

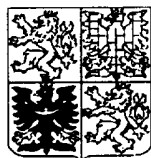
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

283 038

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1378-93**

(22) Přihlášeno: **07. 01. 92**

(30) Právo přednosti:

11. 01. 91 GB 91/9100628

11. 01. 91 GB 91/9100637

24. 07. 91 GB 91/9115956

24. 07. 91 GB 91/9115981

(40) Zveřejněno: **16. 02. 94**

(Věstník č. 2/94)

(47) Uděleno: **22. 10. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **17. 12. 97**

(Věstník č. 12/97)

(86) PCT číslo: **PCT/EP92/00020**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 92/12132**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 219/06

C 07 D 401/12

A 61 K 31/435

A 61 K 31/47

(73) Majitel patentu:

Laboratoires Glaxo SA, Paris, FR;

(72) Původce vynálezu:

Dumaitre Bernard André, Les Ulis, FR;

Dodic Nerina, Les Ulis, FR;

(74) Zástupce:

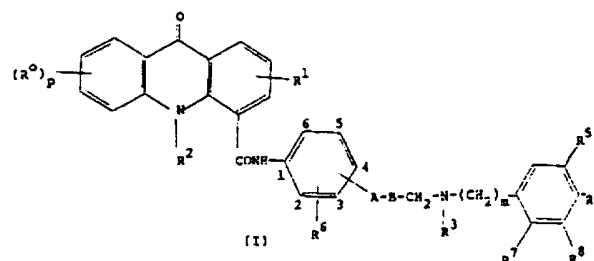
Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1, 11000;

(54) Název vynálezu:

**Akridinové deriváty, způsob výroby
a farmaceutické prostředky s jejich
obsahem**

(57) Anotace:

Akridinové deriváty obecného vzorce I, v němž A znamená atom kyslíku nebo síry, chemickou vazbu nebo skupinu $(CH_2)_1NR^9$, kde 1 znamená 0 nebo 1 a R^9 je atom vodíku nebo methyl, B znamená alkylenový řetězec o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxylovou skupinou za předpokladu, že hydroxylová skupina a skupina A nejsou vázány na tentýž atom uhlíku v případě, že A znamená kyslík nebo síru nebo skupinu $(CH_2)_1NR^9$ a v případě, že A znamená chemickou vazbu, může B znamenat také alkenylenový řetězec o 2 až 4 atomech uhlíku, R^3 je atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, m je 1 nebo 2, R^7 je atom vodíku nebo tvoří spolu s R^3 skupinu $-(CH_2)_n-$, kde n je 1 nebo 2. Nové akridinové deriváty mohou sensitizovat nádorové buňky, odolné proti celé řadě účinných látek k protinádorovým látkám a je možno je užít k výrobě farmaceutických prostředků, vhodných zvláště ke zlepšení nebo zvýšení účinnosti protinádorových látek.



Akridinové deriváty, způsob výroby a farmaceutické prostředky s jejich obsahemOblast vynálezu

5

Vynález se týká nových akridinových derivátů, způsobu výroby těchto látek a farmaceutických prostředků s obsahem těchto látek, které jsou určeny pro léčení zhoubných nádorů, a to i takových, jejichž buňky jsou již odolné proti celé řadě chemických látek.

10

Dosavadní stav techniky

U celé řady nemocných je účinnost chemoterapie zhoubných nádorů od počátku nízká nebo se snižuje po počátečním úspěchu vzhledem k tomu, že vzniká odolnost rakovinných buněk proti použitým chemickým látkám a většinou také současně proti celé řadě dalších chemických látek. Vznik této odolnosti je pochopný, při němž se zhoubné buňky stávají odolnými ke strukturně velmi odlišným chemickým látkám po léčení rakoviny jedinou chemickou látkou. Tato získaná odolnost může být podstatnou zábranou při léčení zhoubného nádoru. Buňky některých nádorů jsou již od začátku takto odolné a takové nádory proto zatím není možno léčit chemickými látkami.

20

Nyní bylo prokázáno, že uvedený typ odolnosti je možno zvrátit určitými látkami, které blokují přenos vápníku, jako jsou nicardipin a verapamil a také některými antiarrhythmickými látkami, jako amiodaronem a chinidinem a některými přírodními produkty, například cepharanthinem. Avšak tyto látky jsou schopny překonat odolnost buněk proti chemickým látkám jen ve velmi vysokých dávkách, které jsou vyšší než dávky toxické, což podstatně omezuje možnost jejich klinického použití při léčení nádorových onemocnění.

25

Podstata vynálezu

30

Nyní byla nalezena nová skupina sloučenin, schopných sensitisovat odolné buňky zhoubných nádorů na chemoterapeutické látky v dávkách, které ještě nejsou toxické.

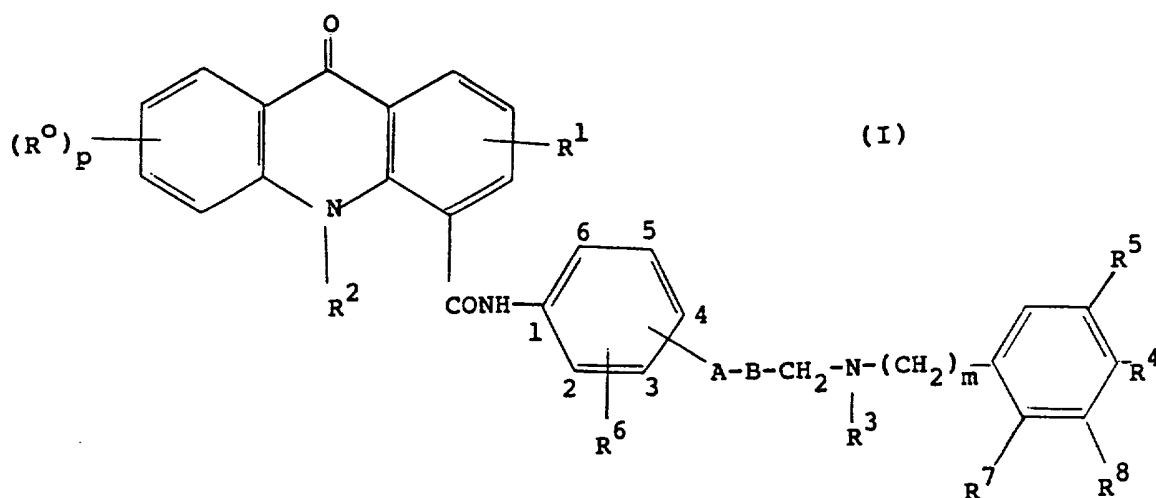
35

Podstatu vynálezu tvoří nové akridinové deriváty obecného vzorce I

40

45

50

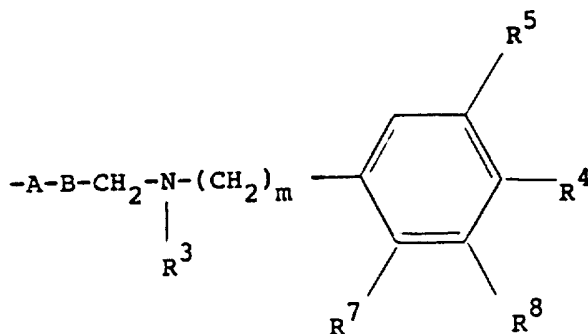


kde

- 5 R^0 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl, alkoxyyl nebo alkylthioskupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, aminoskupinu nebo nitroskupinu,
- p znamená 1 nebo v případě, že R^0 znamená alkoxyyskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku také 2 nebo 3,
- 10 R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl, alkoxyyl nebo alkylthioskupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku,
- R^2 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
- 15 A znamená atom kyslíku nebo síry, přímou vazbu nebo skupinu vzorce $(CH_2)_1NR^9$, kde 1 znamená celé číslo 0 nebo 1 a R^9 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,
- B znamená alkylenový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxylovou skupinou za předpokladu, že hydroxylová skupina a skupina A nemohou být vázány na
- 20 tentýž atom uhlíku v případě, že A znamená atom kyslíku nebo síry nebo skupinu vzorce $(CH_2)_1NR^9$, a v případě, že A znamená přímou vazbu, může B znamenat také alkylenový zbytek o 2 až 4 atomech uhlíku,
- R^3 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
- 25 m znamená celé číslo 1 nebo 2,
- R^4 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl, alkoxyyl nebo alkylthioskupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku,
- 30 R^5 znamená atom vodíku nebo alkoxyyskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,
- R^6 znamená atom vodíku, alkyl nebo alkoxyyskupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku,
- 35 R^7 znamená atom vodíku nebo tvoří R^3 a R^7 společně skupinu $-(CH_2)_n-$, v níž n znamená celé číslo 1 nebo 2,
- R^8 znamená atom vodíku nebo alkoxyyskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku a skupina

40

45



50

je vázáno na benzenový kruh v poloze 3 nebo 4 vzhledem ke karboxamidovému substituentu za předpokladu, že v případě, že je tato skupina na benzenový kruh vázána v poloze 3, musí být symbol R^6 a benzenový kruh vázán v poloze 6,

5 jakož i soli a solváty těchto sloučenin včetně solí a solvátů, přijatelných z fyziologického hlediska.

Alkylová skupina ve svrchu uvedeném významu, a to samostatná, nebo tvořící část alkoxy skupiny nebo alkylthioskupiny může mít přímý nebo rozvětvený řetězec a může například 10 jít o methyl, ethyl nebo prop-2-yl.

Atomem halogenu může být atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

V případě, že skupina R^0 má význam, odlišný od atomu vodíku, může být vázána v poloze 5, 6, 7 15 nebo 8 akridonové molekuly a v případě, že skupina R^1 má význam, odlišný od atomu vodíku, může být vázána v poloze 1, 2 nebo 3 akridonové molekuly.

Příkladem řetězce obecného vzorce $-A-B-CH_2-$ mohou být řetězce $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, 20 $-(CH_2)_5-$, $-CH_2NMe(CH_2)_2-$, $-CH=CHCH_2-$, $-CH_2CH=CHCH_2-$, $-CH(OH)CH_2-$, $-O(CH_2)_2-$, $-O(CH_2)_3-$, $-PCH_2CH(OH)CH_2-$, $-NH(CH_2)_2-$, $-S(CH_2)_2-$ a $-S(CH_2)_3-$.

Vhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce I jsou ty látky, v nichž R^0 znamená atom vodíku nebo fluoru nebo alkoxy skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, například methoxy skupinu, alkyl o 1 25 až 4 atomech uhlíku, například methyl nebo alkylthioskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, například methylthioskupinu a R^1 znamená atom vodíku. V případě, že R^0 má význam, odlišný od atomu vodíku, je tento symbol s výhodou vázán v poloze 5 akridonové molekuly.

Další výhodnou skupinu sloučenin obecného vzorce I tvoří látky, v nichž R^2 znamená atom 30 vodíku.

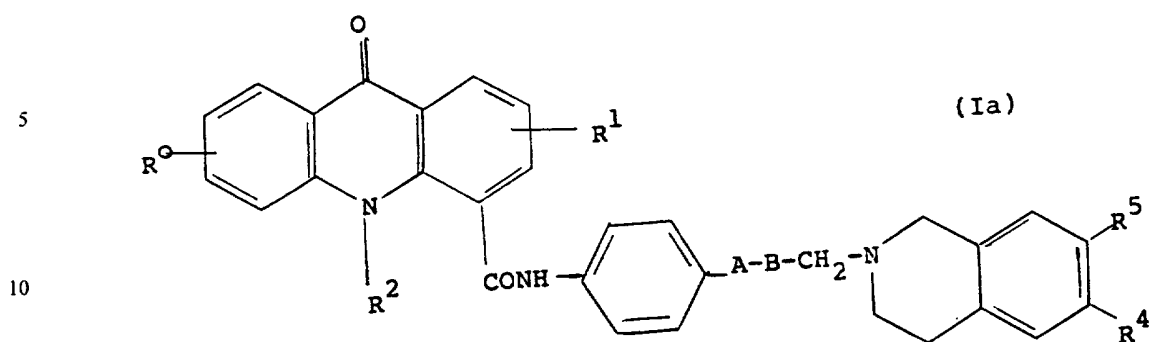
V případě, že R^3 znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku, jde s výhodou o alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, například methyl.

Další výhodnou skupinu sloučenin obecného vzorce I tvoří ty látky, v nichž R^4 znamená atom 35 vodíku nebo alkoxy skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, například methoxy skupinu, R^5 znamená atom vodíku nebo alkoxy skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, například methoxy skupinu a R^8 znamená atom vodíku nebo alkoxy skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, například methoxy skupinu za předpokladu, že alespoň jeden ze symbolů R^4 , R^5 a R^8 znamená alkoxy skupinu o 1 až 40 4 atomech uhlíku, například methoxy skupinu. Zvláště výhodnou skupinu sloučenin obecného vzorce I tvoří ty látky, v nichž R^4 a R^5 znamenají alkoxy skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, například methoxy skupinu a R^8 znamená atom vodíku.

Další výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny, v nichž R^6 znamená 45 atom vodíku nebo methyl, ethyl, methoxy skupinu nebo ethoxy skupinu.

Výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce I jsou také ty látky, v nichž $m = 1$ a R^3 a R^7 50 společně tvoří skupinu $-(CH_2)_2-$, jakož i soli a solváty těchto sloučenin, přijatelné z fyziologického hlediska.

Zvláštní skupinu sloučenin obecného vzorce I tvoří sloučeniny obecného vzorce Ia



15

kde

R° znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl, alkoxykupinu nebo alkylthioskupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku nebo nitroskupinu,

20

R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu nebo alkyl, alkoxykupinu nebo alkylthioskupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku,

25

R^2 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

A znamená atom kyslíku nebo síry nebo přímou vazbu,

B znamená nesubstituovaný alkylenový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku,

30

R^4 a R^5 znamenají nezávisle alkoxykupiny o 1 až 4 atomech uhlíku,

jakož i soli a solváty těchto sloučenin, přijatelné z fyziologického hlediska.

35

Zvláště výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce I jsou ty látky obecného vzorce Ia, v němž R° znamená atom vodíku, atom fluoru, alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, například methoxykupinu nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, například methyl, R^1 a R^2 znamenají atomy vodíku a R^4 a R^5 znamenají alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, například methoxykupinu. Zvláště výhodné jsou ty látky, v nichž symbol R° je vázán v poloze 5 akridonové molekuly.

40

Je samozřejmé, že vynález zahrnuje všechny kombinace jednotlivých svrchu uvedených, zvláště výhodných skupin ve významu jednotlivých symbolů.

45

Zvláště výhodnou sloučeninou podle vynálezu je 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-N-(4-(2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinolinyl)ethyl)fenyl)-4-akridinkarboxamid a jeho soli a solváty, přijatelné z fyziologického hlediska.

Dalšími výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou následující látky:

50

9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-N-(4-(2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinolinyl)propyl)thio)fenyl)-4-akridinkarboxamid,

5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-N-(4-(2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinolinyl)propyl)thio)fenyl)-4-akridinkarboxamid,

9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-N-/4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)-propoxy/fenyl/-4-akridinkarboxamid,

5 9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-N-/4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)-propyl/thio/fenyl/-4-akridinkarboxamid,

9,10-dihydro-5-methoxy-N-/2-methoxy-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)-propyl/fenyl/-9-oxo-4-akridinkarboxamid, a

10 9,10-dihydro-N-/2-methoxy-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)-propyl/fenyl/-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

jakož i soli a solváty těchto sloučenin, přijatelné z fyziologického hlediska.

15 Další výhodnou skupinou sloučenin podle vynálezu tvoří následující látky:

N-/4-/4-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

20 N-/4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

N-/4-/4-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/butyl/fenyl/-5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid a

25

N-/4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

jakož i soli a solváty těchto sloučenin, přijatelné z fyziologického hlediska.

30

Ještě další výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří následující látky:

N-/4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/fenyl/-5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

35

N-/4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/fenyl/-5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid a

N-/4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/thio/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

40

jakož i soli a solváty těchto sloučenin, přijatelné z fyziologického hlediska.

45 Další výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří následující látky:

N-/4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/thio/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

50

N-/4-/4-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

N-/4-/3-/2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/methylamino/propyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

N-/4-/2-//2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/methylamino/ethoxy/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

5 N-/4-/3-//3-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

N-/4-/3-//3-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propoxy/fenyl/-5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

10 N-/4-/2-//2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

N-/4-/5-//3-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/pentyl/fenyl/-5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

15 N-/4-/3-//3-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

20 N-/4-/2-//3-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethylamino/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

N-/4-//3-//3-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/thio/fenyl/-9,10-dihydro-5-fluor-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

25 N-/4-/2-//3-(3,4-dimethoxyfenyl)-methyl-/methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-methylthio-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

N-/4-/2-//3-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxamid a

30 N-/4-/3-//3-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxamid

jakož i soli a solváty těchto sloučenin, přijatelné z fyziologického hlediska.

35 Ještě další výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří následující látky:

N-/4-/2-//2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

40 N-/4-/4-//2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/methylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

45 N-/4-/2-//2-(4-methoxyfenyl)ethyl/methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

N-/4-/2-//2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/methylamino/ethoxy/fenyl/-9,10-dihydro-2-(methylthio)-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

50 N-/4-/3-//2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/methylamino/propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

N-/4-/2-//2-(4-methoxyfenyl)ethyl/methylamino/ethoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

N-/4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

5 N-/4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid, a

N-/4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/thio/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

10 jakož i soli a solváty těchto sloučenin, přijatelné z fyziologického hlediska.

Vhodné, z fyziologického hlediska přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I zahrnují adiční soli s kyselinami vytvořené s organickými nebo anorganickými kyselinami, jako jsou například hydrochloridy, hydrobromidy, sírany, alkyl- nebo arylsulfonáty, například methansulfonáty nebo p-toluensulfonáty, dále fosfáty, acetáty, citráty, sukcináty, laktáty, tartráty, fumaráty a maleáty. Z vhodných solvátů je možno uvést například hydráty.

20 Další soli, které nejsou přijatelné z fyziologického hlediska, je možno použít k výrobě sloučenin obecného vzorce I, takže i tyto soli tvoří součást vynálezu.

Schopnost sloučenin obecného vzorce I vyvolat sensitisaci buněk, odolných proti řadě chemických látek byla prokázána in vitro na buněčné linii vaječníku čínské křečka, která je odolná proti velkému množství chemických látek a byla popsána v Bech-Hansen a další, J. Cell. Physiol., 1976, 88, 23-32 a také na buněčné linii lidského karcinomu mléčné žlázy, která je rovněž odolná proti celé řadě chemických látek a byla popsána v publikaci Batist a další, J. Biol. Chem. 1986, 261, 1544 - 1549, zkoušky byly prováděny způsobem podle publikace Carmichael a další, Cancer Research, 1987, 47, 936.

30 Uvedená schopnost sloučenin obecného vzorce I byla prokázána také in vivo na nádorových buňkách linie P388R, která byla popsána v publikaci Johnson a další, Cancer Treat. Rep., 1978, 62, 1535 - 1547. Byl použit postup podle publikace Boesch a další, Cancer Research, 1991, 51, 4226 - 4233.

35 Sloučeniny podle vynálezu však byly podávány v jediné dávce perorálně, nitrožilně nebo intraperitoneálně.

40 Bylo prokázáno, že sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich soli nebo solváty, přijatelné z fyziologického hlediska jsou schopné vyvolat u savců, trpících zhoubným nádorem, včetně člověka, následující účinky:

a) zlepšují účinnost protinádorových látek, nebo

b) zvyšují nebo obnovují citlivost nádorových buněk k protinádorové chemické látce, nebo

45 c) odstraní nebo sníží odolnost nádorové buňky k protinádorové látce v případě, že byla získána, vyvolána nebo je přirozenou vlastností nádorových buněk.

50 Sloučeniny podle vynálezu včetně jejich solí nebo solvátů, přijatelných z fyziologického hlediska je tedy možno použít k výrobě farmaceutických prostředků, které

a) zlepšují účinnost protinádorových látek, nebo

b) zvyšují nebo obnovují citlivost nádorových buněk k protinádorové chemické látce, nebo

c) odstraní nebo sníží odolnost nádorové buňky k protinádorové látce v případě, že byla získána, vyvolána nebo je přirozenou vlastností nádorových buněk.

5 Sloučeniny podle vynálezu je možno ve formě farmaceutického prostředku podávat také spolu s protinádorovými látkami. Podstatu vynálezu proto tvoří také použití sloučenin podle vynálezu včetně jejich solí nebo solvátů, přijatelných z fyziologického hlediska pro výrobu kombinovaných farmaceutických prostředků, sloužících pro současné, oddělené nebo postupné podání při léčení zhoubných nádorů savců včetně člověka, přičemž tyto farmaceutické prostředky

10

a) zlepšují účinnost protinádorových látek, nebo

b) zvyšují nebo obnovují citlivost nádorových buněk k protinádorové chemické látce, nebo

15

c) odstraní nebo sníží odolnost nádorové buňky k protinádorové látce v případě, že byla získána, vyvolána nebo je přirozenou vlastností nádorových buněk.

Podstatu vynálezu tvoří také farmaceutické prostředky, které obsahují sloučeninu obecného vzorce I nebo její sůl nebo solvát, přijatelný z farmaceutického hlediska a protinádorovou látku, určenou pro současné, oddělené nebo postupné použití při léčení zhoubných nádorů savců včetně člověka, přičemž tyto farmaceutické prostředky

20

a) zlepšují účinnost protinádorových látek, nebo

25

b) zvyšují nebo obnovují citlivost nádorových buněk k protinádorové chemické látce, nebo

c) odstraní nebo sníží odolnost nádorové buňky k protinádorové látce v případě, že byla získána, vyvolána nebo je přirozenou vlastností nádorových buněk.

30

Příkladem vhodných protinádorových látek pro použití spolu se sloučeninami podle vynálezu mohou být alkaloidy z rostlin rodu *Vinca*, například vincristin, vinblastin a vinorelbin, dále anthracyklinová antibiotika, například daunorubicin, doxorubicin a aclarubicin, dále taxol a jeho deriváty, například taxotere, podophyllotoxiny, jako etoposid a VP16, mitoxantron, actinomycin, kolchicin, gramicidin D, amsacrin a jakákoliv látka se zkříženou resistencí s uvedenými látkami, která je charakteristickou známkou tak zvaného MDR-fenotypu.

35

Je zřejmé, že v případě, že se obě účinné látky nepodávají současně, neměl by být odstup mezi podáním první a druhé účinné látky takový, aby došlo ke ztrátě příznivého účinku jejich kombinace.

40

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli a solváty, přijatelné z fyziologického hlediska je tedy možno použít v přítomnosti protinádorové látky u savců, zejména u člověka k léčení zhoubných nádorů, přičemž uvedená kombinace

45

a) zlepšuje účinnost protinádorových látek, nebo

b) zvyšuje nebo obnovuje citlivost nádorových buněk k protinádorové chemické látce, nebo

50

c) odstraňuje nebo snižuje odolnost nádorové buňky k protinádorové látce v případě, že byla získána, vyvolána nebo je přirozenou vlastností nádorových buněk.

Některé nádory jsou často přirozeně odolné proti celé řadě chemických látek. Jde zejména o zhoubné nádory tlustého střeva, ledvin, jater a nadledvinkové kůry.

Jiné typy nádorů jsou často na počátku léčení citlivé, avšak mohou se stát odolnými proti celé řadě účinných látek. Jde zejména o leukemie, lymfomy, myelomy, nádory, typické pro dětský věk, jako neuroblastony a dále o sarkomy a zhoubné nádory mléčné žlázy, vaječníků a plic.

- 5 Sloučeniny podle vynálezu jsou tedy zvláště vhodné pro použití při léčení savců, včetně člověka, zejména v případě zhoubných nádorů, již léčených chemickými látkami.

Při použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli nebo solváty, přijatelné z fyziologického hlediska, spolu s protinádorovou chemickou látkou může být výhodné použít obě účinné látky ve formě oddělených farmaceutických prostředků, i když je možno tyto látky zpracovat společně na farmaceutický prostředek, jak bude dále podrobněji uvedeno. V případě zpracování na jediný farmaceutický prostředek musí být obě účinné látky stále a vzájemně kompatibilní.

15 Dávky protinádorové látky a intervaly jejího podání budou obvykle odpovídat dávám a intervalům, které by byly užity při podávání samotné protinádorové látky bez sloučeniny podle vynálezu.

Vhodné lékové formy a příslušné dávkování sloučenin obecného vzorce I a jejich solí a solvátů, přijatelných z fyziologického hlediska, bude dále podrobněji uveden.

20 Účinná látka podle vynálezu nebo její sůl nebo solvát, přijatelné z fyziologického hlediska se obvykle zpracovávají na farmaceutický prostředek spolu s jedním nebo větším počtem farmaceutických nosičů nebo pomocných látek.

25 Takto získaný farmaceutický prostředek, obsahující účinnou látku obecného vzorce I nebo její sůl nebo solvát, přijatelné z farmaceutického hlediska je tedy možno použít při léčení savce, trpícího zhoubným nádorem, přičemž tyto prostředky

- a) zlepšují účinnost protinádorových látek, nebo
 30 b) zvyšují nebo obnovují citlivost nádorových buněk k protinádorové chemické látce, nebo
 c) odstraní nebo sníží odolnost nádorové buňky k protinádorové látce v případě, že byla získána, vyvolána nebo je přirozenou vlastností nádorových buněk.

35 Sloučeniny podle vynálezu je možno zpracovat na farmaceutické prostředky pro perorální podání, vstřebávání ústní sliznicí nebo parenterální nebo rektální podání, nejvhodnější je perorální a parenterální podání.

40 V případě perorálního podání mohou mít farmaceutické prostředky například formu tablet nebo kapslí, připravených běžným způsobem při použití obvyklých farmaceutických pomocných látek, jako jsou pojiva, například předem gelatinizovaný kukuřičný škrob, polyvinylpyrrolidon nebo hydroxypropylmethylcelulosa, dále plniva, například laktosa, mikrokrytalická celuloza nebo hydrogenfosforečnan vápenatý, kluzné látky, jako stearan hořečnatý, mastek nebo oxid
 45 křemičitý, látky napomáhající rozpadu, například laurylsíran sodný nebo sodná sůl glykolátu škrobu. Tablety je možno pvlékat známým způsobem. Kapalnými prostředky pro perorální podání mohou být roztoky, sirupy nebo suspenze, nebo může jít o suchý materiál, určený před použitím k rekonstrukci s vodou nebo jiným vhodným nosným prostředím. Tyto kapalné prostředky je možno připravit běžným způsobem při použití běžných farmaceutických přísad,
 50 jako jsou činidla pro usnadnění vzniku suspenze, jako sorbitolový sirup, deriváty celulosy nebo hydrogenované požitelné tuky, emulgační činidla, jako lecithin nebo akaciová pryž, nevodná nosná prostředí, jako mandlový olej, estery mastných kyselin, ethylalkohol nebo frakcionované rostlinné oleje a také konzervační látky, jako methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzoát nebo kyselina sorbová. Tyto prostředky mohou také obsahovat pufry, barviva, látky pro úpravu chuti

a sladidla podle potřeby.

Prostředky pro perorální podání je možno upravit také tak, aby bylo možno dosáhnout zpomaleného uvolnění sloučeniny podle vynálezu.

5

V případě vstřebávání ústní sliznicí se sloučeniny podle vynálezu obvykle zpracují na tablety různého tvaru.

Pro parenterální podání je možno sloučeniny podle vynálezu zpracovat na injekční roztoky, které je možno podávat kontinuální infuzí nebo ve formě injekce většího objemu roztoku při jednom podání. Pro injekční podání mohou být tyto roztoky dodávány například v ampulích s obsahem jednotlivé dávky nebo v lékovkách, obsahujících větší počet dávek spolu s konzervačním prostředkem. Může jít také o suspenze, roztoky nebo emulze v olejovém, vodném nebo alkoholovém nosném prostředí a je možno přidávat například činidla pro vznik suspenze, stabilizátory a/nebo dispergační činidla. Účinnou látku je možno dodávat také v práškové formě pro rekonstituci ve vhodném nosném prostředí těsně před použitím, například ve sterilní apyrogenní vodě.

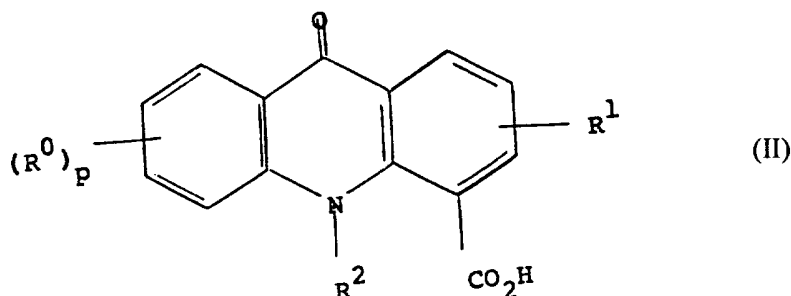
Sloučeniny podle vynálezu je možno zpracovat také na prostředky pro rektální podání, jako jsou čípky nebo retenční klystýry, čípky mohou například obsahovat vhodnou základní hmotu, jako kakaové máslo nebo jiné glyceridy.

Předpokládaná denní dávka sloučenin podle vynálezu pro člověka s hmotností přibližně 70 kg je 10 až 1000 mg, s výhodou 25 až 500 mg. Je zřejmé, že tuto dávku může být zapotřebí upravit v závislosti na obvyklých faktorech, jako jsou věk a stav nemocného a způsob podání. Například v případě infuse může být vhodná denní dávka u člověka přibližně 1 mg/kg. Denní dávku je možno podat najednou nebo rozděleně ve formě dvou nebo většího počtu dílčích dávek v příslušných intervalech.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli a solváty, přijatelné z fyziologického hlediska je možno připravit řadou obecných postupů, které budou dále uvedeny. V následujícím popisu těchto postupů mají symboly R^0 až R^8 , m, p, A a B význam, uvedený v obecném vzorci I, není-li výslovně uvedeno jinak.

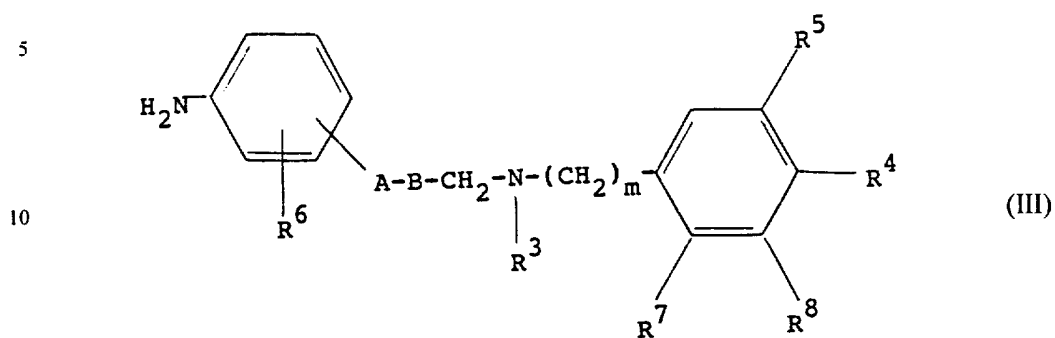
Podle prvního obecného postupu A je možno připravit sloučeninu obecného vzorce I tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce II

40



50

se sloučeninou obecného vzorce III

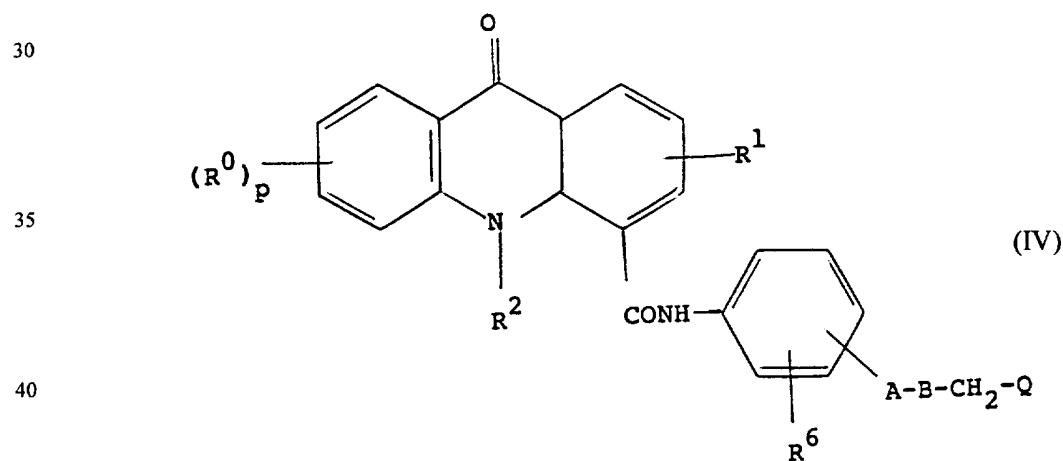


20

25

Reakci je možno uskutečnit při použití činidel, běžně užívaných při syntéze peptidů, jako je dicyklohexylkarbodiimid (popřípadě v přítomnosti 1-hydroxybenzotriazolu), difenylfosforiazid nebo N,N'-karbonyldiimidazol. Reakci je možno uskutečnit v inertním rozpouštědle, například v etheru, jako tetrahydrofuranu, v halogenovaném uhlovodíku, například dichlormethanu, v amidu, jako dimethylformamidu nebo v ketonu jako acetonu při teplotě -10 až +100 °C, s výhodou při teplotě místnosti.

