



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 300267

(13) B1

(51) Int Cl<sup>6</sup> C 07 D 219/06, 401/12, A 61 K 31/435, 31/47

Patentstyret

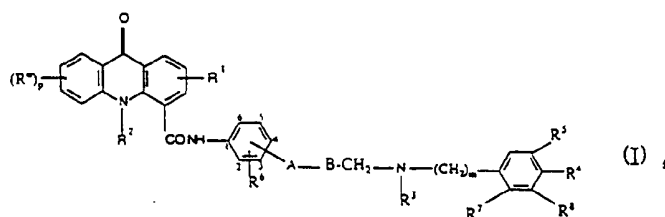
(21) Søknadsnr	932512	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	07.01.92, PCT/EP92/00020
(22) Inng. dag	09.07.93	(85) Videreføringsdag	09.07.93
(24) Løpedag	07.01.92	(30) Prioritet	11.01.91, GB, 9100628
(41) Alm. tilgj.	09.09.93		11.01.91, GB, 9100637
(45) Meddelt dato	05.05.97		24.07.91, GB, 9115956
			24.07.91, GB, 9115981

(73) Patenthaver                    Laboratoires Glaxo SA, 43, rue Vineuse, F-75016 Paris, FR  
 (72) Oppfinner                     Bernard André Dumaitre, Les Ulis, FR  
     Nerina Dodic, Les Ulis, FR  
 (74) Fullmektig                    Sigrun E. Græsbøll, Bryn & Aarflot AS, 0104 OSLO

(54) Benevnelse                    Akridin-derivater, samt anvendelse av slike i farmasøytiske preparater

(56) Anførte publikasjoner    Ingen

(57) Sammendrag                Forbindelser med den generelle formel (I) hvor A representerer et oksygen- eller et svovelatom, en binding eller en  $(CH_2)_1NR^9$ -gruppe (hvor 1 representerer 0 eller 1 og  $R^9$  representerer et hydrogenatom eller en metylgruppe); B representerer en  $C_{1-4}$ -alkylenkjede eventuelt substituert med en hydroksylgruppe, bortsett fra at hydroksylgruppen og del A ikke kan være knyttet til det samme karbonatom når A representerer et oksygen- eller svovelatom eller en  $(CH_2)_1NR^9$ -gruppe, eller når A representerer en binding, kan B også representere en  $C_{2-4}$ -alkenylenkjede;  $R^3$  representerer et hydrogenatom eller en  $C_{1-4}$ -alkylgruppe; m representerer 1 eller 2;  $R^7$  representerer et hydrogenatom eller  $R^3$  og  $R^7$  tilsammen danner en  $-(CH_2)_n$ -gruppe hvor n representerer 1 eller 2; de nye forbindelser med formel (I) kan sensibilisere multidroge-resistente kreftceller overfor kjemoterapeutiske midler og kan utformes for anvendelse ved terapi, spesielt for forbedring eller økning av en antitumor-droges effektivitet.



Denne oppfinnelse angår forbindelser som er akridin-derivater, og farmasøytiske preparater inneholdende dem.

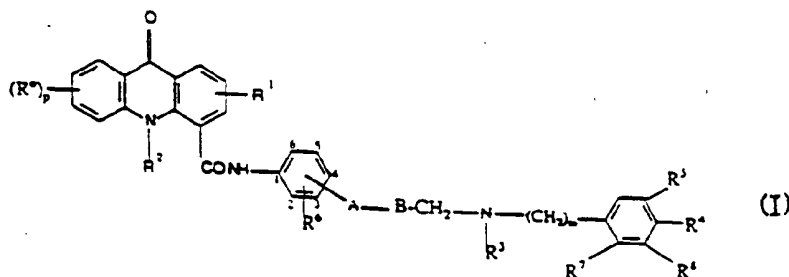
Spesielt angår den forbindelser og preparater som kan sensibilisere multidroge-resistente kreftceller overfor kjemoterapeutiske midler.

Hos mange pasienter er effektiviteten av kreft-kjemoterapi i begynnelsen dårlig, eller den minker etter begynnelsesbehandling på grunn av utvikling av resistens overfor antikreft-droger, kjent som multidroge-resistens. Multidroge-resistens er en prosess hvorved maligne celler blir resistente overfor strukturelt forskjellige kjemoterapeutiske midler etter behandling med en enkelt antitumor-droge. Denne ervervede drogeresistens kan være en klinisk hovedhindring ved behandling av kreft. Noen tumorer har iboende multidroge-resistens og svarer følgelig ikke på kjemoterapi.

