



(51) МПК

C07D 498/22 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 498/22 (2022.08); A61K 31/4985 (2022.08); A61K 31/4162 (2022.08); A61P 35/00 (2022.08); A61P 35/02 (2022.08)

(21)(22) Заявка: 2021123116, 30.07.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.07.2021

Дата регистрации:
08.12.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 30.07.2021

(45) Опубликовано: 08.12.2022 Бюл. № 34

Адрес для переписки:

450075, Респ. Башкортостан, г. Уфа, пр-кт
Октября, 141, ИНСТИТУТ НЕФТЕХИМИИ
И КАТАЛИЗА УФИЦ РАН

(72) Автор(ы):

Ибрагимов Асхат Габдрахманович (RU),
Рахимова Елена Борисовна (RU),
Кирсанов Виктор Юрьевич (RU),
Джемилева Лиля Усеиновна (RU),
Дьяконов Владимир Анатольевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

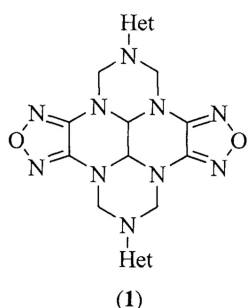
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ УФИМСКИЙ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2736378 C1, 16.11.2020. RU
2696778 C1, 06.08.2019. RU 2561506 C1,
27.08.2015. DE 3801944 A1, 27.07.1989.

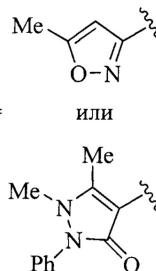
(54) 2,8-БИС-(5-МЕТИЛИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ ИЛИ 1,5-ДИМЕТИЛ-3-ОКСО-2-ФЕНИЛ-1,2-ДИГИДРО-3Н-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)-2,3,8,9,12с,12d-ГЕКСАГИДРО-1Н,7Н-5,11-ДИОКСА-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-ДЕКААЗАДИЦИКЛОПЕНТА[е,1]ПИРЕНЬ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВ С ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12с,12d-гексагидро-1Н,7Н-5,11-диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[е,1]пиренам общей формулы (1):



, где Het =



Также описан способ получения указанного выше соединения, заключающийся во взаимодействии гетариламина общей формулы Het-NH₂ (где Het= 5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил) с формальдегидом и 1,4,5,8-тетраазадифурано[3,4-с][3,4-н]декалином в присутствии катализатора конц. HCl при мольном соотношении гетариламин : формальдегид : 1,4,5,8-тетраазадифурано[3,4-с][3,4-н]декалин : HCl=2:4:1:(0.03-0.07) в среде CH₃ОН-ДМСО при температуре 20°C и атмосферном давлении в течение 2.5-3.5 ч. Полученные гетероциклы проявляют цитотоксическую активность и могут найти применение в качестве соединений-

кандидатов для разработки лекарственных
препаратов с противоопухолевой активностью и

антипролиферативным действием. 3 н.п. ф-лы, 2
табл., 6 пр.

R U 2 7 8 5 5 4 3 C 1

R U 2 7 8 5 5 4 3 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 498/22 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 498/22 (2022.08); A61K 31/4985 (2022.08); A61K 31/4162 (2022.08); A61P 35/00 (2022.08); A61P 35/02 (2022.08)

(21)(22) Application: 2021123116, 30.07.2021

(24) Effective date for property rights:
30.07.2021

Registration date:
08.12.2022

Priority:

(22) Date of filing: 30.07.2021

(45) Date of publication: 08.12.2022 Bull. № 34

Mail address:

450075, Resp. Bashkortostan, g. Ufa, pr-kt
Oktyabrya, 141, INSTITUT NEFTEKHIMII I
KATALIZA UFITS RAN

(72) Inventor(s):

Ibragimov Askhat Gabdrakhmanovich (RU),
Rakhimova Elena Borisovna (RU),
Kirsanov Viktor Yurevich (RU),
Dzhemileva Lilya Useinovna (RU),
Dyakonov Vladimir Anatolevich (RU)

(73) Proprietor(s):

