19 (3H, s); MS (NH₃ Cl) m/e 454 (M + NH₄), 406 (M + H-OMe);

IR (KBr) 1725, 1712, 1510, 1440, 1282, 1250, 1220, 1169 cm^{-1} .

1,10-di(metoksikarbonil)-6,7-dimetoksifenantren: mp 192-193°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.28 (1H, s), 8.01 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.96 (1H, s), 7.69 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.30 (1H, s), 4.14 (3H, s), 4.05 (3H, s), 3.93 (3H, s); MS (CH_4 Cl) m/e 355 (M + H), 323 (M + H-MeOH).

6,7-dimetoksifenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid: mp >324°C; ^1H NMR (300 MHz, TFA-d) δ 9.10 (2H, s + d, J = 7.7 Hz), 8.72 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.25 (1H, s), 8.00 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.67 (1H, s), 4.25 (3H, s), 4.18 (3H, s); MS (NH_3 Cl) m/e 309 (M + H), 326 (M + NH_4); IR (KBr) 1761, 1720, 1601, 1525, 1511, 1275, 1265, 1217, 1004, 780 cm^{-1} .

Dio B: 4-[3-(6,7-dimetoksifenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-(6,7-dimetoksifenantren-1,10-dikarboksimido)butan hidrometansulfonat

6,7-dimetoksifenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je sa spermidinom, a slobodna baza je izravno prevedena u sol mono-metansulfonata (59%): mp 254-257°C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.27 (2H, d), 8.90 (2H, s), 8.47 (2H, d), 8.31 (2H, s), 7.95 (2H, t), 7.88 (2H, s), 4.20-4.12 (4H, m), 4.11 (6H, s), 3.98 (6H, s), 3.06-2.90 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.08-1.95 (2H, m), 1.78-1.63 (4H, m); IR (KBr) 3600-3300 (br), 2900-3000 (br), 1695, 1653, 1599, 1512, 1420, 1385, 1342, 1265, 1216, 1166, 781 cm^{-1} .

Primjer 56

Dio A: 6-fluorofenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid

Kao što je opisano u primjeru 14, slijedeći spojevi pripremljeni su iz dimetil-homoftalata i 4-fluorobenzaldehida:

Metil a-[(4-fluorofenil)metilen]-(2-karboksifenil)acetat: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.23 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.50 (2H, m), 7.13 (1H, m), 6.93 (2H, dd), 6.82 (2H, t), 3.72 (3H, s); MS (CH_4 Cl) m/e 269 (M + H-MeOH), 283 (M + H- H_2O), 297 (M + C_2H_5 -MeOH), 300, 301 (M + H), 309 (M + C_3H_5 -MeOH), 329 (M + C_2H_5).

6-fluorofenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid: ^1H NMR (300 MHz, CD_3COCD_3) δ 9.34 (1H, dd), 9.09 (1H, s), 8.76 (1H, dd), 8.67 (1H, dd), 8.54 (1H, dd), 8.15 (1H, dd), 7.76 (1H, td); MS (CH_4 Cl) m/e 267 (M + H), 295 (M + C_2H_5), 307 (M + C_3H_5); HRMS izračunato za $\text{C}_{16}\text{H}_7\text{FO}_3$: 266.0379. Nađeno: 266.0380.

Dio B: 4-[3-(6-fluorofenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-(6-fluorofenantren-1,10-dikarboksimido) butan hidrometansulfonat

6-fluorofenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je sa spermidinom, a slobodna baza je izravno prevedena u sol mono-metansulfonata: mp 300-306°C (dec).

Primjer 80

Dio A: nafto[1,2-b]furan-5,6-dikarboksilni anhidrid

Kao što je opisano u primjeru 14, slijedeći spojevi su pripremljeni iz dimetil-homoftalata i 3-furaldehida:

Metil α -[(3-furil)metilen]-(2-karboksifenil)acetat: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.58 (1H, t), 7.50 (1H, t), 7.25 (2H, preklapaju se), 7.11 (1H, s), 5.39 (1H, s), 3.70 (3H, s); MS (CH_4 Cl) m/e 273 (M + H), 301 (M + C_2H_5), 313 (M + C_3H_5).

Nafto[1,2-b]furan-5,6-dikarboksilni anhidrid: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.95 (1H, s), 8.76 (1H, d), 8.66 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.93 (1H, t), 7.16 (1H, d); MS (CH_4 Cl) m/e 239 (M + H), 267 (M + C_2H_5), 279 (M + C_3H_5); HRMS Izračunato za $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{O}_4$: 238.0266. Nađeno: 238.0263.

Dio B: 4-[3-(nafto[1,2-b]furan-5,6-dikarboksimido)propilamino]-1-(nafto[1,2-b]furan-5,6-dikarboksimido)butan hidrometansulfonat

Nafto[1,2-b]furan-5,6-dikarboksilni anhidrid kondenziran je sa spermidinom, a slobodna baza je odmah prevedena u sol mono-metansulfonata: mp 273-276°C (dec).

Primjer 81

Dio A: 2-metil-1 H-naft[1,2-d]imidazol-5,6-dikarboksilni anhidrid

Koncentrirana klorovodična kiselina (16.9 ml, 203 mmol) ukapana je u suspenziju 3-nitro-4-acetamido-1,8-naftaličnog anhidrida (Jones, L. A.; Kim, H. K.; Watson, R. J. Chem. Soc. C 1971, 3891; Mosebach, G.; Sachs, F. Chem. Ber. 1911, 44, 2852) (3.9 g, 13.5 mmol) i Sn(II)-klorid-dihidrata (15.27 g, 67.7 mmol) u etanolu (25 ml), a zatim je dobivena narančasta suspenzija zagrijavana 50 minuta pri temperaturi od 50°C. Smjesa je potom ohlađena na sobnu temperaturu i izlivena u vodu (85 ml). Dobivena smeđa krutina sakupljena je u staklenu posudu i oprana s 0.1 M vodenog natrij-hidroksida (50 ml). Osušena krutina zagrijavana je 2 sata uz refluks u octenoj kiselini (80 ml), te je još vruća suspenzija filtrirana kako bi se dobila tamna krutina. Ona je suspendirana u vodi (50 ml), a smjesa je neutralizirana s 0.1 M vodenog natrij-hidroksida. Dobivena je suspendirana krutina, oprana je s vodom (25 ml), i osušena da bi se dobilo 2.90 g (85%) svjetlo narančaste krutine; mp >300°C (lit. mp 340-342°C; Podrezova, T. N. Khim. Geterotsikl. Soedin. 1973, 566; Chem. Abstr. 1973, 79, 31988p); ¹H NMR (DMSO-d₆ 300 MHz) δ 2.69 (s, 3H, 7.95 (dd, 1H, J = 8.1, 7.3 Hz), 8.46 (dd, 1H, J = 7.3, 1.1 Hz), 8.51 (s, 1H), 8.85 (dd, 1H, J = 8.0, 1.1 Hz); MS (Cl, CH₄) m/e (%) 253 (M + H⁺, 100).

Dio B: 4-[3(2-metil-1H-naft[1,2-d]imidazol-5,6-dikarboksimid)propilamino]-1-(2-metil-1 H-naft[1,2- d]imidazol-5,6-dikarboksimid)butan trihidrometansulfonat

2-metil-1 H-naft[1,2-d]imidazol-5,6-dikarboksilni anhidrid kondenziran je sa spermidinom da bi se dobila slobodna baza, koja je izravno prevedena u sol tri-metansulfonata tretiranjem s metansulfonskom kiselinom (3.2 ekvivalenta) (28%): mp 260-261°C (dec); ¹H NMR (DMSO-d₆ 300 MHz) δ 1.62-1.80 (br m, 4H), 1.98-2.10 (br m, 2H), 2.37 (s, 9H), 2.74 (s, 6H), 2.92-3.09 (br m, 4H), 4.08-4.20 (br m, 4H), 7.98 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 8.24-8.38 (br m, 2H), 8.50 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 8.58 (s, 2H), 8.83 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 12.5 (vrlo široko, 2H); MS (Cl, NH₃) m/c (%) 614 (M + H⁺ slobodna baza, 17), 361 (8), 323 (30), 309 (30), 284 (24), 267 (50), 252 (100).

Primjer 82

Dio A: 3-acetamido-4-bromo-1,8-naftalični anhidrid

Bromin (0.11 ml, 2.20 mmol) je ukapan u miješanu suspenziju 3-acetamido-1,8-naftaličnog anhidrida (Middleton, R. W.; Parrick, J.; Clarke, E. D.; Wardman, P. J. Heterocyclic Chem. 1986, 23, 849) (255 mg, 1.00 mmol) u ledenoj octenoj kiselini (60 ml). Reakcijska smjesa je zagrijavana uz refluks 4 sata, a zatim je ohlađena na sobnu temperaturu. Dodani su octeni anhidrid (5.0 ml, 53 mmol) i ledena octena kiselina (5 ml). Smjesa je zagrijavana uz refluks još 2 sata, a zatim je ohlađena na sobnu temperaturu. Krutina je dobivena usisnom filtracijom i oprana s ledenom octenom kiselinom, a zatim heksanom da bi se dobilo 110 mg (33%) krutine; mp 286-288°C; IR (KBr) 3402, 3090, 1776, 1737, 1696, 1620, 1595, 1573, 1504, 1448, 1413, 1398, 1275, 1148, 1015, 784 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.16 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.54 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 8.02 (dd, 1H, J = 8.4, 7.7 Hz), 2.22 (s, 3H); MS (Cl) m/e 334 (M + H), 254 (baza).

Dio B: 2-metilnafto[2,1-d]tiazol-5,6-dikarboksilni anhidrid

Lawessonov reagens (0.78 g, 1.92 mmol) dodan je odjednom u miješanu suspenziju 3-acetamido-4-bromo-1,8-naftaličnog anhidrida (1.00 g, 2.99 mmol) u toluenu (30 ml). Reakcijska smjesa zagrijavana je 2.5 sata uz refluks, nakon čega je dodano još Lawessonovog reagensa (0.12 g, 0.29 mmol). Smjesa je zagrijavana još 1 sat uz refluks, ohlađena je na sobnu temperaturu i odmah pročišćena flash kromatografijom (otopinom s 9:1 CH₂Cl₂-MeOH) da bi se dobilo 270 mg (34%) krutog produkta; mp 289-292°C; IR (KBr) 3073, 2930, 1780, 1737, 1596, 1412, 1302, 1262, 1195, 1166, 1149, 1074, 1050, 1022, 780 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (3, 1H), 8.68 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.56 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 8.02 (dd, 1H, J = 8.4, 7.3 Hz), 2.99 (s, 3H); MS (Cl) m/e 287 (M + NH₄, baza), 270 (M + H).