Det er blitt vist at denne type resistens kan reverseres ved hjelp av noen kalsium-kanalblokkeringsmidler såsom nicardipin og verapamil, ved hjelp av anti-arytmiske midler såsom amiodaron og kinidin såvel som ved hjelp av naturlige produkter såsom kefarantin. Imidlertid utøver disse forbindelser sin sensibiliserende aktivitet overfor multidroge-resistente celler bare i meget høye doser, godt over sitt iboende toksiske nivå, og dette begrenser i stor grad den kliniske anvendelse av dem på feltet kreft-kjemoterapi.

Det er nå blitt funnet en ny gruppe forbindelser som kan sensibilisere multidroge-resistente kreftceller overfor kjemoterapeutiske midler i dosenivåer ved hvilke disse nye forbindelser ikke viser noen toksisitet.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således en forbindelse med formel (I):



hvor  $R^0$  representerer et hydrogen- eller halogenatom, eller en  $C_{1-4}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -alkoksy-,  $C_{1-4}$ -alkyltio-, amino- eller nitro-gruppe;

p representerer 1; eller når  $R^0$  representerer  $C_{1-4}$ -alkoksy, kan p også representere 2 eller 3;

$R^1$  representerer et hydrogen- eller halogenatom, eller en  $C_{1-4}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -alkoksy- eller  $C_{1-4}$ -alkyltiogruppe;

$R^2$  representerer et hydrogenatom eller en  $C_{1-4}$ -alkylgruppe;

A representerer et oxygen- eller svovelatom, en binding eller en  $(CH_2)_\ell NR^9$ -gruppe (hvor  $\ell$  representerer 0 eller 1 og  $R^9$  representerer et hydrogenatom eller en metylgruppe);

B representerer en  $C_{1-4}$ -alkylenkjede eventuelt substituert med en hydroksylgruppe, bortsett fra at hydroksylgruppen og delen A ikke kan være festet til det samme karbonatom når A representerer et oxygen- eller svovelatom eller en  $(CH_2)_\ell NR^9$ -gruppe, eller når A representerer en binding, kan B også representere en  $C_{2-4}$ -alkenylenkjede;

$R^3$  representerer et hydrogenatom eller en  $C_{1-4}$ -alkylgruppe;

m representerer 1 eller 2;

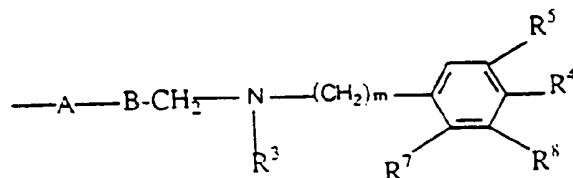
$R^4$  representerer et hydrogen- eller halogenatom eller en  $C_{1-4}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -alkoksy- eller  $C_{1-4}$ -alkyltiogruppe;

$R^5$  representerer et hydrogenatom eller en  $C_{1-4}$ -alkoksygruppe;

$R^6$  representerer et hydrogenatom eller en  $C_{1-4}$ -alkyl- eller  $C_{1-4}$ -alkoksygruppe;

$R^7$  representerer et hydrogenatom, eller  $R^3$  og  $R^7$  tilsammen danner en  $(CH_2)_n$ -gruppe hvor n representerer 1 eller 2;

$R^8$  representerer et hydrogenatom eller en  $C_{1-4}$ -alkoksygruppe;  
gruppen



er knyttet til 3- eller 4-stillingen på benzenringen i forhold til karboksamid-substituenten, under forutsetning av at når gruppen er knyttet til 3-stillingen på benzenringen, må  $R^6$  være knyttet til 6-stillingen på benzenringen;



$R^3$  representerer fortrinnsvis en  $C_{1-4}$ -alkyl (f.eks. metyl)-gruppe.

Enda en annen foretrukket klasse forbindelser med formel (I) er den hvor  $R^4$  representerer et hydrogenatom eller en  $C_{1-4}$ -alkoksy- (f.eks. metoksy-)gruppe og  $R^5$  representerer et hydrogenatom eller en  $C_{1-4}$ -alkoksy- (f.eks. metoksy-)gruppe og minst én av  $R^4$ ,  $R^5$  og  $R^8$  representerer en  $C_{1-4}$ -alkoksy- (f.eks. metoksy-)gruppe. En spesielt foretrukket klasse forbindelser med formel (I) er den hvor  $R^4$  og  $R^5$  hver representerer en  $C_{1-4}$ -alkoksy- (f.eks. (metoksy-)gruppe og  $R^8$  representerer et hydrogen-atom.