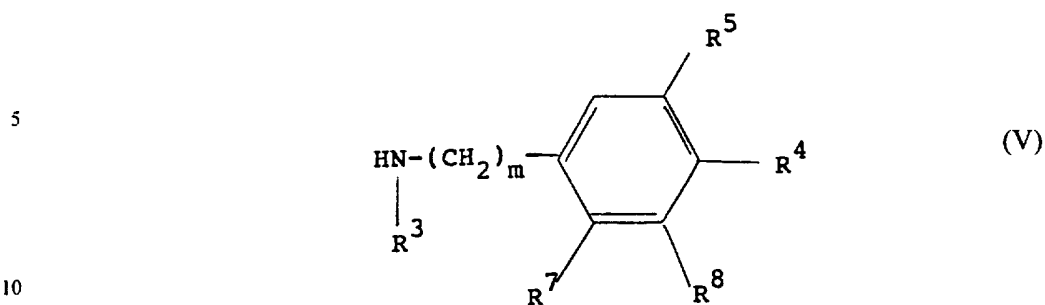
Podle dalšího obecného postupu B je možno připravit sloučeninu obecného vzorce I tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce IV



kde

Q znamená atom halogenu, například atom bromu, se sloučeninou obecného vzorce V

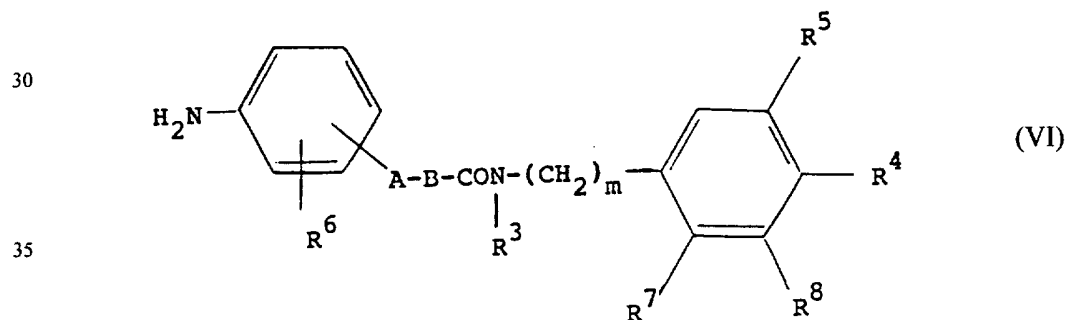
50



15 nebo se solí této sloučeniny.

20 Reakci je možno provádět v přítomnosti sloučeniny, která váže kyselinu, jako uhličitanu alkalického kovu, například uhličitanu draselného, popřípadě v přítomnosti rozpouštědla při vyšší teplotě, například 50 až 120 °C. Vhodným rozpouštědlem je například keton, jako aceton, methylethylketon nebo methylisopropylketon nebo alkoholy, jako ethanol nebo isopropanol.

25 Sloučeniny obecného vzorce III, v němž A znamená atom kyslíku nebo chemickou vazbu, je možno připravit redukcí sloučeniny obecného vzorce VI

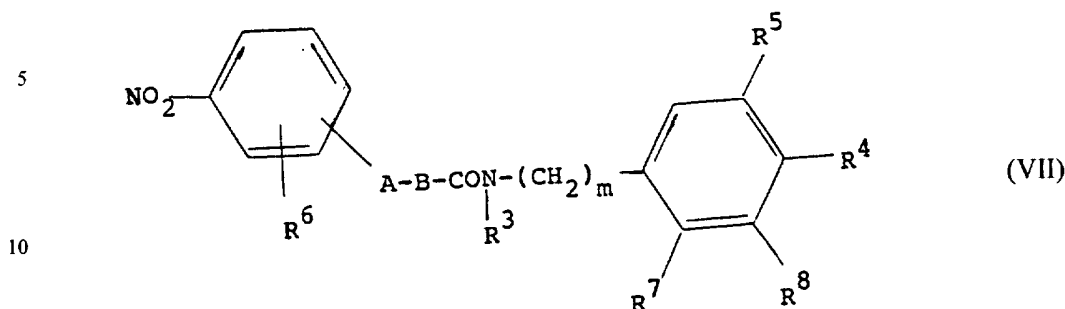


40 kde

A znamená atom kyslíku nebo chemickou vazbu,
 45 působením redukčního činidla, například lithialuminiiumhydridu v inertním rozpouštědle, například v etheru jako tetrahydrofuranu při zvýšené teplotě.

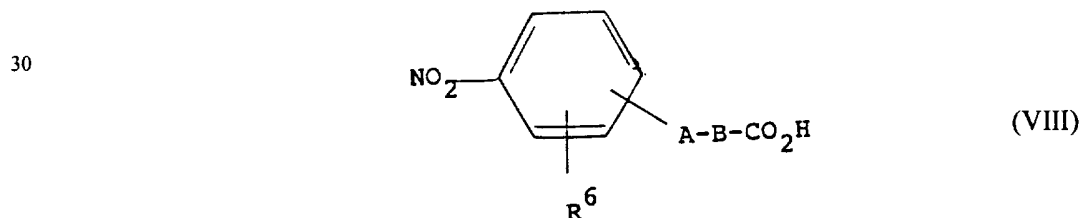
Sloučeniny obecného vzorce VI je možno připravit redukcí sloučeniny obecného vzorce VII

50



15 katalytickou hydrogenací, například při použití vodíku v přítomnosti katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu, například paladia. Katalyzátor může být na nosiči, například na aktivním uhlí. Hydrogenaci je možno provádět v rozpouštědle, například v alkoholu jako ethanolu, postup probíhá například při teplotě 20 až 100 °C s výhodou 20 až 50 °C při atmosférickém tlaku. Redukci je možno také provádět při použití železa a koncentrované kyseliny chlorovodíkové při vyšší teplotě, například při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Toto druhé provedení neporušuje dvojné vazby, popřípadě přítomné v sloučenině obecného vzorce VII.

25 Sloučeniny obecného vzorce VII je možno získat tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce VIII



40 nebo její aktivovaný derivát se sloučeninou obecného vzorce V ve svrhu uvedeném významu nebo s její solí, popřípadě v přítomnosti báze, například organické báze, jako triethylaminu nebo N,N-diisopropylethylaminu nebo anorganické báze, například uhličitanu alkalického kovu jako uhličitanu draselného nebo hydrogenuhličitanu, jako hydrogenuhličitanu sodného.

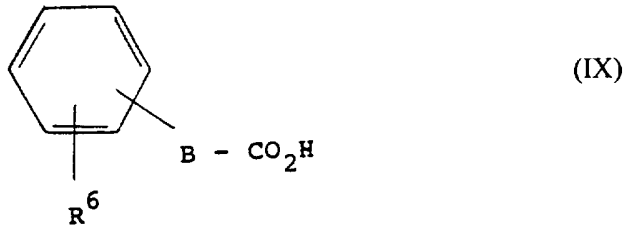
45 V případě, že se volná kyselina obecného vzorce VIII uvede do reakce s aminem obecného vzorce V, je možno použít činidla a podmínky, popsané v postupu A pro reakci sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III.

50 V případě, že se užije aktivovaný derivát sloučeniny obecného vzorce VIII, může jít například o halogenid kyseliny, jako chlorid kyseliny, který je možno připravit reakcí volné kyseliny obecného vzorce VIII s halogenačním činidlem, například s thionylchloridem. Tento aktivovaný derivát sloučeniny obecného vzorce VIII je pak možno uvést do reakce se sloučeninou obecného vzorce V v rozpouštědle, například v acetonu v přítomnosti báze, například hydrogenuhličitanu sodného.

Sloučeniny obecného vzorce VIII, v němž A znamená chemickou vazbu, je možno připravit nitrací sloučeniny obecného vzorce IX

5

10

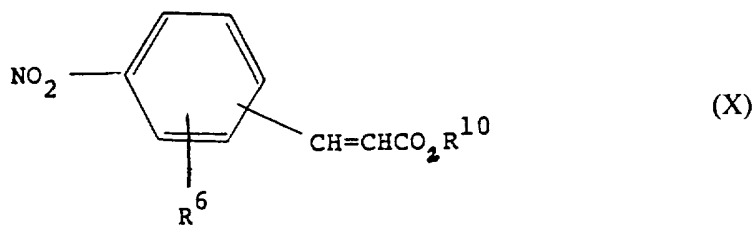


15 kyselinou dusičnou.

Sloučeniny obecného vzorce VIII, v němž A znamená chemickou vazbu a B znamená skupinu -CH=CH- je možno připravit hydrolyzou sloučenin obecného vzorce X

20

25



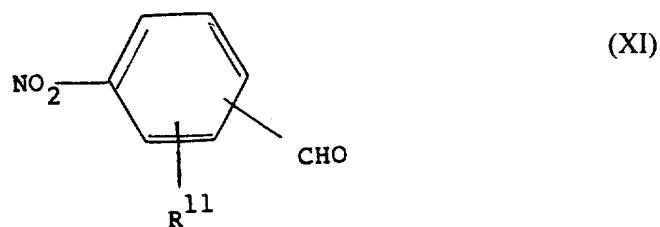
30 kde

R^{10} znamená alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku. Hydrolyzu je možno uskutečnit s použitím běžných postupů, například působením hydroxidu sodného ve vodném ethanolu.

35 Sloučeniny obecného vzorce X je možno připravit reakcí sloučenin obecného vzorce XI

40

45



kde

50

R^{11} znamená atom vodíku, alkyl nebo alkoxyly vždy o 1 až 4 atomech uhlíku nebo hydroxylovou skupinu,

se sloučeninou obecného vzorce XII



5 kde

R^{10} má svrchu uvedený význam a

Ph znamená fenylový zbytek,

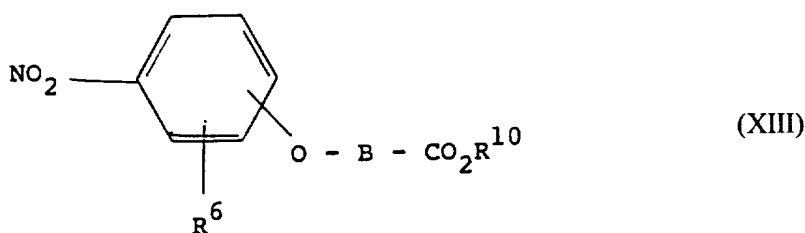
10

v inertním rozpouštědle, například v uhlovodíku, jako toluenu při zvýšené teplotě. Při přípravě sloučenin obecného vzorce X v nichž R^6 znamená alkoxy skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku ze sloučenin obecného vzorce XI, v němž R^{11} znamená hydroxylovou skupinu, je svrchu uvedená reakce následována alkylací hydroxylové skupiny, například při použití alkylhalogenidu.

15

Sloučeniny obecného vzorce VIII, v němž A znamená atom kyslíku, je možno připravit hydrolyzou sloučeniny obecného vzorce XIII

20



25

30

kde R^{10} má svrchu uvedený význam.

Hydrolyzu je možno uskutečnit při použití běžných postupů, například působením hydroxidu sodného ve vodném ethanolu.

35

Sloučeniny obecného vzorce XIII je možno připravit reakcí sloučenin obecného vzorce XIV



40

kde

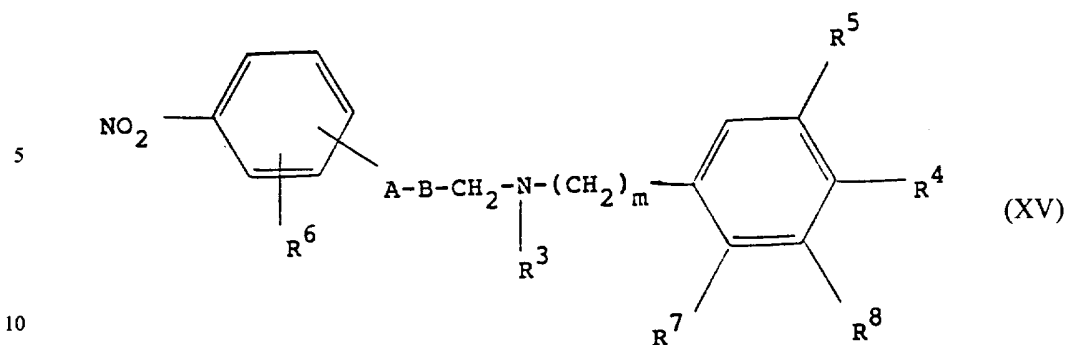
L znamená atom halogenu, například atom bromu,

45

s nitrofenolovým derivátem v přítomnosti uhličitanu alkalického kovu, například uhličitanu draselného v rozpouštědle, například v acetonu.

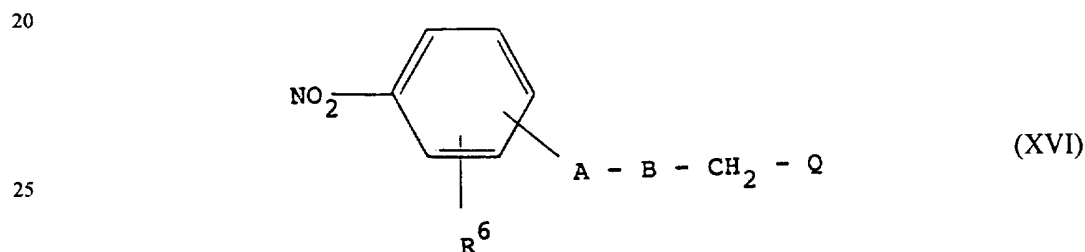
Sloučeniny obecného vzorce III, v němž A znamená atom kyslíku nebo atom síry nebo chemickou vazbu, je možno připravit také redukcí sloučeniny obecného vzorce XV

50



15 kde A znamená atom kyslíku nebo síry nebo chemickou vazbu, při použití podmínek, které byly svrchu popsány pro redukci sloučeniny obecného vzorce VII.

Sloučeniny obecného vzorce XV je možno připravit zahříváním sloučenin obecného vzorce XVI



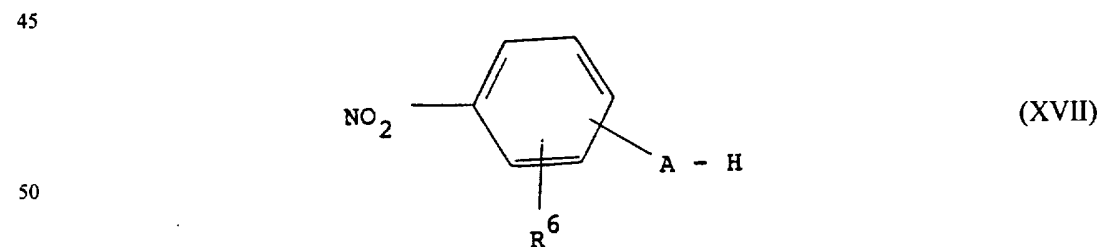
30 kde

Q znamená atom halogenu, například atom bromu a

35 A znamená atom kyslíku nebo síry nebo chemickou vazbu,

se sloučeninami obecného vzorce V ve svrchu uvedeném významu za podmínek, uvedených u postupu B.

40 Sloučeniny obecného vzorce XVI, v němž A znamená atom kyslíku nebo síry, je možno připravit reakcí sloučenin obecného vzorce XVII



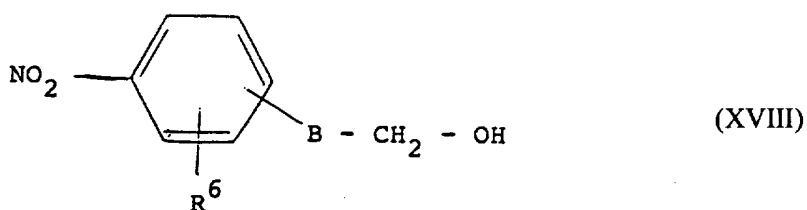
kde

A znamená atom kyslíku nebo atom síry,

5 s dihalogenalkanem obecného vzorce Q-B-CH₂-Q v přítomnosti vhodné báze, například uhličitanu alkalického kovu, jako uhličitanu draselného.

Sloučeniny obecného vzorce XVI, v němž A znamená chemickou vazbu, je možno připravit reakcí sloučenin obecného vzorce XVIII

10

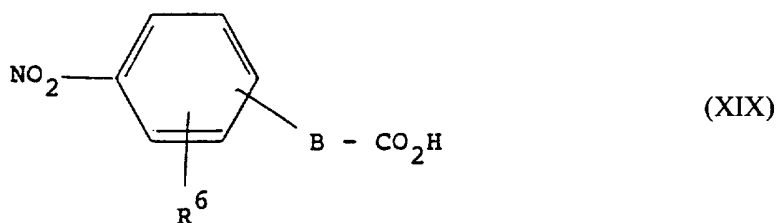


20

s halogenačním činidlem, například bromidem fosforitým.

25 Sloučeniny obecného vzorce XVIII je možno připravit redukcí sloučenin obecného vzorce XIX

30



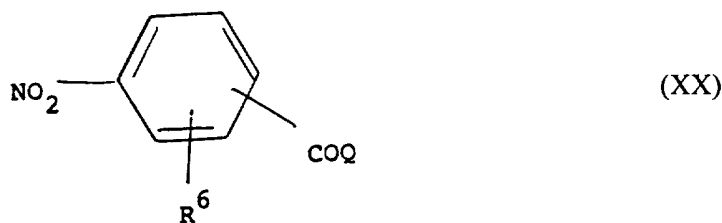
35

při použití vhodného redukčního činidla, například diboranu.

40

Sloučeniny obecného vzorce XIX je možno připravit tak, že se sloučeniny obecného vzorce XX

45



50

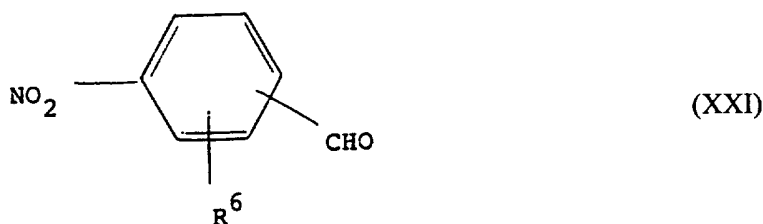
kde Q znamená atom halogenu, například atom chloru,

podrobí jednomu nebo většímu počtu po sobě následujících stupňů Arndt-Eistertovy synthesy, to znamená reakci s diazomethanem, následované například působením oxidu stříbrného a vody.

5

Je zřejmé, že sloučeniny obecného vzorce XIX, v němž B znamená nesubstituovaný alkylenový řetězec o 2 až 4 atomech uhlíku, je možno připravit také tak, že se sloučenina obecného vzorce XXI

10



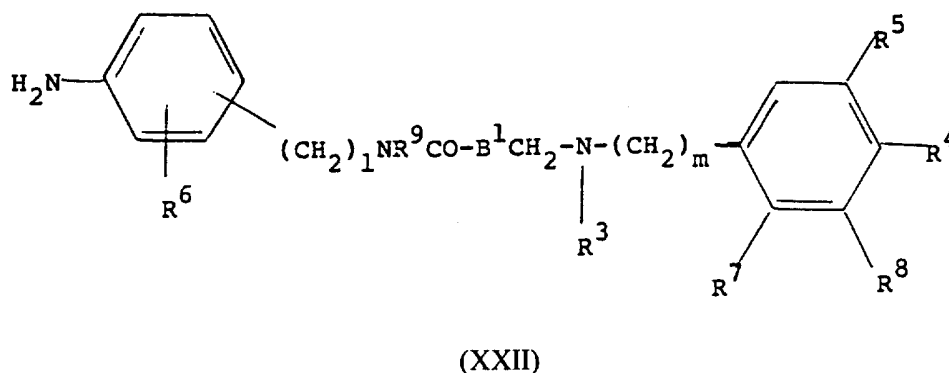
20

podrobí Wittigově reakci při použití vhodného ylidu fosforu, například sloučeniny vzorce $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, v němž Ph znamená fenylový zbytek, s následnou redukcí dvojně vazby působením vhodného redukčního činidla, například diboranu a oxidací primárního alkoholu na karboxylovou kyselinu působením vhodného oxidačního činidla, například oxidu chromového.

25

Sloučeniny obecného vzorce III, v němž A znamená skupinu obecného vzorce $(\text{CH}_2)_1\text{NR}^9$ je možno připravit redukcí sloučeniny obecného vzorce XXII

30



35

40

45

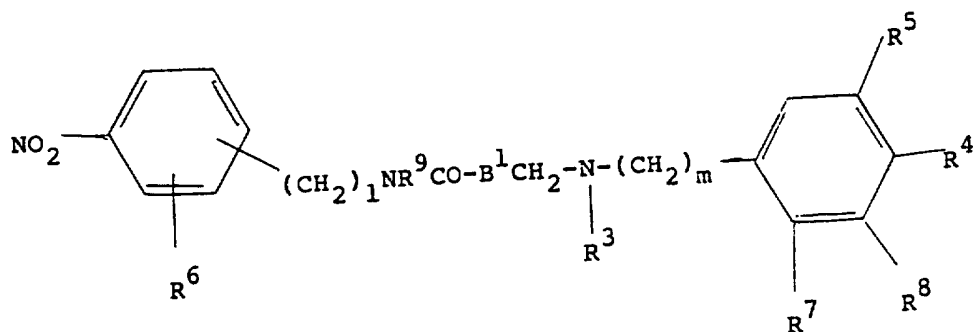
kde

B^1 znamená chemickou vazbu nebo alkylenový zbytek o 1 až 3 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxylovou skupinou,

50

působením vhodného redukčního činidla, například lithiualuminiumhydridu v inertním rozpouštědle, například v etheru, jako tetrahydrofuranu při vyšší teplotě.

Sloučeniny obecného vzorce XXII je možno připravit redukcí sloučenin obecného vzorce XXIII



(XXIII)

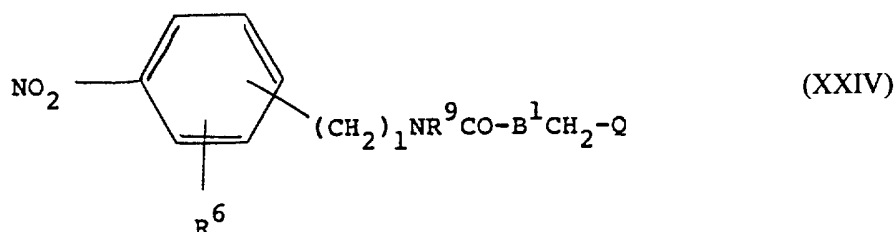
10

katalytickou hydrogenací, například tak, jak bylo svrchu popsáno při přípravě sloučenin obecného vzorce VI.

15

Sloučeniny obecného vzorce XXIII je možno připravit reakcí sloučenin obecného vzorce XXIV

20



25

30

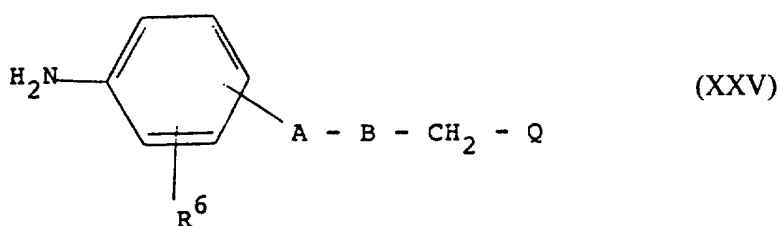
kde Q znamená atom halogenu, například atom chloru,

se sloučeninou obecného vzorce V ve svrchu uvedeném významu za podmínek, které byly svrchu popsány u postupu B.

35

Sloučeniny obecného vzorce IV je možno připravit reakcí sloučenin obecného vzorce II ve svrchu uvedeném významu se sloučeninami obecného vzorce XXV

40



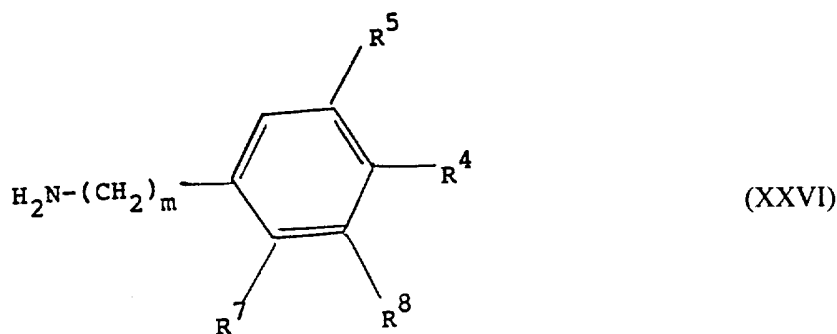
45

kde Q znamená atom halogenu, například atom bromu,

50

za podmínek, které byly svrchu popsány u postupu A pro reakci sloučenin obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce III.

Sloučeniny obecného vzorce V, v němž R³ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, je možno připravit tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce XXVI



15 s benzaldehydem a pak s alkylhalogenidem o 1 až 4 atomech uhlíku. Hydrolyzou výsledné kvarterní soli s následným působením zředěného roztoku hydroxidu sodného se pak získá sloučenina obecného vzorce V, v němž R³ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku.

20 Je zřejmé, že obecné postupy, tak jak byly svrchu uvedeny, je možno užít k získání sloučeniny obecného vzorce I, v němž B obsahuje hydroxylový substituent. Může však být výhodné redukovat meziprodukt, v němž B obsahuje oxoskupinu za vzniku žádoucího meziproduktu, v němž B obsahuje hydroxylový substituent v jakémkoliv vhodném stupni celého postupu.

Meziprodukty obecných vzorců III, IV, VI, VII, VIII, X, XIII, XV, XVI, XVIII, XIX, XXII a XXIII jsou nové sloučeniny, které rovněž tvoří součást podstaty vynálezu.

25 Sloučeniny obecného vzorce II jsou známé látky nebo je možno je připravit běžnými postupy, tak jak byly popsány například v publikaci G. W. Rewcastle a W. A. Denny, Synth. Commun., 1985, 217 - 222.

30 Sloučeniny obecných vzorců V, IX, XI, XII, XIV, XVII, XX, XXI, XXIV a XXVI jsou známé látky nebo je možno je připravit běžnými postupy.

35 Sloučeniny obecného vzorce XXV jsou známé nebo je možno je připravit běžnými postupy. Například sloučeniny obecného vzorce XXV, v němž A znamená atom kyslíku, je možno připravit reakcí 4-acetamidofenolového derivátu s dihalogenalkanem vzorce Q-BCH₂-Q s následnou hydrolyzou působením kyseliny, například zředěné kyseliny chlorovodíkové.

40 V případě, že je žádoucí izolovat sloučeninu podle vynálezu ve formě soli, například fyziologicky přijatelné soli, je toho možno dosáhnout tak, že se sloučenina obecného vzorce I ve formě volné báze uvede do reakce s příslušnou kyselinou, s výhodou s jejím ekvivalentním množstvím ve vhodném rozpouštědle, například v alkoholu, jako ethanolu nebo methanolu, ve vodném alkoholu, jako vodném ethanolu, v halogenovaném uhlovodíku, jako dichlormethanu, v esteru, jako ethylacetátu nebo v etheru, jako tetrahydrofuranu nebo ve směsi dvou nebo většího počtu těchto rozpouštědel.

45 Fyziologicky přijatelné soli je také možno připravit z jiných solí, včetně jiných fyziologicky přijatelných solí sloučenin obecného vzorce I při použití běžných postupů.

50 Je zřejmé, že při provádění svrchu uvedeného vícestupňového postupu je možno stupně, popsané pro zavedení požadovaných skupin do konečného produktu provést v pořadí, které je odlišné od popsaného pořadí. Pořadí reakcí ve vícestupňových postupech je ovšem nutno volit tak, aby použité reakční podmínky neovlivnily v molekule takové skupiny, které mají být zachovány ve výsledném produktu.

Vynález bude dále osvětlen následujícími meziproducty a jejich přípravou a následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu. Všechny teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia. ¹H-NMR spektra byla získána ve zředěných roztocích v CDCl₃, není-li výslovně uvedeno jinak. V případě, že jsou uvedena bezvodá rozpouštědla, byla tato rozpouštědla vysušena síranem sodným. V případě chromatografie na sloupci byl užit silikagel Merck 60 s velikostí částic v rozmezí 230 až 400 mesh. V příkladové části jsou užity následující zkratky: THF = tetrahydrofuran a DMF = dimethylformamid.

10 Příklady provedení vynálezu

Meziprodukt 1

a) 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-/3-(4-nitrofenoxy)propyl/isochinolin

15 Směs 10 g 1-(3-brompropoxy)-4-nitrobenzenu, 8,8 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolinhydrochloridu a 10,6 g uhličitanu draselného ve 100 ml DMF se zahřívá 16 hodin na teplotu 100 °C. Pak se směs zfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se rozpustí ve vodě a roztok se extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší a odpaří na olej, který
20 v etheru krystalizuje, čímž se získá 11,3 g produktu s teplotou tání 100 °C.

Obdobným způsobem jako meziprodukt 1a) je možno získat také následující sloučeniny:

b) 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-/3-(4-nitrofenyl)thio/propyl/isochinolin

25 5,3 g výsledného produktu se získá ve formě oleje, který později krystalizuje, ze 7,0 g 1-(3-brompropyl)thio/-4-nitrobenzenu a 5,8 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethylisochinolinhydrochloridu.

30 NMR zahrnuje d 4,05 (6H, s, 2 x OCH₃).

c) 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-/2-(4-nitrofenyl)ethyl/isochinolin

35 16 g výsledného produktu v pevné formě se získá při použití 10 g 1-(2-bromethyl)-4-nitrobenzenu a 10,9 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolinu. Teplota tání je 118 °C.

NMR zahrnuje d 3,9 (6H, s, 2 x OCH₃).

d) 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-/4-(4-nitrofenyl)butyl/isochinolin

40 12,6 g výsledného produktu ve formě oleje se získá při použití 12,5 g 1-(4-brombutyl)-4-nitrobenzenu a 11,1 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolinhydrochloridu. Produkt se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs dichlormethanu a methanolu 99 : 1.

45 NMR zahrnuje d 3,85 (6H, s, 2 x OCH₃).

Meziprodukt 2

50 a) 4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinolinyl)propoxy/benzenamin

Roztok 16 g meziproduktu 1a) ve 200 ml ethanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti a za atmosférického tlaku v přítomnosti 1,6 g 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončené absorpci vodíku se katalyzátor odfiltruje a roztok se odpaří, čímž se získá 14,7 g výsledného produktu ve

formě oleje, který krystalizuje z hexanu, pevný produkt má teplotu tání 100 °C.

b) 4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)propyl/thio/benzenamin

5 5,3 g meziprojektu 1b) se rozpustí ve směsi 5 ml methanolu s kyselinou chlorovodíkovou při teplotě místnosti za stálého míchání. Pak se po částech přidá 3,8 g práškového železa a směs se zahřívá 1,5 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs zchladí, vlije se do ledové drti, směs se alkalizuje hydroxidem sodným a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší a odpaří, čímž se získá 4,35 g výsledného produktu ve formě oleje.

10 IR zahrnuje NH₂: 3350 cm⁻¹.

c) 4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)ethyl/benzenamin

15 14 g meziprojektu 1c) se redukuje způsobem, popsaným pro meziprojekt 2b), čímž se získá 12 g výsledného produktu ve formě pevné látky s teplotou tání 120 °C.

d) 4-/4-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)butyl/benzenamin

20 8,5 g meziprojektu 1d) se redukuje způsobem, popsaným pro meziprojekt 2a). Produkt se čistí chromatografií na sloupci při použití směsi dichlormethanu a methanolu 99 : 1 jako elučního činidla, čímž se získá 4,3 g produktu ve formě oleje, který postupně tuhne na pevnou látku.

IR zahrnuje NH₂: 3350 cm⁻¹.

25 Meziprojekt 3

a) 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-/(4-nitrofenoxy)acetyl/isochinolin

30 Směs 50 g kyseliny (4-nitrofenoxy)octové a 150 ml thionylchloridu se zahřívá 3 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Roztok se odpaří a pak se znovu odpařuje současně s benzenem, čímž se získá 4-nitrofenoxyacetylchlorid jako pevná látka. Roztok 9,4 g této pevné látky ve 100 ml acetonu se po kapkách za míchání přidá ke směsi 10 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolinhydrochloridu a 9 g hydrogenuhličitanu sodného ve 100 ml acetonu při
35 teplotě 0 °C. Pak se směs míchá ještě 16 hodin při teplotě místnosti, směs se zfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se rozpustí ve vodě a roztok se extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší a odpaří, čímž se získá 6,6 g produktu ve formě oleje.

IR zahrnuje CO: 1650 cm⁻¹.

40 Obdobným způsobem jako meziprojekt 3a) je možno připravit také následující sloučeninu.

b) 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-/3-(4-nitrofenyl)-1-oxopropyl/isochinolin

45 12,3 g výsledného produktu se získá ve formě pevné látky s teplotou tání 134 °C při použití 9,75 g kyseliny 4-nitrobenzenpropionové a 11,6 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolinu.

Meziprojekt 4

50 a) 2-/(4-aminofenoxy)acetyl/-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolin

6,6 g meziprojektu 3a) se rozpustí ve směsi 100 ml methanolu a 50 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové za míchání při teplotě místnosti. Pak se po částech přidá 5 g práškového železa

a směs se zahřívá 3 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs zchladí, vlije se do ledové drti, výsledná směs se alkalizuje hydroxidem sodným a pak extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší a odpaří, čímž se získají 4 g výsledného produktu ve formě oleje.