Dio C: 4-[3-(2-metilnafto[2,1- d]tiazol-5,6-dikarboksimid) propilamino]-1 -(2- metilnafto [2,1 - d] tiazol-5,6-dikarboksimid)butan hidrometansulfonat

2-metilnafto[2,1- d]tiazol-5,6-dikarboksilni anhidrid kondenziran je sa spermidinom da bi se dobila slobodna baza (92%): mp 275-278°C; IR (KBr) 2954, 1695, 1661, 1593, 1434, 1333, 1175, 782 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, TFA-d) δ 9.33 (d, 2H, J = 11.7 Hz), 8.99 (m, 2H), 8.70 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.24 (m, 2H), 7.30 (br s, 1H), 4.49 (m, 4H), 3.43 (br s, 10H), 2.45 (m, 2H), 2.12 (m, 4H); MS (Cl) m/e 648 (M + H, baza). Slobodna baza je prevedena u sol mono-metansulfonata (93%): mp 318-321°C (dec); IR (KBr) 2959, 2782, 1698, 1656, 1591, 1451, 1433, 1333, 1285, 1208, 1193, 1058, 783 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (s, 2H), 8.52 (m, 4H), 8.26 (br s, 2H), 7.95 (m, 2H), 4.13 (m, 4H), 3.04 (m, 4H), 2.97 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.73 (m, 4H); MS (Cl) m/e 648 (M + H, baza).

Primjer 83

(R,R)-1,2-bis-[2-(2-metilnafto[2,1-d]tiazol-5,6-dikarboksimid)propilamino]etan dihidrometansulfonat

2-metilnafto[2,1-d]tiazol-5,6-dikarboksilni anhidrid kondenziran je s (R,R)-1,2-bis-(2-aminopropilamino)etanom (SAD patentna prijava br. 92/02134) da bi se dobila slobodna baza (50%): mp 238-241°C; IR (KBr) 2970, 2931, 1697, 1661, 1615, 1591, 1452, 1421, 1329, 1248, 1237, 1197, 1173, 1078, 782, 750 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, TFA-d) δ 9.23 (s, 2H), 8.88 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 8.64 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 8.20 (dd, 2H, J = 8.1, 7.7 Hz), 5.84 (m, 2H), 4.43 (dd, 2H, J = 13.6, 10.2 Hz), 3.88 (m, 4H), 3.60 (m, 2H), 3.41 (s, 6H), 1.76 (d, 6H, J = 7.3 Hz); MS (CI) m/e 677 (M + H), 308 (baza). Slobodna baza prevedena je u sol di-metansulfonata (35%): mp >215° (dec); IR (KBr) 2934, 2729, 1702, 1661, 1616, 1591, 1452, 1421, 1382, 1329, 1285, 1195, 1058, 784 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, TFA-d) δ 9.24 (s, 2H), 8.88 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 8.66 (d, 2H, J = 8.4 (Hz)), 8.19 (dd, 2H, J = 8.4, 7.7 Hz), 5.83 (m, 2H), 4.39 (m, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.41 (s, 6H), 2.91 (s, 6H), 1.75 (d, 6H, J = 6.9 Hz); MS (CI) m/e 677 (M + H), 245 (baza).

Primjer 90

Dio A: nafto[2,1-b]furan-5,6-dikarboksilni anhidrid

Kao što je opisano u primjeru 14, slijedeći spojevi pripremljeni su iz dimetil-homoftalata i 2-furaldehida:

Metil α-[(2-furil)metilen]-(2-karboksifenil)acetat: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (1H, d), 7.65 (1H, s), 7.60 (1H, t), 7.51 (1H, t), 7.29 (2H, m), 6.24 (1H, m), 5.74 (1H, d), 3.74 (1H, d), 3.74 (3H, s).

Nafto[2,1-b]furan-5,6-dikarboksilni anhidrid: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (1H, s), 8.65 (1H, d), 8.59 (1H, d), 8.10 (1H, d), 7.91 (1H, t), 7.45 (1H, d); MS (CH₄ Cl) m/c 329 (M + H), 267 (M + C₂H₅), 279 (M + C₃H₅); HRMS Izračunato za C₁₄H₆O₄: 238.0266. Nađeno 238.0261.

Dio B: 4-[3-(nafto[2,1-b]furan-5,6-dikarboksimido)propilamino]-1-(nafto[2,1-b]furan-5,6-dikarboksimido)butan hidrometansulfonat

Nafto[2,1-b]furan-5,6-dikarboksilni anhidrid kondenziran je sa spermidinom, a slobodna baza je izravno prevedena u sol mono-metansulfonata: mp 160-165°C.

Primjer 100

4-[3-(7,12-dihidro-7,12-dioksobenz[a]antracen-4,5-dikarboksimido)propilamino]-1-(7,12-dihidro-7,12-dioksobenz[a]antracen-4,5-dikarboksimido)butan hidrometansulfonat

7,12-dihidro-7,12-dioksobenz[a]antracen-4,5-dikarboksilni anhidrid, 33, (Kasai, T.; Ando, H.; Tsuruoka, S. Kogyo Kagaku Zasshi 1968, 71, 1871, Chem. Abstr. 1969, 70,77657x; Akiyoshi, S.; Tsuge, O. Kogyo, Kagaku Zasshi 1956, 59, 455, Chem. Abstr. 1958, 52, 3754b; Peters, A. T.; Rowe, F. M. J. Soc. Dyers Colour. 1943, 59, 52) kondenziran je sa spermidinom da bi se dobila slobodna baza (25%): mp 257-259°C; MS m/e 766 (M + H⁺); ¹H NMR (300 MHz, TFA-d) δ 2.35 (br m, 4H), 2.70 (br m, 2H), 3.70 (br m, 4H), 4.50-4.65 (m, 4H), 8.00-8.20 (m, 4H), 8.21 (m, 2H), 8.39-8.60 (m, 4H), 8.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 9.52 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 10.00 (d, J = 9.0 Hz, 2H). Slobodna baza je prevedena u sol mono-metansulfonata (81%): mp 266-268°C; MS m/c 766; (M + H⁺); ¹H NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 2.35 (br m, 4H), 2.70 (br m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.70 (br m, 4H), 4.50-4.65 (m, 4H), 8.00-8.20 (m, 4H), 8.21 (m, 2H), 8.39-8.60 (m, 4H), 8.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 9.52 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 10.0 (d, J = 9.0 Hz, 2H).

Primjer 101

(R,R)-1,2-bis-[2-(7,12-dihidro-7,12-dioksobenz[a]antracen-4,5-dikarboksimido)propilamino]etan dihidrometansulfonat

7,12-dihidro-7,12-dioksobenz[a]antracen-4,5-dikarboksilni anhidrid kondenziran je s (R,R) -1,2 -bis -(2-aminopropilamino)etanom (SAD patentna prijava br. 92/092134). Sirovina pročišćena je flash kromatografijom na silikagelu s 5%-tnim metanolom u diklorometanu, povećavajući na 25% metanola u diklorometanu (20%): mp > 300°C; ¹H NMR (DMSO-d₆, , 300 MHz,) δ 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 3.31 (m, 4H), 3.45 (br m, 2H), 3.90 (m, 2H), 5.52 (m, 2H), 8.00 (m, 4H), 8.14 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 8.25 (m, 4H), 8.66 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 9.11 (s, 2H), 9.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H); [α]_D²⁵-16.35°C (c = 0.104 g/dL, DMSO). Slobodna baza je prevedena u sol di-metansulfonata (60%): mp 208-210°C; MS m/e 795 (M + H⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆ 300 MHz,) δ 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.28 (s, 6H), 3.31 (m, 4H), 3.45 (br m, 2H), 3.90 (m, 2H), 5.52 (m, 2H), 8.00 (m, 4H), 8.14 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 8.25 (m, 4H), 8.66 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 9.11 (s, 2H), 9.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H); [α]_D²⁵-35.28°C (c = 0.326 g/dL, DMSO).

Primjer 110

(R,R)-1-[2-(5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-2-[2-(3-nitronaftalen-1,8-dikarboksimido)propilamino]etan dihidrometansulfonat

3-nitro-1,8-naftalični anhidrid (Anselm, F.; Zuckmayer, F. Chem. Ber. 1899, 32, 3283) (75 mg, 0.31 mmol) i 5-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid (77 mg, 0.31 mmol) dodavani su istovremeno u otopinu (R,R)-1,2-bis-(2-aminopropilamino)etana (SAD patentna prijava 92/02134) (54 mg, 0.31 mmol) u 3 ml THF. Smjesa je preko noći zagrijavana uz refluks, a dobivena tamna suspenzija ohlađena je na sobnu temperaturu. Otapalo je uklonjeno pod sniženim tlakom, a ostatak je kromatografiran na silikagelu. Razrjeđivanje s 5%-tnim metanolom u diklorometanu dalo je 29 mg (15%) slobodne baza: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.42 (d, 1H), 9.13 (m, 2H), 8.98 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.60 (dd, 2H), 8.40 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H), 5.22 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.77 (m, 4H), 1.90 (br s, 2H), 1.43 (d, 3H), 1.42 (d, 3H); MS (Cl , NH_3) m/e 631 ($\text{M} + \text{H}^+$). Slobodna baza prevedena je u sol di-metansulfonata tretiranjem s metansulfonskom kislinom (6.0 μl , 0.09 mmol) u diklorometanu (2 ml). Smjesa je miješana cijelu noć, a zatim koncentrirana pod sniženim tlakom da bi se dobilo 35 mg soli: mp 167-172°C (dec).

Primjer 111

Dio A: 4-(3-aminopropilamino)-1-(3-nitronaftalen-1,8-dikarboksimido)butan dihidrometansulfonat

Formalin (3.4 ml, 45.0 mmol) je dodan otopini spermidina (6.53 g, 45.0 mmol) u etanolu (50 ml), a dobivena smjesa miješana je na sobnoj temperaturi 13 sati (McManis, J. S.; Ganem, B. J. Org. Chem. 1980, 45, 2042). Ta smjesa razrijeđena je s etanolom (100 ml) i dodan je 3-nitro-1,8-naftalični anhidrid (10.94 g, 45.0 mmol). Smeđa smjesa je zagrijavana 4 sata uz refluks, malo je ohlađena, a zatim su u nju dodani metansulfonska kiselina (7.3 ml, 112.5 mmol) i voda (10 ml). Ta smjesa je zagrijavana 14 sati uz refluks, još vruća je filtrirana, a filtrat je ohlađen na sobnu temperaturu. Dobivena krutina sakupljena je u staklenoj posudi, oprana s etanolom (2 x 20 ml) i osušena. Narančasta krutina je zagrijavana uz refluks u etanolu (50 ml) i osušena da bi se dobilo 10.09 g (39%) produkta: mp 143-147°C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.65-1.80 (br m, 4H), 1.88 (pentet, 2H, J = 7.0 Hz), 2.35 (s, 6H), 2.84-3.06 (br m, 6H), 4.13 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 7.70-7.85 (br m, 3H), 8.10 (dd, 1H, J = 7.3, 1.1 Hz), 8.31-8.45 (br m, 2H), 8.72 (dd, 1H, J = 7.3, 1.1 Hz), 8.83 (dd, 1H, J = 8.1, 0.8 Hz), 8.99 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 9.54 (d, 1H, J = 2.2 Hz); MS (Cl , NH_3) m/e (%) 371 ($\text{M} + \text{H}^+$ slobodna baza, 65), 341 (100), 284 (18).