En ytterligere foretrukket klasse forbindelser med formel (I) er den hvor  $R^6$  representerer et hydrogenatom eller en metyl-, etyl-, metoksy- eller etoksygruppe.

En foretrukket gruppe forbindelser med formel (I) er den hvor  $R^3$  og  $R^7$  tilsammen danner en  $-(CH_2)_2$ -gruppe, og fysiologisk akseptable salter og solvater derav.

En spesielt foretrukket gruppe forbindelser med formel (I) er den som har formel (Ia) hvor  $R^0$  representerer et hydrogen- eller fluoratom eller en  $C_{1-4}$ -alkoksy- (f.eks. metoksy-) eller  $C_{1-4}$ -alkyl- (f.eks. metyl-)gruppe,  $R^1$  og  $R^2$  hver representerer et hydrogenatom og  $R^4$  og  $R^5$  hver representerer en  $C_{1-4}$ -alkoksy- (f.eks. metoksy-)gruppe. Slike forbindelser hvor  $R^0$ -gruppen befinner seg i 5-stillingen på akridonmolekylet, er særlig foretrukket.

Det må være klart at foreliggende oppfinnelse innbefatter alle kombinasjoner av de forannevnte spesielle og foretrukne grupper.

En spesielt foretrukket forbindelse ifølge oppfinnelsen er 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-N-[4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)etyl]fenyl]-4-akridinkarboksamid og fysiologisk akseptable salter og solvater derav.

Andre foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen er: 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-N-[4-[[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]tio]fenyl]-4-akridinkarboksamid; 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-N-[4-[[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]tio]fenyl]-4-akridinkarboksamid;

9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-N-[4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propoksy]fenyl]-4-akridinkarboksamid;  
 9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-N-[4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]tio]fenyl]-4-akridinkarboksamid;  
 9,10-dihydro-5-metoksy-N-[2-metoksy-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]fenyl]-9-okso-4-akridin-  
 karboksamid;  
 9,10-dihydro-N-[2-metoksy-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]fenyl]-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksamid;  
 og fysiologisk akseptable salter og solvater derav.

Ytterligere foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen er:  
 N-[4-[4-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]butyl]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;  
 N-[4-[2-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]etyl]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;  
 N-[4-[4-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]butyl]fenyl]-5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;  
 N-[4-[2-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]etyl]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid;  
 og fysiologisk akseptable salter og solvater derav.

Enda ytterligere foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen er:  
 N-[4-[3-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]propyl]fenyl]-5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;  
 N-[4-[2-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]etyl]fenyl]-5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;  
 N-[4-[[3-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]propyl]tio]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid;  
 og fysiologisk akseptable salter og solvater derav.

Andre foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen er:  
 N-[4-[[3-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]propyl]tio]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;  
 N-[4-[4-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]butyl]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid;  
 N-[4-[3-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]metylamino]propyl]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;  
 N-[4-[2-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]metylamino]etoksy]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[3-[[ (3,4-dimetoksyfenyl) metyl] metylamino] propoksy] fenyl]-  
9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[3-[[ (3,4-dimetoksyfenyl) metyl] metylamino] propoksy] fenyl]-5-  
fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[2-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl) etyl] metylamino] etyl] fenyl]-9,10-  
dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[5-[[ (3,4-dimetoksyfenyl) metyl] metylamino] pentyl] fenyl]-5-  
fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[3-[[ (3,4-dimetoksyfenyl) metyl] metylamino] propyl] fenyl]-9,10-  
dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[2-[[ (3,4-dimetoksyfenyl) metyl] metylamino] etylamino] fenyl]-  
9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[[3-[[ (3,4-dimetoksyfenyl) metyl] metylamino] propyl] tio]-  
fenyl]-9,10-dihydro-5-fluor-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[2-[[ (3,4-dimetoksyfenyl) metyl] metylamino] etyl] fenyl]-9,10-  
dihydro-5-metyltio-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[2-[[ (3,4-dimetoksyfenyl) metyl] metylamino] etyl] fenyl]-9,10-  
dihydro-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[3-[[ (3,4-dimetoksyfenyl) metyl] metylamino] propoksy]-fenyl]-  
9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksamid;

og fysiologisk akseptable salter og solvater derav.