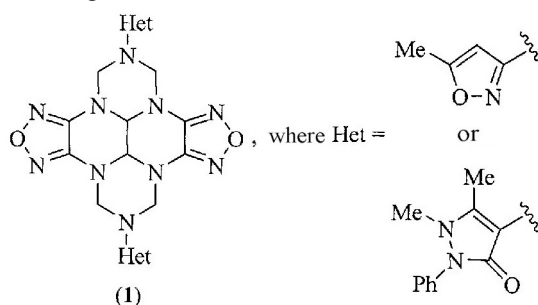
FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE
BYUDZHETNOE NAUCHNOE
UCHREZHDENIE UFIMSKIY FEDERALNYI
ISSLEDOVATELSKIY TSENTR ROSSIJSKOY
AKADEMII NAUK (RU)

(54) 2,8-BIS-(5-METHYLISOXAZOL-3-YL OR 1,5-DIMETHYL-3-OXO-2-PHENYL-1,2-DIHYDRO-3H-PYRAZOL-4-YL)-2,3,8,9,12c,12d-HEXAHYDRO-1H,7H-5,11-DIOXA-2,3a,4,6,6b,8,9a,10,12,12b-DECAAZADICYCLOPENTA[e,l]PYRENES, METHOD FOR THEIR PRODUCTION AND APPLICATION IN AS A PRODUCT WITH CYTOTOXIC ACTIVITY

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to 2,8-bis-(5-methylisoxazol-3-yl or 1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-4-yl)-2,3,8,9,12c,12d-hexahydro-1H,7H-5,11-dioxa-2,3a,4,6,6b,8,9a,10,12,12b-decaazadicyclopenta[e,l]pyrenes of general formula (one):



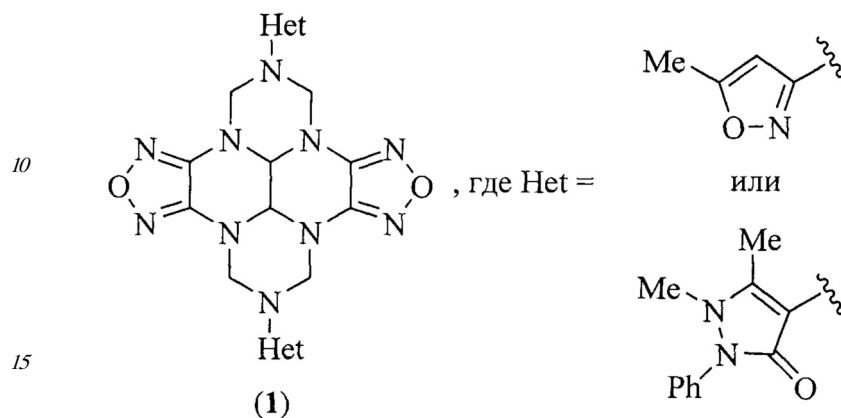
Also described is a method for obtaining the above compound, which consists in the interaction of hetarylamine of the general formula Het-NH₂ (where Het = 5-methylisoxazol-3-yl or 1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-4-yl) with formaldehyde and 1,4,5,8-tetraazadifurazano[3,4-c][3,4-h]decalin in the presence of a conc. HCl at the molar ratio of hetarylamine : formaldehyde : 1,4,5,8-tetraazadifurazano[3,4-c][3,4-h]decalin : HCl=2:4:1: (0.03-0.07) in CH₃OH-DMSO at a temperature of 20°C and atmospheric pressure for 2.5-3.5 hours.

EFFECT: resulting heterocycles exhibit cytotoxic activity and can be used as candidate compounds for the development of drugs with antitumor activity and antiproliferative activity.

3 cl, 2 tbl, 6 ex

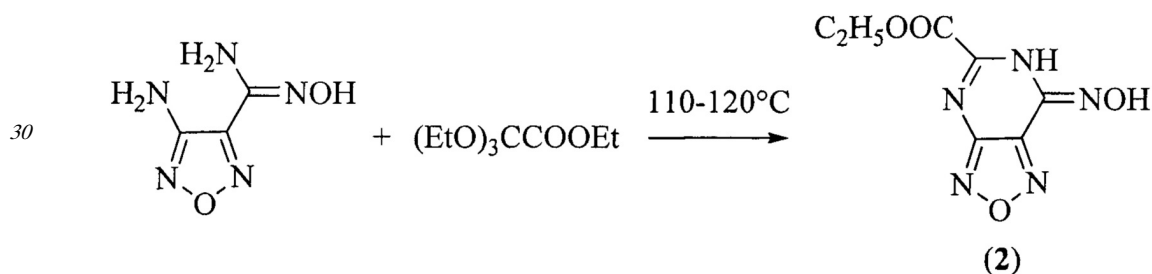
Предлагаемое изобретение относится к органической химии, конкретно, к 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12с,12d-гексагидро-1Н,7Н-5,11-диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[е,1]пиренам общей формулы (1), способу их получения и