5

IR zahrnuje NH_2 : 3360 cm^{-1} .

b) 2-/3-(4-aminofenyl)-1-oxopropyl/-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolin

10

Roztok 12 g meziprojektu 3b) v 18 ml směsi ethanolu a dioxanu v poměru 5 : 1 se hydrogenuje při teplotě místnosti a za atmosférického tlaku v přítomnosti 1,2 g 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončeném vstřebávání vodíku se katalyzátor odfiltruje a roztok se odpaří, čímž se získá 11 g výsledného produktu ve formě pevné látky.

15

IR zahrnuje NH_2 : 3360 cm^{-1} .

CO: 1650 cm^{-1} .

20

Meziprojekt 5

a) 4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinolinyl)ethoxy/benzenamin

25

Roztok 4 g meziprojektu 4a) v 50 ml THF se po kapkách za míchání přidá k suspenzi 1,8 g lithialuminiium hydridu ve 20 ml THF při teplotě místnosti a směs se 3 hodiny zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Ke zchlazené směsi se opatrně přidá voda, pak se směs zfiltruje, promyje se THF, odpaří a extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se vysuší a odpaří, čímž se získá 1,5 g výsledného produktu ve formě oleje.

30

IR zahrnuje NH_2 : 3350 cm^{-1} .

Obdobným způsobem jako meziprojekt 5a) je možno připravit také následující sloučeninu.

b) 4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinolinyl)propyl/benzenamin

35

8,6 g výsledného produktu se získá ve formě pevné látky s teplotou tání $138 \text{ }^\circ\text{C}$ redukcí 11 g meziprojektu 4b).

Meziprojekt 6

40

a) 1-(3-brompropoxy)-3-methoxy-4-nitrobenzen

45

Směs 2,4 g meziprojektu 18, 7,5 ml 1,3-dibrompropanu a 2,2 g uhličitanu draselného ve 30 ml dimethylformamidu se míchá 24 hodin při teplotě místnosti. Pak se směs zfiltruje a filtrát se odpaří do sucha. Odparek se rozpustí ve vodě a roztok se extrahuje dichlormethanem. Organický extrakt se pak promyje nejprve 5% roztokem hydroxidu sodného a pak nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se a odpaří ve vakuu, čímž se získá 3,5 g výsledného produktu ve formě oleje.

50

NMR zahrnuje d 2,3 (2H, m, CH_2), 3,6 (2H, t, CH_2Br), 3,8 (3H, s, OCH_3), 4,1 (2H, t, CH_2O).

Obdobným způsobem jako meziprojekt 6a) je možno připravit také následující sloučeniny.

b) 1-(3-brompropoxy)-3-methyl-4-nitrobenzen

33 g výsledného produktu ve formě oleje se získá při použití 25 g 3-methyl-4-nitrofenolu a 83 ml 1,3-dibrompropanu.

5 NMR zahrnuje d 2,3 (2H, m, CH₂), 2,5 (3H, s, CH₃), 3,6 (2H, t, CH₂Br), 4,1 (2H, t, OCH₂).

c) 1-(3-brompropoxy)-3-ethyl-4-nitrobenzen

Výsledný produkt je možno získat při použití 3-ethyl-4-nitrofenolu a 1,3-dibrompropanu.

10 NMR zahrnuje d 1,23 (t, 3H, CH₃-CH₂-), 2,2 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2,8 (q, 2H, CH₂-CH₃), 3,5 (t, 2H, CH₂Br), 4,1 (t, 2H, O-CH₂-), 6,6 (m, 2H, Ar), 7,8 (d, 2H, Ar).

Meziprodukt 7

15 a) 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-/3-(3-methoxy-4-nitrofenoxy)propyl/isochinolin

Směs 0,7 g meziproduktu 6a), 0,4 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolinu a 0,36 g uhličitanu draselného ve 25 ml DMF se zahřívá 16 hodin na teplotu 60 °C. Pak se směs zfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se rozpustí ve vodě a roztok se extrahuje dichlormethanem. Organický extrakt se vysuší, odpaří a získaný odparek se čistí chromatografií na sloupci při použití směsi dichlormethanu a methanolu 99 : 1 jako elučního činidla, čímž se získá 0,64 g produktu ve formě oleje.

25 NMR zahrnuje d 3,8 (9H, 2s, 3 x OCH₃).

Obdobným způsobem jako meziprodukt 7a) je možno připravit také následující sloučeninu.

30 b) 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-/3-(3-methyl-4-nitrofenoxy)propyl/isochinolin

5,3 g výsledného produktu se získá ve formě oleje při použití 5,7 g meziproduktu 6b) a 4,0 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolin.

NMR zahrnuje d 2,5 (3H, s, CH₃), 3,8 (6H, s, 2 x OCH₃).

35 Meziprodukt 8

a) 2-methoxy-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinolinyl)propoxy/benzenamin

40 Roztok 0,64 g meziproduktu 7a) ve 25 ml ethanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti za atmosférického tlaku v přítomnosti 60 mg 10% paladia na aktivním uhlí. Po skončené absorpci vodíku se katalyzátor odfiltruje a roztok se odpaří ve vakuu, čímž se získá 0,4 g výsledného produktu ve formě pevné látky.

45 NMR zahrnuje d 3,8 (9H, s, 3 x OCH₃), 3,0 (2H, bs, NH₂).

Obdobným způsobem jako meziprodukt 8a) je možno připravit také následující sloučeninu.

50 b) 2-methyl-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinolinyl)propoxy/benzenamin

4,8 g výsledného produktu se získá ve formě oleje, který postupně krystalizuje, při použití 5,3 g meziproduktu 7b).

NMR zahrnuje d 2,1 (3H, s, CH₃), 3,8 (6H, s, 2 x OCH₃).

Meziprodukt 9

a) Kyselina 3-methyl-4-nitrobenzenoctová

5 10 g 3-methyl-4-nitrobenzoylchloridu ve 100 ml etheru se po kapkách přidá k roztoku diazomethanu (přípraveného z 30 g N-methyl-N-nitroso-p-toluensulfonamidu) při teplotě 0 °C. Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a pak se odpaří ve vakuu, čímž se získá diazoketon ve formě pevné látky. Tento diazoketon ve 100 ml dioxanu se pak po kapkách přidá
 10 k roztoku oxidu stříbrného ve vodě, připraveného ze 20 g dusičnanu stříbrného a 100 ml zředěného hydroxidu sodného. Směs se míchá 3,5 hodiny při teplotě 75 až 80 °C a pak se zfiltruje. Filtrát se zředí vodou, okyselí roztokem kyseliny dusičné a produkt se extrahuje horkým diisopropyletherem, extrakt se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a pak se odpaří ve vakuu, čímž se získá 6 g výsledného produktu ve formě pevné látky s teplotou tání 95 °C.

15 Obdobným způsobem jako meziprodukt 9a) je možno získat také následující sloučeninu.

b) Kyselina 3-methoxy-4-nitrobenzenoctová

20 Tento produkt s teplotou tání 130 až 131 °C je možno získat při použití 3-methoxy-4-nitrobenzoylchloridu.

Meziprodukt 10

25 Ethyl-3-(3-hydroxy-4-nitrofenyl)-2-propenoát

K roztoku 5 g 3-hydroxy-4-nitrobenzaldehydu v 50 ml toluenu se přidá 8,96 g karbethoxy-methylentriphenylfosforanu a směs se zahřívá 2 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs odpaří a odparek se čistí chromatografií na sloupci při použití cyklohexanu a ethylacetátu 6 : 4 jako elučního činidla, čímž se získá 6,2 g produktu ve formě pevné látky
 30 s teplotou tání 95 °C.

Meziprodukt 11

35 Ethyl-3-(3-methoxy-4-nitrofenyl)-2-propenoát

K roztoku 5,88 g meziproduktu 10 v 50 ml DMF se přidá 4,4 g uhličitanu draselného a 4 ml methyljodidu. Směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a pak se odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí ve vodě a roztok se extrahuje dichlormethanem. Organický extrakt se vysuší a odpaří,
 40 čímž se získá 6,2 g výsledného produktu ve formě pevné látky s teplotou tání 130 °C.

Meziprodukt 12

45 Kyselina 3-(3-methoxy-4-nitrofenyl)-2-propenová

K suspenzi 6,2 g meziproduktu 11 v 50 ml ethanolu se přidá 50 ml 1M roztoku hydroxidu sodného. Pak se směs zahřívá 1 hodinu na teplotu varu pod zpětným chladičem, načež se vlije do ledové drti. Pak se přidá 60 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a vytvořená sraženina se odfiltruje, čímž se získají 4 g pevného produktu.

50 NMR (DMSO-d₆) zahrnuje d 3,95 (3H, s, OCH₃).

Meziprodukt 13

Kyselina 3-(3-ethoxy-4-nitrofenyl)-2-propenová

- 5 Při použití obdobných reakcí jako při výrobě meziproduktů 11 a 12 je možno získat 3,1 g výsledného produktu ve formě pevné látky s teplotou tání 272 °C při použití 4,0 g meziproduktu 10, 4 ml ethyljodidu a 2,6 g uhličitanu draselného s následným zmydelněním esterové funkce.

Meziprodukt 14

10

a) 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-/3-(3-methoxy-4-nitrofenyl)-1-oxo-2-propenyl/isochinolin

- Směs 4,9 g meziproduktu 12 a 2,95 g 1-hydroxybenzotriazolu ve 100 ml DMF se 10 minut míchá při teplotě místnosti. Pak se přidá nejprve 5 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolinu a pak ještě 4,52 g dicyklohexylkarbodiimidu, směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a pak se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu, přidá se zředěná kyselina chlorovodíková a pak ještě zředěný roztok hydroxidu sodného a směs se extrahuje dichlormethanem. Organický extrakt se vysuší, odpaří se ve vakuu a získaný odparek se čistí chromatografií na sloupci, který se nejprve vymývá směsí ethylacetátu a cyklohexanu 4 : 6 a pak čistým ethylacetátem, čímž se získá surový produkt, který se nechá krystalizovat ze směsi ethylacetátu a etheru, čímž se získá 6,5 g krystalického produktu.

NMR zahrnuje d 3,85 (6H, s, 2 x OCH₃), 3,95 (3H, s, OCH₃).

- 25 Obdobným způsobem jako meziprodukt 14a) je možno získat také následující sloučeninu.

b) 2-/3-(3-ethoxy-4-nitrofenyl)-1-oxo-2-propenyl/-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolin

- 30 5,3 g výsledného produktu se získá ve formě pevné látky s teplotou tání 152 °C při použití 3,0 g meziproduktu 13 a 2,5 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolinu.

c) 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-/(3-methyl-4-nitrofenyl)acetyl/isochinolin

- 35 2,8 g výsledného produktu ve formě oleje se získá při použití 1,8 g meziproduktu 9a) a 1,9 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolinu.

IR zahrnuje CO: 1650 cm⁻¹.

Meziprodukt 15

40

a) 2-/3-(4-amino-3-methoxyfenyl)-1-oxopropyl/-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolin

- 45 Roztok 6,5 g meziproduktu 14a) ve 100 ml směsi methanolu a ethylacetátu 1 : 1 se hydrogenuje při teplotě místnosti za atmosférického tlaku v přítomnosti 0,3 g 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončené absorpci vodíku se katalyzátor odfiltruje a roztok se odpaří ve vakuu, čímž se získá 6 g výsledného produktu ve formě oleje.

NMR zahrnuje d 3,8 (9H, s, 3 x OCH₃).

- 50 Obdobným způsobem jako meziprodukt 15a) je možno připravit také následující sloučeniny.

b) 2-/3-(4-amino-3-ethoxyfenyl)-1-oxopropyl/-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolin

Při použití 5,3 g meziproduktu 14b) bylo získáno 4,5 g produktu ve formě oleje.

IR zahrnuje CO: 1640 cm⁻¹
NH₂: 3450 cm⁻¹.

5 c) 2-(4-amino-3-methylfenyl)acetyl/-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolin

Při použití 2,8 g meziproductu 14c) bylo získáno 2,4 g produktu ve formě oleje.

10 IR zahrnuje CO: 1650 cm⁻¹
NH₂: 3340 - 3440 cm⁻¹.

Meziprodukt 16

15 a) 2-methoxy-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)propyl/benzenamin

20 Roztok 6 g meziproductu 15a) ve 30 ml THF se po kapkách přidá za míchání k suspenzi 1,84 g lithialuminiumhydridu v 50 ml THF při teplotě místnosti a směs se zahřívá 2 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Ke zchlazené směsi se opatrně přidá voda a směs se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu, odparek se rozpustí ve vodě a roztok se extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se získá 4,2 g výsledného produktu ve formě oleje.

25 IR zahrnuje NH₂: 3340 - 3440 cm⁻¹.

Obdobným způsobem jako meziproduct 16a) je možno připravit také následující sloučeniny.

b) 2-ethoxy-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)propyl/benzenamin

30 2,5 g výsledného produktu ve formě oleje se získá při použití 4,5 g meziproductu 15b).

IR zahrnuje NH₂: 3340 - 3440 cm⁻¹.

c) 2-methyl-4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)ethyl/benzenamin

35 Při použití 2,4 g meziproductu 15c) se získá 1,7 g výsledného produktu ve formě pevné látky s teplotou tání 105 °C.

Meziprodukt 17

40 3-chlor-4-nitrofenol

45 10 ml koncentrované kyseliny dusičné ve 30 ml kyseliny octové se za chlazení po kapkách přidá k roztoku 10 g 3-chlorfenolu v 10 ml kyseliny octové. Po 1 hodině při teplotě -5 °C se směs vlije do ledové drti, vzniklá směs se extrahuje etherem, vysuší síranem sodným a odpaří. Odparek se pak čistí chromatografií na sloupci při použití směsi hexanu a ethylacetátu 85 : 15 jako elučního činidla, čímž se získá 9 g produktu s teplotou tání 120 °C.

Meziprodukt 18

50 3-methoxy-4-nitrofenol

Roztok 4,4 g meziproductu 17 v 15 ml methanolu se přidá k roztoku 5,8 g sodíku v 60 ml methanolu a směs se míchá 16 hodin v autoklávu při teplotě 100 °C. Směs se zchladí a vlije do

ledové drti a vzniklá směs se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Pak se methanol odpaří ve vakuu, čímž se vyvolá krystalizace výsledného produktu. Získá se 3,5 g produktu s teplotou tání 142 °C.

5 Meziprodukt 19

1-(2-chlorethoxy)-3-methyl-4-nitrobenzen

10 Směs 10 g 3-methyl-4-nitrofenonu, 16 ml 1-brom-2-chlorethanu a 2,9 g hydroxidu sodného v 50 ml vody se míchá 16 hodin při teplotě varu pod zpětným chladičem. Pak se směs zředí vodou a produkt se extrahuje methylenchloridem. Organický extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu, čímž se získá 10,81 g produktu ve formě oleje.

NMR zahrnuje d 2,5 (s, 3H, -CH₃), 3,9 (t, 2H, CH₂-O) a 4,3 (t, 2H, -CH₂-Cl).

15

Meziprodukt 20

a) 3,4-dimethoxy-N-methylbenzenethanamin

20 100 g 3,4-dimethoxybenzenethanaminu se smísí s 59 g benzaldehydu a směs se odpaří na rotačním odpařovači na olej. Pak se přidá ještě 69 ml methyljodidu, směs se zahřívá 48 hodin na teplotu 40 °C a pak se 3 hodiny vaří s 500 ml 80% ethanolu. Jakmile se polovina celého množství ethanolu odpaří, přidá se k roztoku 1 litr etheru, čímž vznikne pevný podíl, který se odfiltruje, promyje se etherem, smísí se zředěným roztokem hydroxidu sodného a vzniklá směs
25 se extrahuje etherem, čímž se získá 80 g produktu ve formě oleje, který se destiluje za sníženého tlaku. Teplota varu je 92 až 95 °C při tlaku 13 Pa.

b) 3,4-dimethoxy-N-methylbenzenmethanamin

30 100 g 3,4-dimethoxybenzenmethanaminu se smísí se 64 g benzaldehydu a směs se odpaří na rotačním odpařovači na olej. Pak se přidá 75 ml methyljodidu a směs se zahřívá 48 hodin na teplotu 40 °C a pak se vaří 3 hodiny s 800 ml 80% ethanolu. Po odpaření poloviny objemu ethanolu se k roztoku přidá 1 litr etheru, čímž vznikne pevný podíl, který se odfiltruje, promyje se etherem, přidá se zředěný roztok hydroxidu sodného a vzniklá směs se extrahuje etherem,
35 čímž se získá 69 g produktu ve formě oleje, který se destiluje za sníženého tlaku. Teplota varu je 91 °C při tlaku 4 Pa.

Obdobným způsobem jako meziproducty 20a) a 20b) je možno získat také následující aminy.

40 c) 4-fluor-N-methylbenzenmethanamin

Produkt se získá ve formě oleje při použití 4-fluorbenzenmethanaminu a methyljodidu.

IR zahrnuje maximum při 3300 cm⁻¹ (NH).

45

d) 4-methoxy-N-methylbenzenmethanamin

Produkt se získá ve formě oleje při použití 4-methoxybenzenmethanaminu a methyljodidu.

50 IR zahrnuje maximum při 3310 cm⁻¹ (NH).

e) 4-methoxy-N-methylbenzenethanamin

Produkt se získá ve formě oleje při použití 4-methoxybenzenethanaminu a methyljodidu.

IR zahrnuje maximum při 3310 cm^{-1} (NH).

f) 4-(methylthio)-N-methylbenzenmethanamin

5

Produkt se získá ve formě oleje při použití 4-(methylthio)-N-methylbenzenmethanaminu a methyljodidu.

IR zahrnuje maximum při 3310 cm^{-1} (NH).

10

g) 4-methyl-N-methylbenzenmethanamin

Produkt se získá ve formě oleje při použití 4-methylbenzenmethanaminu a methyljodidu.

15 IR zahrnuje maximum při 3310 cm^{-1} (NH).

Meziprodukt 21

a) 3,4-dimethoxy-N-methyl-N-/3-(3-methyl-4-nitrofenoxy)propyl/benzenmethanamin

20

Směs 6 g meziproduktu 6b), 4 g meziproduktu 20b) a 3,3 g uhličitanu draselného v 80 ml DMF se zahřívá 36 hodin na teplotu 60 °C. Směs se zfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se přidá k vodě a extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří. Olejovitý zbytek se pak chromatografuje na sloupci při použití směsi dichlormethanu a methanolu 99 : 1 jako elučního činidla, čímž se získá 4,6 g produktu ve formě oleje.

25

NMR zahrnuje d 2,2 (s, 3H, -CH₃), 2,4 (s, 3H, N-CH₃) a 3,8 (s, 6H, 2 x OCH₃).

30 Obdobným způsobem jako meziprodukt 21a) je možno získat také následující sloučeniny.

b) 3,4-dimethoxy-N-/3-(3-methoxy-4-nitrofenoxy)propyl/-N-methyl-benzenmethanamin

Produkt se získá při použití meziproduktu 6a) a meziproduktu 20b) ve formě oleje.

35

NMR zahrnuje d 2,2 (s, 3H, N-CH₃) a 3,85 - 3,9 (2s, 3H-6H, 3 x OCH₃).

c) 3,4-dimethoxy-N-/3-(3-ethyl-4-nitrofenoxy)propyl/-N-methylbenzenmethanamin

40 Produkt se získá ve formě oleje při použití meziproduktu 6c) a meziproduktu 20b).

NMR zahrnuje d 2,2 (s, 3H, N-CH₃), a 3,85 - 3,9 (s, 6H, 2 x OCH₃).

d) 3,4-dimethoxy-N-methyl-N-/2-(3-methyl-4-nitrofenoxy)ethyl/benzenmethanamin

45

Produkt se získá ve formě oleje při použití meziproduktu 19 a meziproduktu 20b).

NMR zahrnuje d 2,3 (s, 3H, N-CH₃), 2,5 (s, 3H, N-CH₃) a 3,8 (s, 6H, 2 x OCH₃).

50

Meziprodukt 22

a) N-/3-(4-amino-3-methylfenoxy)propyl/-3,4-dimethoxy-N-methylbenzenmethanamin

Roztok 4,6 g meziproduktu 21a) ve 100 ml ethanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti v přítomnosti 450 mg 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončení absorpce vodíku se katalyzátor odfiltruje a roztok se odpaří, čímž se získá 3,7 g produktu ve formě oleje.

5

NMR zahrnuje d 2,0 (s, 3H, CH₃), 2,1 (s, 3H, N-CH₃) a 3,7 (s, 6H, 2 x OCH₃).

Obdobným způsobem jako meziprodukt 22a) je možno získat také následující sloučeniny.

10 b) N-/3-(4-amino-3-methoxyfenoxy)propyl/-3,4-dimethoxy-N-methylbenzenmethanamin

Výsledný produkt se získá ve formě oleje při použití meziproduktu 21b).

NMR zahrnuje d 2,2 (s, 3H, N-CH₃), 3,85 - 3,9 (s, 3H, OCH₃) a 3,9 (s, 6H, 2 x OCH₃).

15

c) N-/3-(4-amino-3-ethylfenoxy)propyl/-3,4-dimethoxy-N-methylbenzenmethanamin

Výsledný produkt se získá ve formě oleje při použití meziproduktu 21c).

20 NMR zahrnuje d 2,1 (s, 3H, N-CH₃) a 3,7 (s, 6H, 2 x OCH₃).

d) N-/2-(4-amino-3-methylfenoxy)ethyl/-3,4-dimethoxy-N-methylbenzenmethanamin

Výsledný produkt se získá ve formě oleje při použití meziproduktu 21d).

25

NMR zahrnuje d 2,0 (s, 3H, N-CH₃), 2,2 (s, 3H, N-CH₃) a 3,8 (s, 6H, 2 x OCH₃).

Meziprodukt 23

30 Diethyl-(3-methyl-4-nitrobenzyl)malonát

K roztoku ethoxidu sodíku, připraveného z 1,35 g sodíku ve 30 ml ethanolu se přidá 9,2 ml diethylmalonátu a pak po kapkách ještě 13,4 g 3-methyl-4-nitrobenzylbromidu. Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti, pak 30 minut při teplotě varu pod zpětným chladičem, načež se odpaří. Odparek se smísí s vodou a hexanem, vytvořená sraženina se odfiltruje a filtrát se extrahuje diethyletherem. Organický extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří, čímž se získají 4 g produktu ve formě oleje.

35

NMR zahrnuje d 1,15 (t, 6H, 2 x CH₃-CH₂), 2,5 (s, 3H, CH₃-Ar), 3,16 (s, 2H, CH₂-Ar), 4,0 (q, 4H, 2 x CH₂-CH₃), 7,0 (m, 2H, Ar), 7,7 (d, 1H, Ar).

40

Meziprodukt 24

Kyselina 3-(3-methyl-4-nitrofenyl)propionová

45

4 g meziproduktu 23 se po kapkách přidají k roztoku 3,1 g hydroxidu draselného ve vodě a směs se 2 hodiny míchá při teplotě varu pod zpětným chladičem, pak se zředí vodou, promyje se diethyletherem a okyselí zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Po extrakci diethyletherem a zahuštění extraktu se koncentrát zahřívá 3 hodiny na teplotu 130 °C, čímž se získá 2,3 g výsledného produktu ve formě žluté pevné látky.

50

NMR (CDCl₃) zahrnuje d 2,5 (s, 3H, CH₃) a 2,9 (m, 4H, 2xCH₂).

Meziprodukt 25

a) *N*-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl-*N*-methyl-3-methyl-4-nitrobenzenethanamid

5 Směs 2 g meziproduktu 9a) a 1,6 g 1-hydroxybenzotriazolu ve 35 ml DMF se míchá 5 minut při teplotě místnosti. Pak se přidá roztok 1,9 g meziproduktu 20b) ve 20 ml DMF a pak ještě 2,1 g dicyklohexykarbodiimidu a směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a pak se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu, přidá se zředěný roztok hydroxidu sodného a materiál se extrahuje dichlormethanem. Spojené a vysušené organické extrakty se odpaří a odparek se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs dichlormethanu a methanolu v poměru 97 : 3, čímž se získá 1,7 g výsledného produktu ve formě oleje.

IR zahrnuje signál při 1640 cm^{-1} (CO).

15 Obdobným způsobem jako meziprodukt 25a) je možno připravit také následující sloučeniny.

b) *N*-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl-*N*-methyl-3-methoxy-4-nitrobenzenethanamid

Výsledný produkt je možno získat při použití meziproduktu 9b) a meziproduktu 20b).

20 IR zahrnuje signál při 1645 cm^{-1} (CO).

c) *N*-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl-*N*-methyl-3-methyl-4-nitrobenzenpropanamid

25 Výsledný produkt ve formě oleje je možno získat při použití meziproduktů 24 a 20b).

NMR (CDCl_3) zahrnuje d 2,5 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,9 (s, 3H, $\text{N}-\text{CH}_3$) 3,8 (s, 6H, 2 x OCH_3).

Meziprodukt 26

30 a) 4-amino-3-methyl-*N*-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl-*N*-methylbenzenethanamid

35 Roztok 1,7 g meziproduktu 25a) v 60 ml ethanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti v přítomnosti 0,25 g 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončené absorpci vodíku se katalyzátor odfiltruje a roztok se odpaří, čímž se získá 1,4 g produktu ve formě oleje.

IR zahrnuje signály při 3450 - 3350 cm^{-1} (NH_2) a 1630 cm^{-1} (CO).

Obdobným způsobem jako meziprodukt 26a) je možno získat také následující sloučeniny.

40 b) 4-amino-3-methoxy-*N*-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl-*N*-methylbenzenethanamid

Výsledný produkt je možno získat při použití meziproduktu 25b).

45 IR zahrnuje signály při 3450 - 3350 cm^{-1} (NH_2) a 1625 cm^{-1} (CO).

c) 4-amino-3-methyl-*N*-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl-*N*-methylbenzenpropanamid

Výsledný produkt je možno získat při použití meziproduktu 25c).

50 NMR zahrnuje d 2,1 (3H, s, CH_3), 2,75 (3H, s, $\text{N}-\text{CH}_3$), 3,8 (6H, s, 2 x OCH_3).

Meziprodukt 27

a) 4-amino-3-methyl-N-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-N-methylbenzenethanamid

5 Roztok 1,4 g meziproduktu 26a) v 50 ml THF se po kapkách přidá za míchání k suspenzi 0,7 g lithiualuminiumhydridu ve 30 ml THF při teplotě místnosti a směs se zahřívá 3 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Ke zchlazené směsi se opatrně přidá voda, pak se směs zfiltruje přes vrstvu Celitu, promyje se THF, odpaří a extrahuje etherem. Etherové extrakty se spojí, vysuší a odpaří, čímž se získá 1 g produktu ve formě oleje.

10 IR zahrnuje signál při 3450 - 3350 cm^{-1} (NH_2).

Obdobným způsobem jako meziprodukt 27a) je možno získat také následující sloučeninu.

15 b) 4-amino-3-methoxy-N-/(3,4-dimethoxyfenyl)-methyl/-N-methylbenzenethanamin

Výsledný produkt je možno připravit při použití meziproduktu 26b).

IR zahrnuje signál při 3455 - 3345 cm^{-1} (NH_2).

20 c) 4-amino-3-methyl-N-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-N-methylbenzenpropanamin

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziproduktu 26c).

25 NMR zahrnuje d 2,0 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2,1 (3H, s, $\text{N}-\text{CH}_3$), 3,8 (6H, s, 2 x OCH_3).

Meziprodukt 28

N-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-N-methyl-3-methoxy-4-nitrobenzen-2-propenamid

30 Směs 3 g meziproduktu 12 a 1,95 g 1-hydroxybenzotriazolu ve 100 ml DMF se míchá 10 minut při teplotě místnosti. Pak se přidá 2,5 g meziproduktu 20b) a 2,95 g dicyklohexylkarbodiimidu, načež se směs míchá ještě 16 hodin při teplotě místnosti a pak se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu, přidá se zředěný roztok kyseliny chlorovodíkové a pak ještě zředěný roztok hydroxidu sodného a směs se extrahuje methylenchloridem. Organický extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije ethylacetát, čímž se získá 4,4 g výsledného produktu.

40 NMR zahrnuje d 2,9 (3H, s, $\text{N}-\text{CH}_3$), 3,85 (3H, s, OCH_3), 3,9 (6H, s, 2 x OCH_3).

Meziprodukt 29

4-amino-3-methoxy-N-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-N-methylbenzenpropanamid

45 Roztok 8,4 g meziproduktu 28 ve 100 ml směsi methanolu a ethylacetátu v poměru 1 : 1 se hydrogenuje při teplotě místnosti v přítomnosti 0,3 g 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončení absorpce vodíku se katalyzátor odfiltruje a roztok se odpaří, čímž se získá 7,3 g výsledného produktu ve formě oleje.

50 IR zahrnuje signály při 3450 - 3350 cm^{-1} (NH_2) a 1635 cm^{-1} (CO).

Meziprodukt 30

4-amino-3-methoxy-N-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-N-methyl-benzenpropanamin

Roztok 7,32 g meziprojektu 29 ve 100 ml tetrahydrofuranu se po kapkách za míchání přidá k suspenzi 2,3 g lithiualuminiumhydridu ve 100 ml tetrahydrofuranu při teplotě místnosti a směs se 1 hodinu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Ke zchlazené směsi se
 5 opatrně přidá 20 ml vody a směs se zfiltruje přes vrstvu Celitu, promyje se diethyletherem, zahustí a extrahuje methylenchloridem. Organický extrakt se vysuší síranem sodným, odpaří a produkt se čistí chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs dichlormethanu a methanolu v poměru 95 : 5, čímž se získá 2,5 g produktu ve formě oleje.

10 IR zahrnuje signál při 3440 - 3340 cm^{-1} (NH_2).

Meziprodukt 31

15 a) N-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-N-methyl-4-nitrobenzen-butanamid

Směs 31 g kyseliny 4-nitrobenzenbutanové a 200 ml thionylchloridu se jednu hodinu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se roztok odpaří a znovu odpařuje společně s benzenem, čímž se získá olej, který se rozpustí ve 100 ml acetonu a roztok se po kapkách přidá za míchání ke směsi 28,6 g meziprojektu 20b) a 35 g hydrogenuhličitanu sodného ve 150 ml
 20 acetonu při teplotě místnosti. Pak se směs ještě 4 hodiny míchá, načež se zfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se vlije do vody a směs se extrahuje dichlormethanem. Organická fáze se odpaří, čímž se získá 41,5 g výsledného produktu ve formě oleje. Po překrystalování z ethanolu se produkt získá jako pevná látka s teplotou tání 90 °C.

25 b) N-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-N-methyl-4-nitrobenzen-ethanamid

Směs 22 g kyseliny 4-nitrobenzenoctové a 200 ml thionylchloridu se 3 hodiny zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Roztok se odpaří a pak odpařuje současně s benzenem, čímž se získá olej, který se rozpustí ve 100 ml acetonu a roztok se po kapkách přidá k míchané směsi
 30 22 g meziprojektu 20b) a 15,3 g hydrogenuhličitanu sodného ve 100 ml acetonu při teplotě místnosti. Směs se ještě 6 hodin míchá, pak se zfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se vlije do vody a směs se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se nejprve promyje zředěným roztokem hydroxidu sodného a pak ještě vodou, vysuší se a odpaří, čímž se získá 22,3 g výsledného produktu ve formě oleje.

35 IR zahrnuje vrchol při 1650 cm^{-1} (CO).

Obdobným způsobem jako meziprojektu 31a) a 31b) je možno připravit také následující amidy:

40 c) N-/2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/-N-methyl-4-nitrobenzenbutanamid

Výsledný produkt ve formě oleje se získá při použití kyseliny 4-nitrobenzenbutanové a meziprojektu 20a).

45 IR zahrnuje vrchol při 1640 cm^{-1} (CO).

d) N-/2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/-N-methyl-4-nitrobenzenpropanamid

50 Výsledný produkt ve formě oleje se získá při použití kyseliny 4-nitrobenzenpropionové a meziprojektu 20a).

IR zahrnuje vrchol při 1640 cm^{-1} (CO).

e) N-/2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/-N-methyl-4-nitrobenzenethanamid

Výsledný produkt ve formě oleje se získá při použití kyseliny 4-nitrobenzenoctové a meziprojektu 20a).

5

IR zahrnuje vrchol při 1650 cm⁻¹ (CO).

f) N-/3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-N-methyl-4-nitrobenzenpropanamid

10 Výsledný produkt ve formě oleje se získá při použití kyseliny 4-nitrobenzenpropionové a meziprojektu 20b).

IR zahrnuje vrchol při 1640 cm⁻¹ (CO).

15 g) N-/4-methoxyfenyl)methyl/-N-methyl-4-nitrobenzenpropanamid

Produkt ve formě oleje se získá při použití kyseliny 4-nitrobenzenpropionové a meziprojektu 20d).

20 IR zahrnuje vrchol při 1640 cm⁻¹ (CO).

h) N-/2-(4-methoxyfenyl)ethyl/-N-methyl-4-nitrobenzenbutanamid

Produkt ve formě oleje se získá při použití kyseliny 4-nitrobenzenbutanové a meziprojektu 20e).