Dio B: 4-[3-(3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-(3-nitronaftalen-1,8-dikarboksimido)butan hidrometansulfonat

Trietilamin (0.42 ml, 3.0 mmol) je dodan suspenziji mono-imida iz dijela A (1.12 g, 2.0 mmol) i 3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksilnog anhidrida (0.59 g, 2.0 mmol) u etanolu (20 ml). Dobivena suspenzija zagrijavana je 15 sati uz refluks, ohlađena, a zatim je dodana metansulfonska kiselina (0.19 ml, 3.0 mmol). Smjesa je zagrijavana 8 sati uz refluks i još vruća je filtrirana. Krutina je oprana s etanolom (10 ml) i osušena. Sirova sol zagrijavana je 7.5 sati uz refluks u etanolu (25 ml) i još vruća je filtrirana. Krutina je oprana s etanolom (10 ml) i osušena kako bi se dobilo 1.07 g (72%) soli bis-imida: mp 210-212°C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.65-1.81 (m, 4H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.32 (3, 3H), 2.94-3.15 (m, 4H), 4.12 (br t, 2H, J = 7.5 Hz), 4.20 (br t, 2H, J = 7.5 Hz), 8.04 (dd, 1H, J = 8.4, 34.8 Hz), 8.08 (dd, 1H, zatamnjeno J = 8.0 Hz), 8.29-8.40 (br m, 1H), 8.70 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 8.81 (d, 1H, 8.4 Hz), 8.95-9.00 (m, 2H), 9.14 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 9.29 (s, 1H), 9.36 (dd, 1H, J = 4.4, 1.4 Hz), 9.52 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 10.16 (d, 1H, J = 2.2 Hz); MS (Cl , NH_3) m/c (%) 647 ($\text{M} + \text{H}^+$ slobodna baza, 100), 618 (6), 352 (26), 351 (29).

Primjer 112

4-[3-(3-amino-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-(3-nitronaftalen-1,8-dikarboksimido)butan dihidrometansulfonat

Kao u primjeru 111, 3-amino-5-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid-hidroklorid kondenziran je s mono-imidom, samo što su 2.5 ekvivalenta trietilamina i 3 ekvivalenta metansulfonske kiseline upotrebljena kako bi se dobila di-metansulfonska sol bis-imida (69%): mp 247-252°C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.58-1.76 (br m, 4H), 1.94-2.06 (br m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.89-3.08 (br m, 4H), 4.04-4.15 (m, 4H), 7.76 (dd, 1H, J = 8.1, 4.4 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.05 (dd, 1H, J = 98.1, 7.7 Hz), 8.22-8.32 (br m, 2H), 8.54 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.56 (s, 1H), 8.64-8.70 (m, 2H), 8.78 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.94 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 9.08 (dd, 1H, J = 4.4, 1.8 Hz), 9.49 (d, 1H, J = 2.6 Hz); MS (Cl , NH_3) m/e (%) 647 (7), 617 ($\text{M} + \text{H}^+$ slobodna baza, 100), 587 (20), 352 (12), 321 (13), 264 (28).

Primjer 113

(R,R) -1-[2-(7-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-2-[2-(3-nitronaftalen-1,8-dikarboksimido)propilamino]etan dihidrometansulfonat

Kao u primjeru 110, 3-nitro-1,8-naftalični anhidrid i 7-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenzirani su s (R,R)-1,2-bis-(2-aminopropilamino)etanom (SAD patentna prijava br. 92/02134) kako bi se dobila slobodna baza

(14%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.45 (s, 1H), 9.19 (d, 1H), 9.02 (d, 1H), 8.93 (m, 3H), 8.67 (d, 2H), 8.41 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.87 (t, 1H), 5.25 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.75 (m, 4H), 1.98 (br s, 2H), 1.47 (d, 3H), 1.42 (d, 3H). Slobodna baza je prevedena u sol di-metansulfonata (78%): mp 193-205°C (dec); MS (Cl, NH_3) m/e 631 ($\text{M} + \text{H}^+$ slobodna baza).

Primjer 114

4-[3-(8-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-(3-nitronaftalen-1,8-dikarboksimido)butan hidrometansulfonat

Kao u primjeru 121, 8-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je s mono-imidom kako bi se dobila sol mono-metansulfonata iz bis-imida (53%), koja je sadržavala malu količinu simetričnog bis-imida: mp 255-258°C (dec); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.61-1.80 (br m, 4H), 2.01-2.12 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.92-3.12 (br m, 4H), 4.06-4.21 (m, 4H), 7.97 (dd, 1H, J = 8.4, 4.4 Hz), 8.03-8.14 (m, 2H), 8.25-8.38 (br m, 2H), 8.60 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 8.69 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 8.80 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.86 (s, 1H), 8.96 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 9.19 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 9.34 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 9.44 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 9.50 (d, 1H, J = 2.2 Hz); MS (Cl, NH_3) m/e 608 (10), 602 ($\text{M} + \text{H}^+$ slobodna baza, 100), 572 (7), 313 (6), 306 (14).

Primjer 115

4-[3-(3-nitro-8-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-1-(3-nitronaftalen-1,8-dikarboksimido)butan hidrometansulfonat

Kao u primjeru 111, 3-nitro-8-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je s mono-imidom kako bi se dobila sol mono-metansulfonata iz bis-imida (71%), koja je sadržavala malu količinu simetričnog bis-imida: mp 219-223°C (dec); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.61-1.82 (br m, 4H), 2.02-2.14 (br m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.95-3.15 (br m, 4H), 4.08-4.25 (br m, 4H), 8.00-8.11 (m, 2H), 8.32-8.45 (br m, 1H), 8.70 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 8.80 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.97 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 9.01 (s, 1H), 9.11 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 9.28 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 9.25 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 9.70 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 10.09 (d, 1H, J = 1.8 Hz); MS (Cl, NH_3) m/e 698 (12), 647 ($\text{M} + \text{H}^+$ slobodna baza, 100), 617 (34), 352 (50), 311 (23), 294 (28), 264 (13).

Primjer 116

(R,R)-1-[2-(3-nitro-8-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-2-[2-(3-nitronaftalen-1,8-dikarboksimido)propilamino]etan dihidrometansulfonat

3-nitro-8-azafenantren-1,10-dikarboksilni anhidrid kondenziran je s (R,R) -1- [2 -aminopropilamino] -2- [2-(3-nitronaftalen -1,8-dikarboksimido)propilamino]etanom (SAD patentna prijava br. 07/919/227.) Sirova krutina kromatografirana je na silikagelu koristeći gradiirani sustav otapala, počevši s 2%-tnim metanolom u diklorometanu, a završivši s 10%-tnim metanolom u diklorometanu, kako bi se dobila slobodna baza (9%). Slobodna baza je izravno prevedena u sol di-metansulfonata (33%): mp 185-186°C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10.11 (s, 1H), 9.73 (d, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.28 (d, 1H), 9.11 (3, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.08 (m, 2H), 5.47 (m, 2H), 3.93-3.28 (m, 8H), 2.25 (s, 6H), 5.47 (m, 2H), 3.93-3.28 (m, 8H), 2.25 (s, 6H), 1.59 (m, 6H); MS (Cl, NH_3) m/e 676 ($\text{M} + \text{H}^+$ slobodna baza).

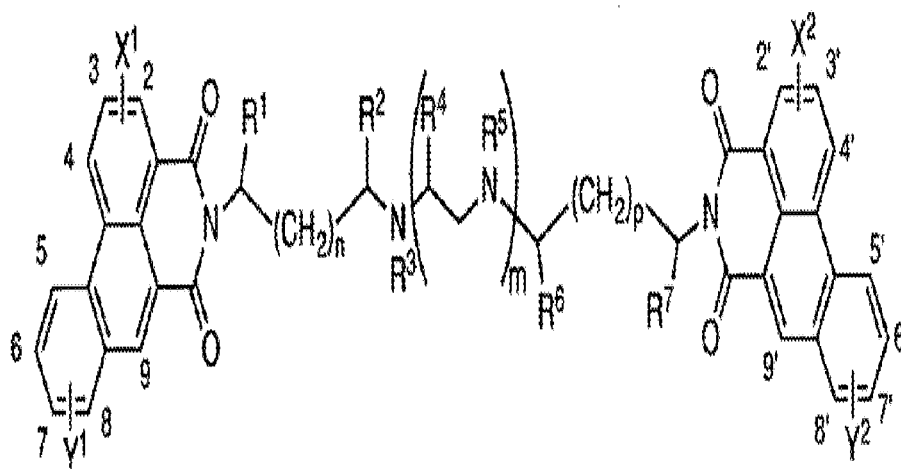
Primjer 140

4-[3-(2-metil-1H-naft[1,2-d]imidazol-5,6-dikarboksimido)propilamino]-1-(3-nitronaftalen-1,8-dikarboksimido)butan dihidrometansulfonat

Kao u primjeru 111, 2-metil-1 H-naft[1,2-d]imidazol-5,6-dikarboksilni anhidrid kondenziran je s mono-imidom, ali su upotrebljena 2 ekvivalenta metansulfonske kiseline kako bi se dobila di-metansulfonska sol bis-imida (63%), koja je sadržavala malu količinu simetričnih bis-imida: mp 232-234°C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.59-1.75 (br m, 4H), 1.95-2.05 (br m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.89-3.05 (br m, 4H), 4.07 (br t, 2H, J = 7.5 Hz), 4.12 (br t, 2H, J = 6.0 Hz), 7.93 (dd, 1H, J = 8.1, 7.7 Hz), 8.04 (dd, 1H, J = 8.1, 7.6 Hz), 8.21-8.32 (br m, 1H), 8.46 (dd, 1H, J = 7.3, 0.7 Hz), 8.54 (s, 1H), 8.66 (dd, 1H, J = 7.7, 0.7 Hz), 8.74-8.82 (m, 2H), 8.92 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 9.48 (d, 1H, J = 2.2 Hz); MS (Cl, NH_3) m/e 605 ($\text{M} + \text{H}^+$ slobodna baza, 44), 596 (20), 352 (29), 314 (100), 309 (58), 285 (30), 252 (28).

Tabele od 1-8 prikazuju spojeve ovog izuma, koji su objašnjeni navedenim primjerima i koji se mogu pripremiti opisanim postupcima.