5 применению:



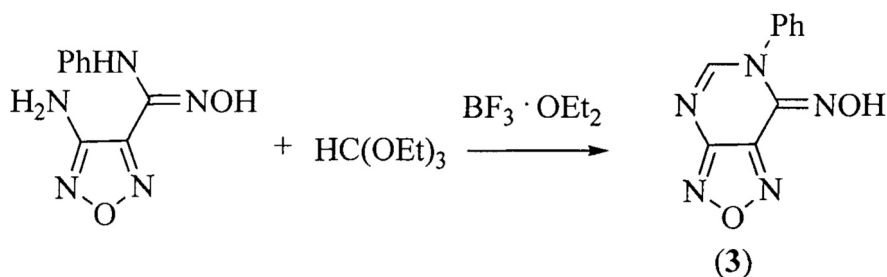
Гетероциклы, содержащие оксадиазольный фрагмент, представляют интерес в качестве соединений-кандидатов для разработки препаратов с противоопухолевой [Elena B. Rakhimova, Victor Yu. Kirsanov, Ekaterina S. Mescheryakova, et al. ACS Medical Chemistry Letters 2019, 10(3), 378-382] активностью и с антипролиферативным [Sheremetev, A.B.; Dmitriev, D.E.; Lagutina, N.K.; et al. Mendelev Commun. 2010, 20, 132-134] действием.

Известен способ [V.G. Andrianov, E.N. Rozhkov, A.V. Ereemeev. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 1994, 30, 4, 470] получения 7-оксимино-5-этоксикарбонил-6,7-дигидрофурано[3,4-е]пиримидина (2) внутримолекулярной циклизацией 4-аминофуразан-3-карбоксиамидоксима с этиловым эфиром триэтоксиуксусной кислоты при температуре 110-120°C.



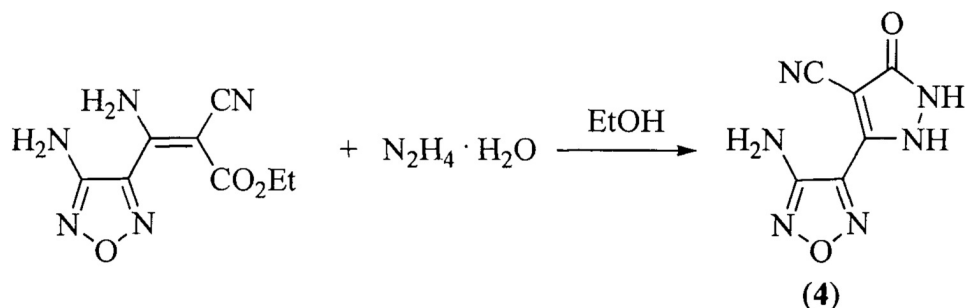
Известный способ не позволяет получать 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12с,12е-гексагидро-1Н,7Н-5,11-диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[е,1]пирены общей формулы (1).

Известен способ [V.G. Andrianov, E.N. Rozhkov, A.V. Ereemeev. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 1994, 30, 4, 470] получения 7-гидроксиимино-6-фенил-6,7-дигидрофурано[3,4-d]пиримидина (3) циклизацией 4-аминофуразан-3-карбокси-N-фенилаамидоксима и триэтилортоформата в присутствии эфирата трифторида бора.