25

IR zahrnuje vrchol při 1650 cm⁻¹ (CO).

i) N-/4-fluorfenyl)methyl/-N-methyl-4-nitrobenzenbutanamid

30 Produkt ve formě oleje se získá při použití kyseliny 4-nitrobenzenbutanové a meziprojektu 20c).

IR zahrnuje vrchol při 1640 cm⁻¹ (CO).

j) N-/4-(methylthio)fenyl)methyl/-N-methyl-4-nitrobenzenbutanamid

35

Produkt ve formě oleje se získá při použití kyseliny 4-nitrobenzenbutanové a meziprojektu 20f).

IR zahrnuje vrchol při 1640 cm⁻¹ (CO).

40 k) N-/2-(4-methoxyfenyl)ethyl/-N-methyl-4-nitrobenzenethanamid

Produkt ve formě oleje je možno připravit při použití kyseliny 4-nitrobenzenoctové a meziprojektu 20e).

45 IR zahrnuje vrchol při 1650 cm⁻¹ (CO).

l) N-/3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-N-methyl-4-nitrobenzenpentanamid

50 Produkt ve formě oleje je možno získat při použití kyseliny 4-nitrobenzenpentanové a meziprojektu 20d).

IR zahrnuje vrchol při 1650 cm⁻¹ (CO).

Meziprodukt 32

a) 4-amino-N-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-N-methylbenzenbutanamid

5 40 g meziproduktu 31a) se rozpustí ve směsi 300 ml methanolu a 160 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové za míchání při teplotě místnosti. Pak se pomalu přidá 21 g práškového železa a reakční směs se 1 hodinu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs odpaří a alkalizuje roztokem hydroxidu sodného. Přidá se 1 litr ethylacetátu a směs se zfiltruje. Organická fáze se promyje vodou, vysuší a odpaří, čímž se získá 30 g výsledného produktu ve formě oleje.

10 IR zahrnuje vrcholy při 1630 cm^{-1} (CO), 3350 - 3430 cm^{-1} (NH_2).

b) 4-amino-N-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-N-methylbenzenethanamid

15 22 g meziproduktu 31b) se rozpustí ve směsi 300 ml methanolu a 150 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové za míchání při teplotě místnosti. Pak se pomalu přidá 18 g práškového železa a reakční směs se zahřívá 3 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs odpaří, alkalizuje roztokem hydroxidu sodného a extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promyje vodou, vysuší a odpaří, čímž se získá 14 g produktu ve formě oleje.

20 IR zahrnuje vrcholy při 1620 cm^{-1} (CO) a 3350-3450 cm^{-1} (NH_2).

25 Obdobným způsobem jako meziprodukty 32a) a 32b) je možno získat také následující sloučeniny:

c) 4-amino-N-/2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/-N-methylbenzenbutanamid

30 Produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziproduktu 31c).

IR zahrnuje vrcholy při 1630 cm^{-1} (CO) a 3330-3420 cm^{-1} (NH_2).

d) 4-amino-N-/2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/-N-methylbenzenpropanamid

35 Výsledný produkt se získá ve formě oleje při použití meziproduktu 31d).

IR zahrnuje vrcholy při 1630 cm^{-1} (CO) a 3340-3420 cm^{-1} (NH_2).

e) 4-amino-N-/2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/-N-methylbenzenethanamid

40 Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziproduktu 31e).

IR zahrnuje vrcholy při 1640 cm^{-1} (CO) a 3330-3420 cm^{-1} (NH_2).

45 f) 4-amino-N-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-N-methylbenzenpropanamid

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziproduktu 31f).

IR zahrnuje vrcholy při 1640 cm^{-1} (CO) a 3350-3440 cm^{-1} (NH_2).

50 g) 4-amino-N-/(4-methoxyfenyl)methyl/-N-methylbenzenpropanamid

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziproduktu 31g).

IR zahrnuje vrcholy při 1650 cm^{-1} (CO) a 3330-3420 cm^{-1} (NH_2).

h) 4-amino-N-/2-(4-methoxyfenyl)-ethyl/-N-methylbenzenbutanamid

5 Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 31h).

IR zahrnuje vrcholy při 1640 cm^{-1} (CO), 3340-3430 cm^{-1} (NH_2).

i) 4-amino-N-/4-(fluorfenyl)methyl/-N-methylbenzenbutanamid

10 Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 31i).

IR zahrnuje vrcholy při 1640 cm^{-1} (CO), 3340-3430 cm^{-1} (NH_2).

15 j) 4-amino-N-/4-(methylthio)fenyl/methyl/-N-methylbenzenbutanamid

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 31j).

IR zahrnuje vrcholy při 1640 cm^{-1} (CO), 3340-3430 cm^{-1} (NH_2).

20 k) 4-amino-N-/2-(4-methoxyfenyl)ethyl/-N-methylbenzenethanamid

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 31k).

25 IR zahrnuje vrcholy při 1635 cm^{-1} (CO), 3340-3440 cm^{-1} (NH_2).

l) 4-amino-N-/3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-N-methylbenzenpentanamid

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 31l).

30 IR zahrnuje vrcholy při 1630 cm^{-1} (CO), 3340-3420 cm^{-1} (NH_2).

Meziprojekt 33

35 a) 4-amino-N-/3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-N-methylbenzenbutanamin

40 Roztok 30 g meziprojektu 32a) ve 150 ml THF se po kapkách přidá za míchání k suspenzi 10 g lithialuminiumhydridu ve 150 ml THF při teplotě místnosti a směs se 3 hodiny zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Ke zchlazené směsi se opatrně přidá voda, směs se zfiltruje, promyje se THF, odpaří a extrahuje etherem. Etherové extrakty se spojí, vysuší a odpaří, čímž se získá 21 g výsledného produktu ve formě oleje.

IR zahrnuje vrchol při 3370 - 3440 cm^{-1} (NH_2).

45 b) 4-amino-N-/3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-N-methylbenzenethanamin

50 Roztok 14 g meziprojektu 32b) ve 100 ml THF se po kapkách přidá k míchané suspenzi 8 g lithialuminiumhydridu ve 100 ml THF při teplotě místnosti a pak se směs 3 hodiny zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Ke zchlazené směsi se opatrně přidá voda, směs se zfiltruje, promyje se THF, odpaří a extrahuje etherem. Etherové extrakty se spojí, vysuší a odpaří, čímž se získá 9,5 g výsledného produktu ve formě oleje.

IR zahrnuje vrchol při 3360 - 3430 cm^{-1} (NH_2).

Obdobným způsobem jako meziprodukty 33a a 33b) je možno připravit také následující sloučeniny:

5 c) 4-amino-N-/2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/-N-methylbenzenbutanamin

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 32c).

IR zahrnuje vrchol při 3360 - 3430 cm^{-1} (NH_2).

10 d) 4-amino-N-/2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/-N-methylbenzenpropanamin

Výsledný produkt je možno získat ve formě oleje při použití meziprojektu 32d).

IR zahrnuje vrchol při 3360 - 3460 cm^{-1} (NH_2).

15 e) 4-amino-N-/2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/-N-methylbenzenethanamin

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 32e).

20 IR zahrnuje vrchol při 3360 - 3430 cm^{-1} (NH_2).

f) 4-amino-N-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-N-methylbenzenpropanamin

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit z meziprojektu 32f).

25 IR zahrnuje vrchol při 3360 - 3440 cm^{-1} (NH_2).

g) 4-amino-N-/(4-methoxyfenyl)methyl/-N-methylbenzenpropanamin

30 Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 32g).

IR zahrnuje vrchol při 3360 - 3430 cm^{-1} (NH_2).

h) 4-amino-N-/2-(4-methoxyfenyl)ethyl/-N-methylbenzenbutanamin

35 Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 32h).

IR zahrnuje vrchol při 3380 - 3460 cm^{-1} (NH_2).

40 i) 4-amino-N-/(4-fluorfenyl)methyl/-N-methylbenzenbutanamin

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 32i).

IR zahrnuje vrchol při 3350 - 3430 cm^{-1} (NH_2).

45 j) 4-amino-N-//4-(methylthio)fenyl/methyl/-N-methylbenzenbutanamin

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 32j).

50 IR zahrnuje vrchol při 3350 - 3430 cm^{-1} (NH_2).

k) 4-amino-N-/2-(4-methoxyfenyl)ethyl/-N-methylbenzenethanamin

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 32k).

IR zahrnuje vrchol při 3360 - 3440 cm^{-1} (NH_2).

l) 4-amino-N-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-N-methylbenzenpentanamin

5

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 32l).

IR zahrnuje vrchol při 3360 - 3440 cm^{-1} (NH_2).

10 Meziprojekt 34

a) N-/2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/-N-methyl-2-(4-nitrofenoxymacetamid)

Směs 51 g kyseliny (4-nitrofenoxy)octové a thionylchloridu se 2 hodiny zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Roztok se odpaří a pak ještě současně odpařuje s benzenem, čímž se získá pevná látka, která se rozpustí ve 250 ml acetonu a roztok se po kapkách přidá k míchané směsi 50 g meziprojektu 20a) a 22 g hydrogenuhličitanu sodného ve 250 ml acetonu při teplotě místnosti. Směs se ještě 4 hodiny míchá, pak se zfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se rozpustí ve vodě a roztok se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promyje nejprve zředěným roztokem hydroxidu sodného a pak vodou, vysuší se a odpaří. Překrystalováním z ethanolu se získá 82 g výsledného produktu s teplotou tání 121 $^{\circ}\text{C}$.

20

Obdobným způsobem jako meziprojekt 34a) je možno získat také následující sloučeniny.

25 b) N-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-N-methyl-2-(4-nitrofenoxy)acetamid

Výsledný produkt s teplotou tání 130 $^{\circ}\text{C}$ se získá při použití kyseliny (4-nitrofenoxy)octové a meziprojektu 20b).

30 c) N-methyl-2-(4-nitrofenoxy)-N-(fenylmethyl)acetamid

Výsledný produkt s teplotou tání 98 $^{\circ}\text{C}$ se získá při použití kyseliny (4-nitrofenoxy)octové a N-methylbenzenmethanaminu.

35 d) N-/(3,4-dimethoxyfenyl)-methyl/-N-methyl-2-(4-nitrofenylthio)acetamid

Výsledný produkt ve formě oleje je možno získat při použití kyseliny (4-nitrofenylthio)octové a meziprojektu 20b).

40 NMR zahrnuje signály při δ 3,0 (3H, s, N- CH_3), 3,8 (6H, s, OCH_3).

e) N-/2-(4-methoxyfenyl)ethyl/-N-methyl-2-(4-nitrofenoxy)acetamid

45

Výsledný produkt s teplotou tání 107 $^{\circ}\text{C}$ je možno připravit při použití kyseliny (4-nitrofenoxy)octové a meziprojektu 20e).

f) N-/(4-methoxyfenyl)methyl/-N-methyl-2-(4-nitrofenoxy)acetamid

50

Výsledný produkt s teplotou tání 120 $^{\circ}\text{C}$ se získá při použití kyseliny (4-nitrofenoxy)octové a meziprojektu 20d).

g) N-methyl-N-/(4-methylfenyl)methyl/-2-(4-nitrofenoxy)acetamid

Výsledný produkt s teplotou tání 126 °C je možno připravit při použití kyseliny (4-nitro-fenoxy)octové a meziprojektu 20g).

h) N-methyl-N-/(4-(methylthio)fenyl)methyl/-2-(4-nitrofenoxy)acetamid

5

Výsledný produkt s teplotou tání 122 °C je možno připravit při použití kyseliny (4-nitro-fenoxy)octové a meziprojektu 20f).

i) N-ethyl-2-(4-nitrofenoxy)-N-(fenylmethyl)acetamid

10

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití kyseliny (4-nitrofenoxy)octové a N-ethylbenzenmethanaminu.

IR zahrnuje vrchol při 1655 cm⁻¹ (CO).

15

Meziprojekt 35

a) 2-(4-aminofenoxy)-N-/(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/-N-methylacetamid

20

Roztok 37,5 g meziprojektu 34a) ve 350 ml ethanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti v přítomnosti 3,5 g 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončené absorpci vodíku se katalyzátor odfiltruje a roztok se odpaří, čímž se získá 34 g výsledného produktu ve formě oleje.

IR zahrnuje vrcholy při 1650 cm⁻¹ (CO), 3340-3400 cm⁻¹ (NH₂).

25

Obdobným způsobem jako meziprojekt 35a) je možno získat také následující sloučeniny:

b) 2-(4-aminofenoxy)-N-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-N-methylacetamid

30

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 34b).

IR zahrnuje vrcholy při 1650 cm⁻¹ (CO), 3340-3400 cm⁻¹ (NH₂).

c) 2-(4-aminofenoxy)-N-methyl-N-(fenylmethyl)acetamid

35

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 34c).

IR zahrnuje vrcholy při 1660 cm⁻¹ (CO), 3300-3420 cm⁻¹ (NH₂).

40

d) 2-(4-aminofenylthio)-N-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-N-methylacetamid

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 34d).

IR zahrnuje vrcholy při 1645 cm⁻¹ (CO), 3350 cm⁻¹ (NH₂).

45

e) 2-(4-aminofenoxy)-N-/(4-methoxyfenyl)ethyl/-N-methylacetamid

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 34e).

50

IR zahrnuje vrcholy při 1630 cm⁻¹ (CO), 3350-3420 cm⁻¹ (NH₂).

f) 2-(4-aminofenoxy)-N-/(4-methoxyfenyl)methyl/-N-methylacetamid

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 34f).

IR zahrnuje vrcholy při 1650 cm^{-1} (CO), 3340-3430 cm^{-1} (NH_2).

g) 2-(4-aminofenoxy)-N-methyl-N-(4-methylfenyl)methyl/acetamid

5

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 34g).

IR zahrnuje vrcholy při 1650 cm^{-1} (CO), 3350-3420 cm^{-1} (NH_2).

10

h) 2-(4-aminofenoxy)-N-methyl-N-(4-(methylthio)fenyl)methyl/acetamid

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 34h).

IR zahrnuje vrcholy při 1660 cm^{-1} (CO), 3340-3420 cm^{-1} (NH_2).

15

i) 2-(4-aminofenoxy)-N-ethyl-N-(fenylmethyl)acetamid

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 34i).

20

IR zahrnuje vrcholy při 1650 cm^{-1} (CO), 3350-3430 cm^{-1} (NH_2).

Meziprojekt 36

a) N-(2-(4-aminofenoxy)ethyl)-3,4-dimethoxy-N-methylbenzenethanamin

25

Roztok 20 g meziprojektu 35a) ve 200 ml THF se po kapkách přidá k míchané suspenzi lithialuminiiumhydridu ve 100 ml THF při teplotě místnosti a směs se 3 hodiny zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se ke zchlazené směsi přidá voda a směs se zfiltruje, promyje se THF, odpaří a extrahuje etherem. Etherové extrakty se spojí, vysuší a odpaří, čímž se získá 11 g výsledného produktu ve formě oleje.

30

IR zahrnuje vrchol při 3350 - 3430 cm^{-1} (NH_2).

Obdobným způsobem jako meziprojekt 36a) je možno připravit také následující sloučeniny:

35

b) N-(2-(4-aminofenoxy)ethyl)-3,4-dimethoxy-N-methyl-benzenmethanamin

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 35b).

40

IR zahrnuje vrchol při 3360 - 3420 cm^{-1} (NH_2).

c) N-(2-(4-aminofenoxy)ethyl)-N-methylbenzenmethanamin

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 35c).

45

IR zahrnuje vrchol při 3330 - 3420 cm^{-1} (NH_2).

d) N-(2-(4-aminofenylthio)ethyl)-3,4-dimethoxy-N-methylbenzenmethanamin

50

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 35d).

NMR zahrnuje signály při δ 2,30 (3H, s, N- CH_3), 3,85 (6H, s, OCH_3).

e) N-/2-(4-aminofenoxy)ethyl/-4-methoxy-N-methylbenzenethanamin

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 35e).

5 IR zahrnuje vrchol při 3340 - 3430 cm^{-1} (NH_2).

f) N-/2-(4-aminofenoxy)ethyl/-4-methoxy-N-methylbenzenmethanamin

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 35f).

10 IR zahrnuje vrchol při 3350 - 3430 cm^{-1} (NH_2).

g) N-/2-(4-aminofenoxy)ethyl/-4-methyl-N-methylbenzenmethanamin

15 Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 35g).

IR zahrnuje vrchol při 3350 - 3430 cm^{-1} (NH_2).

h) N-/2-(4-aminofenoxy)ethyl/-N-methyl-4-(methylthio)benzenmethanamin

20 Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 35h).

IR zahrnuje vrchol při 3350 - 3420 cm^{-1} (NH_2).

25 i) N-/2-(4-aminofenoxy)ethyl/-N-ethylbenzenmethanamin

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 35i).

IR zahrnuje vrchol při 3360 - 3430 cm^{-1} (NH_2).

30 Meziprojekt 37

a) 3,4-dimethoxy-N-methyl-N-/3-(4-nitrofenoxy)propyl/benzenethanamin

35 Směs 18,7 g 1-(3-brompropoxy)-4-nitrobenzenu a 14,1 g meziprojektu 20a) se 30 minut zahřívá na teplotu 140 °C a pak se směs zředí vodou. Po extrakci dichlormethanem se organická fáze promyje vodou, vysuší a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na sloupci při použití směsi dichlormethanu a methanolu 95 : 5 jako elučního činidla, čímž se získá 18 g produktu ve formě oleje.

40 NMR zahrnuje signál při δ 2,38 (3H, s, N- CH_3).

Obdobným způsobem jako meziprojekt 37a) je možno připravit také následující sloučeniny:

45 b) 4-methoxy-N-methyl-N-/3-(4-nitrofenoxy)propyl/benzenethanamin

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití 1-(3-brompropoxy)-4-nitrobenzenu a meziprojektu 20e).

50 NMR zahrnuje signál při δ 2,40 (3H, s, N- CH_3).

c) 2,4-dimethoxy-N-methyl-N-/3-(4-nitrofenoxy)propyl/benzenmethanamin

Výsledný produkt ve formě oleje se získá při použití 1-(3-brompropoxy)-4-nitrobenzenu a meziprojektu 20b).

NMR zahrnuje signál při δ 2,40 (3H, s, N-CH₃).

5

d) 3,4-dimethoxy-N-methyl-N-3-(4-nitrofenyl)thio/propyl/benzenmethanamin

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití 1-(3-brompropyl)thio/-4-nitrobenzenu a meziprojektu 20b).

10

NMR zahrnuje signál při δ 2,40 (3H, s, N-CH₃).

Meziprojekt 38

15

a) N-3-(4-aminofenoxy)propyl/-3,4-dimethoxy-N-methylbenzenethanamin

Roztok 18 g meziprojektu 37a) ve 200 ml ethanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti v přítomnosti 1 g 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončení absorpce vodíku se katalyzátor odfiltruje a roztok se odpaří, čímž se získá 15 g produktu ve formě oleje.

20

IR zahrnuje vrchol při 3300 - 3370 cm⁻¹ (NH₂).

Obdobným způsobem jako meziprojekt 38a) je možno připravit také následující sloučeniny:

25

b) N-3-(4-aminofenoxy)propyl/-4-methoxy-N-methylbenzenethanamin

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 37b).

IR zahrnuje vrchol při 3350 - 3430 cm⁻¹ (NH₂).

30

c) N-3-(4-aminofenoxy)propyl/-3,4-dimethoxy-N-methylbenzenmethanamin

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 37c).

35

IR zahrnuje vrchol při 3360 - 3430 cm⁻¹ (NH₂).

d) N-3-(4-aminofenyl)thio/propyl/-3,4-dimethoxy-N-methylbenzenmethanamin

Výsledný produkt ve formě oleje je možno připravit při použití meziprojektu 37d).

40

IR zahrnuje vrchol při 3370 - 3450 cm⁻¹ (NH₂).

Meziprojekt 39

45

Kyselina 9,10-dihydro-2-(methylthio)-9-oxo-4-akridinkarboxylové

i) Kyselina 2-(2-karboxyfenyl)amino/-5-(methylthio)benzoová

50

Směs 10 g kyseliny 2-chlor-5-(methylthio)benzoové, 7 g kyseliny anthranilové, 14 g uhličitanu draselného a 1 g mědi ve 100 ml 2-(2-methoxyethoxy)ethanolu se 24 hodin zahřívá na teplotu 180 °C. Pak se přidá 400 ml vody a katalyzátor se odfiltruje. Filtrát se okyslí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Výsledná sraženina se odfiltruje, promyje se vodou, vysuší a nechá krystalizovat z methanolu, čímž se získá 4,5 g výsledného produktu ve formě krystalické látky.

IR zahrnuje vrchol při 3300 cm^{-1} (NH a 1700 cm^{-1} (CO_2H)).

ii) Kyselina 9,10-dihydro-2-(methylthio)-9-oxo-4-aktidinkarboxylová

5 2 g produktu ze stupně i) v 6 ml oxychloridu fosforečného se 1 hodinu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Roztok se pak zchladí na 0 °C a pomalu se přidá 15 ml vody. Pak se směs 10 minut zahřívá na teplotu 100 °C, načež se vlije do ledové drti. Výsledná sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a nechá krystalizovat z methanolu, čímž se získá 1,6 g výsledného produktu.

10 IR zahrnuje vrcholy při 1690 cm^{-1} (CO_2H) a 1620 cm^{-1} (CO).

Meziprodukt 40

15 N-/4-(3-brompropoxy)fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

i) N-/4-(3-brompropoxy)fenyl/acetamid

20 Směs 10 g N-(4-hydroxyfenyl)acetamidu a 11 g uhličitanu draselného ve 200 ml DMF se míchá 20 minut při teplotě místnosti. Pak se přidá 35 ml 1,3-dibrompropanu a směs se ještě 4 hodiny míchá. Pak se směs zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí ve vodě a roztok se extrahuje dichlormethanem. Organická fáze se promyje nejprve zředěným hydroxidem sodným, pak vodou, vysuší se a odpaří, čímž se získá pevná látka, z níž se po rozetření s hexanem získá 14 g výsledného produktu s teplotou tání 120 °C.

25 ii) 4-(3-brompropoxy)benzenamin

30 Směs 13 g produktu ze stupně i) a 200 ml 5 N roztoku kyseliny chlorovodíkové se 2 hodiny zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po zchlazení se směs alkalizuje roztokem hydroxidu sodného a pak se extrahuje dichlormethanem. Organická fáze se odpaří, čímž se získá 7 g produktu ve formě oleje.

IR zahrnuje vrchol při 3360 - 3450 cm^{-1} (NH).

35 iii) N-/4-(3-brompropoxy)fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

40 Směs 1,5 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,1 g 1-hydroxybenzotriazolu v 50 ml DMF se míchá 10 minut při teplotě místnosti. Pak se přidá 1,5 g produktu ze stupně ii) a pak ještě 1,3 g dicyklohexylkarbodiimidu, směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a pak se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu, odparek se rozpustí ve vodě a roztok se extrahuje dichlormethanem. Organický extrakt se vysuší a odpaří, čímž se získá 0,5 g výsledného produktu, který se nechá překrystalovat z acetonitrilu. Teplota tání je 126 °C.

Meziprodukt 41

45 N-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-N-methyl-4-nitrofenylaminokarbonylmethanamin

50 Směs 2,8 g meziproduktu 20b), 3 g meziproduktu 56 a 2,3 g uhličitanu draselného v 50 ml DMF se 24 hodin zahřívá na teplotu 60 °C. Pak se směs odpaří, odparek se extrahuje dichlormethanem, extrakt se promyje vodou, vysuší a odpaří na pevnou látku, která se nechá překrystalovat z diethyletheru, čímž se získá 3,7 g výsledného produktu s teplotou tání 120 °C.

Meziprodukt 42

N-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-*N*-methyl-4-aminofenylaminokarbonylmethanamin

- 5 Roztok 3,6 g meziproduktu 41 ve 100 ml ethanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti v přítomnosti 500 mg 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončení absorpce vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří, čímž se získá 3,5 g výsledného produktu.

NMR zahrnuje signály při δ 2,5 (3H, s, N-CH₃), 3,8 (6H, s, OCH₃).

10

Meziprodukt 43

N-2-(4-aminofenylamino)ethyl/-3,4-dimethoxy-*N*-methylbenzenmethanamin

- 15 Roztok 3,5 g meziproduktu 42 v 50 ml THF se po kapkách přidá k míchané suspenzi lithiualuminiumhydridu ve 30 ml THF při teplotě místnosti a směs se 48 hodin zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Ke zchlazené směsi se opatrně přidá voda a pak se směs zfiltruje přes vrstvu Celitu. Filtrát se odpaří do sucha a odparek se podrobí chromatografii na sloupci při použití směsi dichlormethanu a methanolu jako elučního činidla, čímž se získá 1,4 g
- 20 produktu.

NMR zahrnuje signály při δ 2,15 (3H, s, N-CH₃), 2,5 a 3,0 (4H, 2t, -CH₂-CH₂), 3,7 (6H, s, OCH₃).

- 25 Meziprodukt 44

Kyselina 9,10-dihydro-5,7-dimethoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylová

- 30 Směs 5,8 g kyseliny jodiisoftalové, 4,3 g 2,4-dimethoxyanilinu a 1 g chloridu měďného ve 20 ml 2,3-butandiolu a 10 ml toluenu se zahřívá na 120 °C. Po oddestilování většiny toluenu se přidá 10 ml *N*-ethylmorfolinu a směs se 1 hodinu míchá při teplotě 120 °C. Po zchlazení a zředění 2N roztokem uhličitanu draselného se roztok zfiltruje přes vrstvu Celitu. Filtrát se okyselí přidáním 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové a zelenavá sraženina se odfiltruje.

- 35 4 g produktu se zahřívají v 50 g kyseliny polyfosforečné 1,5 hodiny na teplotu 120 °C, čímž se získá výsledný produkt, který se vysráží přidáním vody a čistí rozpuštěním v 1N hydroxidu sodného a opětným srážením kyselinou octovou o pH 4. Získá 1,5 g pevného produktu.

Analýza pro C₁₆H₁₃NO₅. 0,5 H₂O

40

vypočteno C 62,3, H 4,6, N 4,5 %
nalezeno C 62,1, H 4,6, N 4,3 %.

Obdobným způsobem jako meziprodukt 44 je možno připravit také následující kyseliny:

45

Meziprodukt 45

Kyselina 9,10-dihydro-6,7,8-trimethoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylová

- 50 1,5 g výsledného produktu je možno připravit z 3,8 g 3,4,5-trimethoxyanilinu a 5 g kyseliny 2-jodiisoftalové.

IR zahrnuje vrchol při 1620 cm⁻¹ (CO).

Meziprodukt 46

3-(2-bromomethyl)nitrobenzen

5 0,94 ml bromidu fosforitého se po kapkách přidá k roztoku 5 g 3-nitrofenethylalkoholu ve 30 ml bezvodého diethyletheru při teplotě 0 °C. Směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se přidá roztok uhličitanu draselného a pak ještě voda. Organická vrstva se vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se získá 4,51 g produktu ve formě oleje.

10 NMR zahrnuje signály při δ 3,25 (m, 2H, CH₂-Ph) a 3,55 (m, 2H, CH₂-Br).

Meziprodukt 47

a) N-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-N-methyl-3-nitrobenzenethanamin

15

Směs 2,2 g meziproduktu 46, 1,71 g meziproduktu 20b) a 1,58 g uhličitanu draselného v 50 ml DMF se zahřívá 36 hodin na teplotu 60 °C. Směs se zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí ve vodě a roztok se extrahuje methylenchloridem. Organické extrakty se vysuší, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs methylenchloridu a methanolu 99 : 1, čímž se získá 1 g produktu ve formě oleje.

20

NMR zahrnuje signály při δ 2,2 (s, 3H, N-CH₃), 3,7 (s, 6H, 2 x OCH₃).

Obdobným způsobem je možno připravit také následující sloučeninu:

25

b) N-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-N-methyl-3-(3-nitrofenoxy)propanamin

Výsledný produkt je možno připravit při použití 3-(3-bromopropoxy)nitrobenzenu a meziproduktu 20b).

30

NMR zahrnuje signály při δ 2,2 (s, 3H, N-CH₃), 3,35 (s, 2H, N-CH₂-Ph) a 3,8 (s, 6H, 2 x OCH₃).

Meziprodukt 48

35 a) 3-amino-N-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-N-methylbenzenethanamin

Roztok 1 g meziproduktu 47a) v 50 ml ethanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti v přítomnosti 0,15 g 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončení absorpce vodíku se katalyzátor odfiltruje a roztok se odpaří, čímž se získá 0,8 g produktu ve formě oleje.

40

NMR zahrnuje signály při δ 2,25 (s, 3H, N-CH₃), 3,4 (s, 2H, NH₂) a 3,8 (s, 6H, 2 x OCH₃).

Obdobným způsobem je možno připravit také následující sloučeninu:

45 b) N-/3-(3-aminofenoxi)-propyl/-3,4-dimethoxy-N-methylbenzenmethanamin

Výsledný produkt je možno připravit při použití meziproduktu 47b).

50 NMR zahrnuje signály při δ 2,2 (s, 3H, N-CH₃), 2,7 (s, 2H, NH₂), 3,4 (s, 2H, N-CH₂-Ph) a 3,7 (s, 6H, 2 x OCH₃).

Meziprodukt 49

N-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-N-methyl-3-(3-nitrofenyl)-2-propenamid

Směs 10 g kyseliny 3-nitroskořicové a 8,26 g 1-hydroxybenzotriazolu ve 100 ml DMF se míchá 10 minut při teplotě místnosti. Pak se přidá 9,2 g meziprojektu 20b) a pak ještě 10,63 g dicyklohexylkarbodiimidu. Směs se míchá 16 hodin a pak se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu, přidá se zředěný roztok kyseliny chlorovodíkové, pak zředěný roztok hydroxidu sodného a směs se extrahuje methylenchloridem. Organický extrakt se vysuší a odpaří, čímž se získá 15,63 g produktu.

NMR-zahrnuje signály při δ 3,1 (s, 3H, N-CH₃) a 3,75 (s, 6H, 2 x OCH₃).

10

Meziprodukt 50

3-amino-N-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl-N-methylbenzenpropanamid

Roztok 10 g meziprojektu 49 ve 100 ml ethanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti v přítomnosti 1 g 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončení absorpce vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Odparek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs methylenchloridu a methanolu 98 : 2, čímž se získá 5,56 g produktu ve formě oleje.

20

NMR zahrnuje signály při δ 2,7 (s, 2H, N-CH₃) a 3,65 (s, 6H, 2 x OCH₃).

Meziprodukt 51

3-amino-N-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl-N-methylbenzenpropanamin

Roztok 5 g meziprojektu 50 ve 100 ml THF se po kapkách za míchání přidá k suspenzi lithialuminiiumhydridu v množství 2,31 g v 80 ml THF při teplotě místnosti a směs se 2 hodiny zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Ke zchlazené směsi se opatrně přidá 20 ml vody a směs se zfiltruje. Filtrát se odpaří, přidá se voda a směs se extrahuje diethyletherem. Organický extrakt se vysuší, odpaří a produkt se čistí chromatografií na sloupci silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs methylenchloridu a methanolu v poměru 97 : 3, čímž se získá 2,46 g výsledného produktu ve formě oleje.

35

NMR zahrnuje signály při δ 2,1 (s, 3H, N-CH₃), 3,35 (s, 2H, N-CH₂-Ph) a 3,7 (s, 6H, 2 x OCH₃).

Meziprodukt 52

4-(3-methoxy-4-nitrofenyl)-3-buten-1-ol

40

Wittigovou reakcí ve 100 ml THF při použití 2 g 3-methoxy-4-nitrobenzaldehydu (1) a 5,3 g 3-hydroxypropyltrifenylfosfoniumbromidu (2) za přítomnosti 1,6 M roztoku n-butyllithia v 16,5 ml hexanu se získá 2,6 g výsledného produktu ve formě oleje.

45

NMR zahrnuje signály při δ 3,4 (2H, t, CH₂OH), 3,6 (3H, s, OCH₃).

(1) CA113 (19): 171567 w

(2) A.R.Hands a S.J.H. Mercer, J. Chem. Soc. (c), (1968) 2448.

50

Meziprodukt 53

4-(4-brom-1-butenyl)-2-methoxy-1-nitrobenzen

0,33 ml bromidu fosforitého se po kapkách přidá k roztoku 2,6 g meziproductu 52 v 10 ml bezvodého diethyletheru při teplotě 0 °C. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se promyje 1M roztokem uhličitanu draselného a vodou. Organická vrstva se vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se získá 3,3 g výsledného produktu ve formě žlutého oleje.

5

NMR zahrnuje signály při d 3,35 (2H, t, CH₂-Br), 3,8 (3H, sm O-CH₃).

Meziprodukt 54

10 N-/4-(3-methoxy-4-nitrofenyl)-3-butenyl/-3,4-dimethoxy-N-methylbenzenmethanamin

Směs 3,3 g meziproductu 53, 2,5 g meziproductu 20b) a 1,9 g uhličitanu draselného ve 20 ml DMF se míchá 48 hodin při teplotě místnosti. Směs se zfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se smísí s vodou a směs se extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší, zfiltruje a odpaří. Olejovitý odparek se pak čistí chromatografií na silikagelu při použití směsi dichlormethanu a methanolu 95 : 5 jako elučního činidla, čímž se získá 3,4 g výsledného produktu ve formě oleje.