TABELA I spojevi azafenantrena



Ex	N	posn	X ¹	Y ¹	X ²	Y ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	mp
1	5	5'	H	H	H	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	252-257
2	5	5'	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	0	0	0	272-275
3	5	5'	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	0	0	1	263-265
4	5	5'	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	1	0	1	285-286
5	5	5'	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	298-301
6	5	5'	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	H	H	H	H	H	H	0	1	0	284.5-287
7	5	5'	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	(S)-Me	H	H	H	H	H	(S)-Me	0	1	0	220-222
8	5	5'	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	211-215
9	5	5'	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	285-288
10	5	5'	H	7-Me	H	7'-Me	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	198-230
11	5	5'	H	7-NO ₂	H	7'-NO ₂	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	228-230
12	5	5'	3-NO ₂	7-Me	3'-NO ₂	7'-Me	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	>280
13	5	5'	3-NO ₂	7-Me	3'-NO ₂	7'-Me	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	221-223.5
14	6	6'	H	H	H	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	190-195

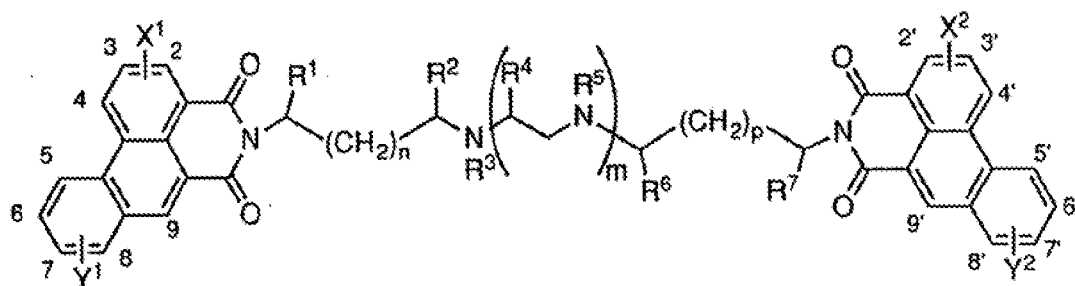
TABELA I spojevi azafenantrena, nastavak

Ex	N	posn	X ¹	Y ¹	X ²	Y ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	mp
15	7	7'	H	H	H	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	265-272
16	7	7'	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	195-200
17	8	8'	3-NO ₂	H	H	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	243-247
18	8	8'	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	212-215
19	8	8'	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	H	H	H	H	H	H	0	1	0	267-270
20	5	5'	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	(S)-Me	H	H	H	(S)-Me	H	0	1	0	>275
21	5	5'	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	(R)-Me	H	H	(R)-Me	H	H	(R)-Me	0	1	0	245-246
22	5	5'	3-NO ₂	7-Me	3'-NO ₂	7'-Me	H	H	H	-	-	H	H	0	0	1	271-273
23	5	5'	3-NO ₂	7-Me	3'-NO ₂	7'-Me	H	H	H	H	H	H	H	0	1	0	265-267
24	5	5'	3-NO ₂	7-Me	3'-NO ₂	7'-Me	(R)-Et	H	H	H	H	H	(R)-Et	0	1	0	243-244
25	5	5'	3-NO ₂	7-Me	3'-NO ₂	7'-Me	(R)-Me	H	H	(S)-Me	H	H	(R)-Me	0	1	0	246-247
26	5	5'	3-NO ₂	7-Me	3'-NO ₂	7'-Me	H	(S)-Me	H	H	H	(S)-Me	H	0	1	0	250-253
27	5	6'	3-NO ₂	H	H	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
28	5	7'	3-NO ₂	H	H	H	(R)-CH ₂ OH	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
29	5	8'	3-NH ₂	H	3'-NO ₂	H	H	(R)-Me	H	(R)-Me	H	(R)-Me	H	0	1	0	
30	5,8	5',8'	H	H	H	H	(R)-Me	H	H	-	-	H	(R)-Me	1	0	1	
31	5,8	5',8'	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	(S)-CH ₂ - CH ₂ SMe	H	H	H	H	H	(S)-CH ₂ - CH ₂ SMe	0	1	0	
32	5,8	5',8'	3-NO ₂	7-Me	3'-NO ₂	7'-Me	(S)-CH ₂ - NH ₂	H	H	H	H	H	(S)-CH ₂ - NH ₂	0	1	0	
33	6,8	6',8'	H	H	H	H	(R)-Et	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	

TABELA I spojevi azafenantrena, nastavak

Ex	N	posn	X ¹	Y ¹	X ²	Y ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	mp
34	6,8	6',8'	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-CH ₂ - CH ₂ SMe	0	1	0	
35	5	5'	3-NO ₂	H	H	6'-NH ₂	H	(S)-Me	H	-	-	(S)-Me	H	1	0	1	
36	8	8'	H	7-SO ₂ Me	H	7- SO ₂ Me	H	H	Et	H	Et	H	H	0	1	0	
37	5	5'	H	7-CN	H	7'-CN	(S)-Me	H	H	-	-	H	(S)-Me	0	0	0	
38	5	5'	3-NO ₂	H	H	8'-NH ₂	(R)-CH ₂ - CH=CH ₂	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
39	5	5'	3-NO ₂	H	H	8'-OMe	H	H	H	H	H	H	(S)-Me	0	1	0	

TABELA II spojevi fenantrena



Ex	X ¹	Y ¹	X ²	Y ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	mp
40	H	H	H	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	
41	H	6-Me	H	6'-Me	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	165-170
42	H	8-Me	H	8'-Me	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	273-275
43	H	9-Me	H	9'-Me	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	271-274
44	H	6-CF ³	H	6'-CF ³	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	310-312
45	H	9-CF ³	H	9'-CF ³	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	235-237
46	6-Me	9-Me	6'-Me	9'-Me	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	219-222
47	H	6-Et	H	6'-Et	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	197-199
48	H	9-Ph	H	9'-Ph	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	158-161
49	H	6-CN	H	6'-CN	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	>320
50	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	>240
51	H	5-NO ₂	H	5'-NO ₂	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	292
52	H	6-NO ₂	H	6'-NO ₂	(S)-Me	H	H	H	H	H	(S)-Me	0	1	0	253-255
53	3-NH ₂	H	3'-NH ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	280

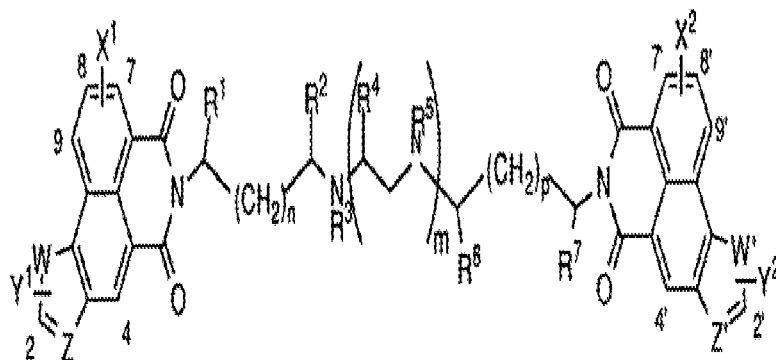
TABELA II spojevi fenantrena, nastavak

Ex	X ¹	Y ¹	X ²	Y ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	mp
54	H	7-OMe	H	7'-OMe	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	162-165
55	6-OMe	7-OMe	6'-OMe	7'-OMe	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	254-257
56	H	6-F	H	6'-F	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	300-306
57	3-NO ₂	6-CF ₃	3'-NO ₂	6'-CF ₃	H	H	H	-	-	H	H	0	0	0	
58	3-NO ₂	6-CN	3'-NO ₂	6'-CN	H	H	H	-	-	H	H	1	0	1	
59	H	8-CN	H	8'-CN	(R)-Me	H	H	-	-	H	(R)-Me	0	0	0	
60	H	8-CF ₃	H	8'-CF ₃	(S)-CH ₂ - CH ₂ SMe	H	H	-	-	H	(S)-CH ₂ - CH ₂ SM	1	0	1	
61	3-NO ₂	8-CN	3'-NO ₂	8'-CN	(R)-CH ₂ - CH ₂ NH ₂	H	H	H	H	H	(R)-CH ₂ - CH ₂ NH ₂	0	1	0	
62	3-NO ₂	8-CF ₃	3'-NO ₂	8'-CF ₃	(S)-Et	H	H	H	H	H	(S)-Et	0	1	0	
63	3-NO ₂	6-NO ₂	3'-NO ₂	6'-NO ₂	(R)-Me	H	H	-	-	H	(R)-CH ₂ - NH ₂	0	0	0	
64	H	8-NO ₂	H	8'-NO ₂	(R)-Et	H	H	H	H	H	(S)-CH ₂ - OH	0	1	0	
65	3-NO ₂	8-NO ₂	3'-NO ₂	8'-NO ₂	(S)-Et	H	H	(S)-Et	H	H	(S)-Et	0	1	0	
66	H	6-CN	H	6'-CN	(S)-Me	H	H	H	H	H	(S)-Me	0	1	0	
67	H	6-CN	H	6'-CN	H	(R)-Me	H	H	H	(R)-Me	H	0	1	0	
68	3-NO ₂	6-CN	H	6'-CN	(R)-Me	H	H	H	H		(R)-Me	0	1	0	
69	H	6-SO ₂ Me	H	6-SO ₂ Me	H	(S)-Me	H	(S)-Me	H	(S)-Me	H	0	1	0	

TABELA II spojevi fenantrena, nastavak

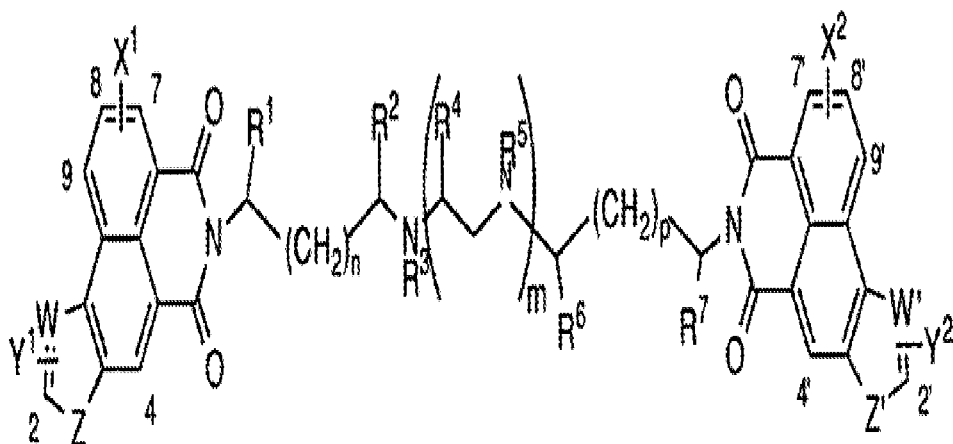
Ex	X ¹	Y ¹	X ²	Y ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	mp
70	H	6-CN	H	6'-F	H	H	H	(R)-Me	H	H	(R)-CH ₂ - OH	0	1	0	
71	H	6-CN	H	6'-SO ₂ Me	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	
72	3-NO ₂	6-NH ₂	3'-NO ₂	6'-NH ₂	H	H	H	-	-	H	H	0	0	0	
73	3-NO ₂	8-NH ₂	3'-NO ₂	6'-NH ₂	H	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
74	3-NO ₂	H	H	6'-NH ₂	H	H	H	H	H	H	(R)-i-Pr	0	0	2	
75	3-NO ₂	H	H	8'-NH ₂	H	H	CH ₂ - CH=CH ₂	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
76	H	6-CN	H	8'-NH ₂	H	H	H	H	H	H	(R)-CH ₂ - CH ₂ NH ₂	0	1	0	
77	H	8-CN	H	8'-NH ₂	H	(R)-Me	H	H	H	(R)-Me	(R)-Me	0	1	0	
78	3-NO ₂	6-CN	H	6'-NH ₂	(R)-Me	H	H	(S)-CH ₂ -	H	H	(R)-Me	0	1	0	
79	3-NO ₂	8-NO ₂	H	8'-SO ₂ Me	H	(R)-Me	H	-	-	(R)-Me	H	0	0	0	