Enda ytterligere foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen  
er:

N-[4-[2-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl) etyl] metylamino] etyl] fenyl]-9,10-  
dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[4-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl) etyl] metylamino] butyl] fenyl]-9,10-  
dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[2-[[2-(4-metoksyfenyl) etyl] metylamino] etyl] fenyl]-9,10-  
dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[2-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl) etyl] metylamino] etoksy] fenyl]-  
9,10-dihydro-2-(metyltio)-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[3-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl) etyl] metylamino] propoksy] fenyl]-  
9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[2-[[2-(4-metoksyfenyl) etyl] metylamino] etoksy] fenyl]-9,10-  
dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[2-[[ (3,4-dimetoksyfenyl) metyl] metylamino] etoksy] fenyl]-9,10-  
dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[3-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]propoksy]fenyl]-  
9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid;  
N-[4-[[2-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]etyl]tio]-fenyl]-  
9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

og fysiologisk akseptable salter og solvater derav.

Egnede fysiologisk akseptable salter av forbindelsene med formel (I) innbefatter syreaddisjonssalter dannet med organiske eller uorganiske syrer, f.eks. hydroklorider, hydrobromider, sulfater, alkyl- eller arylsulfonater (f.eks. metansulfonater eller p-toluensulfonater), fosfater, acetater, citrater, suksinater, laktater, tartrater, fumarater og maleater. Solvatene kan f.eks. være hydrater.

Evnen hos forbindelsene med formel (I) til sensibilisering av multidroge-resistente celler er blitt vist in vitro når det gjelder den multidroge-resistente ovariecellelinje fra kinesisk hamster (beskrevet av Bech-Hansen et al., J. Cell. Physiol., 1976, 88, 23-32) og den multidroge-resistente humane brystcellekarsinomlinje (beskrevet av Batist et al., J. Biol. Chem., 1986, 261, 1544-1549) under anvendelse av en analyse lignende den som er beskrevet av Carmichael et al., Cancer Research, 1987, 47, 936.

Evnen hos forbindelsene med formel (I) til sensibilisering av multidroge-resistente celler er også blitt vist in vivo for tumorlinjen P388R (beskrevet av Johnson et al., Cancer Treat. Rep., 1978, 62, 1535-1547). Den anvendte metodikk ligner den som er beskrevet av Boesch et al., Cancer Research, 1991, 51, 4226-4233. Ved vår undersøkelse ble imidlertid forbindelsene administrert oralt, intravenøst eller intraperitonealt i én enkelt dose.

Forbindelser med formel (I) eller (Ia), eller et fysiologisk akseptabelt salt eller solvat derav, kan anvendes til fremstilling av et medikament for anvendelse ved behandling av et pattedyr, innbefattet et menneske, som lider av kreft, idet:

- (a) effektiviteten av en antitumor-droge forbedres eller økes; eller
- (b) en tumors følsomhet overfor en antitumor-droge økes eller gjenopprettes; eller



(c) en tumors resistens overfor en antitumor-droge, enten den er ervervet, bevirket eller iboende, reverseres eller reduseres.

Man vil forstå at forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse administreres sammen med en antitumor-droge. Således tilveiebringer oppfinnelsen ved et ytterligere aspekt et farmasøytisk preparat som omfatter en forbindelse med formel (I) eller (Ia) eller et fysiologisk akseptabelt salt eller solvat derav, som beskrevet i krav 8, og dessuten et produkt som, som beskrevet i krav 10, inneholder en antitumor-droge, som et kombinert preparat for samtidig, adskilt eller sekvensiell anvendelse ved behandling av kreft, hvorved mer spesielt:

- (a) antitumor-drogens effektivitet forbedres eller økes; eller;
- (b) en tumors følsomhet overfor en antitumor-droge økes eller gjenoprettes; eller
- (c) en tumors resistens overfor en antitumor-droge, enten den er ervervet, bevirket eller iboende, reverseres eller reduseres.

Eksempler på egnede antitumor-droger for anvendelse sammen med forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse innbefatter Vinca-alkaloider (f.eks. vincristin, vinblastin og vinorelbin), antracykliner (f.eks. daunorubicin, doxorubicin og aclarubicin), taxol og derivater derav (f.eks. taxoter), podofyllotoksiner (f.eks. etoposid og VP16), mitoxantron, actinomycin, colchicin, gramicidin D, amsacrin eller hvilken som helst droge som har kryss-resistens med ovennevnte droger, kjennetegnet ved den såkalte MDR-fenotype.