15

NMR zahrnuje signál při d 2,1 (3H, s, N-CH₃), 3,7 (6H, s, 2 x OCH₃), 3,8 (3H, s, OCH₃).

20

Meziprodukt 55

4-amino-N-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-3-methoxy-N-methylbenzenbutanamin

25 Roztok 1,2 g meziproductu 54 ve směsi 50 ml ethanolu a 20 ml ethylacetátu se hydrogenuje při teplotě místnosti v přítomnosti 0,1 g 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončené absorpci vodíku se katalyzátor odfiltruje a roztok odpaří, čímž se získá 1 g výsledného produktu ve formě oleje.

30

NMR zahrnuje signály při d 2,1 (3H, s, N-CH₃), 3,65 (3H, s, O-CH₃), 3,7 (6H, s, 2 x OCH₃).

Meziprodukt 56

2-chlor-N-(4-nitrofenyl)acetamid

35 11 ml chloracetylchloridu se po kapkách za míchání přidá ke směsi 18,8 g uhličitanu draselného a 15 g 4-nitroanilinu ve 100 ml DMF, směs se udržuje na teplotě 0 °C, po ukončeném přidávání se nechá stát přes noc při teplotě místnosti a pak se vlije do ledové drti. Vytvořená žlutá pevná látka se oddělí a nechá se krystalizovat z toluenu, obsahujícího 10 % isopropylalkoholu, čímž se získá 10 g výsledného produktu s teplotou tání 180 °C.

40

NMR zahrnuje signály při d 4,1 (2H, s, COCH₂Cl), 7,4 - 8,1 (4H, m, aromatické látky), 10,3 (1H, bs, NH).

Meziprodukt 57

45

3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-N-(4-nitrofenyl)-2-(1H)-isochinolinacetamid

Směs 10,3 g meziproductu 56,8 g uhličitanu draselného a 9,3 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolinu ve 100 ml DMF se zahřívá přes noc na teplotu 60 °C. Po zchlazení se reakční směs vlije do ledu a nerozpustný materiál se oddělí a suší, čímž se získá výsledný produkt s teplotou tání 173 až 178 °C.

50

NMR zahrnuje signály při d 2,8 (4H, s, 2 x CH₂), 3,2 (2H, s, COCH₂-N), 3,7 (2H, s, N-CH₂-Ph), 3,7 (6H, m, 2 x OCH₃), 6,2 - 8,15 (6H, m, aromatické látky), 9,3 (1H, bs, NHCO).

Meziprodukt 58

N-(4-aminofenyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-2-(1H)-isochinolinacetamid

5
 10
 15
 20
 25
 30

Suspenze 15 g meziproduktu 57 a 1 g 10% paladia na aktivním uhlí ve 200 ml ethanolu se míchá při teplotě místnosti při mírně zvýšeném tlaku vodíku. Po 2 hodinách se katalyzátor odfiltruje a promyje směsí dichlormethanu a methanolu 9 : 1. Filtrát a promývací kapalina se odpaří a krystalický odparek se promyje ethanolem a usuší, čímž se získá 10,6 g výsledného produktu s teplotou tání 185 °C.

NMR zahrnuje signály při d 2,8 (4H, s, 2 x CH₂), 3,15 (2H, s, CO-CH₂-N), 3,6 (2H, s, Ph-CH₂-N), 3,7 (6H, s, 2 x OCH₃), 6,15 - 7,3 (6H, m, aromatické látky), 8,65 (1H, bs, CONH).

15 Meziprodukt 59

N-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)ethyl/-1,4-benzendiamin

20
 25
 30

Roztok 35,4 ml 1M boranu v tetrahydrofuranu se přidá k míchanému roztoku 2 g meziproduktu 58 ve 150 ml THF. Směs se 4 hodiny zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se zchladí, přidá se koncentrovaná kyselina chlorovodíková tak, že vznikne 3N roztok této kyseliny a pak se směs znovu zahřívá 15 minut na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se přidá 10N hydroxid sodný a směs se extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší a odpaří, čímž se získá odparek, který se čistí chromatografií na sloupci silikagelu, jako eluční činidlo se užije toluen a isopropylamin 95 : 5, získá se 1,2 g výsledného produktu ve formě oleje.

NMR zahrnuje signály při d 2,6 (4H, bs, Ph-CH₂-CH₂-N), 3,45 (4H, s, CH₂-NHPh a PhCH₂-N), 3,6 (6H, s, 2 x OCH₃), 6,3 (6H, s, aromatické látky).

30 Meziprodukt 60

4-/2-(2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-1H-isoindol-2-yl)ethyl/benzenamin

35
 40

2,35 g 4,5-bischlormethylveratrolu (S. H. Wood, M. A. Peny a C.C. Tung, J. A. C. S. (1950), 72, 2989 - 2991) se přidá při teplotě místnosti k 5 ml míchané suspenze 50% vodného hydroxidu sodného, 25 ml toluenu, 1,5 g 4-aminofenylethylaminu a 0,2 g Aliquat. Heterogenní směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti, pak se vlije do vody a směs se extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se vysuší a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu, jako eluční činidlo se užije methylenchlorid a methanol 95 : 5, čímž se získá 0,6 g výsledného produktu jako pevná látka s teplotou tání 150 °C.

45

NMR zahrnuje signály při d 2,7 (4H, m, Ph-CH₂-CH₂-N), 4,6 (2H, bs, NH₂), 3,7 (6H, s, 2 x OCH₃), 3,8 (4H, s, 2 x N-CH₂Ph), 6,2 - 7,0 (6H, m, aromatické látky).

Meziprodukt 61

1-(4-nitrofenyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)ethanonhydrobromid

50

Roztok 15,63 g 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu a 16,47 g 2-brom-4'-nitroacetofenonu ve směsi 150 ml ethanolu a 150 ml methylenchloridu se 24 hodin zahřívá na 60 °C. Po zchlazení na teplotu místnosti se počnou tvořit žluté krystalky. Tyto krystalky se odfiltrují a suší ve vakuu, čímž se získá 9,4 g výsledného produktu s teplotou tání 216 °C.

NMR (D_6 -DMSO) zahrnuje signály při d 3,6 (6H, s, 2 x OCH_3), 4,2 (2H, s, N- CH_2 -Ph), 4,95 (2H, s, CO- CH_2 -N), 6,6 (2H, aromatický isochinolin), 8,0 (4H, m, aromatické látky).

5 Meziprodukt 62

3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-a-(4-nitrofenyl)-2(1H)-isochinolinethanol

10 K suspenzi 9,4 g meziproduktu 61 v 600 ml methanolu se po částech přidá 2,44 g borohydridu sodného a směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Pak se reakční směs zředí 200 ml vody, zfiltruje a odpaří ve vakuu. Odparek se extrahuje methylenchloridem a extrakt se promyje vodou. Organická fáze se vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se získá 1,15 g výsledného produktu po překrytání z ethanolu, teplota tání je 130 °C.

15 NMR zahrnuje signály při d 2,4 - 3,1 (6H, m, 3 x CH_2), 3,7 (6H, s, 2 x OCH_3), 4,2 (1H, bs, OH), 4,8 (1H, m, H-C-OH), 6,1 - 8,1 (6H, m, aromatické látky).

Meziprodukt 63

20 a-(4-aminofenyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-2(1H)-isochinolinethanol

25 Roztok 2,4 g meziproduktu 62 ve 200 ml ethanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti za přítomnosti 0,3 g 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončeném příjmu vodíku se katalyzátor odfiltruje a roztok se odpaří, čímž se získá 1,9 g výsledného produktu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 168 °C.

NMR zahrnuje signály při d 2,4 - 2,9 (6H, m, 3 x CH_2), 3,5 (2H, bs, NH_2), 3,7 (6H, s, 2 x OCH_3), 4,55 (1H, t, H-COH), 6,25 - 7,1 (6H, m, aromatické látky).

30 Meziprodukt 64

2-brom-N-methyl-N-(4-nitrofenyl)methyl/acetamid

35 K roztoku 30 g bromacetyl bromidu ve 20 ml methylenchloridu se při teplotě 0 °C přidá roztok 8,3 g N-methyl-4-nitrobenzenmethanaminu (G. I. Wilson, J. Chem. Soc., 1926, 2461) v 10 ml methylenchloridu a 12 ml triethylaminu. Reakční směs se míchá 5 minut při teplotě 0 °C a pak se přidá 20 ml vody. Methylenchloridová vrstva se vysuší a odpaří ve vakuu. Odparek se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs methylenchloridu a methanolu 97 : 3 čímž se získá 15 g produktu ve formě oleje.

40 NMR zahrnuje signály při d 3,1 (3H, s, N- CH_3), 3,9 (2H, s, CH_2 Br), 4,55 (2H, s, Ph- CH_2 -N), 7,0 - 8,3 (4H, m, aromatické látky).

Meziprodukt 65

45 3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-N-methyl-N-(4-nitrofenyl)methyl/-2(1H)-isochinolinacetamid

50 Směs 1,8 g meziproduktu 64, 1,4 g 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu a 1,6 g uhličitanu draselného ve 150 ml DMF se míchá přes noc. Pak se nerozpustný materiál odfiltruje, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se dělí mezi dichlormethan a vodu. Organická fáze se vysuší a pak odpaří za sníženého tlaku a produkt se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs methylenchloridu a methanolu 96 : 4, čímž se získá 1,65 g produktu.

NMR zahrnuje signály při d 2,8 (4H, m, 2 x CH₂), 3,0 (3H, s, N-CH₃), 3,33 (2H, s, CO-CH₂-N), 3,6 (2H, s, N-CH₂-Ph), 3,7 (6H, s, 2 x OCH₃), 4,55 (2H, s, Ph-CH₂-NHCO), 6,2 - 8,1 (6H, m, aromatické látky).

5 Meziprodukt 66

N-/(4-aminofenyl)methyl/-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-N-methyl-2-(1H)-isochinolinacetamid

10 Roztok 1,65 g meziproduktu 65 ve 100 ml ethylacetátu se hydrogenuje při teplotě místnosti a za atmosférického tlaku v přítomnosti 0,34 g 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončeném příjmu vodíku se katalyzátor odfiltruje a roztok se odpaří, čímž se získá 1,43 g výsledného produktu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 175 až 215 °C.

15 NMR zahrnuje signály při d 2,8 (7H, m, NCH₃ a 2 x CH₂), 3,2 (2H, s, CO-CH₂-N), 3,5 (2H, s, CH₂-Ph), 3,7 (6H, s, 2 x CH₃).

Meziprodukt 67

20 B-/(4-aminofenyl)methyl/-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-N-methyl-2(1H)-isochinolinetahnamin

Roztok 1,49 g meziproduktu 66 ve 150 ml THF se po kapkách přidá k míchané suspenzi 0,47 g lithialuminiumhydridu ve 100 ml THF při teplotě místnosti v průběhu čtyř hodin. Ke zchlazené směsi se opatrně přidá 5 ml vody, směs se zfiltruje, filtrát se odpaří a odparek se extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se vysuší a odpaří. Výsledný produkt se čistí chromatografií na sloupci silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs methylenchloridu a isopropylaminu 92 : 8, čímž se získá 0,7 g výsledného produktu ve formě oleje.

30 NMR zahrnuje signály při d 2,15 (3H, s, N-CH₃), 2,55 (8H, m, 4 x CH₂), 3,55 (2H, s, NH₂), 3,65 (6H, s, 2 x OCH₃), 6,3 - 7,1 (6H, m, aromatické látky).

Meziprodukt 68

2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/-N-methyl-N-/(4-nitrofenyl)methyl/acetamid

35 Směs 4,3 g meziproduktu 64, 3,26 g meziproduktu 20b) a 4,14 g uhličitanu draselného ve 100 ml DMF se míchá přes noc. Směs se zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu na odparek, který se extrahuje methylenchloridem. Po promytí vodou a vysušení se organická vrstva odpaří na sirup, který se čistí chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs ethylacetátu a cyklohexanu 1 : 1, čímž se získá 5,7 g výsledného produktu ve formě oleje.

40 NMR zahrnuje signály při d 2,3 (3H, s, N-CH₃), 3,7 (6H, s, 2 x OCH₃), 4,5 (2H, s, Ph-CH₂-NHCO).

Meziprodukt 69

45 N-/(4-aminofenyl)methyl/-2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/-N-metylacetamid

50 Roztok 5,7 g meziproduktu 68 ve 100 ml směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 1 : 2 se hydrogenuje při teplotě místnosti za atmosférického tlaku v přítomnosti 0,8 g 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončeném příjmu vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří, čímž se získá 5,2 g výsledného produktu ve formě oleje.

NMR zahrnuje signály při d 3,8 (6H, s, 2 x OCH₃), 4,5 (2H, s, Ph-CH₂-NCO).

Meziprodukt 70

N-(4-aminofenyl)methyl-*N'*-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl-*N,N'*-dimethyl-1,2-ethandiamin

5 Roztok 5,2 g meziproduktu 69 ve 150 ml THF se po kapkách přidá při teplotě místnosti k míchané suspenzi 1 g lithiualuminiumhydridu v 50 ml THF. Po 4 hodinách se ke zchlazené směsi opatrně přidá 10 ml vody a směs se zfiltruje. Filtrát se odpaří do sucha a odparek se zředí methylenchloridem a směs se extrahuje 1M roztokem kyseliny chlorovodíkové. Vodná vrstva se alkalizuje 1M vodným roztokem hydroxidu sodného a pak se extrahuje methylenchloridem.

10 Organická vrstva se vysuší a pak se odpaří ve vakuu. Odparek se čistí chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs cyklohexanu, methylenchloridu a isopropylaminu v poměru 5 : 4 : 1, čímž se získají 2 g výsledného produktu ve formě oleje.

15 NMR zahrnuje signály při δ 2,4 (4H, s, 2 x NCH₂), 3,2 (4H, m, 2 x N-CH₂-Ph), 3,6 (6H, s, 2 x OCH₃), 3,85 (2H, s, NH₂), 6,1 - 7,5 (7H, m, aromatické látky).

Meziprodukt 71

3,4-dimethoxy-*N*-methyl-*N'*-(4-nitrofenyl)-2-butenyl/benzenmethanamin

20 Směs 9 g meziproduktu 20b), 8 g uhlíčitanu draselného a 10 g 1-chlor-4-(4-nitrofenyl)-2-butenu (Morgan a další, J. Med. Chem., 8, 1986, 1398 - 1405) ve 300 ml 4-methyl-2-pentanonu se 18 hodin zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po zchlazení se směs zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Odparek se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs methylenchloridu a methanolu v poměru 97,5 : 2,5, čímž se získají 2 g výsledného produktu ve formě oleje.

25

30 NMR zahrnuje signály při δ 2,2 (3H, s, N-CH₃), 3,9 (6H, s, 2 x OMe), 5,7 (2H, m, dvojná vazba), 6,9 (3H, m, aromatické Ph(OMe)₂), 7,4 a 8,15 (4H, 2d, aromatické PhNO₂).

Meziprodukt 72

N-(4-aminofenyl)-2-butenyl-3,4-dimethoxy-*N*-methylbenzenmethanamin

35 1,7 g meziproduktu 71 se rozpustí při teplotě místnosti za míchání ve směsi 50 ml methanolu a 2 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Pak se pomalu přidá 1,5 g práškového železa a reakční směs se 1 hodinu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs odpaří, alkalizuje přidáním hydroxidu sodného a extrahuje diethyletherem. Organická vrstva se vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se získá 0,21 g výsledného produktu ve formě oleje.

40

NMR zahrnuje signály při δ 2,15 (3H, s, N-CH₃), 3,8 (6H, s, 2 x OMe), 5,55 (2H, m, dvojná vazba), 6,3 - 7,2 (7H, m, aromatické látky).

Meziprodukt 73

3,4-dimethoxy-*N*-methyl-*N'*-(4-nitrofenyl)-2-propenyl/benzenmethanamin

45 Směs 3,6 g meziproduktu 20b), 4,8 g 1-chlor-3-(4-nitrofenyl)-2-propenu (Cignarella a další, J. Med. Chem., 8, 1965, 326 - 329) a 3,5 g uhlíčitanu draselného v 60 ml 4-methyl-2-pentanonu se 3 hodiny zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po zchlazení se směs zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Odparek se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs methylenchloridu a methanolu 95 : 5, čímž se získá 4,9 g výsledného produktu ve formě oleje.

50

NMR zahrnuje signály při δ 2,25 (3H, s, NCH₃), 3,2 (2H, d, N-CH₂-CH=CH), 3,5 (2H, s, NCH₂Ph), 3,85 (6H, s, 2 x OMe), 6,55 (2H, m, dvojitá vazba), 6,8 (3H, d, aromatické Ph(OMe)₂), 7,4 a 8,1 (4H, 2d, aromatické PhNO₂).

5 Meziprodukt 74

4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/-1-propenyl/benzenamin

10 4,8 g meziproduktu 73 se rozpustí ve směsi 100 ml methanolu a 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové za míchání při teplotě místnosti. Pak se pomalu přidá 5 g práškového železa a reakční směs se půl hodiny zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po zchlazení se směs odpaří, zředí se 20 ml vody, alkalizuje roztokem hydroxidu sodného, odpaří a odparek se extrahuje diethyletherem. Organická vrstva se vysuší a odpaří, čímž se získá 3,95 g výsledného produktu ve formě oleje.

15 NMR zahrnuje signály při δ 2,2 (3H, s, NCH₃), 3,15 (2H, d, N-CH₂-CH=CH), 3,5 (2H, s, NCH₂Ph), 3,6 (2H, s, NH₂), 3,8 (6H, s, 2 x OMe), 5,7 - 7,6 (9H, m, aromatické látky a dvojná vazba).

20 Meziprodukt 75

1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-2-/2-(4-nitrofenyl)ethyl/isochinolin

25 Směs 6,4 g 1-(2-bromethyl)-4-nitrobenzenu, 4,6 g 1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxyisochinolinu (Daniel J.Sall a Gary L. Grunewald, J. Med. Chem., 1987, 30, 2208 - 2216) a 9,7 g uhličitanu draselného ve 150 ml DMF se míchá 15 hodin při teplotě 50 °C. Směs se odpaří do sucha a odparek se extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší, zfiltruje a odpaří. Odparek se pak čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs dichlormethanu a methanolu 98 : 2, čímž se získají 2 g výsledného produktu ve formě oleje, který se stáním mění na pevnou látku.

NMR zahrnuje signály při δ 3,6 (2H, m, N-CH₂Ar), 3,7 (3H, s, OCH₃).

35 Meziprodukt 76

4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-2-isochinolinyl)ethyl/benzenamin

40 Roztok 2 g meziproduktu 75 ve 100 ml ethanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti v přítomnosti 0,2 g 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončeném příjmu vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se získá 1,8 g výsledného produktu ve formě oranžového oleje, který se stáním mění na pevnou látku.

NMR zahrnuje signály při δ 3,4 (2H, s, NH₂), 3,55 (2H, s, N-CH₂Ar), 3,65 (3H, s, OCH₃).

45 Meziprodukt 77

1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-/3-(3-nitrofenyl)-1-oxo-2-propenyl/isochinolin

50 Směs 10 g kyseliny 3-nitroskořicové a 8,2 g 1-hydroxy benzotriazolu ve 100 ml DMF se míchá 10 minut při teplotě místnosti. Pak se přidá 10 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolinu a pak ještě 10,6 g dicyklohexylkarbodiimidu a směs se míchá 48 hodin při teplotě 50 °C a pak se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu, k odparku se přidá zředěný roztok hydroxidu sodného a směs se extrahuje dichlormethanem. Organický extrakt se vysuší a odpaří a odparek se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs dichlormethanu a methanolu 97 : 3,

čímž se získá 7,8 g výsledného produktu.

NMR zahrnuje signál při δ 2,85 (6H, s, OCH₃).

5 Meziprodukt 78

2-/3-(3-aminofenyl)-1-oxopropyl/-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolin

10 Roztok 7,8 g meziproduktu 77 ve 100 ml ethanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti v přítomnosti 1 g 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončeném příjmu vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se získá 6,8 g výsledného produktu.

IR-spektrum má maxima při CO: 1640 cm⁻¹ a NH₂: 3450 cm⁻¹.

15 Meziprodukt 79

3-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinolinyl)propyl/benzenamin

20 Roztok 6,8 g meziproduktu 78 ve 100 ml THF se po kapkách přidá k míchané suspenzi 3 g lithiualuminiumhydridu ve 100 ml THF při teplotě místnosti a směs se 3 hodiny zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Ke zchlazené směsi se opatrně přidá voda, směs se zfiltruje, odpaří a odparek se extrahuje etherem. Extrakt se vysuší a odpaří, čímž se získá 5,4 g výsledného produktu ve formě oleje, který se stáním mění na pevnou látku.

25 IR-spektrum zahrnuje maximum při NH₂: 3350 - 3450 cm⁻¹.

Meziprodukt 80

1-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/-3-(4-nitrofenoxy)-2-propanol

30

Směs 6 g 1,2-epoxy-3-(4-nitrofenoxy)propanu a 5 g meziproduktu 20b) ve 100 ml isopropanolu se zahřívá 18 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem a pak se směs odpaří. Olejovitý odparek se nechá krystalizovat z etheru, čímž se získá 8,3 g výsledného produktu ve formě bílé pevné látky.

35

NMR zahrnuje signály při δ 2,3 (3H, s, N-CH₃), 3,9 (6H, s, OCH₃).

Meziprodukt 81

40 1-(4-aminofenoxi)-3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/-2-propanol

45 Roztok 8 g meziproduktu 80 ve 100 ml ethanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti v přítomnosti 0,8 g 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončeném příjmu vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Olejovitý produkt se pak čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs dichlormethanu a methanolu 95 : 5, čímž se získá 5,8 g výsledného produktu ve formě oleje.

NMR zahrnuje signály při δ 2,25 (3H, s, N-CH₃), 3,8 (6H, s, OCH₃).

50 Meziprodukt 82

3,4,5-trimethoxy-N-methyl-N-3-(4-nitrofenoxi)propyl/benzenmethanamin

Směs 4,6 g 1-(3-chlorpropoxy)-4-nitrobenzenu, 4,1 g 3,4,5-trimethoxy-N-methylbenzenmethanaminu (Sigma) a 2,9 g uhličitanu draselného v 60 ml DMF se zahřívá 24 hodin při teplotě 70 °C. Pak se směs zfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se rozpustí ve vodě a roztok se extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší, odpaří a čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs dichlormethanu a methanolu v poměru 99 : 1, čímž se získá 5,8 g výsledného produktu ve formě žlutého oleje.

NMR zahrnuje signály při δ 2,15 (3H, s, N-CH₃), 3,3 (2H, s, CH₂-Ar), 3,7 (9H, s, OCH₃).

10 Meziprodukt 83

N-/3-(4-aminofenoxy)propyl/-3,4,5-trimethoxy-N-methylbenzenmethanamin

Roztok 5,8 g meziproduktu 82 ve 100 ml ethanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti v přítomnosti 0,5 g 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončeném příjmu vodíku se katalyzátor odfiltruje a roztok se odpaří, čímž se získá 5,1 g výsledného produktu ve formě oleje.

NMR zahrnuje signály při δ 2,25 (3H, s, N-CH₃), 3,5 (2H, s, CH₂-Ar), 3,8 (9H, s, OMe).

20 Meziprodukt 84

1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-(4-methoxy-3-nitrofenyl)acetyl/isochoinolin

Směs 1,2 g kyseliny 4-methoxy-3-nitrofenyloctové a 0,95 g 1-hydroxybenzotriazolu ve 30 ml DMF se míchá 10 minut při teplotě místnosti. Pak se přidá 1,1 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochoinolinu ve 20 ml DMF a pak ještě 1,2 g dicyklohexylkarbodiimidu, směs se míchá 6 hodin při teplotě místnosti a pak se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu, přidá se zředěný vodný roztok hydroxidu sodného a směs se extrahuje ethylacetátem. Organický extrakt se vysuší a odpaří, čímž se získá 1,6 g produktu ve formě oleje, který z ethanolu krystalizuje na bílou pevnou látku s teplotou tání 175 °C.

IR spektrum má maximum při CO: 1650 cm⁻¹.

35 Meziprodukt 85

2-(3-amino-4-methoxyfenyl)acetyl/-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochoinolin

Roztok 1,6 g meziproduktu 84 v 50 ml ethanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti v přítomnosti 0,3 g 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončeném příjmu vodíku se katalyzátor odfiltruje a roztok se odpaří, čímž se získá 1,4 g výsledného produktu ve formě oleje.

IR spektrum má maxima při CO: 1650 cm⁻¹ a NH₂: 3340 - 3440 cm⁻¹.

45 Meziprodukt 86

5-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochoinolinyl)ethyl/-2-methoxybenzenamin

Roztok 1,4 g meziproduktu 85 ve 30 ml THF se po kapkách přidá k míchané suspenzi 0,9 g lithialuminiiumhydridu v 50 ml THF při teplotě místnosti a směs se 3 hodiny zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Ke zchlazené směsi se opatrně přidá voda, směs se zfiltruje, odpaří a extrahuje etherem. Extrakt se vysuší a odpaří, čímž se získá 1,2 g výsledného produktu ve formě oleje, který se stáním mění na pevnou látku.

IR spektrum má maximum při NH₂: 3340 - 3440 cm⁻¹.

Meziprodukt 87

1,2,3,4-tetrahydro-2-/3-(4-nitrofenoxy)propyl/isochinolin

5

Směs 10 g 1-(3-brompropoxy)-4-nitrobenzenu, 5,1 g 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu a 10,6 g uhličitanu draselného ve 100 ml DMF se míchá 24 hodin při teplotě 70 °C. Pak se směs zfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se rozpustí ve vodě a roztok se extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší, odpaří a odparek se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs dichlormethanu a methanolu v poměru 96 : 4, čímž se získá 8,8 g výsledného produktu ve formě oleje.

10

NMR zahrnuje signály při δ , 3,6 (2H, s, N-CH₂Ar), 4,1 (2H, t, O-CH₂).

15 Meziprodukt 88

4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinoliny)propoxy/benzenamin

8,8 g meziproduktu 87 se rozpustí ve směsi 80 ml methanolu a 50 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové za míchání při teplotě místnosti. Pak se po částech přidá 7,9 g práškového železa a směs se 2 hodiny zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs zchladí, vlije se do ledové drti, alkalizuje hydroxidem sodným a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší a odpaří, čímž se získá 4,5 g produktu ve formě červeného oleje.

20

NMR zahrnuje signály při δ , 3,7 (2H, s, N-CH₂Ar), 3,9 (2H, t, O-CH₂).

25

Meziprodukt 89

1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-/2-(4-nitrofenyl)ethyl/isochinolin

30

Směs 3,7 g 1-(2-bromethyl)-4-nitrobenzenu, 2,7 g 1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolinu (Daniel J. Sall a Gary L. Grunewald, J. Med. Chem., 1987, 30, 2208 - 2216) a 6,7 g uhličitanu draselného ve 150 ml isopropanolu se míchá 48 hodin při teplotě varu pod zpětným chladičem. Směs se odpaří do sucha a odparek se extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší, zfiltruje a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs dichlormethanu a methanolu v poměru 99 : 1, čímž se získá 1,6 g výsledného produktu ve formě oranžové pevné látky s teplotou tání 92 až 94 °C.

35

NMR zahrnuje signály při δ 3,6 (2H, m, N-CH₂Ar), 3,7 (3H, s, OCH₃).

40

Meziprodukt 90

4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-isochinoliny)ethyl/benzenamin

Roztok 1,6 g meziproduktu 89 ve 100 ml ethanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti v přítomnosti 0,16 g 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončeném příjmu vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se získá 1,4 g výsledného produktu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 82 až 84 °C.

45

NMR zahrnuje signály při δ 3,4 (2H, s, NH₂), 3,45 (2H, s, N-CH₂Ar), 3,55 (3H, s, OCH₃).

50

Meziprodukt 91

1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-/2-(3-nitrofenyl)ethyl/isochinolin

Směs 2,3 g 1-(2-bromethyl)-3-nitrobenzenu, 2,3 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolinhydrochloridu a 3 g uhličitanu draselného v 50 ml DMF se 12 hodin zahřívá na 50 °C. Pak se směs zfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se rozpustí ve vodě, roztok se extrahuje dichlormethanem, extrakt se vysuší, odpaří a odparek se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs dichlormethanu a methanolu v poměru 99 : 1, čímž se získá 1,4 g výsledného produktu ve formě žlutého oleje.

NMR zahrnuje signály při δ 3,6 (2H, s, N-CH₂Ar), 3,75 (6H, s, OCH₃).

Meziprodukt 92

3-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)ethyl/benzenamin

Roztok 1,4 g meziproduktu 91 v 50 ml ethanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti v přítomnosti 0,14 g 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončeném příjmu vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se získá 1,15 g výsledného produktu ve formě žlutého oleje, který se stáním mění na pevnou látku.

NMR zahrnuje signály při δ 3,6 (2H, s, N-CH₂Ar), 3,75 (6H, s, OCH₃), 4,5 (2H, s, NH₂).

Meziprodukt 93

N-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-4-methoxy-N-methyl-3-nitrobenzenethanamid

Směs 1,2 g kyseliny 4-methoxy-3-nitrobenzenoové (CA 87, 84684h) a 0,95 g 1-hydroxybenzotriazolu ve 30 ml DMF se 10 minut míchá. Pak se přidá roztok 1,1 g meziproduktu 20b) ve 20 ml DMF a pak ještě 1,2 g dicyklohexylkarbodiimidu a pak se směs míchá 6 hodin při teplotě místnosti a zfiltruje se. Filtrát se odpaří ve vakuu, přidá se zředěný roztok hydroxidu sodného a směs se extrahuje ethylacetátem. Organický extrakt se vysuší a odpaří, čímž se získá olej, který se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs dichlormethanu a methanolu v poměru 95 : 5, čímž se získá 1,5 g produktu ve formě oleje.

IR spektrum má maximum při CO: 1640 cm⁻¹.

Meziprodukt 94

3-amino-N-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-4-methoxy-N-methylbenzenacetamid

Roztok 1,45 g meziproduktu 93 ve 40 ml ethanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti v přítomnosti 0,25 g 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončeném příjmu vodíku se katalyzátor odfiltruje a roztok se odpaří, čímž se získá 1,2 g výsledného produktu ve formě oleje.

IR spektrum má maxima při CO: 1630 cm⁻¹ a NH₂: 3350-3450 cm⁻¹.

Meziprodukt 95

3-amino-N-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/-4-methoxy-N-methylbenzenethanamin

Roztok 1,2 g meziproduktu 94 ve 30 ml THF se po kapkách přidá k míchané suspenzi 0,9 g lithiualuminiumhydridu v 50 ml THF při teplotě místnosti a směs se 3 hodiny zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Ke zchlazené směsi se opatrně přidá voda, směs se zfiltruje, promyje se THF, odpaří a odparek se extrahuje etherem. Extrakt se vysuší a odpaří, čímž se získá 1 g produktu ve formě oleje.

IR spektrum má maximum při NH_2 : 3340 - 3450 cm^{-1} .

Meziprodukt 96

5

1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethoxy-2-/2-(4-nitrofenyl)ethyl/isochinolin

Směs 0,3 g 1-(2-bromethyl)-4-nitrobenzenu, 0,25 g 1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethoxyisochinolinu (R. D. Haworth, J. Chem. Soc., 2281, 1987 a Robin D. Clark, J. Med. Chem. 596 - 600, 33, 1990) a 0,5 g uhličitanu draselného v 25 ml DMF se 3 hodiny zahřívá na 60 °C. Pak se směs zfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se rozpustí ve vodě, roztok se extrahuje dichlormethanem, extrakt se vysuší, odpaří a odparek se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs dichlormethanu a methanolu v poměru 99 : 1, čímž se získá 0,3 g výsledného produktu ve formě oranžové pevné látky s teplotou tání 97 °C.

15

NMR zahrnuje signály při δ 3,6 (2H, s, $\text{N-CH}_2\text{Ar}$), 3,75 (6H, s, OCH_3).

Meziprodukt 97

20

4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethoxy-2-isochinoliny)ethyl/benzenamin

Roztok 0,3 g meziproduktu 96 ve 20 ml ethanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti v přítomnosti 30 mg 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončeném příjmu vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se získá 0,22 g výsledného produktu ve formě žlutého oleje.

25

NMR zahrnuje signály při δ 3,55 (2H, s, $\text{N-CH}_2\text{Ar}$), 3,65 - 3,85 (8H, OCH_3 a NH_2).

Meziprodukt 98

30

1,2,3,4-tetrahydro-6,7,8-trimethoxy-2-/2-(4-nitrofenyl)ethyl/isochinolin

Směs 0,34 g 1-(2-bromethyl)-4-nitrobenzenu, 0,33 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7,8-trimethoxyisochinolinu (J. Chem. Soc., D, (20), 1296 - 1297, 1970) a 0,5 g uhličitanu draselného ve 20 ml DMF se zahřívá 12 hodin na 50 °C. Pak se směs zfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se rozpustí ve vodě, roztok se extrahuje dichlormethanem, vysuší, odpaří a odparek se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs dichlormethanu a methanolu v poměru 99 : 1, čímž se získá 0,34 g výsledného produktu ve formě červené pevné látky s teplotou tání 110 °C.