TABELA III peteročlani prstenasti heterocikli I



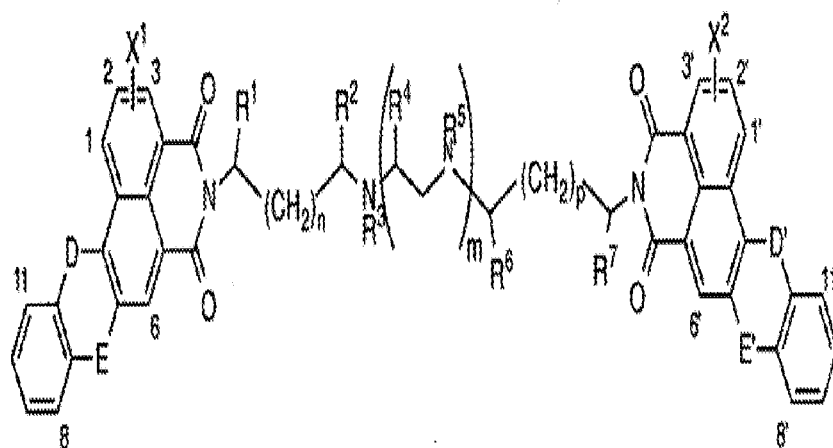
Ex	W	Z	X ¹	Y ¹	W ¹	Z ¹	X ²	Y ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	mp
80	O	CN	H	H	O	CH	H	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	273
81	NH	N	H	2-Me	NH	N	H	2'-Me	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	-276
82	S	N	H	2-Me	S	N	H	2'-Me	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	260
83	S	N	H	2-Me	S	N	H	2'-Me	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	-261
84	O	CH	8-NO ₂	H	O	CH	8'-NO ₂	H	(R)-CH ₂ -OH	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	318
85	O	C	H	3-CN	O	C	H	3'-CN	H	(R)-Me	H	(R)-Me	H	(R)-Me	H	0	1	0	-321
86	S	N	8-NO ₂	2-Me	S	N	8'-NO ₂	2'-Me	(R)-Me	H	H	-	-	H	(R)-Me	1	0	1	>215
87	O	C	H	3-OMe	O	C	H	3'-OMe	(R)-Et	H	H	H	H	H	H	0	1	0	
88	NH	N	8-NO ₂	H	NH	N	H	2'-NH ₂	H	(S)-Me	H	(S)-Me	H	(S)-Me	H	0	1	0	
89	NH	N	8-NO ₂	2-Me	O	CH	H	H	(S)-CH ₂ -OH	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	

TABELA IV peteročlani prstenasti heterocikli II



Ex	W	Z	X ¹	Y ¹	W'	Z'	X ²	Y ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	mp
90	CH	O	H	H	CH	O	H	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	160-165
91	N	S	H	2-CN	N	S	H	2'-CN	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	
92	N	S	H	2-Me	N	S	H	2'-Me	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
93	CH	O	H	2-NO ₂	CH	O	H	2'-NO ₂	H	(R)-Me	H	H	H	(R)-Me	H	0	1	0	
94	N	S	H	2-NH ₂	N	S	H	2'-NH ₂	H	H	H	H	H	H	H	0	1	0	
95	N	S	8-NO ₂	2-Me	N	S	8'-NO ₂	2'-Me	(S)-Me	H	H	-	-	H	(S)-Me	1	0	1	
96	CH	O	8-NO ₂	H	CH	O	8'-NO ₂	H	(R)-Me	H	H	-	-	H	H	0	0	0	
97	CH	O	H	H	N	S	8'-NO ₂	2'-Me	H	(R)-CH ₂ -CH ₂ NH ₂	H	H	H	(R)-CH ₂ -CH ₂ NH ₂	H	0	1	0	
98	CH	O	H	2-CN	CH	O	8'-NO ₂	H	(R)-Me	H	H	-	-	(R)-Me	H	1	0	0	
99	N	S	8-CN	2-Me	N	S	8'-CN	2'-Me	H	H	H	(S)-CH ₂ -OH	H	H	H	0	1	0	

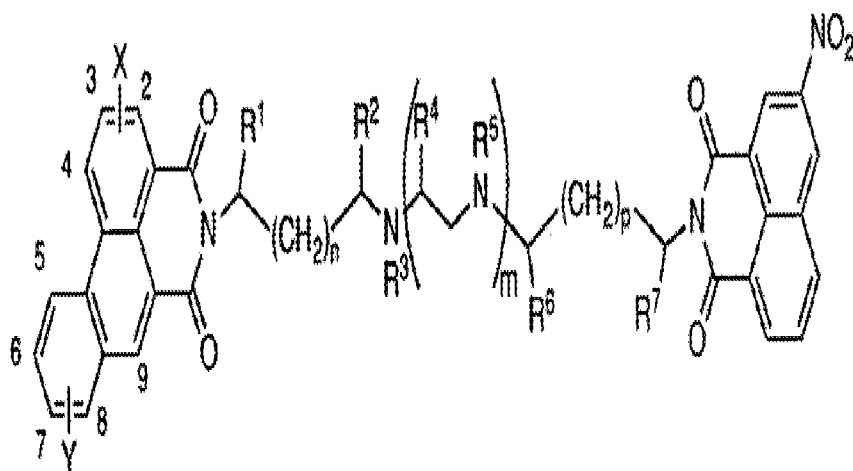
TABELA V pentaciklički kromofori



5

Ex	D	E	X ¹	D'	E'	X ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	mp
100	C=O	C=O	H	C=O	C=O	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	266-268
101	C=O	C=O	H	C=O	C=O	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	208-210
102	NH	C=O	H	NH	C=O	H	H	H	H	-	-	H	H	1	0	1	
103	C=O	NH	H	C=O	NH	H	H	H	H	-	-	H	H	0	0	1	
104	S	C=O	H	S	C=O	H	H	(S)-CH ₂ -OH	H	-	-	H	H	1	0	0	
105	C=O	S	H	C=O	S	H	H	H	H	H	H	H	H	0	1	0	
106	C=O	C=O	H	NH	C=O	H	(R)-Me	H	H	(R)-Me	H	H	(R)-Me	0	1	0	
107	C=O	C=O	2-NO ₂	C=O	C=O	2'-NO ₂	(S)-Me	H	H	H	H	H	(S)-Me	0	1	0	
108	C=O	C=O	H	NH	C=O	2'-NO ₂	(R)-Et	H	H	(R)-Et	H	H	(S)-Et	0	1	0	
109	S	C=O	H	S	C=O	2'-NO ₂	(R)-Me	H	H	-	-	H	(R)-Me	1	0	1	

TABELA VI nesimetrični kromofori I



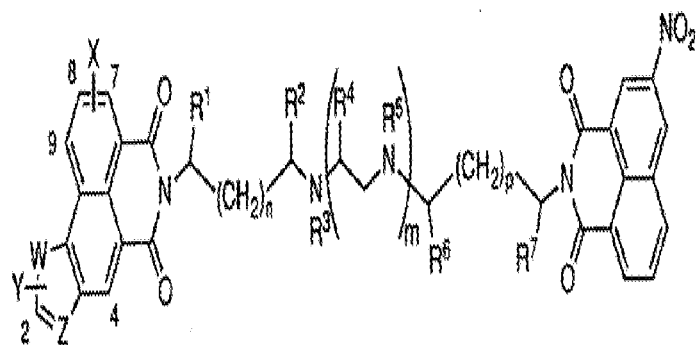
5

Ex	N _{posn}	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	mp
110	5	H	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	167-172
111	5	3-NO ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	1	0	2	210-212
112	5	3-NH ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	1	0	2	247-252
113	7	H	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	193-205
114	8	H	H	H	H	H	-	-	H	H	1	0	2	255-258
115	8	3-NO ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	1	0	2	219-223
116	8	3-NO ₂	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	185-186
117	5	3-NO ₂	7-Me	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	229-230
118	6	H	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	198-200
119	6	3-NO ₂	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	201-202
120	-	H	6-F	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	202-204
121	-	H	6-CF ₃	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	210-212
122	-	H	6-OMe	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	204-205
123	5	3-NO ₂	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	202-207
124	5	H	H	H	H	H	-	-	H	H	1	0	2	262-266
125	8	H	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
126	7	3-NO ₂	H	(R)-Me	H	H	(R)-Me	H	H	(R)-Me	0	1	0	
127	5	H		H	(S)-Et	H	-	-	(S)-Et	H	1	0	1	
128	5	3-NO ₂		(R)-CH ₂ -CH ₂ SMc	H	H	H	H	H	(R)-CH ₂ -CH ₂ SMc	0	1	0	
129	5,8	H	H	(R)-CH ₂ -CH ₂ NH ₂	H	H	H	H	H	(R)-CH ₂ -CH ₂ NH ₂	0	1	0	

HR P940367 A2

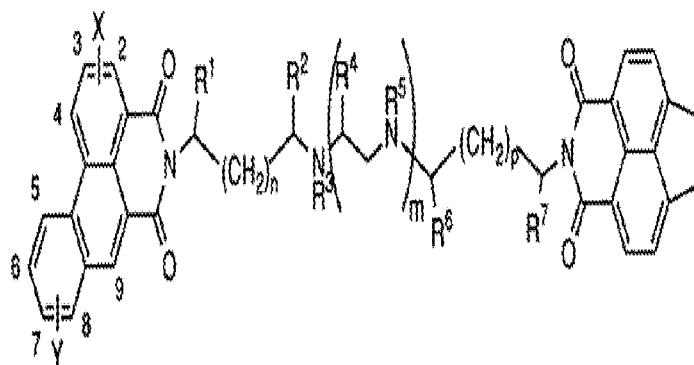
130	5,7	H	H	(S)-CH ₂ -CH ₂ SMe	H	H	H	H	(R)-CH ₂ -NH ₂	H	0	1	0
131	-	H	8-OMe	(S)-CH ₂ -CH ₂ SMe	H	H	H	H		H	0	1	0
132	-	H	8-CN	(R)-CH ₂ -OH	H	H	H	H		(R)-CH ₂ -OH	0	1	0
133	8	3-NO ₂	6-Me	(R)-Me	H	H	(S)-CH ₂ -OMe	H		(R)-Me	0	1	0
134	5	3-NH ₂	H	(R)-Me	H	H		H		(R)-Me	0	1	0
135	6	3-CN	H	H	(S)-Me	H		H		H	1	1	1
136	7	3-SO ₂ Me	H	(S)-CH ₂ -OMe	H	H		H		(R)-Me	0	1	0
137	7	H	8-NH ₂	(R)-Me	H	H		-		(R)-Me	0	0	0
138	6	3-F	H	H	H	H	H	H	H	H	0	1	1
139	5	H	7-CF ₃	H	H	H	-	-	H	H	1	0	1

TABELA VII nesimetrični kromofori II



Ex	W	Z	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	mp
140	NH	N	H	2-Me	H	H	H	-	-	H	H	1	0	2	232-234
141	NH	N	H	2-NH ₂	H	H	H	H	H	H	H	0	1	0	
142	S	N	H	2-Me	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	0	1	0	
143	NH	N	8-NO ₂	2-Me	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
144	S	N	8-CN	H	(S)-Me	H	H	-	-	H	(S)-Me	1	0	0	
145	O	CH	H	H	H	(S)-CH ₂ -CH ₂ SMc	H	H	H	H		0	1	0	