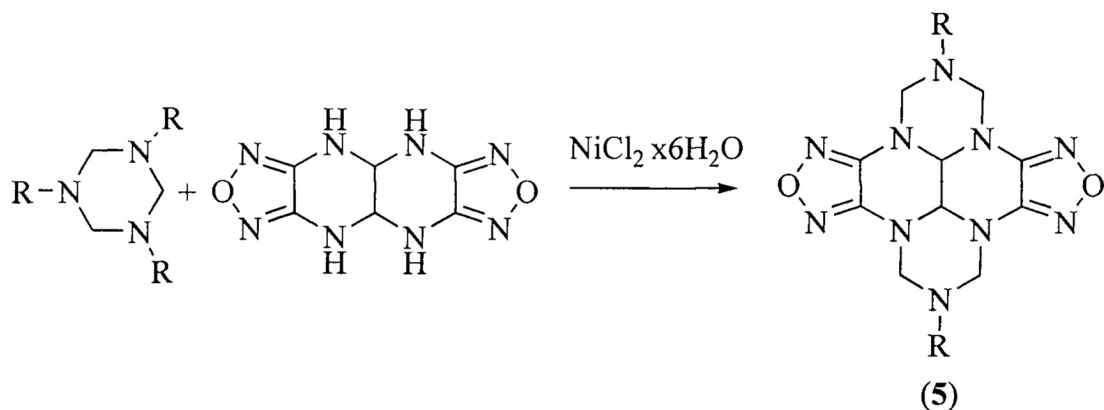
Известный способ не позволяет получать 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-
 10 диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12с,12d-гексагидро-1Н,7Н-
 5,11-диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[е,1]пирены общей формулы
 (1).

Известен способ [Strizhenko, K.V., Vasil'ev, L.S., Suponitsky, K.Y. et al. Chem Heterocycl
 Comp., 2020, 56, 1103] получения 5-(4-аминофуразан-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-
 15 пиразол-4-карбонитрила (4) реакцией этил 3-амино-3-(4-аминофуразан-3-ил)-2-
 цианопрор-2-еноата с гидразин-гидратом в среде этанола.



Известный способ не позволяет получать 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-
 25 диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12с,12d-гексагидро-1Н,7Н-
 5,11-диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[а,1]пирены общей формулы
 (1).

Известен способ [Elena B. Rakhimova, Victor Yu. Kirsanov, Ekaterina S. Mescheryakova,
 30 et al. ACS Med. Chem. Lett. 2019, 10, 378] получения 2,8-дициклоалкил-2,3,8,9,12с,12е-
 гексагидро-1Н,7Н-5,11-диоксо-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[е,1]пиренов
 (5) гетероциклизацией 1,4,5,8-тетраазадифуразано[3,4-с][3,4-н]декалина с 1,3,5-
 трициклоалкил-1,3,5-триазианами в присутствии катализатора на основе Ni (II).



40 R = цикло-С₃Н₅, цикло-С₅Н₉, цикло-С₆Н₁₁, цикло-С₇Н₁₁, цикло-С₈Н₁₅, норборнил

Известный способ не позволяет получать 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-
 45 диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12с,12d-гексагидро-1Н,7Н-
 5,11-диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[е,1]пирены общей формулы

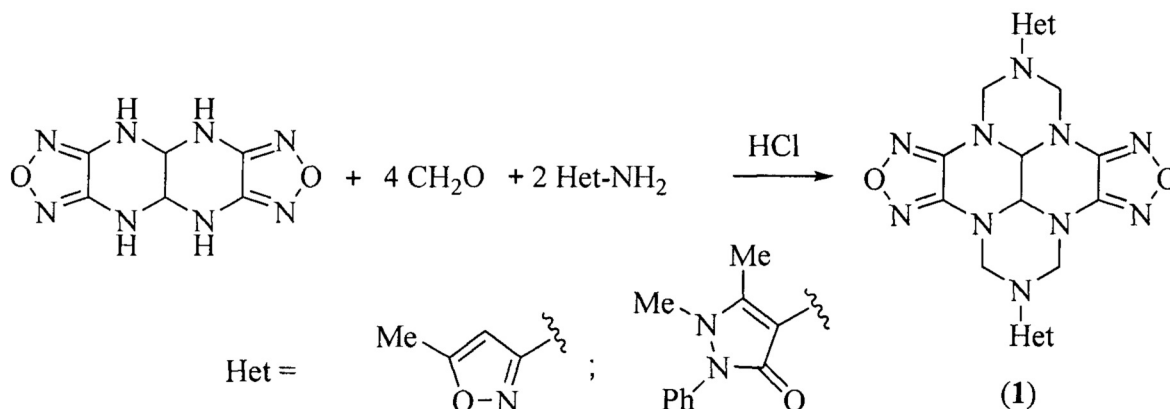
(1).