35

40 NMR zahrnuje signály při δ 3,55 (2H, s, $\text{N-CH}_2\text{Ar}$), 3,70 (6H, s, OCH_3), 3,75 (3H, s, OCH_3).

Meziprodukt 99

45

4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7,8-trimethoxy-2-isochinoliny)ethyl/benzenamin

Roztok 0,34 g meziproduktu 98 v 10 ml ethanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti v přítomnosti 50 mg 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončeném příjmu vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se získá 0,3 g produktu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 92 °C.

50

NMR zahrnuje signály při δ 3,55 (2H, s, $\text{N-CH}_2\text{Ar}$), 3,7 - 3,7 (11H, OCH_3 a NH_2).

Meziprodukt 100

1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-/2-(4-nitrofenyl)ethyl/isochinolin

- 5 Směs 9,64 g 1-(2-bromethyl)-4-nitrobenzenu, 10,59 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolinhydrochloridu a 17,38 g uhličitanu draselného ve 150 ml isopropanolu se 48 hodin zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs zfiltruje a filtrát se odpaří do sucha. Výsledný odparek se rozpustí ve vodě a roztok se extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší a odpaří, čímž se získá olej, který ve směsi 2-propanolu a diethyletheru
10 krystalizuje, čímž se získá 10,27 g výsledného produktu s teplotou tání 118 až 119 °C.

Analýza pro $C_{19}H_{22}N_2O_4$

- vypočteno C 66,65, H 6,48, N 8,18 %
15 nalezeno C 66,48, H 6,48, N 8,14 %.

Meziprodukt 101

4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinolinyl)ethyl/benzenamin

20

Metoda a:

- Roztok 20 g meziproduktu 100 ve 300 ml ethanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti a za atmosférického tlaku v přítomnosti 2 g 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončeném příjmu
25 vodíku se katalyzátor odfiltruje a roztok se odpaří, čímž se získá 17,2 g produktu ve formě oleje, který po rozetření s hexanem tuhne.

Metoda b:

- 30 12,44 g práškového železa se přidá po částech při teplotě místnosti k míchanému roztoku 14 g meziproduktu 100 ve směsi 150 ml methanolu a 150 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Směs se 45 minut zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se směs zchladí, vlije se do ledu, alkalizuje přidáním roztoku hydroxidu sodného a pak se směs extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší a odpaří, po překrystalování z ethanolu se získá
35 výsledný produkt s teplotou tání 128 °C.

Analýza pro $C_{19}H_{24}N_2O_2$

- vypočteno C 73,05, H 7,74, N 8,97 %
40 nalezeno C 72,77, H 7,80, N 9,17 %.

Příklad 1

- 45 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-N-/4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinolinyl)ethyl/fenyl-/4-akridinkarboxamid

- Směs 1,3 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylová a 0,43 g 1-hydroxybenzotriazolu ve 30 ml DMF se míchá 10 minut při teplotě místnosti. Pak se přidá 1 g
50 meziproduktu 2c) ve 20 ml DMF, pak ještě 0,66 g dicyklohexylkarbodiimidu a směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a pak se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu, přidá se zředěný vodný roztok hydroxidu sodného a pak se směs extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší a odpaří, čímž se získá odparek, který se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs dichlormethanu a methanolu v poměru 97 : 3, čímž se získá

pevná látka, která se nechá překrystalovat z isopropanolu a pak se odfiltruje, čímž se získá 0,4 g produktu s teplotou tání 215 až 225 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{33}N_3O_5$

5

vypočteno C 72,5, H 5,9, N 7,4 %
nalezeno C 72,3, H 5,9, N 7,4 %.

10 Příklad 2

9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-N-4-3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)-propyl/thio/fenyl-4-akridinkarboxamid

15 Směs 0,7 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,35 g 1-hydroxybenzotriazolu ve 20 ml DMF se 10 minut míchá při teplotě místnosti. Pak se přidá 0,9 g meziprojektu 2b) ve 20 ml DMF a pak ještě 0,5 g dicyklohexylkarbodiimidu a pak se směs míchá 16 hodin při teplotě místnosti, načež se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu, k odparku se
20 přidá zředěný roztok hydroxidu sodného a směs se extrahuje dichlormethanem. Organické extrakty se spojí a odpaří na olej, který se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs dichlormethanu a methanolu v poměru 97 : 3. Výsledná pevná látka se nechá překrystalovat z acetonitrilu a pak odfiltruje, čímž se získá 0,26 g produktu s teplotou tání 199 °C.

25 Analýza pro $C_{35}H_{35}N_3O_5S \cdot 0,5 H_2O$

vypočteno C 67,9, H 5,9, N 6,8, S 5,2 %
nalezeno C 67,7, H 5,9, N 6,6, S 5,2 %.

30

Příklad 3

9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-N-4-3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)-propoxy/fenyl-4-akridinkarboxamid

35

Směs 1,5 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,5 g 1-hydroxybenzotriazolu ve 30 ml DMF se 10 minut míchá při teplotě místnosti. Pak se přidá roztok 1,27 g meziprojektu 2a) ve 20 ml DMF a pak ještě 0,76 g dicyklohexylkarbodiimidu a směs se míchá
40 16 hodin při teplotě místnosti a pak se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu, přidá se zředěný roztok hydroxidu sodného a směs se extrahuje dichlormethanem. Organické extrakty se spojí, vysuší a odpaří na odparek, který se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs dichlormethanu a methanolu v poměru 97 : 3. Pevný produkt se nechá překrystalovat z isopropanolu a pak se odfiltruje, čímž se získá 0,89 g výsledného produktu s teplotou tání 190 °C.

45

Analýza pro $C_{35}H_{35}N_3O_6$

vypočteno C 68,6, H 6,1, N 6,9 %
nalezeno C 68,6, H 5,9, N 6,8 %.

50

Příklad 4

5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-N-4-//3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)propyl-
thio/fenyl-4-akridinkarboxamid

5

Směs 1 g kyseliny 5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,5 g 1-hydroxybenzo-
triazolu ve 30 ml DMF se míchá 10 minut při teplotě místnosti. Pak se přidá 1,4 g meziprojektu
2b) ve 20 ml DMF a pak ještě 0,8 g dicyklohexylkarbodiimidu a směs se míchá 16 hodin při
teplotě místnosti a pak se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu, přidá se zředěný roztok hydroxidu
sodného a směs se extrahuje dichlormethanem. Organické extrakty se spojí, vysuší a odpaří,
čímž se získá odparek, který se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs
dichlormethanu a methanolu v poměru 97 : 3. Pevný podíl se nechá překrystalovat
z isopropanolu a odfiltruje, čímž se získá 0,28 g produktu s teplotou tání 162 °C.

15 Analýza pro $C_{34}H_{32}FN_3O_4S$

vypočteno C 66,3, H 5,6, F 3,1, N 6,8, S 5,2 %
nalezeno C 66,1, H 5,4, F 3,0, N 6,8, S 5,3 %.

20 Obdobným způsobem jako v příkladech 1 až 4 je možno připravit také následující sloučeniny:

Příklad 5

25 9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-N-4-//3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)-
propyl/thio/fenyl-4-akridinkarboxamid30 Vazbou 1 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,4 g meziprojektu
2b) se po překrystalování z isopropanolu získá 0,45 g výsledného produktu s teplotou tání
155 °C.Analýza pro $C_{35}H_{35}N_3O_4S \cdot H_2O$ 35 vypočteno C 68,7, H 6,1, N 6,8, S 5,2 %
nalezeno C 68,8, H 5,9, N 6,8, S 5,0 %.

Příklad 6

40 9,10-dihydro-9-oxo-N-4-//3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)propoxy/fenyl-4-
akridinkarboxamid45 Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,1 g meziprojektu 2a) se po
překrystalování z isopropanolu získá 0,27 g výsledného produktu s teplotou tání 220 °C.Analýza pro $C_{34}H_{33}N_3O_5 \cdot 0,5 H_2O$ 50 vypočteno C 71,3, H 6,0, N 7,3 %
nalezeno C 71,4, H 5,9, N 7,3 %.

Příklad 7

9,10-dihydro-9-oxo-N-4-2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinolinyloxy)fenyl-4-akridinkarboxamid

5

Vazbou 0,37 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,51 g meziprojektu 2a) se po překrystalování z isopropanolu získá 0,27 g výsledného produktu s teplotou tání 154 °C.

Analýza pro $C_{33}H_{31}N_3O_5 \cdot 0,5 H_2O$

10

vypočteno C 70,9, H 5,8, N 7,5 %
nalezeno C 70,4, H 5,7, N 7,5 %.

15 Příklad 8

9,10-dihydro-9-oxo-N-4-3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinolinyloxy)propylthiofenyl-4-akridinkarboxamid

20

Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové s 1 g meziprojektu 2b) se po překrystalování z isopropanolu získá 0,04 g výsledného produktu s teplotou tání 182 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{33}N_3O_4S \cdot 1,5 H_2O$

25

vypočteno C 67,3, H 5,9, N 6,9, S 5,3 %
nalezeno C 67,3, H 5,6, N 6,9, S 5,25 %.

Příklad 9

30

9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-N-4-4-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinolinyloxy)butylfenyl-4-akridinkarboxamid

35

Vazbou 1 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,34 g meziprojektu 2d) se po překrystalování ze směsi ethanolu a acetonu získá 0,86 g výsledného produktu s teplotou tání 140 °C.

Analýza pro $C_{36}H_{37}N_3O_4 \cdot H_2O$

40

vypočteno C 72,8, H 6,5, N 7,1 %
nalezeno C 73,1, H 6,3, N 6,8 %.

Příklad 10

45

9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-N-4-3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinolinyloxy)propylfenyl-4-akridinkarboxamid

50

Vazbou 0,65 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,53 g meziprojektu 5b) se po překrystalování z isopropanolu získá 0,3 g výsledného produktu s teplotou tání 135 °C.

Analýza pro $C_{35}H_{35}N_3O_5 \cdot H_2O$

vypočteno C 70,6, H 6,3, N 7,05 %

nalezeno C 70,9, H 6,0, N 6,7 %.

5

Příklad 11

9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-N-/4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)propyl/-
10 fenyl/-4-akridinkarboxamid

Vazbou 0,61 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,53 g mezi-
15 produktu 5b) se po překrystalování z isopropanolu získá 0,45 g výsledného produktu s teplotou
tání 120 °C.

15

Analýza pro $C_{35}H_{35}N_3O_4 \cdot 0,5 H_2O$

vypočteno C 73,7, H 6,35, N 7,4 %

nalezeno C 73,2, H 6,15, N 7,3 %.

20

Příklad 12

5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-N-/4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)ethyl/-
25 fenyl/-4-akridinkarboxamid

Vazbou 1 g kyseliny 5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové s 0,81 g meziproductu 2c)
30 se po překrystalování ze směsi acetonitrilu a isopropanolu v poměru 1 : 1 získá 0,2 g produktu
s teplotou tání 212 °C.

30

Analýza pro $C_{33}H_{30}FN_3O_4 \cdot H_2O$

vypočteno C 69,6, H 5,6, N 7,4 %

nalezeno C 69,4, H 5,2, N 7,8 %.

35

Příklad 13

5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-N-/4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)propyl/-
40 fenyl/-4-akridinkarboxamid

Vazbou 1 g kyseliny 5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,85 g meziproductu
5b) se po překrystalování z isopropanolu získá 0,4 g výsledného produktu s teplotou tání 166 °C.

45

Analýza pro $C_{34}H_{32}FN_3O_4 \cdot H_2O$

vypočteno C 69,9, H 5,8, N 7,2 %

nalezeno C 70,3, H 5,4, N 7,2 %.

50

Příklad 14

9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-N-/4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)ethyl/-
fenyl/-4-akridinkarboxamid

Vazbou 0,63 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,62 g mezi-
 produktu 2c) se po překrystalování z ethanolu získá 0,2 g výsledného produktu s teplotou tání
 175 °C.

5

Analýza pro $C_{34}H_{33}N_3O_4 \cdot H_2O$

vypočteno C 72,2, H 6,2, N 7,4 %

nalezeno C 71,8, H 6,2, N 7,2 %.

10

Příklad 15

9,10-dihydro-N-/2-methoxy-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)propyl/-
 fenyl/-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxamid

15

Směs 1 g 9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxové kyseliny a 0,53 g 1-hydroxy-
 benzotriazolu ve 30 ml DMF se míchá 10 minut při teplotě místnosti. Pak se přidá 1,28 g
 meziprojektu 16a) ve 20 ml DMF a pak ještě 0,74 g dicyklohexylkarbodiimidu a směs se míchá
 20 16 hodin při teplotě místnosti a pak se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu, přidá se zředěný
 roztok hydroxidu sodného a směs se extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se pak
 promyje vodou, vysuší a odpaří, čímž se získá odparek, který se čistí chromatografií na sloupci,
 jako eluční činidlo se užije směs dichlormethanu a methanolu v poměru 95 : 5, čímž se získá
 25 pevná látka, která se nechá překrystalovat z etheru za vzniku 0,54 g pevného produktu s teplotou
 tání 174 °C.

Analýza pro $C_{36}H_{37}N_3O_5$

vypočteno C 73,1, H 6,3, N 7,1 %

nalezeno C 72,9, H 6,3, N 7,4 %.

30

Příklad 16

9,10-dihydro-5-methoxy-N-/2-methoxy-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)-
 propyl/fenyl/-9-oxo-4-akridinkarboxamid

35

Roztok 1,28 g meziprojektu 16a) a 0,74 g dicyklohexylkarbodiimidu ve 20 ml DMF se přidá
 k míchané suspenzi 1 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,5 g 1-
 40 hydroxybenzotriazolu ve 20 ml DMF. Výsledná směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, pak
 se zfiltruje a odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí v dichlormethanu a roztok se postupně
 promyje zředěným vodným roztokem hydroxidu sodného a pak vodou. Organická vrstva se pak
 vysuší a odpaří, čímž se získá odparek, který se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční
 činidlo se užije směs dichlormethanu a methanolu v poměru 9 : 1, čímž se získá pevná látka,
 45 která se nechá krystalizovat z etheru za vzniku 0,43 g pevného produktu s teplotou tání 188 °C.

Analýza pro $C_{36}H_{37}N_3O_6$

vypočteno C 71,15, H 6,1, N 6,9 %

nalezeno C 70,9, H 6,4, N 7,0 %.

50

Obdobným způsobem jako v příkladech 15 a 16 je možno připravit také následující sloučeniny.

Příklad 17

5-*fluor-9,10-dihydro-N-/2-methoxy-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinolinyloxy)propoxy*/fenyl/-9-oxo-4-akridinkarboxamid

5

Vazbou 0,31 g kyseliny 5-*fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové* a 0,4 g meziprojektu 8a) se po překrystalování z isopropanolu získá 0,2 g výsledného produktu s teplotou tání 152 °C.

Analýza pro $C_{35}H_{34}FN_3O_6 \cdot 1,5 H_2O$

10

vypočteno C 65,8, H 5,8, F 2,9, N 6,6 %
nalezeno C 65,7, H 5,6, F 3,0, N 6,9 %.

15 Příklad 18

9,10-dihydro-5-methoxy-N-/2-methyl-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinolinyloxy)propoxy/fenyl/-9-oxo-4-akridinkarboxamid

20

Vazbou 1,5 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové s 1,3 g meziprojektu 8b) se po překrystalování ze směsi isopropanolu a ethanolu získá 0,53 g výsledného produktu s teplotou tání 160 °C.

Analýza pro $C_{36}H_{37}N_3O_6 \cdot 0,5 H_2O$

25

vypočteno C 70,1, H 6,2, N 6,8 %
nalezeno C 69,6, H 5,8, N 6,5 %.

30 Příklad 19

9,10-dihydro-5-methyl-N-/2-methyl-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinolinyloxy)propoxy/fenyl/-9-oxo-4-akridinkarboxamid

35

Vazbou 1 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,4 g meziprojektu 8b) se po krystalizaci z acetonu získá 0,73 g výsledného produktu s teplotou tání 160 °C.

Analýza pro $C_{36}H_{37}N_3O_5 \cdot H_2O$

40

vypočteno C 70,9, H 6,4, N 6,9 %
nalezeno C 71,0, H 6,1, N 6,5 %.

Příklad 20

45

9,10-dihydro-5-methoxy-N-/2-methyl-4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinolinyloxy)ethyl/fenyl/-9-oxo-4-akridinkarboxamid

50

Vazbou 1,7 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,7 g meziprojektu 16c) se po překrystalování z ethanolu získá 0,21 g výsledného produktu s teplotou tání 200 až 201 °C.

Analýza pro $C_{35}H_{35}N_3O_5 \cdot 0,5 H_2O$

vypočteno C 71,65, H 6,2, N 7,2 %
nalezeno C 71,9, H 5,9, N 6,9 %.

5

Příklad 21

10 5-fluor-9,10-dihydro-N-/2-methyl-4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)-ethyl/fenyl/-9-oxo-4-akridinkarboxamid

Vazbou 1 g kyseliny 5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,25 g meziprojektu 16c) se po krystalizaci z ethanolu získá 0,32 g výsledného produktu s teplotou tání 210 °C.

15 Analýza pro $C_{34}H_{32}FN_3O_4 \cdot 0,5 H_2O$

vypočteno C 71,1, H 5,8, F 3,3, N 7,3 %
nalezeno C 71,2, H 5,9, F 3,4, N 7,4 %.

20

Příklad 22

25 9,10-dihydro-N-/2-methoxy-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)-propoxy/fenyl/-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxamid

Vazbou 0,7 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1 g meziprojektu 8a) se po překrystalování z acetonitrilu získá 0,83 g výsledného produktu s teplotou tání 183 až 184 °C.

30 Analýza pro $C_{36}H_{37}N_3O_6 \cdot 0,5 H_2O$

vypočteno C 70,1, H 6,2, N 6,8 %
nalezeno C 70,2, H 6,1, N 6,8 %.

35

Příklad 23

40 N-/2-ethoxy-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)propyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid

Vazbou 0,65 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,6 g meziprojektu 16b) se po krystalizaci ze směsi isopropanolu a acetonitrilu v poměru 9 : 1 získá 0,22 g produktu s teplotou tání 198 °C.

45 Analýza pro $C_{37}H_{39}N_3O_6$

vypočteno C 71,5, H 6,3, N 6,8 %
nalezeno C 71,1, H 6,4, N 6,9 %.

50

Příklad 24

N-/2-methoxy-4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)-methyl/methylamino/propoxy/fenyl/-5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

Směs 1 g kyseliny 5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,5 g 1-hydroxybenzotriazolu ve 30 ml DMF se míchá 10 minut při teplotě místnosti. Pak se přidá roztok 1,2 g meziprojektu 22b) v 15 ml DMF a pak ještě 0,8 g dicyklohexylkarbodiimidu a směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a pak se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu, přidá se zředěný roztok hydroxidu sodného a směs se extrahuje dichlormethanem. Organické extrakty se spojí, vysuší a odpaří a odparek se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs dichlormethanu a methanolu v poměru 97 : 3. Pevný podíl se nechá překrystalovat z isopropanolu, čímž se získá 0,68 g produktu s teplotou tání 108 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{34}FN_3O_6 \cdot H_2O$

vypočteno C 66,11, H 5,8, F 3,1, N 6,8 %
nalezeno C 66,4, H 5,5, F 3,0, N 7,0 %.

Příklad 25

N-/2-methyl-4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propoxy/fenyl/-5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

Směs 1 g kyseliny 5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,47 g 1-hydroxybenzotriazolu ve 30 ml DMF se míchá 10 minut při teplotě místnosti. Pak se přidá roztok 1,2 g meziprojektu 22a) v 15 ml DMF a pak ještě 0,7 g dicyklohexylkarbodiimidu a směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a pak se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu, přidá se zředěný roztok hydroxidu sodného a směs se extrahuje dichlormethanem. Organické extrakty se spojí, vysuší a odpaří a odparek se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs dichlormethanu a methanolu v poměru 98 : 2. Vzniklý pevný podíl se pak nechá překrystalovat z isopropanolu, čímž se získá 0,86 g výsledného produktu s teplotou tání 130 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{34}FN_3O_5$

vypočteno C 69,97, H 6,87, F 3,2, N 7,2 %
nalezeno C 69,93, H 5,89, F 3,2, N 7,3 %.

Příklad 26

N-/2-methoxy-4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid

Směs 1 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,62 g 1-hydroxybenzotriazolu ve 30 ml DMF se míchá 10 minut při teplotě místnosti. Pak se přidá roztok 1 g meziprojektu 22b) ve 20 ml DMF a pak ještě 0,62 g dicyklohexylkarbodiimidu a směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a pak se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu, přidá se zředěný roztok hydroxidu sodného a směs se extrahuje methylenchloridem. Organické extrakty se spojí, vysuší a odpaří a odparek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs dichlorethanu a methanolu v poměru 97 : 3. Po překrystalování z isopropanolu se získá 0,4 g výsledného produktu s teplotou tání 146 °C.

Analýza pro $C_{35}H_{37}N_3O_7$

vypočteno C 68,7, H 6,1, N 6,9 %
nalezeno C 68,4, H 5,9, N 6,7 %.

Obdobným způsobem je možno připravit také následující sloučeniny.

5 Příklad 27

N-/2-methyl-4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxamid

10 Vazbou 1 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,23 g meziprojektu 22a) se po krystalizaci z isopropanolu získá 1,2 g výsledného produktu ve formě pevné látky s teplotou tání 146 °C.

Analýza pro C₃₅H₃₇N₃O₅

15

vypočteno C 72,5, H 6,4, N 7,2 %
nalezeno C 72,5, H 6,5, N 7,1 %.

20 Příklad 28

N-/2-methyl-4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)-methyl/methylamino/propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

25 Vazbou 0,9 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,2 g meziprojektu 22a) se po krystalizaci z isopropanolu získá 1,3 g výsledného produktu jako pevná látka s teplotou tání 145 až 150 °C.

30 NMR zahrnuje signály při δ 2,2 a 2,3 (2sm 2 x 3H, N-CH₃ a CH₃-Ar), 3,4 (s, 2H, CH₂-Ar), 3,7 (s, 6H, OCH₃), 6,6 - 8,5 (m, 13H, aromatické látky).

Příklad 29

35 *N*-/2-methyl-4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethoxy/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid

40 Vazbou 1,2 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,12 g meziprojektu 22d) se po překrystalování z ethanolu získá 0,6 g výsledného produktu jako pevná látka s teplotou tání 178 až 179 °C.

Analýza pro C₃₄H₃₅N₃O₆

45 vypočteno C 70,2, H 6,1, N 7,2 %
nalezeno C 70,1, H 6,1, N 7,1 %.

Příklad 30

50 *N*-/2-ethyl-4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propoxy/fenyl/-5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

Vazbou 1 g kyseliny 5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové s 1,2 g meziprojektu 22c) se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,95 g výsledného produktu ve formě pevné látky

s teplotou tání 146 °C.

Analýza pro $C_{35}H_{36}FN_3O_5$

- 5 vypočteno C 70,3, H 6,1, F 3,1, N 7,0 %
nalezeno C 70,3, H 6,1, F 3,2, N 7,0 %.

Příklad 31

10

N-/2-methoxy-4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxamid

- 15 Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,14 g mezi-
produktu 22b) se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,4 g výsledného produktu jako pevná
látka s teplotou tání 156 až 157 °C.

Analýza pro $C_{35}H_{37}N_3O_6$

- 20 vypočteno C 70,6, H 6,3, N 7,05 %
nalezeno C 70,6, H 6,3, N 7,15 %.

Příklad 32

25

N-/2-methyl-4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/fenyl/-5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

- 30 Vazbou 0,82 g kyseliny 5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,07 g meziprojektu
27a) se po krystalizaci z ethanolu získá 0,21 g výsledného produktu ve formě žluté pevné látky
s teplotou tání 125 °C.

Analýza pro $C_{33}H_{32}FN_3O_4 \cdot 1,5 H_2O$

- 35 vypočteno C 68,3, H 6,1, F 3,3, N 7,2 %
nalezeno C 68,3, H 5,8, F 3,3, N 7,2 %.

Příklad 33

40

N-/2-methyl-4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxamid

- 45 Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1 g meziprojektu
27a) se po krystalizaci z ethanolu získá 0,45 g výsledného produktu jako žlutá pevná látka
s teplotou tání 160 až 161 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{35}N_3O_4 \cdot 0,5 H_2O$

- 50 vypočteno C 73,1, H 6,5, N 7,5 %
nalezeno C 73,4, H 6,3, N 7,5 %.

Příklad 34

N-/2-methoxy-4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/fenyl/-5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

5

Vazbou 1 g kyseliny 5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,3 g meziprojektu 27b) se po krystalizaci z ethanolu získá 0,55 g výsledného produktu ve formě pevné látky s teplotou tání 161 až 162 °C.

10 Analýza pro $C_{33}H_{32}FN_3O_5$

vypočteno C 69,6, H 5,6, N 7,4 %

nalezeno C 69,3, H 5,8, N 7,5 %.

15

Příklad 35

N-/2-methyl-4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid

20

Vazbou 0,69 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,65 g meziprojektu 27c) se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,185 g výsledného produktu ve formě pevné látky s teplotou tání 154 °C.

25 Analýza pro $C_{35}H_{37}N_3O_5$

vypočteno C 72,5, H 6,4, N 7,25 %

nalezeno C 72,65, H 6,4, N 7,0 %.

30

Příklad 36

N-/2-methyl-4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/fenyl/-5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

35

Vazbou 0,5 g kyseliny 5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,59 g meziprojektu 27c) se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,26 g výsledného produktu ve formě pevné látky s teplotou tání 132 °C.

40 Analýza pro $C_{34}H_{34}FN_3O_4$

vypočteno C 71,9, H 6,0, F 3,3, N 7,45 %

nalezeno C 71,9, H 6,0, F 3,3, N 7,3 %.

45

Příklad 37

N-/2-methoxy-4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid

50

Vazbou 0,43 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,5 g meziprojektu 30 se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,16 g výsledného produktu ve formě pevné látky s teplotou tání 105 °C.

Analýza pro $C_{35}H_{37}N_3O_6$

vypočteno C 70,6, H 6,3, N 7,0 %

nalezeno C 70,6, H 6,3, N 6,9 %.

5

Příklad 38

N-/2-methoxy-4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/fenyl/-5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

10

Vazbou 0,4 g kyseliny 5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,5 g meziprojektu 30 se po krystalizaci ze směsi ethanolu a cyklohexanu získá 0,26 g výsledného produktu jako pevná látka s teplotou tání 170 až 190 °C.

15

Analýza pro $C_{34}H_{34}FN_3O_5 \cdot H_2O$

vypočteno C 67,9, H 6,0, N 7,0 %

nalezeno C 67,7, H 5,7, N 6,6 %.

20

Příklad 39

N-/4-/4-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/butyl/fenyl/-5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

25

Směs 0,42 g kyseliny 5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,27 g 1-hydroxybenzotriazolu ve 30 ml DMF se 10 minut míchá při teplotě místnosti. Pak se přidá roztok 0,55 g meziprojektu 33a) ve 30 ml DMF a pak ještě 0,34 g dicyklohexylkarbodiimidu a směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a pak se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu, přidá se zředěný roztok hydroxidu sodného a směs se extrahuje dichlormethanem. Organické extrakty se spojí, vysuší a odpaří na olej, který se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs dichlormethanu a methanolu v poměru 95 : 5, získá se olej, který se nechá krystalizovat z ethanolu, odfiltrováním krystalků se získá 0,32 g výsledného produktu s teplotou tání 131 °C.

35

Analýza pro $C_{34}H_{34}FN_3O_4$

vypočteno C 71,9, H 6,0, N 7,4 %

nalezeno C 71,4, H 5,9, N 7,3 %.

40

Příklad 40

N-/4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid

45

Směs 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,41 g 1-hydroxybenzotriazolu v 50 ml DMF se 10 minut míchá při teplotě místnosti. Pak se přidá roztok 0,9 g meziprojektu 33b) ve 30 ml DMF a pak ještě 0,62 g dicyklohexylkarbodiimidu a směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a pak se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu, přidá se zředěný roztok hydroxidu sodného a směs se extrahuje dichlormethanem. Organické extrakty se spojí, vysuší a odpaří na olej, který se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs dichlormethanu a methanolu v poměru 95 : 5, čímž se získá pevná látka, která se nechá krystalizovat z isopropanolu. Krystalky se odfiltrují, čímž se získá 0,31 g výsledného produktu

50

s teplotou tání 172 °C.

Analýza pro $C_{33}H_{33}N_3O_5$

5 vypočteno C 71,8, H 6,0, N 7,6 %
nalezeno C 71,3, H 6,0, N 7,35 %.

Příklad 41

10

N-/4-/4-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

15 Směs 4 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 2,83 g 1-hydroxybenzotriazolu v 50 ml DMF se míchá 10 minut při teplotě místnosti. Pak se přidá roztok 5,5 g meziprojektu 33a) ve 100 ml DMF a pak ještě 3,45 g dicyklohexylkarbodiimidu, směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti a pak se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu, přidá se zředěný roztok hydroxidu sodného a směs se extrahuje dichlormethanem. Organické extrakty se spojí, vysuší a odpaří na olej, který se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs dichlormethanu a methanolu v poměru 95 : 5, čímž se získá pevný produkt. Tento produkt se nechá krystalizovat z methanolu a krystalky se odfiltrují, čímž se získá 3,2 g výsledného produktu s teplotou tání 140 °C.

25 Analýza pro $C_{34}H_{35}N_3O_4$

vypočteno C 74,3, H 6,4, N 7,6 %
nalezeno C 74,3, H 6,5, N 7,7 %.

30 Příklad 42

N-/4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridin-karboxamid

35 Směs 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,56 g 1-hydroxybenzotriazolu v 50 ml DMF se 10 minut míchá při teplotě místnosti. Pak se přidá roztok 1 g meziprojektu 33b) v 10 ml DMF a pak ještě 0,7 g dicyklohexylkarbodiimidu. Směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a pak se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu, přidá se zředěný roztok hydroxidu sodného a směs se extrahuje dichlormethanem. Organické extrakty se spojí, vysuší a odpaří na olej, který se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs dichlormethanu a methanolu v poměru 9 : 1, čímž se získá pevná látka, která se nechá krystalizovat z acetonitrilu. Krystalky se odfiltrují, získá se 0,35 g výsledného produktu s teplotou tání 172 °C.

45 Analýza pro $C_{32}H_{31}N_3O_4$

vypočteno C 73,7, H 6,0, N 8,1 %
nalezeno C 73,6, H 6,0, N 8,0 %.

Obdobným způsobem jako v příkladech 39 až 42 je možno připravit také následující sloučeniny.

50

Příklad 43

N-/4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/thio/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

5

Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,16 g meziprojektu 38d) se po krystalizaci z ethanolu získá 0,28 g výsledného produktu s teplotou tání 140 °C.

Analýza pro $C_{33}H_{33}N_3O_4S$

10

vypočteno C 69,8, H 5,9, N 7,4 %
nalezeno C 69,7, H 5,7, N 7,5 %.

15 Příklad 44

N-/4-/2-/(fenylmethyl)methylamino/ethoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

20

Vazbou 1 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1 g meziprojektu 36c) se po krystalizaci z ethanolu získá 0,8 g výsledného produktu s teplotou tání 173 °C.

Analýza pro $C_{30}H_{27}N_3O_3$

25

vypočteno C 75,45, H 5,7, N 8,8 %
nalezeno C 75,5, H 5,6, N 8,8 %.

Příklad 45

30

N-/4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/methylamino/propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

Vazbou 1 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,44 g meziprojektu 38a) se po krystalizaci z ethanolu získá 0,82 g produktu s teplotou tání 140 °C.

35

Analýza pro $C_{34}H_{35}N_3O_5$

vypočteno C 72,2, H 6,2, N 7,4 %
nalezeno C 71,7, H 6,3, N 7,4 %.

40

Příklad 46

45

N-/4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid

Vazbou 2 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 2,4 g meziprojektu 38c) se po krystalizaci z isopropanolu získá 1,2 g výsledného produktu s teplotou tání 180 °C.

50

Analýza pro $C_{34}H_{35}N_3O_6$

vypočteno C 70,2, H 6,1, N 7,2 %
nalezeno C 70,1, H 6,1, N 7,2 %.

Příklad 47

5 N-/4-/2-//2-(4-methoxyfenyl)ethyl/methylamino/ethoxy/fenyl/9,10-dihydro-9-oxo-4-akridin-
karboxamid

Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,9 g meziprojektu 36e) se po krystalizaci z ethanolu získá 0,7 g výsledného produktu jako pevná látka s teplotou tání 165 °C.

10 Analýza pro $C_{34}H_{35}N_3O_6$

vypočteno C 70,2, H 6,1, N 7,2 %
nalezeno C 70,1, H 6,1, N 7,2 %.

15

Příklad 48

20 N-/4-/3-//2-(4-methoxyfenyl)ethyl/methylamino/propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridin-
karboxamid

Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,94 g meziprojektu 38b) se po krystalizaci z ethanolu získá 0,9 g výsledného produktu s teplotou tání 160 °C.

25 Analýza pro $C_{33}H_{33}N_3O_4$

vypočteno C 74,0, H 6,2, N 7,8 %
nalezeno C 73,9, H 6,2, N 7,8 %.

30

Příklad 49

35 N-/4-/2-//((4-methoxyfenyl)methyl/methylamino/ethoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridin-
karboxamid

Vazbou 0,6 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,72 g meziprojektu 36f) se po krystalizaci z ethanolu získá 0,18 g výsledného produktu s teplotou tání 146 °C.