TABELA VIII nesimetrični kromofori III



Ex	N posn	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	mp
146	5	H	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
147	5	3-NO ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	1	0	2	
148	5	3-NH ₂	H	H	H	H	-	-	H	(R)-Me	1	0	2	
149	5	3-NO ₂	7-Me	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
150	5	3-NO ₂	6-NH ₂	H	H	H	-	-	H	H	1	0	2	
151	5	H	7-NH ₂	(S)-Me	H	H	H	H	H	(S)-Me	1	0	2	
152	6	H	H	H	H	H	(S)-Et	H	H	H	0	1	0	
153	6	3-NO ₂	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
154	6	3-NH ₂	H	H	(R)-Me	H	-	-	(R)-Me	H	0	0	0	
155	6	3-CN	H	(R)-Me	H	H	(S)-Me	H	H	(R)-Me	0	1	0	
156	6	3-F	H	H	H	H	(R)-CH ₂ -OMe	H	H	H	0	1	0	
157	7	H	H	(R)-Me	H	H		H	H	(R)-Me	0	1	0	
158	7	3-NO ₂	H	H	(S)-Me	H		H	(S)-Me	H	0	1	0	
159	7	3-NO ₂	6-NH ₂	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
160	7	3-SO ₂ Me	H	H	H	H	-	-	H	H	1	0	1	
161	7	H	8-NH ₂	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
162	8	H	H	(R)-Me	H	H	(R)-Me	H	H	(R)-Me	0	1	0	
163	8	3-NO ₂	H	H	(S)-Et	H	-	-	(S)-Et	H	1	0	1	
164	8	3-NH ₂	H	(R)-CH ₂ -CH ₂ SMe	H	H	H	H	H	(R)-CH ₂ -CH ₂ SMe	0	1	0	
165	8	3-NO ₂	6-Me	(R)-CH ₂ -CH ₂ NH ₂	H	H	H	H	H	(R)-CH ₂ -CH ₂ NH ₂	0	1	0	
166	5,8	H	H	(S)-CH ₂ -CH ₂ SMe	H	H	H	H	(R)-CH ₂ -NH ₂	H	0	1	0	
167	5,8	3-NO ₂	H	(S)-CH ₂ -CH ₂ SMe	H	H	H	H		H	0	1	0	
168	5,8	3-NH ₂	H	(R)-CH ₂ -OH	H	H	H	H		(R)-CH ₂ -OH	0	1	0	

HR P940367 A2

169	5,8	3-CN	H	(R)-Me	H	H	(S)-CH ₂ -OMe	H		(R)-Me	0	1	0
170	5,7	3-NO ₂	H	(R)-Me	H	H	H	H		(R)-Me	0	1	0
171	5,7	3-NO ₂	6-NH ₂	H	(S)-Me	H	(S)-Me	H		H	1	1	1
172	5,7	3-NH ₂	H	(S)-CH ₂ -OMe	H	H	H	H		H	0	1	0
173	5,7	3-NH ₂	6-NH ₂	(R)-Me	H	H	-	-	H	(R)-Me	0	0	0
174	6,8	H	H	H	H	H	H	H	H	H	0	1	0
175	6,8	3-NO ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	1	0	1
176	-	H	6-F	H	H	H	H	H	H	H	0	1	0
177	-	H	6-CF ₃	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0
178	-	H	8-OMe	(S)-Me	H	H	H	H	H	H	0	1	0
179	-	H	6-OMe	(R)-Me	H	H	-	-	H	(R)-Me	0	0	0

ISKORISTIVOST

Spojevi ovog izuma testirani su na mnoge predkliničke načine, koji su dobri pokazatelji kliničke iskoristivosti. Anti tumorsko djelovanje navedenih spojeva ispitivano je na modelu kulture stanica tumora kod životinja, kao i na dolje

prikazana učinkovitost spojeva ovog izuma u modelima tumora ukazuje na činjenicu da spojevi ovog izuma mogu biti korisni u liječenju leukemije i solidnih tumora kod ljudi, a osobito tumora dojke, debelog crijeva i pluća. Ovaj zaključak nadalje je potkrijepljen objavljenom analizom koja dovodi u uzajamni odnos predkliničke rezultate testova i kliničku učinkovitost antikancerogenih agensa. Na primjer, vidi: Goldin i Veneditti (1980) Cancer Research 76: 176-191; Goldin i sur. (1981) Eur. J. Cancer 17: 129-142; Mattern i sur. (1988) Cancer and Metastasis Review 7: 263-284; Jackson i sur. (1990) Cancer Investigations 8: 39-47. Na temelju objavljenih analiza, izrazito visoka razina antitumorskog djelovanja prikazana spojevima koji su predmet ovog zahtjeva, jasno ukazuje na činjenicu da bi spojevi ovog izuma koji su predmet zahtjeva mogli imati važno terapijsko djelovanje u liječenju raka kod ljudi.

Aktivnost inhibicije rasta in vivo**KORIŠTENI SPOJEVI I METODE**

Reagensi za kulturu tkiva nabavljeni su od GIBCO (Grand Island, NY). 5-dimetiltiazol-2-il-2,5-difenil-tetrazolij-bromid (MTT) nabavljen je od Sigma Chemical Company (St. Louis, MO). Svi agensi su pripremljeni u obliku otopina od 2mg/ml u DMSO. MTT je pripremljen kao 1mg/ml otopine u Dulbeccovom fosfatnom solnom puferu (PBS). Tako pripremljene otopine čuvane su u mraku pri temperaturi od -20°C.

Kultura stanica

Klon A stanice raka debelog crijeva kod čovjeka izolirane su iz heterogene DLD-1 tumorske linije debelog crijeva i održavane su kao što je gore opisano (Dexter, D. L.; Barbosa, J. A.; Calabresi, P. Cancer Research 1979, 39, 1020; Dexter, D. L.; Spremulli, E. M.; Filigiel, A.; Barbosa, J. A.; Vogel, R.; Van Vorhees, A.; Calabresi, P. Am. J. Med. 1981, 71, 949). Stanice miše leukemije L1210 održavane su u RPMI-L mediju kao što je opisano (Chen, S.-F.; Ruben, R. L.; Dexter, D. L. Cancer Research 1986, 46, 5014) Sve stanične linije su inkubirane na temperaturi od 37°C u vlažnoj atmosferi od 5% CO₂-95% zraka.

Eksponencijalno rastuće L1210 stanice (1x10³ stanice), ili stanice Klona A (8 x 10²) u 0,1 ml medija nasađene su na nulti dan na mikrotitracijsku ploču s 96 udubljenja ("96-well microtiter plate"). Prvi dan, alikvot od 0,1 µL medija koji je sadržavao gradiiranu koncentraciju test-analoga dodan je početnom volumenu. Nakon trodnevne inkubacije pri temperaturi od 37°C u ovlaženom inkubatoru, ploče sa L1210 stanicama kratko su centrifugirane i 100 µl medija je uklonjeno. Kulture stanica inkubirane su s 50 µL MTT 4 sata pri temperaturi od 37°C (12). Dobiveni purpurni formazan precipitat otopljen je u 200 µL 0,04 N HCl u izopropil-alkoholu. Apsorbancija je očitana na Titertek Multiskan MCC spektrofotometru za skeniranje udubljenja ("scanning well spectrophotometer") (Flow Laboratoriji) pri testnoj valnoj duljini od 570 nm i referentnoj valnoj duljini od 630 nm. Absorbancije su pohranjene na floppy disku na IBM-XT-u i presnimljene na VAX računalo. ID₅₀ vrijednosti određene su uz pomoć računarskog programa, s kojim su svedeni ukupni podaci na slijedeću jednadžbu:

$$Y = ((A_m - A_o) / (1 + (X / ID_{50})^n)) + A_o$$

gdje je A_m = apsorbancija kontrolnih stanica; A_o = apsorbancija stanica u prisustvu najveće koncentracije lijeka; Y = opažena apsorbancija; X = koncentracija lijeka; ID₅₀ = doza lijeka koja inhibira rast stanica za polovinu od porasta kontrolnih stanica; a n je kosina ravnog dijela krivulje.

Prikazane vrijednosti u tabelama su dobivene iz barem jednog eksperimenta koji je ponovljen osam puta. Ukoliko je izvedeno više od jednog pokusa, navedeni brojevi pokazuju prosjek svih pokušaja.

Rezultati ovih testova prikazani su u tabeli IX.

Ksenotransplantirani modeli ljudskog tumora in vivo

MX-1 ljudski karcinom dojke i DLD-2 ljudski karcinom debelog crijeva prvobitno su dobiveni iz kirurški uklonjenog primarnog tumora dojke i debelog crijeva. Ljudske tumorske linije održavane su serijskim prijenosom u atimičnim golim miševima. MX-1 ljudski karcinom dojke je ustanovljen tumor koji koristi NCI. MX-1 i DLD-2 modeli tumora dobro su opisani. (Dexter, D. L.; Spremulli, E. N.; Matook, T. G. M.; Diamond, I.; Calabresi, P. Cancer Research 1982, 42, 5010; Dexter, D. L.; Barbosa, J. A.; Calabresi, P. Cancer Research 1979, 39, 1020).

Miševi koji su se koristili u eksperimentima bili su uzgojeni švicarski miševi ili CD-1 miševi nosioci golog (nu/nu) gena. Nulti dan mužjacima i ženkama miševa tjelesne mase 22-30 g ubrizgano je 0,2 ml 25%-tnog usitnjenog tumorskog tkiva. Ovo usitnjeno tkivo pripravljeno je usitnjavanjem svježeg tumorskog tkiva izraslog u potkožnom tkivu miševa nosioca, u sterilnoj fiziološkoj otopini. Opipljivi tumori mase otprilike 50 mg pojavljuju se u mišu unutar 7-10 dana od inokulacije. Miševi se sparuju prema masi tumora i spolu u skupine po deset svaka; test-spojevi i kontrolno sredstvo unose se intravenozno (i.v.) jedanput dnevno devet dana uzastopce. Smanjenje tjelesne mase za >20% peti dan, nakon čega slijedi davanje spoja, smatra se indikacijom toksičnosti. Mjerenja tumora i tjelesne mase bilježe se jednom tjedno. Petnaest do osamnaest dana nakon početne injekcije, miševima se mjeri tjelesna masa, žrtvuju se, a zatim se tumori izrežu i izvažu.

Učinkovitost test-spojeva određuje se prema stupnju inhibicije rasta tumora u liječenim miševima nasuprot kontrolnoj skupini. Početne mase tumora (mg) izračunate su iz dimenzija tumora (mm) izmjerenih kaliper mjerenjima, a prema formuli za pruženi elipsoid ($\text{mg mase tumora} = (\text{duljina} \times \text{širina}^2)/2$). Neto mase tumora izračunate su za svaku obrađenu grupu i kontrolnu grupu oduzimanjem početne mase tumora od konačne mase tumora (15-18 dan. Rezultati su izraženi u postotku smanjenja u odnosu na srednju masu tumora za kontrolnu grupu.

$$\% \text{ Inhibicija rasta tumora} = (1 - \frac{\text{srednja masa liječenog tumora}}{\text{srednja masa kontrolnog tumora}}) \times 100$$

Kriteriji aktivnosti National Cancer Institute-a (NCI) upotrebljavani su za mjerenje aktivnosti u in vivo modelima raka. Inhibicija rasta tumora za >90% u DLD-2 uzorku smatra se dobrom do odličnom, a inhibicija od 58-89% smatra se umjerenom. Dosadašnje regresije tumora (IR = nepotpuna regresija; FR = potpuna regresija) pokazuju odličnu do izvanrednu aktivnost. Spojevi koji pokazuju <58% inhibiciju rasta smatraju se neaktivnim.