Таким образом, в литературе отсутствуют сведения о 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12с,12е-гексагидро-1Н,7Н-5,11-диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[е,1]пиренах

общей формулы (1) и их получении.

Предлагается новый способ получения 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12с,12е-гексагидро-1Н,7Н-5,11-диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[е,1]пиренов общей формулы (1).

Сущность способа заключается во взаимодействии гетариламина общей формулы Het-NH_2 (где $\text{Het} = 5\text{-метилизоксазол-3-ил или } 1,5\text{-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил}$) с 37%-ным водным раствором формальдегида и 1,4,5,8-тетраазадифуразано[3,4-с][3,4-н]декалином в присутствии катализатора конц. HCl , взятых в мольном соотношении гетариламин : формальдегид : 1,4,5,8-тетраазадифуразано[3,4-с][3,4-н]декалин : $\text{HCl} = 2:4:1:(0.03-0.07)$, предпочтительно 2:4:1:0.05. Реакционную смесь перемешивают 2.5-3.5 ч при температуре -20°C и атмосферном давлении в среде CH_3OH -ДМСО. Выход 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12с,12d-гексагидро-1Н,7Н-5,11-диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[а,1]пиренов (1) составляет 32-46%. Реакция протекает по схеме:



2,8-Бис-(5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12с,12d-гексагидро-1Н,7Н-5,11-диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[е,1]пирены общей формулы (1) образуются только лишь с участием гетариламина общей формулы Het-NH_2 (где $\text{Het} = 5\text{-метилизоксазол-3-ил или } 1,5\text{-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил}$), формальдегида и 1,4,5,8-тетраазадифуразано[3,4-с][3,4-н] декалина, взятых в мольном соотношении 2:4:1 (стехиометрические количества). При другом соотношении исходных реагентов снижается выход целевого продукта (1). Без катализатора реакция не осуществляется. Проведение указанной реакции в присутствии катализатора конц. HCl больше 7 мол. % не приводит к существенному увеличению выхода целевого продукта (1). Применение катализатора конц. HCl менее 3 мол. % снижает выход (1), что связано, возможно, со снижением каталитически активных центров в реакционной массе. Реакции проводили при температуре 20°C . При температуре выше 20°C (например, 60°C) увеличиваются энергозатраты, а при температуре ниже 20°C (например, 0°C) снижается скорость реакции. Опыты проводили в среде CH_3OH -ДМСО, т.к. в ней хорошо растворяются исходные соединения.

Существенные отличия предлагаемого способа:

В известном способе реакция идет с участием 1,4,5,8-тетраазадифуразано[3,4-с][3,4-
h] декалина и 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианов в присутствии катализатора на
основе Ni (II) с получением 2,8-дициклоалкилзамещенных диоксодекаазадициклопента
[e,l]пиренов.

В предлагаемом способе реакция идет с участием 1,4,5,8-тетраазадифуразано[3,4-с]
[3,4-h]декалина, формальдегида и гетариламинов в присутствии HCl в качестве
катализатора.

Предлагаемый способ позволяет получать индивидуальные 2,8-бис-(5-метилизоксазол-
3-ил или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12с,12d-
гексагидро-1Н,7Н-5,11-диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[e,l]пирены
общей формулы (1), синтез которых в литературе не описан.

Способ поясняется примерами:

Синтез исходного 1,4,5,8-тетраазадифуразано[3,4-с][3,4-h]декалина: смесь 0.2 г (2
ммоль) 3,4-диаминофуразана и 0.14 г (1 ммоль) 40%-ного водного раствора глиоксаля
в 10 мл воды с добавлением 0.004 г (0.1 ммоль) конц. HCl перемешивают 1 ч при 60°C.
Образовавшийся белый осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают.
Получают 1,4,5,8-тетраазадифуразано[3,4-с][3,4-h] декалин.

ПРИМЕР 1. В круглодонную колбу, установленную на магнитной мешалке, при
температуре ~20°C помещают 0.20 г 5-метилизоксазол-3-амин (2.00 ммоль) в 10 мл
MeOH, 0.4 мл (4 ммоль) 37%-ного водного раствора формальдегида, 0.23 г (1 ммоль)
1,4,5,8-тетраазадифуразано[3,4-с][3,4-h]декалина в 1 мл ДМСО и 0.002 г (0.05 ммоль)
конц. HCl. Реакционную смесь перемешивают при температуре ~20°C в течение 3 ч.
Образовавшийся белый осадок отфильтровывают, дважды промывают метанолом (2x5
мл) и получают 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил)-2,3,8,9,12с,12d-гексагидро-1Н,7Н-5,11-
диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[a,l]пирен с выходом 41%.