40 Analýza pro $C_{31}H_{29}N_3O_4$

vypočteno C 73,35, H 5,8, N 8,3 %
nalezeno C 73,5, H 5,8, N 8,1 %.

45 Příklad 50

50 N-/4-/2-//((4-methylfenyl)methyl/methylamino/ethoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridin-
karboxamid

Vazbou 0,7 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,78 g meziprojektu 36g) se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,23 g výsledného produktu s teplotou tání 168 °C.

Analýza pro $C_{31}H_{29}N_3O_3$

vypočteno C 75,7, H 5,95, N 8,55 %
nalezeno C 75,3, H 6,0, N 8,1 %.

5

Příklad 51

10 N-/4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridin-
karboxamid

Vazbou 1 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,25 g meziprojektu 36b) se po
krystalizaci z ethanolu získá 1,39 g výsledného produktu s teplotou tání 140 °C.

15 Analýza pro $C_{32}H_{31}N_3O_3$

vypočteno C 71,5, H 5,8, N 7,8 %
nalezeno C 71,7, H 6,2, N 7,7 %.

20

Příklad 52

25 N-/4-/2-///4-(methylthio)fenyl/methyl/methylamino/ethoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridin-
karboxamid

Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1 g meziprojektu 36h) se po
překrystalování z ethanolu získá 0,75 g výsledného produktu s teplotou tání 150 °C.

30 Analýza pro $C_{31}H_{29}N_3O_3S$

vypočteno C 71,1, H 5,6, N 8,0, S 6,1 %
nalezeno C 71,1, H 5,6, N 7,9, S 5,8 %.

35 Příklad 53

40 N-/4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethoxy/fenyl/-9,10-dihydro-2-(methylthio)-9-
oxo-4-akridinkarboxamid

Vazbou 0,7 g meziprojektu 39 a 0,81 g meziprojektu 36b) se po krystalizaci z ethanolu získá
0,45 g výsledného produktu s teplotou tání 170 °C.

45 Analýza pro $C_{33}H_{33}N_3O_5S$

vypočteno C 67,9, H 5,7, N 7,2, S 5,5 %
nalezeno C 68,1, H 5,65, N 7,0, S 5,4 %.

50 Příklad 54

N-/4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethoxy/fenyl/-9,10-dihydro-7-(methylthio)-9-
oxo-4-akridinkarboxamid

Vazbou 0,7 g kyseliny 9,10-dihydro-7-(methylthio)-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,71 g meziprojektu 36b se po krystalizaci z acetonitrilu získá 0,14 g výsledného produktu s teplotou tání 160 °C.

5 Analýza pro $C_{33}H_{33}N_3O_5S$

vypočteno C 67,9, H 5,7, N 7,2, S 5,5 %
nalezeno C 67,8, H 5,8, N 7,1, S 5,4 %.

10

Příklad 55

N-/4-/2-//2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/methylamino/ethoxy/fenyl/-9,10-dihydro-2-(methylthio)-9-oxo-4-akridinkarboxamid

15

Vazbou 0,8 g meziprojektu 39 a 0,93 g meziprojektu 36a) se po krystalizaci za ethanolu získá 0,46 g výsledného produktu s teplotou tání 150 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{35}N_3O_5S$

20

vypočteno C 68,3, H 5,9, N 7,0, S 5,4 %
nalezeno C 68,0, H 5,8, N 7,0, S 5,1 %.

25

Příklad 56

N-/4-/2-//2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/methylamino/ethoxy/fenyl/-9,10-dihydro-10-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxamid

30

Vazbou 0,72 g kyseliny 9,10-dihydro-10-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,9 g meziprojektu 36a) se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,8 g výsledného produktu s teplotou tání 139 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{35}N_3O_5$

35

vypočteno C 72,2, H 6,2, N 7,4 %
nalezeno C 72,25, H 6,2, N 7,4 %.

40

Příklad 57

N-/4-/2-//2-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethoxy/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid

45

Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,94 g meziprojektu 36b) se po krystalizaci z ethanolu získá 0,25 g výsledného produktu s teplotou tání 184 °C.

Analýza pro $C_{33}H_{33}N_3O_6$

50

vypočteno C 69,8, H 5,9, N 7,4 %
nalezeno C 69,9, H 6,0, N 7,4 %.

Příklad 58

N-/4-/2-//2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/methylamino/ethoxy/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid

5

Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,98 g meziprojektu 36a) se po krystalizaci z ethanolu získá 0,25 g výsledného produktu s teplotou tání 190 °C.

10 Analýza pro $C_{34}H_{35}N_3O_6$

vypočteno C 70,2, H 6,1, N 7,2 %
nalezeno C 70,0, H 6,1, N 7,3 %.

15

Příklad 59

N-/4-/3-//((3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propoxy/fenyl-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

20

Vazbou 1 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,4 g meziprojektu 38c) se po krystalizaci z ethanolu získá 0,8 g výsledného produktu s teplotou tání 130 °C.

IR-spektrum zahrnuje signály při 1650 (CONH), 1620 (CO) a 3350 (NH) cm^{-1} .

25

Příklad 60

N-/4-/3-//((3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propoxy/fenyl/-5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

30

Vazbou 0,8 g kyseliny 5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1 g meziprojektu 38c) se po krystalizaci z ethanolu získá 0,52 g výsledného produktu s teplotou tání 150 °C.

35 Analýza pro $C_{33}H_{32}FN_3O_5$

vypočteno C 69,6, H 5,7, F 3,3, N 7,4 %
nalezeno C 69,6, H 5,7, F 3,25, N 7,3 %.

40

Příklad 61

N-/4-/2-//2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

45

Vazbou 0,76 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1 g meziprojektu 33e) se po krystalizaci z acetonitrilu získá 0,7 g výsledného produktu s teplotou tání 180 °C.

Analýza pro $C_{33}H_{33}N_3O_4$

50

vypočteno C 74,0, H 6,2, N 7,8 %
nalezeno C 73,5, H 6,1, N 7,9 %.

Příklad 62

N-/4-/4-///4-(methylthio)fenyl/methyl/methylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

5

Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1 g meziprojektu 33j) se po krystalizaci z acetonitrilu získá 0,64 g výsledného produktu s teplotou tání 135 °C.

Analýza pro $C_{33}H_{33}N_3O_2S$

10

vypočteno C 74,0, H 6,2, N 7,8, S 6,0 %
nalezeno C 73,7, H 6,2, N 7,9, S 5,7 %.

15

Příklad 63

N-/4-/4-/(4-fluorfenyl)methyl/methylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

20

Vazbou 0,7 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,86 g meziprojektu 33i) se po krystalizaci z acetonitrilu získá 0,43 g výsledného produktu s teplotou tání 151 °C.

Analýza pro $C_{32}H_{30}FN_3O_2$

25

vypočteno C 75,7, H 5,9, F 3,7, N 8,3 %
nalezeno C 75,9, H 6,0, F 3,7, N 8,25 %.

30

Příklad 64

N-/4-/3-/(4-methoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

35

Vazbou 0,72 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,85 g meziprojektu 33g) se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,64 g produktu s teplotou tání 155 °C.

Analýza pro $C_{32}H_{31}N_3O_3$

40

vypočteno C 76,0, H 6,2, N 8,3 %
nalezeno C 76,2, H 6,1, N 7,9 %.

45

Příklad 65

N-/4-/4-//2-(4-methoxyfenyl)ethyl/methylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

50

Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1 g meziprojektu 33h) se po krystalizaci z acetonitrilu získá 0,53 g výsledného produktu s teplotou tání 143 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{35}N_3O_3$

vypočteno C 76,5, H 6,6, N 7,9 %
nalezeno C 76,4, H 6,6, N 7,8 %.

Příklad 66

5 N-/4-/3-//2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/methylamino/propyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridin-
karboxamid

Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1 g meziprojektu 33d) se po
rozetření s etherem získá 0,88 g produktu s teplotou tání 114 °C.

10

Analýza pro C₃₄H₃₅N₃O₄

vypočteno C 74,3, H 6,4, N 7,6 %
nalezeno C 74,2, H 6,35, N 7,55 %.

15

Příklad 67

20 N-/4-/4-//2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/methylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridin-
karboxamid

Vazbou 0,72 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1 g meziprojektu 33c) se po
krytalizaci z acetonitrilu získá 0,12 g výsledného produktu s teplotou tání 120 °C.

25

Analýza pro C₃₅H₃₇N₃O₄

vypočteno C 74,6, H 6,6, N 7,45 %
nalezeno C 74,2, H 6,5, N 7,6 %.

30

Příklad 68

35 N-/4-/3-//2-(4-methoxyfenyl)ethyl/methylamino/ethyl/fenyl -9,10-dihydro-9-oxo-4-
akridinkarboxamid

Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,95 g meziprojektu 33k) se
po krytalizaci z acetonitrilu získá 0,4 g výsledného produktu s teplotou tání 179 °C.

40

Analýza pro C₃₂H₃₁N₃O₃

vypočteno C 76,0, H 6,2, N 8,3 %
nalezeno C 76,0, H 6,1, N 8,1 %.

45

Příklad 69

50 N-/4-/3-//2-(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-
akridinkarboxamid

Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1 g meziprojektu 33f) se po
krytalizaci z acetonitrilu získá 1 g výsledného produktu s teplotou tání 112 °C.

vypočteno C 74,0, H 6,2, N 7,8 %
nalezeno C 74,1, H 6,2, N 7,7 %.

5

Příklad 70

N-/4-/5-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/pentyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

10

Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,15 g meziprojektu 33l) se po rozetření s etherem získá 0,41 g výsledného produktu s teplotou tání 110 °C.

Analýza pro C₃₅H₃₇N₃O₄

15

vypočteno C 74,6, H 6,6, N 7,45 %
nalezeno C 74,3, H 6,6, N 7,4 %.

20

Příklad 71

N-/4-/4-/(2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl)methylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-7-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid

25

Vazbou 1 g kyseliny 9,10-dihydro-7-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,3 g meziprojektu 33c) se po krystalizaci z ethanolu získá 0,85 g výsledného produktu s teplotou tání 155 °C.

Analýza pro C₃₆H₃₉N₃O₅

30

vypočteno C 72,8, H 6,6, N 7,1 %
nalezeno C 72,7, H 6,9, N 7,05 %.

Příklad 72

35

N-/4-/4-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid

40

Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,98 g meziprojektu 33a) se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,12 g výsledného produktu s teplotou tání 157 °C.

Analýza pro C₃₅H₃₇N₃O₅

45

vypočteno C 72,5, H 6,4, N 7,25 %
nalezeno C 71,9, H 6,4, N 7,2 %.

Příklad 73

50

N-/4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/fenyl/-5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

Vazbou 0,72 g kyseliny 5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,9 g meziprojektu 33f) se po krystalizaci z ethanolu získá 0,89 g výsledného produktu s teplotou tání 158 °C.

Analýza pro $C_{33}H_{32}FN_3O_4$

5

vypočteno C 71,65, H 5,8, F 3,4, N 7,6 %
nalezeno C 71,9, H 6,1, F 3,25, N 7,7 %.

10 Příklad 74

N-/4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/fenyl/-5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

15 Vazbou 1 g kyseliny 5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,2 g meziprojektu 33b) se po krystalizaci z ethanolu získá 0,78 g výsledného produktu s teplotou tání 175 °C.

Analýza pro $C_{32}H_{30}FN_3O_4 \cdot 0,5 H_2O$

20 vypočteno C 70,1, H 5,7, F 3,5, N 7,65 %
nalezeno C 69,9, H 5,5, F 3,1, N 7,45 %.

Příklad 75

25

N-/4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-nitro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

30 Vazbou 0,6 g kyseliny 9,10-dihydro-5-nitro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,7 g meziprojektu 33a) se po krystalizaci z acetonitrilu získá 0,35 g výsledného produktu s teplotou tání 174 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{34}N_4O_6$

35 vypočteno C 68,7, H 5,8, N 9,4 %
nalezeno C 68,6, H 5,7, N 9,5 %.

Příklad 76

40 N-/4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-nitro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

45 Vazbou 0,6 g kyseliny 9,10-dihydro-5-nitro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,63 g meziprojektu 33b) se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,45 g výsledného produktu s teplotou tání 197 °C.

Analýza pro $C_{32}H_{30}N_4O_6$

50 vypočteno C 67,8, H 5,3, N 9,9 %
nalezeno C 67,4, H 5,3, N 9,7 %.

Příklad 77

N-/4-/5-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/pentyl/fenyl/-5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

5

Vazbou 0,8 g kyseliny 5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1 g meziprojektu 33l) se po krystalizaci z acetonitrilu získá 0,29 g výsledného produktu s teplotou tání 130 °C.

Analýza pro $C_{35}H_{36}FN_3O_4$

10

vypočteno C 72,3, H 6,2, F 3,3, N 7,2 %
nalezeno C 71,9, H 6,2, F 3,2, N 7,1 %.

15 Příklad 78

N-/4-/4-/(2-(4-methoxyfenyl)ethyl)methylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid

20

Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,93 g meziprojektu 33h) se po rozetření s etherem získá 0,31 g výsledného produktu s teplotou tání 182 °C.

Analýza pro $C_{35}H_{37}N_3O_4$

25

vypočteno C 74,6, H 6,6, N 7,5 %
nalezeno C 74,2, H 6,6, N 7,8 %.

Příklad 79

30

N-/4-/2-/(2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl)methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid

35

Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,94 g meziprojektu 33e) se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,17 g výsledného produktu s teplotou tání 179 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{35}N_3O_5$

40

vypočteno C 72,2, H 6,2, N 7,4 %
nalezeno C 72,3, H 6,0, N 7,8 %.

Příklad 80

45

N-/4-/4-/(2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl)methylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid

50

Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1 g meziprojektu 33c) se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,12 g produktu s teplotou tání 170 °C.

IR-spektrum má signály při 1645 (CONH), 1620 (CO) a 3300 (NH) cm^{-1} .

Příklad 81

N-/4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-nitro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

5

Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-5-nitro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,88 g meziprojektu 33f) se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,29 g výsledného produktu s teplotou tání 192 °C.

Analýza pro $C_{33}H_{32}N_4O_6$

10

vypočteno C 68,3, H 5,6, N 9,65 %
nalezeno C 67,8, H 5,6, N 9,4 %.

15 Příklad 82

N-/4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid

20

Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,93 g meziprojektu 33 se po krystalizaci z ethanolu získá 0,27 g výsledného produktu s teplotou tání 180 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{35}N_3O_5$

25

vypočteno C 72,2, H 6,2, N 7,4 %
nalezeno C 72,0, H 6,1, N 7,6 %.

30 Příklad 83

N-/4-/2-/(fenylmethyl)ethylamino/ethoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

35

Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,9 g meziprojektu 36i) se po krystalizaci z ethanolu získá 0,34 g výsledného produktu s teplotou tání 157 °C.

Analýza pro $C_{31}H_{29}N_3O_3$

40

vypočteno C 75,7, H 5,9, N 8,5 %
nalezeno C 75,3, H 5,9, N 8,4 %.

Příklad 84

45

N-/4-/4-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamin/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-10-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxamid

50

Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-10-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,04 g meziprojektu 33a) se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,65 g výsledného produktu s teplotou tání 142 °C.

IR-spektrum má signály při 1675 (CONH), 1610 (CO) a 3250 (NH) cm^{-1} .

Příklad 85

N-/4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-10-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxamid

5

Vazbou 0,87 g kyseliny 9,10-dihydro-10-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1 g meziprojektu 33b) se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,42 g výsledného produktu s teplotou tání 182 °C.

Analýza pro C₃₃H₃₃N₃O₄

10

vypočteno C 74,0, H 6,2, N 7,8 %
nalezeno C 73,5, H 6,1, N 7,8 %.

15 Příklad 86

N-/4-/4-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-7-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid

20

Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-7-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,97 g meziprojektu 33a) se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,17 g výsledného produktu s teplotou tání 172 °C.

Analýza pro C₃₅H₃₇N₃O₅ · 0,5 H₂O

25

vypočteno C 71,4, H 6,5, N 7,1 %
nalezeno C 71,5, H 6,4, N 6,9 %.

30 Příklad 87

N-/4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/thio/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

35

Vazbou 0,7 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1 g meziprojektu 36d) se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,26 g výsledného produktu s teplotou tání 113 °C.

Analýza pro C₃₂H₃₁N₃O₄S

40

vypočteno C 69,4, H 5,6, N 7,6, S 5,8 %
nalezeno C 69,3, H 5,5, N 7,4, S 5,8 %.

Příklad 88

45

N-/4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/thio/fenyl/-9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxamid

50

Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxylové s 1,09 g meziprojektu 38d) se po krystalizaci z ethanolu získá 50 mg výsledného produktu s teplotou tání 158 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{35}N_3O_4S \cdot 0,5 H_2O$

vypočteno C 69,1, H 6,1, N 7,1, S 5,4 %
nalezeno C 69,4, H 5,9, N 6,9, S 5,6 %.

5

Příklad 89

N-/4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/thio/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid

10

Vazbou 1 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,28 g mezi-
produktu 38d) se po krystalizaci z acetonitrilu získá 0,37 g výsledného produktu s teplotou tání
184 až 186 °C.

15

Analýza pro $C_{34}H_{35}N_3O_5S$

vypočteno C 68,3, H 5,9, N 7,0, S 5,4 %
nalezeno C 68,1, H 5,9, N 6,8, S 5,2 %.

20

Příklad 90

N-/4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/-thio/fenyl/-9,10-dihydro-5-fluor-9-oxo-4-akridinkarboxamid

25

Vazbou 0,9 g kyseliny 9,10-dihydro-5-fluor-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,1 g meziprojektu
38d) se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,5 g výsledného produktu s teplotou tání 120 až
130 °C.

30

Analýza pro $C_{33}H_{32}FN_3O_4S \cdot 0,5 H_2O$

vypočteno C 66,6, H 5,6, F 3,2, N 7,1, S 5,4 %
nalezeno C 66,6, H 5,6, F 3,1, N 6,9, S 5,3 %.

35

Příklad 91

N-/4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-methylthio-9-oxo-4-akridinkarboxamid

40

Vazbou 0,7 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methylthio-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,74 g mezi-
produktu 33b) se po krystalizaci z ethanolu získá 0,3 g výsledného produktu s teplotou tání
190 °C.

45

Analýza pro $C_{33}H_{33}N_3O_4S \cdot 0,5 H_2O$

vypočteno C 68,7, H 5,9, N 7,3 %
nalezeno C 68,5, H 6,1, N 7,2 %.

50

Příklad 92

N-/4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxamid

5

Vazbou 1,27 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,5 g mezi-
produktu 33b) se po krystalizaci ze směsi isopropanolu a diisopropyletheru získá 0,3 g
výsledného produktu s teplotou tání 119 °C.

10 Analýza pro $C_{33}H_{33}N_3O_4$

vypočteno C 74,0, H 6,2, N 7,8 %
nalezeno C 73,5, H 6,2, N 7,6 %.

15

Příklad 93

N-/4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-5-methyl-9-
oxo-4-akridinkarboxamid

20

Vazbou 1 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,3 g meziprojektu
38c) se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,9 g výsledného produktu s teplotou tání 160 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{35}N_3O_5$

25

vypočteno C 72,2, H 6,3, N 7,5 %
nalezeno C 72,3, H 6,3, N 7,5 %.

30 Příklad 94

N-/4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethylamino/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-
9-oxo-4-akridinkarboxamid

35

Vazbou 1,4 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,4 g mezi-
produktu 43 se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,2 g výsledného produktu s teplotou tání
196 °C.

Analýza pro $C_{33}H_{34}N_4O_5$

40

vypočteno C 69,9, H 6,1, N 9,9 %
nalezeno C 69,8, H 6,3, N 10,0 %.

45 Příklad 95

N-/4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-5,8-dimethoxy-9-
oxo-4-akridinkarboxamid

50

Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-5,8-dimethoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,67 g
meziprojektu 33b) se po krystalizaci z ethanolu získá 0,15 g výsledného produktu s teplotou tání
196 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{35}N_3O_6 \cdot 0,5 H_2O$

vypočteno C 69,13, H 6,14, N 7,11 %
nalezeno C 68,99, H 5,76, N 7,18 %.

5

Příklad 96

N-/4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-5,7-dimethoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid

10

Vazbou 1,4 g meziprojektu 44 a 1,2 g meziprojektu 33b) se po krystalizaci z ethanolu získá 0,25 g výsledného produktu s teplotou tání vyšší než 260 °C.

15 Analýza pro $C_{34}H_{35}N_3O_6$

vypočteno C 70,20, H 6,06, N 7,22 %
nalezeno C 70,09, H 6,35, N 7,01 %.

20

Příklad 97

N-/4-/2-/(3,5-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-6,7,8-trimethoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid

25

Vazbou 0,6 g meziprojektu 45 a 0,6 g meziprojektu 33b) se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,4 g výsledného produktu s teplotou tání 158 °C.

Analýza pro $C_{35}H_{37}N_3O_7$

30

vypočteno C 68,72, H 6,10, N 6,87 %
nalezeno C 68,69, H 6,32, N 6,40 %.

35 Příklad 98

N-/4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/amino/propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

40 Směs 0,5 g meziprojektu 40 a 0,5 g 3,4-dimethoxybenzenmethanaminu se 1 hodinu zahřívá na teplotu 140 °C. Pak se přidá voda a směs se extrahuje dichlormethanem. Organická fáze se vysuší a odpaří na pevnou látku, která se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs dichlormethanu a methanolu 9 : 1. Výsledná pevná látka se nechá krystalizovat z benzenu, čímž se získá 50 mg výsledného produktu s teplotou tání 138 až 139 °C.

45

Analýza pro $C_{32}H_{31}N_3O_5 \cdot 0,5 H_2O$

vypočteno C 70,3, H 5,9, N 7,7 %
nalezeno C 70,1, H 5,9, N 7,5 %.

50

Příklad 99

Oxalát N-/4-/4-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamidu

5

Roztok 0,55 g produktu z příkladu 41 a 0,126 g dihydrátu kyseliny šťavelové v 10 ml ethanolu se 2 minuty vaří. Po zchlazení a rozetření počne produkt krystalizovat. Krystalky se odfiltrují a suší, čímž se získá 0,55 g výsledného produktu s teplotou tání 155 až 160 °C.

10 Analýza pro $C_{36}H_{37}N_3O_8 \cdot 0,5 H_2O$

vypočteno C 66,6, H 5,9, N 6,4 %
nalezeno C 66,3, H 5,9, N 6,3 %.

15

Příklad 100

Maleát N-/4-/4-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

20

Roztok 0,55 g produktu z příkladu 41 a 1,130 g kyseliny maleinové v 50 ml ethanolu se 2 minuty vaří. Po zchlazení a rozetření počne produkt krystalizovat. Krystalky se odfiltrují a suší, čímž se získá 0,5 g výsledného produktu s teplotou tání 205 °C.

25 Analýza pro $C_{38}H_{39}N_3O_8$

vypočteno C 68,5, H 5,9, N 6,3 %
nalezeno C 68,2, H 5,9, N 6,2 %.

30

Příklad 101

Hydrochlorid N-/4-/4-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamidu

35

Horký roztok 0,55 g produktu z příkladu 41 v 50 ml ethanolu se smísí s malým přebytkem etherového roztoku kyseliny chlorovodíkové. Pak se roztok koncentruje, čímž vznikne pěna, která se rozetře s isopropanolem, získá se 0,4 g produktu ve formě krystalické pevné látky s teplotou tání 165 °C.

40

Analýza pro $C_{34}H_{36}ClN_3O_4 \cdot H_2O$

vypočteno C 67,5, H 6,4, N 7,0 %
nalezeno C 67,6, H 6,3, N 7,0 %.

45

Příklad 102

(L+)-laktát N-/4-/4-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

50

Roztok 0,55 g produktu z příkladu 41 a 0,95 g kyseliny (L+)-mléčné ve 30 ml isopropanolu se 2 minuty vaří. Po zchlazení a rozetření počne produkt krystalizovat. Krystalky se odfiltrují a usuší, čímž se získá 0,45 g výsledného produktu s teplotou tání 120 °C.

Analýza pro $C_{37}H_{41}N_3O_7$

vypočteno C 69,4, H 6,6, N 6,5 %
 5 nalezeno C 69,5, H 6,5, N 6,6 %.

Příklad 103

10 Oxalát N-/3-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/fenyl/-5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamidu

Směs 1 g kyseliny 5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,63 g 1-hydroxybenzotriazolu ve 30 ml DMF se míchá 10 minut při teplotě místnosti. Pak se přidá roztok 1,23 g
 15 meziproductu 51 ve 3,9 ml DM a pak ještě 0,8 g dicyklohexylkarbodiimidu a směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a pak se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu, přidá se zředěný roztok hydroxidu sodného a směs se extrahuje methylenchloridem. Extrakty se spojí, vysuší a odpaří na olej, který se čistí chromatografií na sloupci silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs methylenchloridu a methanolu v poměru 99 : 1, čímž se získá 1,1 g produktu s teplotou tání
 20 126 °C.

Analýza pro $C_{33}H_{32}FN_3O_4 \cdot C_2H_2O_4(H_2O)$

vypočteno C 63,5, H 5,5, F 2,9, N 6,3 %
 25 nalezeno C 63,9, H 5,4, F 2,8, N 6,2 %.

Obdobným způsobem jako v příkladu 103 je možno připravit také následující sloučeniny.

30 Příklad 104

N-/3-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid

35 Vazbou 1,5 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,22 g meziproductu 48b) se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,47 g výsledného produktu jako pevná látka s teplotou tání 124 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{35}N_3O_6$

40 vypočteno C 70,2, H 6,1, N 7,2 %
 nalezeno C 70,1, H 6,1, N 7,05 %.

45 Příklad 105

Oxalát N-/3-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/-fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid

50 Vazbou 1,26 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,23 g meziproductu 51 se získá 1,13 g výsledného produktu s teplotou tání 112 až 114 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{35}N_3O_5 \cdot C_2H_2O_4 (0,5 H_2O)$

vypočteno C 65,0, H 5,8, N 6,3 %

nalezeno C 65,2, H 6,2, N 6,2 %.

5

Příklad 106

Fumarát N-/3-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/fenyl/-5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

10

Vazbou 0,34 g kyseliny 5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,4 g meziprojektu 48a) se získá 0,3 g produktu s teplotou tání 155 °C.

15

Příklad 107

Fumarát N-/3-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamidu

20

Vazbou 0,36 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,4 g meziprojektu 48a) se získá 0,13 g výsledného produktu s teplotou tání 140 °C.

25

Příklad 108

N-/4-/4-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/butyl/-2-methoxyfenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid

30

Vazbou 0,38 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,5 g meziprojektu 55 se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,36 g výsledného produktu ve formě pevné látky s teplotou tání 114 až 115 °C.

Analýza pro $C_{36}H_{39}N_3O_6$

35

vypočteno C 70,92, H 6,45, N 6,89 %

nalezeno C 70,89, H 6,19, N 6,79 %.

40

Příklad 109

9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-N-/4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro)-6,7-dimethoxy-2-isochinolínyl)-ethyl/amino/fenyl/-4-akridinkarboxamid

45

Vazbou 0,99 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,2 g meziprojektu 59 se po krystalizaci z acetonitrilu získá 1,3 g výsledného produktu s teplotou tání 228 až 234 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{34}N_4O_5 \cdot 0,5 H_2O$

50

vypočteno C 69,48, H 6,00, N 9,50 %

nalezeno C 69,27, H 5,87, N 9,37 %.

Příklad 110

N-/4-/2-(2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-1H-isoindol-2-yl)ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid

5

Vazbou 0,54 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,6 g mezi-
produktu 60 se po krystalizaci z ethanolu získá 0,3 g výsledného produktu s teplotou tání 215 až
225 °C.

10

NMR zahrnuje signály při δ 2,85 (4H, s, N-(CH₂)₂-Ph), 3,7 (6H, s, 2 x OMe), 3,8 (3H, s, OMe),
3,9 (4H, s, 2 x N-CH₂-Ph).

Příklad 111

15

9,10-dihydro-5,8-dimethoxy-N-/2-methoxy-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochino-
linyl)propyl/fenyl/-9-oxo-4-akridinkarboxamid

20

Vazbou 0,7 g kyseliny 9,10-dihydro-5,8-dimethoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,83 g
meziproduktu 16a) se po krystalizaci z ethanolu získá 0,1 g výsledného produktu s teplotou tání
140 °C.

Analýza pro C₃₇H₃₉N₃O₇ · H₂O

25

vypočteno C 67,77, H 6,30, N 6,40 %
nalezeno C 67,77, H 6,30, N 6,40 %.

Příklad 112

30

9,10-dihydro-5-methoxy-N-/4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)-1-hydroxy-
ethyl/fenyl/-9-oxo-4-akridinkarboxamid

35

Vazbou 0,49 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,5 g mezi-
produktu 63 se po krystalizaci z acetonitrilu získá 0,8 g výsledného produktu s teplotou tání 160
až 165 °C.

Analýza pro C₃₄H₃₃N₃O₆ · H₂O

40

vypočteno C 68,33, H 5,90, N 7,09 %
nalezeno C 68,51, H 5,74, N 7,25 %.

Příklad 113

45

9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-N-/4-///2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)-
ethyl/methylamino/methyl/fenyl/-4-akridinkarboxamid

50

Vazbou 0,53 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,7 g mezi-
produktu 67 se srážením ze směsi methylenchloridu a diethyletheru získá 0,5 g výsledného
produktu s teplotou tání 202 °C.

Analýza pro $C_{36}H_{38}N_4O_5 \cdot 1,25 H_2O$

vypočteno C 68,71, H 6,48, N 8,90 %
nalezeno C 68,68, H 6,27, N 8,52 %.

5

Příklad 114

N-4-//2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/methylamino/methyl/fenyl/-9,10-
10 dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid

Vazbou 1,1 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,43 g mezi-
produktu 70 se po krystalizaci z methanolu získá 0,75 g výsledného produktu ve formě žlutých
15 krystalků s teplotou tání 170 °C.

15

Analýza pro $C_{35}H_{38}N_4O_5 \cdot 0,5 H_2O$

vypočteno C 69,63, H 6,51, N 9,28 %
nalezeno C 69,69, H 6,30, N 9,10 %.

20

Příklad 115

5-fluor-9,10-dihydro-N-2-methoxy-4-3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinolinyl)-
25 propyl/fenyl/-9-oxo-4-akridinkarboxamid

Vazbou 0,5 g kyseliny 5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,63 g meziprojektu
16a) se po krystalizaci z ethanolu získá 0,3 g výsledného produktu s teplotou tání 128 °C.

30

NMR zahrnuje signály při δ 3,6 (3H, s, OMe), 3,8 (6H, s, 2 x OMe), 9,15 (1H, s, NHCO),
11,35 (1H, s, NH akridonu).

Příklad 116

35

N-4-//3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/thio/fenyl/-9,10-dihydro-5-
(methylthio)-9-oxo-4-akridinkarboxamid

Vazbou 0,3 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methylthio-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,36 g mezi-
40 produktu 38d) se po krystalizaci z methanolu získá 0,13 g produktu s teplotou tání 142 °C.

NMR zahrnuje signály při δ 2,2 (3H, s, SMe), 2,45 (3H, s, NMe), 3,7 (6H, s, 2 x OMe).

45

Příklad 117

N-4-//3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/-2-methoxyfenyl/-9,10-dihydro-5-
methyl-9-oxo-4-akridinkarboxamid

50

Vazbou 0,75 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1 g meziprojektu
30 se po krystalizaci z methanolu získá 0,1 g výsledného produktu s teplotou tání 111 °C.

NMR zahrnuje signály při δ 2,18 (3H, s, NCH₃), 2,55 (3H, s, CH₃ akridonu), 3,42 (2H, s, N-CH₂-
Ph), 3,9 (9H, 3s, 3xOMe).

Příklad 118

5 N-/2-ethoxy-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isoquinoliny)propyl/fenyl/-5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

Vazbou 1 g kyseliny 5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,86 g meziprojektu 16b) se po krystalizaci z acetonitrilu získá 0,4 g výsledného produktu s teplotou tání 200 °C.

10

NMR zahrnuje signály při δ 1,4 (2H, t, CH₃-CH₂), 3,7 (6H, s, 2 x OMe).

Příklad 119

15

N-/4-/4-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/-2-butenyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

Vazbou 154 mg kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 210 mg meziprojektu 72 se po krystalizaci z ethanolu získá 80 mg produktu s teplotou tání 140 °C.

20

Analýza pro C₃₄H₃₃N₃O₄

vypočteno C 74,55, H 6,07, N 7,67 %

25

nalezeno C 74,17, H 6,08, N 7,61 %.

Příklad 120

30

N-/4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/-1-propenyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid

Vazbou 0,95 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,1 g meziprojektu 74 se po krystalizaci z ethanolu získá 0,7 g výsledného produktu s teplotou tání 200 °C.

35

Analýza pro C₃₄H₃₃N₃O₅

vypočteno C 72,45, H 5,90, N 7,45 %

40

nalezeno C 72,46, H 6,04, N 7,61 %.

Příklad 121

45

5-methoxy-9-oxo-N-/4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-2-isoquinoliny)ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-4-akridinkarboxamid

Vazbou 0,5 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,48 g meziprojektu 76 se po krystalizaci ze směsi pyridinu a vody získá 0,4 g výsledného produktu s teplotou tání 260 °C.