Spojevi primjera 3, 5, 7, 8, 13, 17, 18, 111, 114, 115 i 118 pokazali su umjereno do odlično djelovanje inhibicije rasta tumora u DLD-2 modelu. Spojevi primjera 6, 8, 13, 19, 20, 25, 111, 112, 114, 115, 117 i 118 pokazali su umjereno do odlično djelovanje inhibicije rasta tumora u modelu MX-1.

TABELA IX podaci

Pr.	L1210	Klon A	DLD-2	MX-1	topivost
1	0.134	0.060	16(25)	nt	2.3
2	0.020	0.044	0(12.5)	nt	0.01
3	0.006	0.004	92(20)	nt	0.08
4	0.011	0.005	57(20)	nt	0.45
5	0.006	0.013	82(10)	nt	0.06
6	0.041	0.005	nt	81(12.5)	0.33
7	0.048	0.028	83(12.5)	nt	0.68
8	0.030	0.008	95(10)	7/9 IR	4.0
			2/9 IR	2/9 FR (5)	
9	0.182	0.166	nt	nt	11
10	0.588	0.346	nt	nt	nd
11	0.171	0.543	nt	nt	nd
12	0.027	0.009	nt	nt	0.05
13	0.065	0.030	90(12.5)	99(12.5)	7.1
			1/9 IR	7/9 IR	
14	0.008	0.003	nt	nt	0.9
15	0.002	0.002	nt	nt	0.81
16	<0.01	0.002	nt	nt	nd
17	0.001	0.001	59(6.2)	nt	nd
18	0.001	0.007	84(12.5)	nt	0.02
19	0.013	0.009	nt	84(6)	0.95
20	0.012	nt	nt	95(6.2)	3.33
				1/9 IR	
21	0.042	0.005	nt	nt	770
22	0.020	0.003	nt	0(25)	003
23	0.042	0.043	nt	0(25)	012
24	0.130	0.022	nt	nt	015
25	0.048	0.010	97(25)	99(25)	482
				6/8 IR	

HR P940367 A2

				1/8 FR	
26	0.018	0.012	nt	22(6.2)	nd
40	0.098	0.412	nt	nt	0.06
41	0.317	0.804	nt	nt	nd
42	0.137	0.271	nt	nt	0.06
43	0.357	0.400	nt	nt	0.04
44	0.888	1.010	nt	nt	0.27
45	0.300	1.048	nt	nt	nd
46	0.414	0.958	nt	nt	0.04
47	0.378	0.763	nt	nt	0.15
48	0.773	1.462	nt	nt	nd
49	0.026	0.007	nt	nt	nd
50	0.126	0.032	nt	nt	nd
51	0.205	0.747	nt	nt	nd
52	0.082	0.044	nt	nt	nd
53	0.453	0.755	nt	nt	nd
54	0.198	0.615	nt	nt	nd
55	0.356	5.434	nt	nt	nd
56	0.365	0.222	nt	nt	0.04
80	0.389	0.635	nt	nt	0.42
81	0.201	22.22	nt	nt	7.6
82	0.082	0.068	nt	nt	4.5
83	<0.01	0.004	nt	nt	nd
90	0.013	0.017	nt	nt	nd
100	0.014	0.070	nt	24(20)	0.16
101	0.105	0.050	nt	nt	nd
110	0.183	0.006	nt	nt	nd
111	0.003	0.002	99(18) 2/7 IR	99(20) 7/9 IR	0.24
				1/9 FR	
112	0.020	0.007	48(12.5)	98(25) 3/8 IR	7.5
113	0.008	0.0003	nt	nt	nd
114	<0.01	0.001	99(12.5) 4/8IR	98(12) 5/8 IR	0.68
115	0.003	0.001	90(10)	95(6) 1/8 IR	0.15
116	0.012	0.003	nt	nt	nd
117	0.036	0.002	nt	8/8 IR (6)	8.70
118	0.029	0.0008	99(6) 7/9 IR	8/8 IR (3)	65.1
119	0.044	0.003	nt	nt	nd
120	0.261	0.013	nt	nt	nd
121	0.397	0.032	nt	nt	nd
122	0.211	0.023	nt	nt	nd
123	0.013	nt	nt	nt	5.77
124	0.011	nt	nt	nt	0.29
140	0.425	0.101	0(50)	nt	9

L1210 i Klon A su pokušaji kulture stanica in vitro s podacima izraženim kao IC₅₀ u µg/ml
DLD-2 i MX-1 su ksenotransplantirani modeli ljudskog tumora in vivo s podacima izraženim u
postocima inhibicije rasta tumora u mg/kg u zagradi. Svako odstupanje je naznačeno.

Topivost je izražena u g/l u vodi.

nt: nije testirano

nd: nije određeno.

Doziranje

Antitumorski spojevi (aktivne komponente) ovog izuma mogu se uzimati tako da inhibiraju tumore na bilo koji način koji omogućava kontakt aktivne komponente s mjestom djelovanja agensa u tijelu sisavca. Mogu se uzimati na bilo koji raspoloživ, uobičajen način zajedno s farmaceutskim preparatima; ili kao samostalni terapijski aktivni sastojci ili u kombinaciji terapijski aktivnih sastojaka. Mogu se uzimati sami, ali se obično uzimaju s farmaceutskim nosačem odabranim na temelju određenog načina davanja lijeka i standardne farmaceutske prakse.

Propisana doza biti će dovoljna količina aktivne komponente za inhibiciju tumora i varirat će ovisno o poznatim faktorima kao što su: farmakodinamičke karakteristike pojedine aktivne komponente, i način i oblik uzimanja; dob, zdravstveno stanje i tjelesna masa primatelja; priroda i duljina trajanja simptoma; vrsta istodobne terapije, učestalost postupka, i željeni učinak. Uobičajena dnevna doza aktivne komponente može iznositi 5 do 400 mg/kg tjelesne mase. Da bi se postigao željeni učinak obično se daje 10 do 200, ili bolje 10 do 50 mg/kg dnevno raspodijeljenih u doze 2 do 4 puta na dan ili u obliku kontinuirane infuzijske otopine.

Sastav doze prikladne za uzimanje sadrži otprilike od 1,0 mg do 500 mg aktivne tvari po jedinici. U tim farmaceutskim pripravcima, aktivna komponenta će obično biti prisutna u količini od otprilike 0,5-95% od ukupne mase smjese.

Aktivna komponenta može se uzimati peroralno u krutom obliku kao što su kapsule, tablete i prašci ili u tekućem obliku kao što su napici, sirupi i suspenzije. Mogu se također uzimati i parenteralno, u sterilnoj otopini.

Želatinozne kapsule sadrže aktivnu komponentu i usitnjene nosače kao što su laktoza, saharoza, manitol, škrob, derivati celuloze, magnezij-stearat, stearinska kiselina i njima slični. Slična otapala mogu se koristiti za izradu komprimiranih tableta. I kapsule i tablete mogu biti s kontroliranim oslobađanjem (retard-tablete) kako bi se omogućilo kontinuirano oslobađanje lijeka tokom nekoliko sati. Komprimirane tablete mogu biti obložene šećerom ili filmom kako bi se prikrio neugodan okus i kako bi se zaštitile od atmosferskih utjecaja; ili se mogu posebno obložiti (tablete koje su osjetljive na kiseo sadržaj želuca) kako bi se selektivno otopile u probavnom traktu.

Tekući oblici lijeka za peroralnu primjenu mogu biti obojani ili aromatizirani kako bi se pacijentu olakšalo uzimanje.

Općenito, voda, prikladno ulje, sol, vodena otopina dekstroze (glukoze) i otopina srodnih šećera i glikola kao što su propilen-glikol ili polietilen-glikol pogodni su nosioci za parenteralne otopine. Otopine za parenteralnu primjenu mogu sadržavati vodenu otopinu soli aktivne komponente, pogodni stabilizator, i ako je potrebno puferske tvari. Antioksidansi kao što su natrij-bisulfit, natrij-sulfit, ili askorbinska kiselina, sami ili u kombinaciji pogodni su stabilizatori. Također se koriste limunska kiselina i njene soli kao i natrij-EDTA. Povrh toga, parenteralne otopine mogu sadržavati konzervanse kao što su benzalkonij-klorid, metil-ili propil-paraben i klorobutanol.

Pogodni farmaceutski nosači opisani su u Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, uobičajenom priručniku u tom polju.

Najprikladniji farmaceutski pripravci spojevca ovog izuma su slijedeći:

Kapsule

Veliki broj pojedinačnih kapsula pripravlja se punjenjem standardnih dvodjelnih želatinoznih kapsula s po 100 mg aktivne komponente u prahu, 175 mg laktoze, 24 mg talka, i 6 mg magnezij-stearata.

Pripravi se mješavina aktivne komponente u sojinom ulju i ubrizga se uz pomoć posebne pumpe ("positive displacement pump") u želatinu kako bi se dobile mekane želatinozne kapsule s po 100 mg aktivne komponente. Kapsule se operu i osuše.

Tablete

Veliki broj tableta pripravlja se na uobičajen način, miješanjem 100 mg aktivne komponente, 0,2 mg koloidnog silikon-dioksida, 5 mg magnezij-stearata, 275 mg mikrokristalinične celuloze, 11 miligrama kukuruznog škroba i 98,8 mg laktoze. Odgovarajući ovoj može se nanijeti kako bi se olakšalo gutanje ili odgodilo otapanje.

Injekcija

Parenteralni sastav pogodan za injiciranje pripravlja se miješanjem 1,5% mase aktivne komponente u 10% volumena propilen-glikola i vode. Otopina se izotonizira s natrij-kloridom te sterilizira.

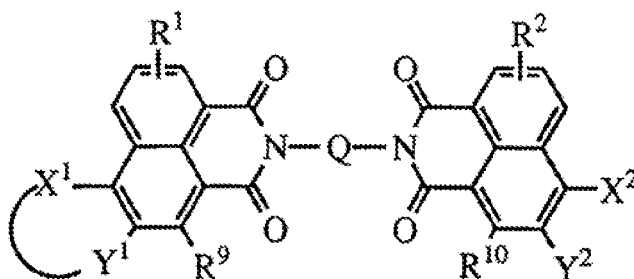
Suspenzija

Vodena suspenzija se pripravlja za peroralnu primjenu tako da svakih 5 ml sadrži 100 mg konačno podijeljene aktivne komponente, 200 mg natrij-karboksimetil celuloze, 5 mg natrij-benzoata, 1,0 g otopine sorbitola, U.S.P., i 0,025 ml vanilije.