Man vil forstå at hvis administrering av de to droger ikke skjer samtidig, bør ikke forsinkelsen ved administrering av den annen av de aktive bestanddeler være slik at den gunstige effekt av kombinasjonen tapes.

En del tumorer er ofte iboende multidroge-resistente, særlig colonkarsinomer, nyrecellekarsinomer, hepatomer og binyrebark-karsinomer.

Andre tumortyper er ofte følsomme i begynnelsen, men kan bli multidroge-resistente, særlig leukemier, lymfomer, myelomer, pediatriiske tumorer (f.eks. neuroblastomer), sarkomer og bryst-, ovarie- og lungekreft.

Følgelig er forbindelsene ifølge oppfinnelsen spesielt egnet ved behandling av pattedyr, innbefattende mennesker, som får kjemoterapi for én av de ovennevnte typer av kreft.

Ved anvendelse av en forbindelse med formel (I) eller (Ia) eller et fysiologisk akseptabelt salt eller solvat derav og en antitumor-droge kan det være foretrukket å anvende de aktive bestanddeler i form av adskilte farmasøytiske utformninger, skjønt en enkelt kombinert utformning kan anvendes, som vist i det følgende. I sistnevnte utformning må imidlertid begge de aktive bestanddeler selvfølgelig være stabile og gjensidig forenlige i den spesielle anvendte utformning.

Farmasøytiske utformninger av egnede antitumor-droger og hensiktsmessige doseringer og doseringshastigheter vil vanligvis samsvare med de man ville anvende hvis antitumor-drogen ble administrert alene for behandling av en tumor.

Egnede farmasøytiske utformninger og hensiktsmessige doseringer og doseringshastigheter for forbindelser med formel (I) eller (Ia) og fysiologisk akseptable salter og solvater derav er beskrevet i det følgende.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan utformes for oral administrering, for administrering i kinnet, for parenteral eller rektal administrering, blant hvilke oral og parenteral administrering er foretrukket.

For oral administrering kan de farmasøytiske preparater ha form av f.eks. tabletter eller kapsler fremstilt på vanlig måte med farmasøytisk akseptable eksipienser såsom bindingsmidler (f.eks. pre-gelatinisert maisstivelse, polyvinylpyrrolidon eller hydroksypropylmetylcellulose); fyllstoffer (f.eks. laktose, mikrokrySTALLinsk cellulose eller kalsiumhydrogenfosfat); smøremidler (f.eks. magnesiumstearat, talk eller silika); nedbrytningsmidler (f.eks. natriumlaurylsulfat eller natriumstivelseglykolat). Tablettene kan belegges ved hjelp av fremgangsmåter som er velkjente på området. Flytende preparater for oral administrering kan f.eks. ha form av løsninger, sirup eller suspensjoner, eller de kan presenteres som et tørt produkt for utblanding med vann eller annet egnet bærerstoff før anvendelse. Slike flytende preparater kan fremstilles på vanlig måte med farmasøytisk

akseptable additiver såsom suspenderingsmidler (f.eks. sorbitol, sirup, cellulosederivater eller hydrogenerte spiselige fetttyper); emulgeringsmidler (f.eks. lecitin eller akasie); ikkevandige bærerstoffor (f.eks. mandelolje, oljeestere, etylalkohol eller fraksjonerte vegetabiliske oljer); og konserveringsmidler (f.eks. metyl- eller propyl-p-hydroksybenzoater eller sorbinsyre). Preparatene kan også inneholde pufforsalter, smaksstoffor, farvestoffor og søtningsstoffor etter som det er hensiktsmessig.

Preparater for oral administrering kan passende utformes under oppnåelse av regulert frigjøring av den aktive forbindelse.

For administrering i kinnet kan preparatene ha form av tabletter eller pastiller utformet på vanlig måte.