50

Analýza pro C₃₃H₃₁N₃O₄

vypočteno C 74,28, H 5,86, N 7,87 %

nalezeno C 74,29, H 6,06, N 8,02 %.

Příklad 122

5 5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-N-3-3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isoquinoliny)propyl-
feryl-4-akridinkarboxamid

Vazbou 1 g kyseliny 5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,3 g meziprojektu 79
se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,25 g výsledného produktu s teplotou tání 128 °C.

10 Analýza pro $C_{34}H_{32}FN_3O_4$ (1,5 H₂O)

vypočteno C 68,90, H 5,95, F 3,20, N 7,09 %
nalezeno C 68,84, H 5,67, F 3,01, N 6,88 %.

15

Příklad 123

20 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-N-3-3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isoquinoliny)-
propyl/feryl-4-akridinkarboxamid

Vazbou 1,2 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,2 g mezi-
projektu 79 se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,5 g výsledného produktu s teplotou tání
138 až 140 °C.

25

Analýza pro $C_{35}H_{35}N_3O_5$ (H₂O)

vypočteno C 70,56, H 6,26, N 7,05 %
nalezeno C 70,55, H 6,25, N 7,06 %.

30

Příklad 124

35 N-4-3-/(3,4-dimethoxyferyl)methyl/methylamino/-2-hydroxypropoxy/feryl-9,10-dihydro-5-
methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid

Vazbou 1 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,3 g meziprojektu
81 se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,7 g výsledného produktu s teplotou tání 175 °C.

40 Analýza pro $C_{34}H_{35}N_3O_7$

vypočteno C 68,33, H 5,90, N 7,03 %
nalezeno C 68,38, H 5,82, N 6,86 %.

45

Příklad 125

50 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-N-4-3-/(3,4,5-trimethoxyferyl)methyl/methylamino/propoxy/-
feryl-4-akridinkarboxamid

Vazbou 1,5 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,3 g mezi-
projektu 83 se po krystalizaci z isopropanolu získá 1,3 g výsledného produktu s teplotou tání
186 °C.

Analýza pro $C_{35}H_{37}N_3O_7$

vypočteno C 68,72, H 6,10, N 6,87 %
nalezeno C 68,82, H 6,08, N 6,83 %.

5

Příklad 126

10 Fumarát 5-fluor-9,10-dihydro-N-/2-methoxy-5-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-
isochinoliny)ethyl/fenyl/-9-oxo-4-akridinkarboxamid

Vazbou 1 g kyseliny 5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1,2 g meziprojektu 86 se získá 0,5 g výsledného produktu s teplotou tání 166 až 168 °C.

15 Analýza pro $C_{38}H_{36}FN_3O_9$ (H_2O)

vypočteno C 63,76, H 5,35, N 5,87 %
nalezeno C 63,78, H 5,15, N 6,10 %.

20

Příklad 127

9,10-dihydro-9-oxo-N-/4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinoliny)propoxy/fenyl/-4-aktidin-
karboxamid

25

Vazbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,9 g meziprojektu 88 se po krystalizaci z ethanolu získá 0,3 g výsledného produktu s teplotou tání 182 °C.

Analýza pro $C_{32}H_{29}N_3O_3 \cdot 0,5 H_2O$

30

vypočteno C 74,98, H 5,90, N 8,20 %
nalezeno C 74,88, H 5,81, N 8,16 %.

35 Příklad 128

9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-N-/4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-isochinoliny)ethyl/-
fenyl/-4-akridinkarboxamid

40

Vazbou 0,7 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,7 g meziprojektu 90 se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,65 g výsledného produktu s teplotou tání 213 až 216 °C.

Analýza pro $C_{33}H_{31}N_3O_4 \cdot 0,5 H_2O$

45

vypočteno C 73,04, H 5,94, N 7,74 %
nalezeno C 73,27, H 5,94, N 7,82 %.

50 Příklad 129

9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-N-/3-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)ethyl/-
fenyl/-4-akridinkarboxamid

Vazbou 0,5 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,57 g mezi-
produktu 92 se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,15 g výsledného produktu s teplotou tání
152 °C.

5 Analýza pro $C_{34}H_{33}N_3O_5$. 0,5 H_2O

vypočteno C 71,30, H 5,98, N 7,33 %
nalezeno C 71,33, H 5,77, N 7,16 %.

10

Příklad 130

5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-N-/3-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)ethyl/-
feny/-4-akridinkarboxamid

15

Vazbou 0,5 g kyseliny 5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,57 g meziprojektu
92 se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,35 g výsledného produktu s teplotou tání 178 °C.

Analýza pro $C_{33}H_{30}FN_3O_4$. 0,5 H_2O

20

vypočteno C 70,70, H 5,57, F 3,38, N 7,49 %
nalezeno C 70,80, H 5,36, F 3,34, N 7,34 %.

25

Příklad 131

Fumarát N-/5-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/-2-methoxyfenyl/-5-fluor-
9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

30

Vazbou 0,8 g kyseliny 5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 1 g meziprojektu 95
se získá 0,5 g výsledného produktu s teplotou tání 140 až 142 °C.

Analýza pro $C_{37}H_{36}FN_3O_9$. 1,5 H_2O

35

vypočteno C 62,35, H 5,5, N 5,9 %
nalezeno C 62,4, H 5,1, N 5,8 %.

40

Příklad 132

9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-N-/4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethoxy-2-isochinoliny)ethyl/-
feny/-4-akridinkarboxamid

45

Vazbou 1,19 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,22 g
meziprojektu 97 se po krystalizaci ze směsi pyridinu a vody získá 0,32 g výsledného produktu
s teplotou tání 235 až 237 °C.

NMR zahrnuje signály při δ 2,6 - 3,0 (8H, m, 2 x N-(CH_2)₂-Ar), 3,6- (2H, s, N- CH_2 -Ar), 3,75
(6H, bs, OCH₃), 4,0 (3H, s, OCH₃), 6,5 - 8,5 (12H, m, aromatické látky).

50

Analýza pro $C_{34}H_{33}N_3O_5$

vypočteno C 72,45, H 5,90, N 7,45 %
nalezeno C 72,38, H 5,80, N 7,41 %.

Příklad 133

5 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-N-/4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7,8-trimethoxy-2-isochinoliny)-ethyl/fenyl/-4-akridinkarboxamid

Vazbou 0,26 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 0,3 g meziproductu 99 se po krystalizaci z isopropanolu získá 0,3 g výsledného produktu s teplotou tání 222 až 226 °C.

NMR-zahrnuje signály při d 2,4 - 2,9 (8H, m, 2xN-(CH₂)₂-Ar), 3,45 (2H, s, N-CH₂-Ar), 3,7 (9H, bs, OCH₃), 3,9 (3H, s, OCH₃), 6,2 - 8,4 (11H, m, aromatické látky).

15 Analýza pro C₃₅H₃₅N₃O₆· 0,5 H₂O

vypočteno C 69,75, H 6,02, N 6,97 %
nalezeno C 69,46, H 6,14, N 6,84 %.

20

Příklad 134

5-amino-N-/4-/4-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

25

Suspenze 0,15 g produktu z příkladu 75 ve 40 ml ethanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti v přítomnosti 70 mg 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončeném příjmu vodíku se směs zředí 50 ml methylenchloridu. Katalyzátor se odfiltruje a roztok se odpaří ve vakuu, čímž se získá 85 mg výsledného produktu ve formě žluté pevné látky s teplotou tání 250 °C.

30

Analýza pro C₃₄H₃₆N₄O₄

vypočteno C 72,31, H 6,42, N 9,92 %
nalezeno C 72,38, H 6,69, N 9,06 %.

35

Příklad 135

40 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-N-/4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)ethyl/fenyl/-4-akridinkarboxamid

22,76 g dicyklohexylkarbodiimidu v 50 ml DMF se po kapkách přidá k míchané směsi 28,9 g kyseliny 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxylové a 15,66 g hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu ve 300 ml DMF, v průběhu přidávání se teplota udržuje na 0 °C současně se pak přidá ještě 33,5 g produktu 101 ve 150 ml DMF. Po 4 hodinách při teplotě 0 °C a pak dvou dnech při teplotě místnosti se směs zfiltruje, filtrát se odpaří ve vakuu a odparek se rozpustí v 1N roztoku hydroxidu sodného a roztok se extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se pak promyje vodou, vysuší a odpaří, čímž se získá pevný odparek, který se rozpustí v 500 ml vroucího pyridinu a roztok se vyčechí filtračí. Čirý roztok se zředí 10 ml vody a produkt se nechá zchladnutím zkrystalizovat, čímž se získá 52,82 g výsledného produktu s teplotou tání 215 až 225 °C.

50

NMR zahrnuje signály při d 2,60 - 2,95 (m, 8H, CH₂), 3,58 (s, 2H, N-CH₂-Ph), 3,72 (s, 6H, OMe), 4,05 (s, 3H, OMe akridonu), 6,78 (2s, 2H, Ar isochinolinu), 7,20 - 7,88 (m, 8H, Ar), 8,48

(t, 2H, H₁ a H₈ akridonu), 10,60 (s, 1H, CONH), 12,32 (s, 1H, NH akridonu).

Analýza pro C₃₄H₃₃N₃O₅

5 vypočteno C 72,45, H 5,90, N 7,45 %
nalezeno C 72,07, H 5,96, N 7,35 %.

Příklad 136

10

Maleát 0,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-N-4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)ethyl/fenyl/-4-akridinkarboxamid

15 100 mg produktu z příkladu 135 se rozpustí v 50 ml směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 1 : 1 a přidá se 22 mg kyseliny maleinové. Směs se vaří tak dlouho, až vznikne čirý roztok, který se pak odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí v horkém methanolu a roztok se nechá zchladnout, čímž se získá 90 mg výsledného produktu ve formě žlutých jehličkovitých krystalků s teplotou tání 171 až 187 °C.

20 obdobným způsobem je možno připravit také následující soli produktu z příkladu 135.

25 fumarát	teplota tání 170 - 203 °C
sukcinát	teplota tání 135 - 143 °C
L-(+)tartrát	teplota tání 165 - 180 °C

Příklad 137

30 Hydrochlorid 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-N-4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)ethyl/fenyl/-4-akridinkarboxamid

35 100 mg produktu z příkladu 135 se rozpustí ve směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 4 : 1 a přidá se přebytek methanolového roztoku kyseliny chlorovodíkové. Získá se solvát, z nějž se po přidání diethyletheru a po filtraci získá přibližně 100 mg výsledného produktu, který měkne při teplotě 225 °C za postupné ztráty rozpouštědla.

Příklad 138

40

Cytotoxicita inhibitorů MDR in vitro na buňkách vaječnicku čínského křečka

45 Buněčná linie CH^RC5 vaječnickových buněk čínského křečka (CHO), odolná proti velkému počtu účinných látek byla získána od Dr. V. Ling, Princess Margaret Hospital, Toronto Kanada a linie pak byla udržována v souvislé vrstvě v minimálním esenciálním živném prostředí, doplněném thimidinem, adenosinem, 10 % fetální telecího sera, 2mM L-glutaminu (Flow), 100 jednotkami (ml penicilinu a 100 mg/ml streptomycinu, buňky byly pěstovány v atmosféře s vysokou vlhkostí, obsahující 95 % vzduchu a 5 % oxidu uhličitého. Buňky byly přeočkovávány do lahví dvakrát týdně po disociaci působením EDTA.

50

Buňky CH^RC5 byly naočkovány s hustotou 10⁴ buněk na jedno vyhloubení mikrotitrační desky. Po 24 hodinách bylo živné prostředí odstraněno a nahrazeno 0,1 ml čerstvého prostředí, obsahujícího postupně vždy dvojnásobné ředění inhibitoru MDR. Každý inhibitor MDR byl zkoušen ve dvojnásobném opakovaní při vždy dvojnásobném ředění v rozmezí 1250 až 20 nM. Poslední

vyhloubení v každém sloupci bylo užito k ověření netoxicity při nejvyšší dávce inhibitoru MDR v nepřítomnosti doxorubicinu. Na každé desce byly zkoumány také kontrolní podmínky, a to v jednom vyhloubení samotné buňky, v sedmi vyhloubeních samotný doxorubicin a amiodaron vždy ve dvojnásobném ředění počínaje od 5 mM, vždy dvě vyhloubení na jedno ředění, bylo
 5 přidáno 0,1 ml roztoku doxorubicinu s obsahem 10 mg/ml této látky a po 72 hodinách inkubace byla stanovena životnost buněk na základě redukce 3-/4,5-dimethylthiazol-2-yl/-2,5-difenylnitrotetrazoliumbromidu (MTT, Sigma) na tmavěmodrý formazanový produkt. Do každého vyhloubení bylo přidáno 20 ml roztoku MTT ve fyziologickém roztoku s fosfátovým pufrům při obsahu 5 mg/ml uvedené látky. Po 4 hodinách inkubace při teplotě 37 °C bylo prostředí odsáto
 10 a nahrazeno 0,1 ml dimethylsulfoxidu. Po důkladném protřepání bylo stanoveno množství vytvořeného formazanového produktu stanovením optické hustoty při 550 nm. Zjištěná absorbance je přímo úměrná počtu přežívajících buněk v jednotlivých vyhloubeních.

Výpočet cytotoxicity byl v každém případě stanoven jako průměr ze dvou vyhloubení.
 15 Koncentrace každého inhibitoru MDR, při níž došlo k 50% snížení optické hustoty buněk ve srovnání s buňkami v přítomnosti doxorubicinu bylo považováno za hodnotu EC₅₀.

Výsledky

20 Při svrchu uvedených zkouškách byly hodnoty pro sloučeniny se svrchu uvedených příkladů pro EC₅₀ v rozmezí 0,018 až 0,72 mM. Například EC₅₀ pro sloučeninu z příkladu 1 je 0,02 mM, to znamená, že sloučenina je alespoň stokrát účinnější než prototypy inhibitorů MDR včetně amiodaronu, jehož EC₅₀ je 3 mM a verapamilu, jehož EC₅₀ je 3 mM.

25 Při podávání sloučeniny z příkladu 1 perorálně myším nedošlo při jednotlivých dávkách až do velikosti 300 mg/kg k žádným pozorovatelným toxickým účinkům.

Dále budou uvedeny příklady farmaceutických prostředků, obsahujících sloučeniny podle vynálezu. Pod pojmem "účinná složka" se rozumí sloučenina podle vynálezu, například
 30 sloučenina z příkladu 1.

Příklad A

35 Tableta pro perorální podání

složka	mg
účinná složka	50,0
40 mikrokrystalická celulóza	110,0
laktosa	67,5
sodná sůl glykolátu škrobu	20,0
stearan hořečnatý	2,5
45 celkem	250,0

Účinná složka se protlačí sítím 250 mm a práškové materiály se důkladně promísí v mísícím
 50 zařízení a pak se lisují v tabletovacím stroji s raznicí o průměru 9,5 mm na tablety pro perorální podání.

Příklad B

Kapsle pro perorální podání

5	složka	mg
	účinná složka	50,0
	mikrokrystalická celulóza	66,5
	laktosa USP	66,5
10	sodná sůl glykolátu škrobu	15,0
	stearan hořečnatý	2,0
	celkem	200,0

15

Účinná složka se protlačí sítím 250 mm a pak se práškové materiály důkladně promísí v mísicím zařízení, načež se plní do kapslí z tvrdé želatiny č. 2 na automatickém plnicím zařízení.

20 Příklad C

Roztok pro nitrožilní podání s obsahem 10 mg účinné látky v 10 ml roztoku

25	účinná složka	0,1 % hmotnostní
	protirakovinná látka	podle potřeby
	voda pro injekční podání do	100,0 % hmotnostních
	zředěná HCl do pH	3,0.

30 Účinná složka a popřípadě protirakovinná látka se rozpustí za míchání ve vodě pro injekční podání a pak se pomalu přidává kyselina až do pH 3,0. Pak se roztok nechá probublávat dusíkem a sterilizuje se filtrací průchodem přes filtr s velikostí pórů 0,22 mikrometrů. Tento sterilní roztok se pak za aseptických podmínek uloží do ampulí a sterilní ampule se zataví plamenem.

35 Příklad D

Sirup pro perorální podání

40	účinná složka	2,0 g/100 ml
	protirakovinná látka	podle potřeby
	zředěná HCl do pH	3,0
	roztok sorbitolu	60 ml/100 ml
	chuťové přísady	podle potřeby
	destilovaná voda do	100 ml

45

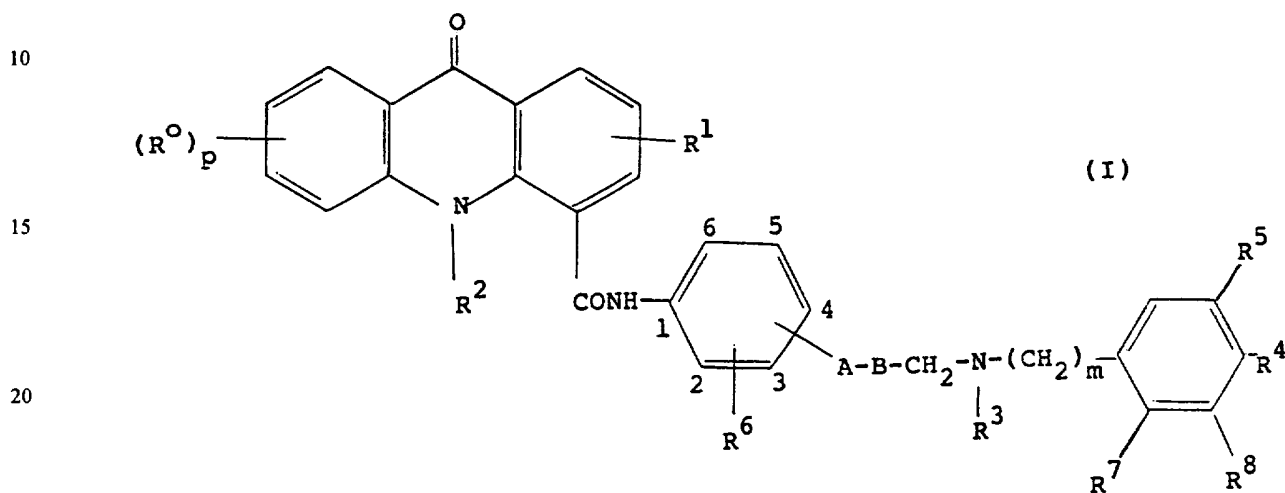
Účinná složka a protirakovinná látka v případě potřeby se rozpustí za míchání v podílu vody a postupně se přidává kyselina chlorovodíková až do pH 3,0. Pak se přidá roztok sorbitolu, chuťová látka a zbytek vody a pH se znovu upraví na 3,0. Pak se sirup vyčechří filtrací.

50

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Akridinové deriváty obecného vzorce I



25

kde

30

R^0 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl, alkoxylo nebo alkylthioskupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, aminoskupinu nebo nitroskupinu,

35

p znamená 1 nebo v případě, že R^0 znamená alkoxylo skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku také 2 nebo 3,

40

R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl, alkoxylo nebo alkylthioskupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku,

45

R^2 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

50

A znamená atom kyslíku nebo síry, přímou vazbu nebo skupinu vzorce $(CH_2)_1NR^9$, kde 1 znamená celé číslo 0 nebo 1 a R^9 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

55

B znamená alkylenový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxylovou skupinou za předpokladu, že hydroxylová skupina a skupina A nemohou být vázány na tentýž atom uhlíku v případě, že A znamená atom kyslíku nebo síry nebo skupinu vzorce $(CH_2)_1NR^9$, a v případě, že A znamená přímou vazbu, může B znamenat také alkylenový zbytek o 2 až 4 atomech uhlíku,

60

R^3 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

m znamená celé číslo 1 nebo 2,

R^4 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl, alkoxylo nebo alkylthioskupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku,

R^5 znamená atom vodíku nebo alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,

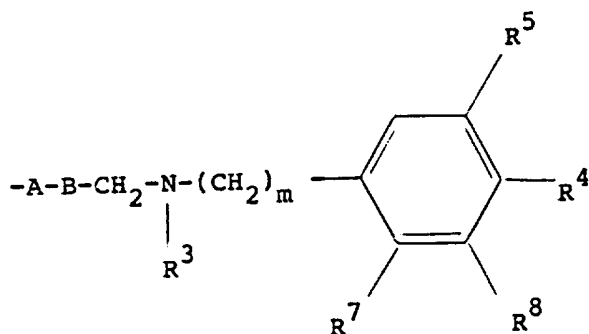
R^6 znamená atom vodíku, alkyl nebo alkoxykupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku,

5 R^7 znamená atom vodíku nebo tvoří R^3 a R^7 společně skupinu $-(CH_2)_n-$, v níž n znamená celé číslo 1 nebo 2,

R^8 znamená atom vodíku nebo alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku a skupina

10

15



20

je vázána na benzenový kruh v poloze 3 nebo 4 vzhledem ke karboxamidovému substituentu za předpokladu, že v případě, že je tato skupina na benzenový kruh vázána v poloze 3, musí být R^6 a benzenový kruh vázán v poloze 6,

25

jakož i soli a solváty těchto sloučenin.

30

2. Akridinové deriváty podle nároku 1, v nichž R^0 znamená atom vodíku nebo fluoru, alkoxykupinu, alkylovou skupinu nebo alkylthioskupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku a R^1 znamená atom vodíku.

35

3. Akridinové deriváty podle nároků 1 nebo 2, v nichž R^0 je vázán v poloze 5 akridinové molekuly.

4. Akridinové deriváty podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, v nichž R^2 znamená atom vodíku.

40

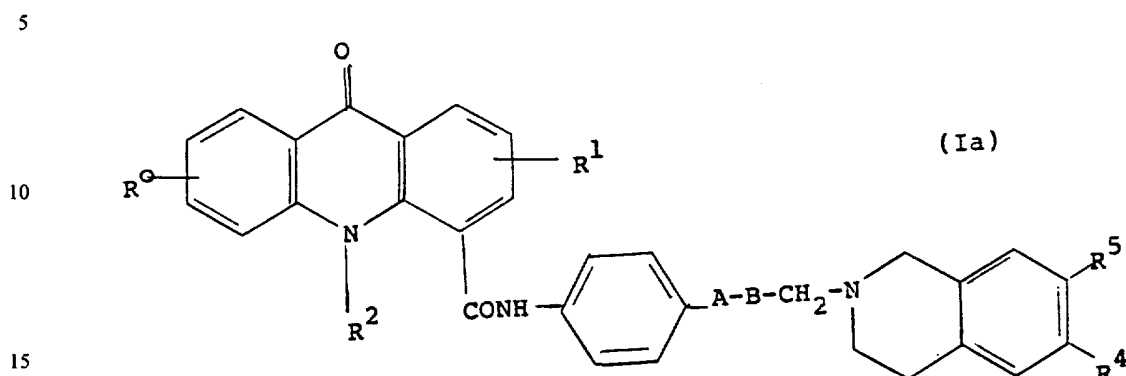
5. Akridinové deriváty podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, v nichž R^4 a R^5 znamenají alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku a R^8 znamená atom vodíku.

45

6. Akridinové deriváty podle nároků 1 až 5, v nichž $m = 1$ a R^3 a R^7 společně tvoří skupinu $-(CH_2)_2-$.

50

7. Akridinové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce Ia



20 kde

R⁰ znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl, alkoxykupinu nebo alkylthioskupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku nebo nitroskupinu,

25 R¹ znamená atom vodíku, atom halogenu nebo alkyl, alkoxykupinu nebo alkylthioskupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku,

R² znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

30 A znamená atom kyslíku nebo síry nebo přímou vazbu,

B znamená nesubstituovaný alkylenový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku,

R⁴ a R⁵ znamenají nezávisle alkoxykupiny o 1 až 4 atomech uhlíku,

35

jakož i soli a solváty těchto sloučenin, přijatelné z fyziologického hlediska.

40 8. Akridinové deriváty podle nároku 7, v nichž R⁰ znamená atom vodíku nebo fluoru nebo alkoxylovou nebo alkylovou skupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, R¹ a R² znamenají atomy vodíku a R⁴ a R⁵ znamenají alkoxykupiny o 1 až 4 atomech uhlíku.

45 9. Akridinové deriváty podle nároku 8, v nichž skupina R⁰ je vázána v poloze 5 akridinové molekuly.

10. Akridinové deriváty podle nároku 1, a to 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-N-4-2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)ethyl/fenyl/-4-akridinkarboxamid a jeho fyziologicky přijatelné soli a solváty.

50 11. Akridinové deriváty podle nároku 1, ze skupiny

9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-N-4-3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isochinoliny)-propyl/thio/fenyl/-4-akridinkarboxamid,

5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-N-/4-//3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isoquinoliny)propyl/-thio/fenyl/-4-akridinkarboxamid,

5 9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-N-/4-//3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isoquinoliny)propoxy/fenyl/-4-akridinkarboxamid,

9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-N-/4-//3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isoquinoliny)propyl/thio/fenyl/-4-akridinkarboxamid,

10 9,10-dihydro-5-methoxy-N-/2-methoxy-4//3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isoquinoliny)propyl/fenyl/-9-oxo-4-akridinkarboxamid, a

15 9,10-dihydro-N-/2-methoxy-4//3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isoquinoliny)propyl/fenyl/-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

jakož i soli a solváty těchto sloučenin, přijatelné z fyziologického hlediska.

12. Akridinové deriváty podle nároku 1 ze skupiny:

20 N-/4-//4-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

25 N-/4-//2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

N-/4-//4-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/butyl/fenyl/-5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid a

30 N-/4-//2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

N-/4-//3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/fenyl/-5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

35 N-/4-//2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/fenyl/-5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid a

40 N-/4-//3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/thio/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

N-/4-//3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/thio/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

45 N-/4-//4-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

N-/4-//3-//2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/methylamino/propyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

50 N-/4-//2-//2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/methylamino/ethoxy/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

- N-/4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,
- 5 N-/4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propoxy/fenyl/-5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,
- N-/4-/2-/(2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,
- 10 N-/4-/5-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/pentyl/fenyl/-5-fluor-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,
- N-/4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,
- 15 N-/4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethylamino/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid,
- N-/4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propyl/thio/fenyl/-9,10-dihydro-5-fluor-9-oxo-4-akridinkarboxamid,
- 20 N-/4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)-methyl/-methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-methylthio-9-oxo-4-akridinkarboxamid,
- 25 N-/4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxamid a
- N-/4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-5-methyl-9-oxo-4-akridinkarboxamid,
- 30 N-/4-/2-/(2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,
- N-/4-/4-/(2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/methylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,
- 35 N-/4-/2-/(2-(4-methoxyfenyl)ethyl/methylamino/ethyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,
- 40 N-/4-/2-/(2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/methylamino/ethoxy/fenyl/-9,10-dihydro-2-(methylthio)-9-oxo-4-akridinkarboxamid,
- N-/4-/3-/(2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl/methylamino/propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,
- 45 N-/4-/2-/(2-(4-methoxyfenyl)ethyl/methylamino/ethoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,
- N-/4-/2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,
- 50 N-/4-/3-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-akridinkarboxamid, a

N-/4-//2-/(3,4-dimethoxyfenyl)methyl/methylamino/ethyl/thio/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid,

jakož i soli a solváty těchto sloučenin, přijatelné z fyziologického hlediska.

5

13. Použití akridinových derivátů podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12 pro výrobu farmaceutických prostředků pro léčení savců, trpících zhoubnými nádory, pro zlepšení účinnosti protinádorových látek nebo ke zvýšení nebo obnovení citlivosti nádoru na protinádorovou látku nebo ke snížení nebo odstranění odolnosti nádoru proti protinádorové látce.

10

14. Farmaceutický prostředek pro léčení savců, trpící zhoubným nádorem, pro zvýšení nebo zlepšení účinnosti protinádorové látky, pro zvýšení nebo obnovení citlivosti nádoru k protinádorové látce nebo pro snížení nebo odstranění odolnosti nádoru proti protinádorové látce, **vyznačující se tím**, že jako svou účinnou složku obsahuje akridinový derivát podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12 spolu s alespoň jedním fyziologicky přijatelným nosičem nebo pomocnou látkou.

15

15. Farmaceutický prostředek podle nároku 14, **vyznačující se tím**, že jako svou účinnou složku obsahuje akridinový derivát podle nároku 10.

20

16. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 14 a 15, **vyznačující se tím**, že má formu, vhodnou pro perorální, bukální, parenterální nebo rektální podání.

25

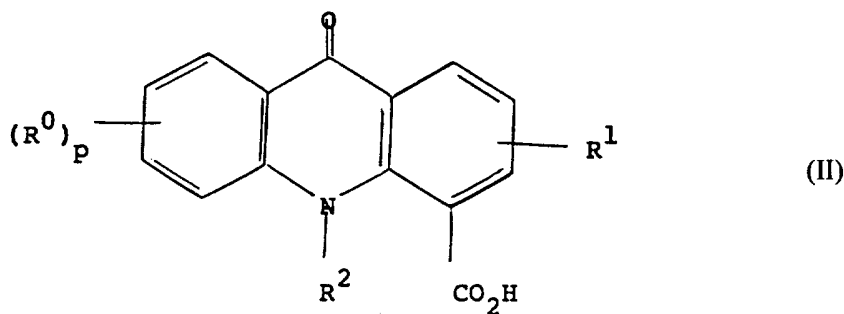
17. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 14 až 16, **vyznačující se tím**, že je zpracován na lékovou formu s obsahem jednotlivé dávky.

18. Způsob výroby akridinových derivátů podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se

30

A) uvede do reakce sloučenina obecného vzorce II

35

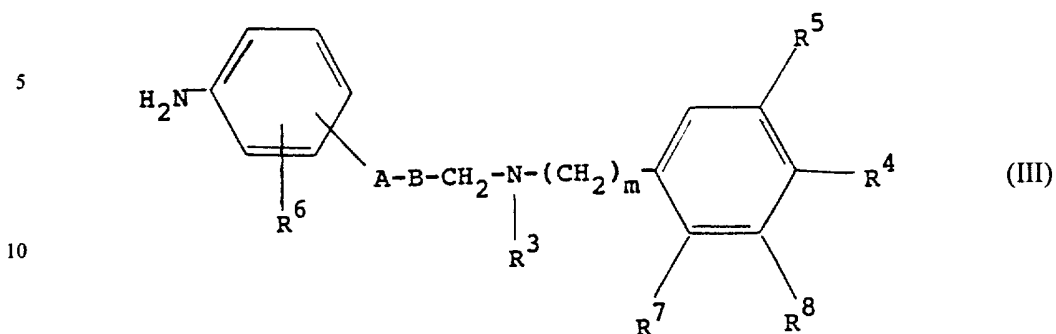


40

45

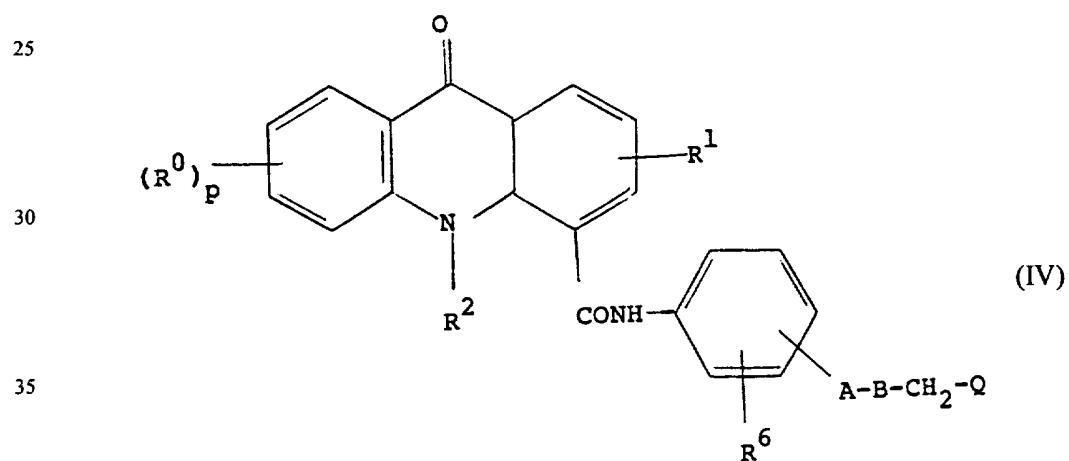
kde jednotlivé symboly mají význam, uvedený v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce III

50



kde jednotlivé symboly mají význam uvedený v nároku 1,
nebo se

20 B) uvede do reakce sloučenina obecného vzorce IV



kde

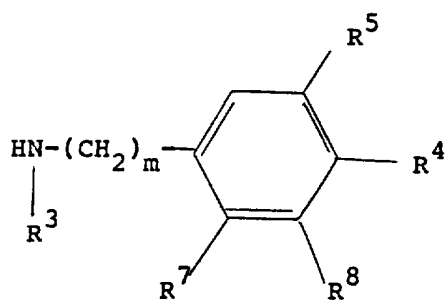
Q znamená atom halogenu a

45 ostatní symboly mají význam, uvedený v nároku 1,
se sloučeninou obecného vzorce V

50

5

10



(V)

15

kde jednotlivé symboly mají význam, uvedený v nároku 1,

nebo se solí této sloučeniny v přítomnosti látky, která váže kyselinu,

20

načež se popřípadě produkt, získaný ve stupni A nebo B převede na svou sůl.

25

Konec dokumentu