Pojam "koje se prvenstveno sastoje od" u ovom tekstu znači da su svi navedeni spojevi, komponente i uvjeti korišteni u ovom izumu vrlo važni, ali da navedeni spojevi, komponente i postupci nisu isključeni ukoliko ne sprečavaju ostvarivanje korisnog djelovanja ovog izuma.

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj formule I:



i njegove farmaceutski pogodne soli, **naznačen time**, da

R^1, R^2, R^3, R^9 i R^{10} su novisno izabrani pri svakom pojavljivanju iz skupine:

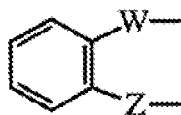
H, C_1 - C_4 alkila, OR^4 , $S(O)_q R^4$, $N(R^4)_2$, NO_2 , CN, F, Cl, Br, I, Ph, CF_3 i $NHC(O)R^4$;

R^4 je neovisno izabran pri svakom pojavljivanju iz slijedeće skupine:

H, C_1 - C_4 alikila, Ph i CH_2Ph ;

X^1 i Y^1 se spajaju kako bi se dobio:

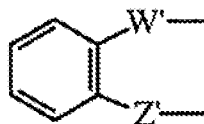
benzenski prsten supstituiran s 1-4 R^3 ;
 peteročlani heterocikl s 1-2 N, NH, O ili S atomima i supstituiran s 1-2 R^3 ;
 šesteročlani heterocikl s 1-2 N i supstituiran s 1-2 R^3 ;
 ili skupina:



u kojoj je ili W ili Z jednak C=O,
 a drugi je C=O, NH, S ili O;

X^2 i Y^2 mogu biti prisutni, ukoliko su prisutni mogu se spojiti kako bi se dobio:

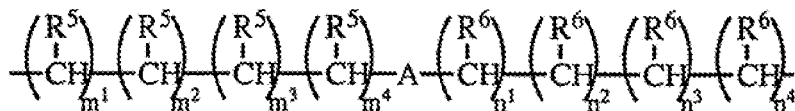
benzenski prsten supstituiran s 1-4 R^3 ;
 peteročlani heterocikl s 1-2 N, NH, O ili S atomima i supstituirani s 1-2 R^3 ;
 šesteročlani heterocikl s 1-2 N i supstituiran s 1-2 R^3 ;
 ili slijedeća skupina:



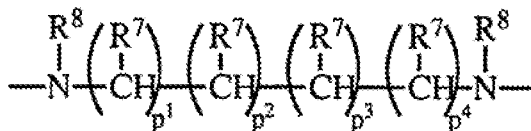
u kojoj je ili W' ili Z' jednak C = O,
a drugi je C = O, NH, S ili O;

kada X² i Y² nisu spojeni i kada je R² na 4. položaju, tada se X² i R² mogu spojiti kako bi se dobila etilenska veza;

Q je:



gdje je A jednako NR⁸ ili



R⁵, R⁶ i R⁷ su neovisno izabrani pri svakom pojavljivanju iz slijedeće skupine:

H, C₁-C₄ alkila, alila, ili CH₂G, gdje je G jednako OH, OCH₃, CH₂SCH₃, (CH₂)_qNH₂ ili feniI;

R⁸ je neovisno izabran pri svakom pojavljivanju iz slijedeće skupine:

H, C₁-C₃ alkila ili alila;

m¹, m², m³ i m⁴ su neovisno od 0-1, pod uvjetom da su barem dva od n¹, n², n³ i n⁴ jednaka 1;

p¹, p², p³ i p⁴ su neovisno od 0-1, pod uvjetom da su barem dva od p¹, p², p³ i p⁴ jednaka 1; i

q je neovisno pri svakom pojavljivanju od 0-2.

2. Spoj iz zahtjeva 1, **naznačen time**, da

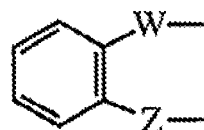
R¹, R² i R³ su neovisno izabrani pri svakom pojavljivanju iz slijedeće skupine:

H, CH₃, NH₂, NO₂ i CN;

R⁹ i R¹⁰ su H;

X¹ i Y¹ su spojeni kako bi se dobio:

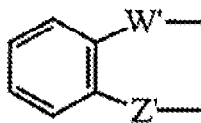
šesteročlani heterocikl s 1N supstituiran s 1-2 R³;
ili slijedeća skupina:



u kojoj je ili W ili Z jednak C = O,
a drugi je C = O, NH, S ili O;

X² i Y² mogu biti prisutni, ukoliko su prisutni mogu se spojiti kako bi se dobio:

šesteročlani heterocikl s 1 N i supstituiran s 1-2 R³;
ili slijedeća skupina



u kojoj je W ili Z jednak C = O,
a drugi je C = O, NH, S, ili O; ili

kada X² i Y² nisu spojeni, i kada je R² na 4 položaju, tada se X² i R² mogu spojiti kako bi se dobila etilenska veza.

3. Spoj prema zahtjevu 2, **naznačen time**, da

R¹ i R² su neovisno izabrani pri svakom pojavljivanju iz slijedeće skupine:

H, NH₂ i NO₂;

X¹ i Y² su spojeni kako bi se dobio:

šesteročlani heterocikl s 1 N i supstituiran s 1-2 R³;

X² i Y² mogu biti prisutni, ukoliko su prisutni mogu se spojiti kako bi se dobio:

šesteročlani heterocikl s 1 N i supstituiran s 1-2 R³; ili

kada X² i Y² nisu spojeni, i kada je R² na 4 položaju, tada se X² i R² mogu spojiti kako bi se dobila etilenska veza.

R⁵ i R⁶ su neovisno izabrani pri svakom pojavljivanju iz slijedeće skupine:

H, CH₃, CH₂CH₃ i CH₂CH₂SCH₃;

R⁸ je neovisno izabran pri svakom pojavljivanju iz slijedeće skupine:

H i CH₃; i

zbroj vrijednosti m¹, m², m³, m⁴, n¹, n², n³ i n⁴ je od 4-7.

4. Spoj iz zahtjeva 3, **naznačen time**, da

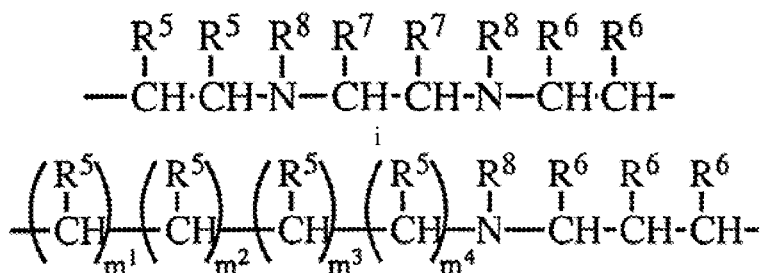
R³ je neovisno izabran iz slijedeće skupine:

H i CH₃;

R⁷ je neovisno izabran iz slijedeće skupine:

H, CH₃, CH₂CH₃ i CH₂CH₂SCH₃; i

Q je izabran iz slijedećih skupina:



5. Spojevi iz zahtjeva 1, **naznačeni time**, da su:

(R,R)-1,2-bis-[2-(3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]etan dihidrometansulfonat;

(R,R)-1,2-bis-[2-(3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)-1-metiletilamino]etan dihidrometansulfonat;

(S,S)-1,2-bis-[2-(3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)-1-metiletilamino]etan dihidrometansulfonat;

(R,R)-1,2-bis-[2-(3-nitro-7-metil-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-(S)-1-metiletan dihidrometansulfonat;

4-[3-(3-nitro-5-azafenantren-1,10-dikarboksimido) propilamino]-1-(3-nitro-naftalen-1,8-dikarboksimido) butan hidrometansulfonat;

(R,R)-1-[2-(5-azafenantren-1,10-dikarboksimido) propilamino] -2-[2- (3- nitronaftalen -1,8- dikarboksimido) propilamino] etan dihidrometansulfonat;

4- [3- (8-azafenantren- 1,10- dikarboksimido) propilamino] -1- (3-nitronaftalen -1,8- dikarboksimido) butan hidrometansulfonat;

(R,R)-1-[2-(3-nitro-7 -metil-5 -azafenantren- 1,10-dikarboksimido) propilamino] -2- [2-(3-nitronaftalen-1,8-dikarboksimido) -propilamino]etan dihidrometansulfonat;

(R,R)-1-[2-(6-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-2-[2-(3-nitronaftalen-1,8-dikarboksimido) propilamino]etan dihidrometansulfonat;

(R,R)-1-[3-nitro-6-azafenantren-1,10-dikarboksimido)propilamino]-2-[2-(3-nitronaftalen-1,8-dikarboksimido) propilamino]etan dihidrometansulfonat.

6. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da sadrži terapijski djelotvoranu količinu spoja iz zahtjeva 1 i farmaceutski pogodni nosač.

7. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da sadrži terapijski djelotvornu količinu spoja iz zahtjeva 2 i farmaceutski pogodni nosač.

8. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da sadrži terapijski djelotvornu količinu spoja iz zahtjeva 3 i farmaceutski pogodni nosač.

9. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da sadrži terapijski djelotvornu količinu spoja iz zahtjeva 4 i farmaceutski pogodni nosač.

10. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da sadrži terapijski djelotvornu količinu spoja iz zahtjeva 5 i farmaceutski pogodni nosač.

11. Metoda liječenja tumora kod sisavaca, **naznačena time**, da uključuje i davanje dovoljne količine spoja iz zahtjeva 1 za inhibiciju rasta tumora, sisavcu koji je nosioc navedenog tumora.

12. Metoda liječenja tumora kod sisavaca, **naznačena time**, da uključuje i davanje dovoljne količine spoja iz zahtjeva 2 za inhibiciju rasta tumora, sisavcu koji je nosioc navedenog tumora.

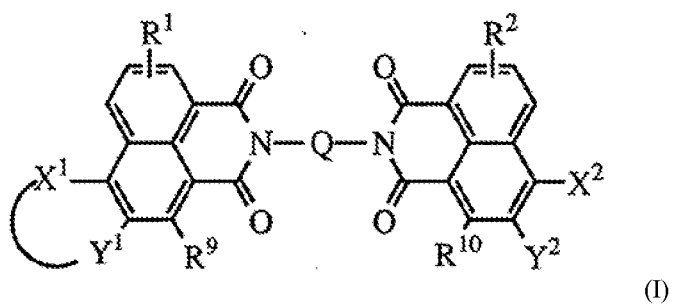
13. Metoda liječenja tumora kod sisavaca, **naznačena time**, da uključuje i davanje dovoljne količine spoja iz zahtjeva 3 za inhibiciju rasta tumora, sisavcu koji je nosioc navedenog tumora.

14. Metoda liječenja tumora kod sisavaca, **naznačena time**, da uključuje i davanje dovoljne količine spoja iz zahtjeva 4 za inhibiciju rasta tumora, sisavcu koji je nosioc navedenog tumora.

15. Metoda liječenja tumora kod sisavaca, **naznačena time**, da uključuje i davanje dovoljne količine spoja iz zahtjeva 5 za inhibiciju rasta tumora, sisavcu koji je nosioc navedenog tumora.

SAŽETAK

Predmet ovog izuma su bis-imid derivati tri- i tetraamina formule (I):



farmaceutski pripravci koji ih sadrže, i metode njihove primjene u liječenju raka, posebno solidnih tumora kod sisavaca.