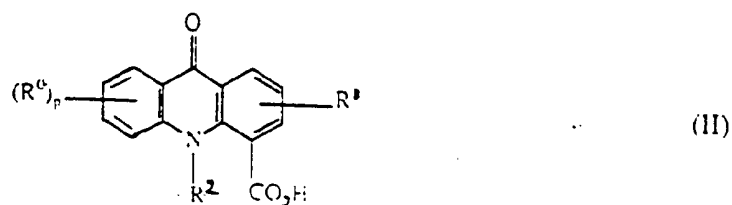
Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan utformes for parenteral administrering ved injisering i én stor dose eller for kontinuerlig infusjon. Utformninger for injisering kan presenteres i enhetsdoseringsformer, f.eks. i ampuller, eller i flerdoseringsbeholdere, med tilsatt konserveringsmiddel. Preparatene kan ha slike former som suspensjoner, løsninger eller emulsjoner i olje-, vann- eller alkohol-bærerstoffor og kan inneholde utformningsmidler såsom suspenderings-, stabiliserings- og/eller dispergeringsmidler. Alternativt kan den aktive bestanddel være i pulverform for utblanding med et egnet bærerstoff, f.eks. sterilt pyrogen-fritt vann, før anvendelse.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også utformes i rektalpreparater såsom stikkpiller eller retensjonsklystér, f.eks. inneholdende vanlige stikkpille-basisstoffor såsom kakaosmør eller andre glycerider.

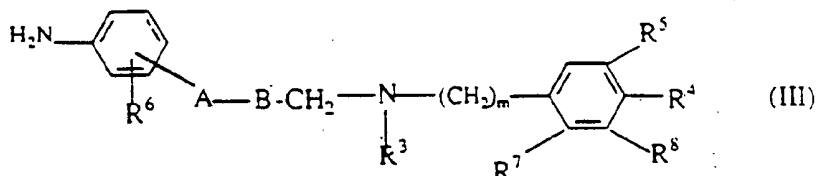
En foreslått daglig dosering av forbindelsene ifølge oppfinnelsen for administrering til et menneske (med kroppsvekt ca. 70 kg) er fra ca. 10 mg til 1.000 mg, mer foretrukket fra 25 til 500 mg. Man vil forstå at det kan være nødvendig å foreta rutinevariasjoner når det gjelder doseringen, avhengig av pasientens alder og tilstand og av administreringsmåten. F.eks. kan en daglig dose på ca. 1 mg/kg være hensiktsmessig for administrering til et menneske ved infusjon. Den daglige dose kan gis som en enkelt enhet eller som to eller flere underenheter administrert etter hensiktsmessige tidsintervaller.

Forbindelser med den generelle formel (I) og fysiologisk akseptable salter og solvater derav kan fremstilles ved hjælp av de generelle fremgangsmåter som er skissert i det følgende. I den følgende beskrivelse er gruppene  $R^0 - R^8$ , m, p, A og B som definert for forbindelser med formel (I) dersom ikke annet er spesifisert.

Ved en første generell fremgangsmåte (A) kan det således fremstilles en forbindelse med formel (I) ved at en forbindelse med formel (II):

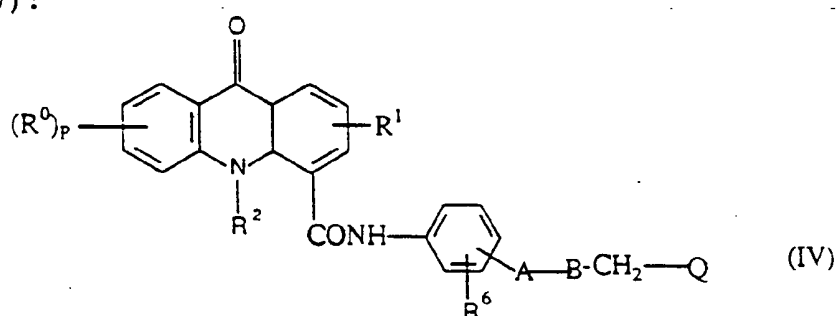


omsettes med en forbindelse med formel (III)

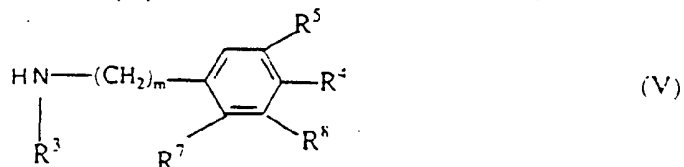


Omsetningen kan utføres ved anvendelse av et koblingsreagens som normalt anvendes ved peptidsyntese, såsom dicyklohexylkarbodiimid (eventuelt i nærvær av 1-hydroksybenzotriazol), difenylfosforylazid eller  $N,N'$ -karbonyldiimidazol. Omsetningen kan hensiktsmessig utføres i et inert løsningsmiddel såsom en eter (f.eks. tetrahydrofuran), et halogenert hydrokarbon (f.eks. diklormetan), et amid (f.eks. dimetylformamid) eller et keton (f.eks. aceton) og ved en temperatur på f.eks. fra  $-10$  til  $+100^\circ\text{C}$ , mer foretrukket ved ca. romtemperatur.