Примеры 2-6, подтверждающие способ, выполнены аналогично пр. 1 и приведены
в табл. 1

Таблица 1

№№ п/п	Исходный гетарил- амин	Соотношение гетариламин : формальдегид : 1,4,5,8- тетраазадифуразано[3,4- с][3,4-h]декалин : HCl, ммоль	Время реакции, час	Выход (1), %
1	5-метил- изоксазол- 3-амин	2: 4 : 1 : 0.05	3	41
2	- «-	2: 4 : 1 : 0.03	3	32
3	- «-	2: 4 : 1 : 0.07	3	45
4	- «-	2: 4 : 1 : 0.05	2.5	38
5	- «-	2: 4 : 1 : 0.05	3.5	43
6	1,5- диметил-3- оксо-2- фенил-1,2-	2: 4 : 1 : 0.05	3	46

	дигидро- 3H-пиразол- 4-амин			
--	-----------------------------------	--	--	--

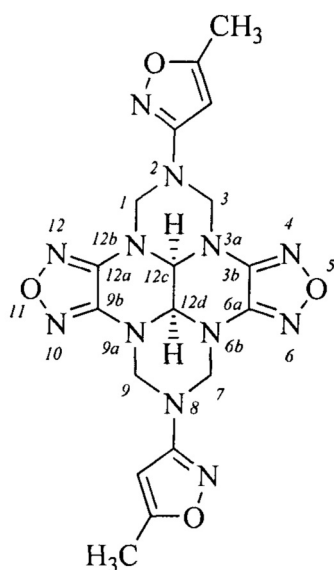
Все опыты проводили в среде CH_3OH -ДМСО при комнатной температуре ($\sim 20^\circ\text{C}$).

Спектральные характеристики 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил)-2,3,8,9,12с,12d-гексагидро-1H,7H-5,11-диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[е,1]пирена (Спектры ЯМР (^1H , ^{13}C) сняты на спектрометре Bruker Avance 500 (125.78 МГц для ядер ^{13}C и 500.17 МГц для ядер ^1H) по стандартным методикам фирмы Bruker, внутренний стандарт Me_4Si , растворитель - DMSO-d_6 . Масс спектры получены на приборе MALDI TOF/TOF AUTOFLEXIII фирмы Bruker):

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц): 2.50 уш.с (6H, CH_3 , H-6', 6''), 4.81 д (4H, CH_2 , $^2J_{ab}=12.5$ Гц, H_a-1, 3, 7, 9), 5.47 д (4H, CH_2 , $^2J_{ba}=12.5$ Гц, H_b-1, 3, 7, 9), 5.48 уш.с (2H, CH, H-12с, 12d), 6.27 уш.с (2H, CH, H-4', 4'').

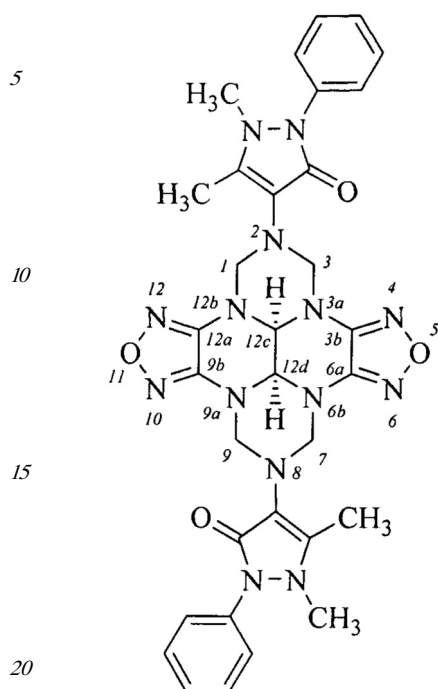
Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.6 (C-6', C-6''), 62.9 (C-1, C-3, C-7, C-9), 66.8 (C-12 с, C-12d), 94.6 (C-4', C-4''), 147.8 (C-3b, C-6a, C-9b, C-12a), 164.7 (C-3', C-3''), 169.9 (C-5', C-5'').

Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), w/z ($I_{\text{отн}}$, %): 505 $[\text{M}+\text{K}]^+$ (50), 489 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100), 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (20).



(C-5', C-5''), 163.2 (C-3', C-3'').

Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 676 $[M]^+$ (10%).



Оценка цитотоксической активности заявленных соединений общей формулы (1) осуществлена методом проточной цитофлуориметрии. Показано, что соединения общей формулы (1) проявляют цитотоксический эффект в отношении ряда

25 суспензионных опухолевых клеточных линий (Jurkat, K562, U937, HL60) в диапазоне 0.39-1.92 μM и нормальных фибробластов в диапазоне 4.11-16.27 μM (табл. 2). Синтезированные соединения имеют довольно высокий индекс селективности ($SI=IC_{50}$ fibroblasts/ IC_{50} cancer cells) по отношению к опухолевым клеткам. Наибольшую

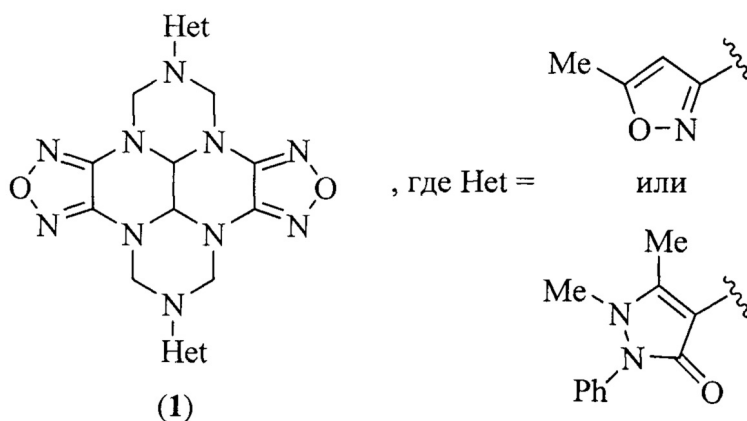
30 цитотоксическую активность (0.39 μM) проявил диоксадекаазадициклопента[e,l]пирен, содержащий 5-метил-изоксазольные заместители. Диоксадекаазадициклопента[e,l]пирен, содержащий антипириновые заместители проявил цитотоксическую активность в диапазоне 1.44-1.92 μM .

Таблица 2. Цитотоксическая активность диоксидаазадициклопента[е,л]пиренов общей формулы (1) *in vitro* в отношении опухолевых клеточных линий Jurkat, K562, U937, HL60 (μM).

Соединение	Jurkat (IC_{50} , μM)	K562 (IC_{50} , μM)	HL60 (IC_{50} , μM)	U937 (IC_{50} , μM)	Фибро- бласты (IC_{50} , μM)
2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил)-2,3,8,9,12с,12d-гексагидро-1H,7H-5,11-диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[е,л]пирен	0.49±0.05	0.42±0.04	0.39±0.04	0.46±0.04	4.11±0.43
2,8-бис-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12с,12d-гексагидро-1H,7H-5,11-диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[е,л]пирен	1.84±0.18	1.92±0.21	1.44±0.15	1.76±0.16	16.27±1.42

(57) Формула изобретения

1. 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12с,12d-гексагидро-1H,7H-5,11-диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[а,л]пирены общей формулы (1):



2. Способ получения 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12с,12d-гексагидро-1H,7H-5,11-диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[а,л]пиренов общей формулы (1), отличающийся тем, что гетариламин общей формулы Het-NH₂ (где Het - указанные выше) подвергают взаимодействию с 37%-ным водным раствором формальдегида и 1,4,5,8-тетраазадифурано[3,4-с][3,4-н]декалином в среде CH₃ОН-ДМСО в присутствии катализатора конц. HCl при мольном соотношении гетариламин:формальдегид:1,4,5,8-тетраазадифурано[3,4-с][3,4-н]декалин:HCl=2:4:1:(0.03-0.07) при комнатной (~20°C)

температуре и атмосферном давлении в течение 2.5-3.5 ч.

3. Применение 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12с,12d-гексагидро-1Н,7Н-5,11-диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[е,1]пиренов общей формулы (1) в качестве средств с цитотоксической активностью.

10

15

20

25

30

35

40

45