I henhold til en annen generell fremgangsmåte (B) kan det fremstilles en forbindelse med formel (I) ved at en forbindelse med formel (IV):

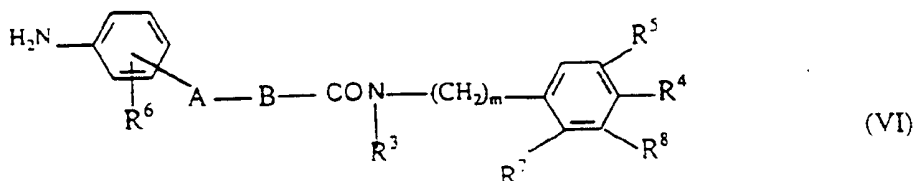


hvor Q representerer et halogen- (f.eks. brom-)atom, omsettes med en forbindelse med formel (V):



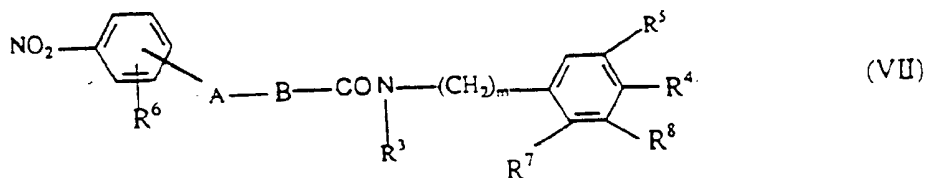
eller et salt derav. Omsetningen kan utføres i nærvær av en syremottager såsom et alkalimetallkarbonat (f.eks. kaliumkarbonat) i nærvær eller fravær av et løsningsmiddel ved forhøyet temperatur (f.eks. 50-120°C). Egnede løsningsmidler innbefatter ketoner (f.eks. aceton, metyletylketon eller metylisopropylketon) og alkoholer (f.eks. etanol eller isopropanol).

Forbindelser med formel (III) hvor A representerer et oksygenatom eller en binding, kan fremstilles ved reduksjon av en forbindelse med formel (VI):



(hvor A er et oksygenatom eller en binding) med et egnet reduksjonsmiddel såsom litiumaluminiumhydrid i et inert løsningsmiddel såsom en eter (f.eks. tetrahydrofuran) ved forhøyet temperatur.

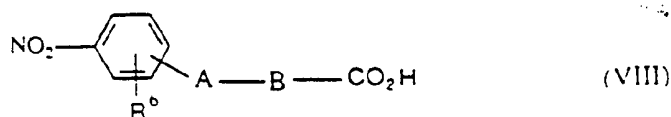
Forbindelser med formel (VI) kan fremstilles ved reduksjon av en forbindelse med formel (VII):



ved katalytisk hydrogenering, f.eks. under anvendelse av hydrogen i nærvær av en edelmetallkatalysator (f.eks. palladium). Katalysatoren kan f.eks. være båret på trekull. Hydrogeneringen kan utføres i et løsningsmiddel såsom en alkohol (f.eks. etanol) og hensiktsmessig ved en temperatur i området fra 20 til 100°C

(f.eks. 20-50°C) og atmosfæretrykk. Alternativt kan reduksjonen utføres under anvendelse av jern og konsentrert saltsyre ved forhøyet temperatur (f.eks. oppvarming under tilbakeløp). Denne alternative reduksjons-fremgangsmåte lar eventuelle dobbelt-

bindinger som finnes i forbindelsen med formel (VII), være intakt. Forbindelser med formel (VII) kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel (VIII):



eller et aktivert derivat derav, med en forbindelse med formel (V) som definert tidligere eller et salt derav, eventuelt i nærvær av en base såsom en organisk base (f.eks. trietylamin eller N,N-diisopropyletylamin) eller en uorganisk base såsom et alkali-metallkarbonat (f.eks. kaliumkarbonat) eller -hydrogenkarbonat (f.eks. natriumhydrogenkarbonat).

Når den frie syre (VIII) omsettes med aminet (V), kan det anvendes koblingsreagenser og betingelser beskrevet for fremgangsmåte (A) for omsetning av en forbindelse med formel (II) med en forbindelse med formel (III).

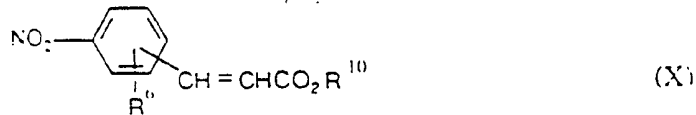
Når et aktivert derivat av en forbindelse med formel (VIII) anvendes, kan dette f.eks. være et syrehalogenid (f.eks. et syreklorid), fremstilt ved omsetning av den frie syre (VIII) med et halogeneringsreagens (f.eks. tionylklorid). Dette aktiverte derivat av en forbindelse med formel (VIII) kan omsettes med en forbindelse med formel (V) i et løsningsmiddel såsom aceton i nærvær av en base såsom natriumhydrogenkarbonat.

Forbindelser med formel (VIII) hvor A representerer en binding kan fremstilles ved nitrering av en forbindelse med formel (IX):



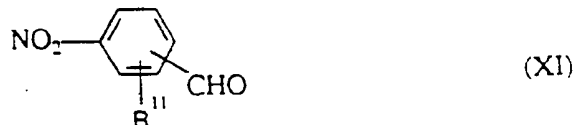
med salpetersyre.

Forbindelser med formel (VIII) hvor A representerer en binding og B representerer en  $-\text{CH}=\text{CH}-$ gruppe kan hensiktsmessig fremstilles ved hydrolysering av en forbindelse med formel (X):



hvor  $\text{R}^{10}$  representerer en  $\text{C}_{1-4}$ -alkylgruppe. Hydrolyseringen kan utføres ved anvendelse av vanlige fremgangsmåter, f.eks. ved anvendelse av natriumhydroksyd i vandig etanol.

Forbindelser med formel (X) kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel (XI):

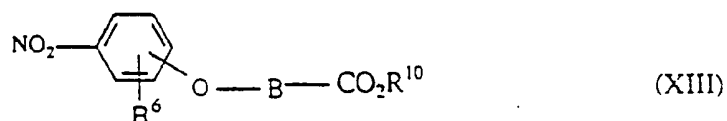


hvor  $\text{R}^{11}$  representerer et hydrogenatom eller en  $\text{C}_{1-4}$ -alkyl-,  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksy- eller hydroksylgruppe, med en forbindelse med formel (XII):



hvor  $\text{R}^{10}$  er som definert tidligere, i et inert løsningsmiddel såsom et hydrokarbon (f.eks. toluen) og ved forhøyet temperatur. For fremstilling av en forbindelse med formel (X) hvor  $\text{R}^6$  representerer en  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksygruppe, ut fra en forbindelse med formel (XI) hvor  $\text{R}^{11}$  representerer en hydroksylgruppe, følges ovennevnte reaksjon ved alkylering av hydroksylgruppen, f.eks. under anvendelse av et alkylhalogenid.

Forbindelser med formel (VIII) hvor A representerer et oksygenatom, kan fremstilles ved hydrolysering av en forbindelse med formel (XIII):



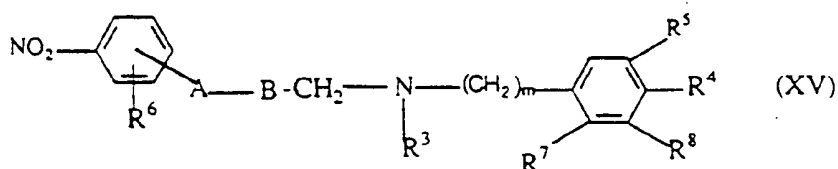
hvor  $\text{R}^{10}$  er som definert ovenfor. Hydrolyseringen kan utføres under anvendelse av vanlige fremgangsmåter, f.eks. ved anvendelse av natriumhydroksyd i vandig etanol.

Forbindelser med formel (XIII) kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel (XIV):



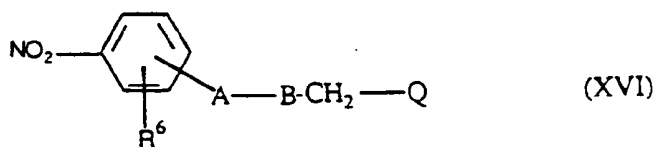
hvor L representerer et halogen- (f.eks. brom-)atom, med et nitrofenol-derivat i nærvær av et alkalimetallkarbonat (f.eks. kaliumkarbonat) i et løsningsmiddel såsom aceton.

Forbindelser med formel (III) hvor A representerer et oksygen- eller svovelatom eller en binding, kan også fremstilles ved reduksjon av en forbindelse med formel (XV):



(hvor A er et oksygen- eller svovelatom eller en binding) under anvendelse av betingelsene beskrevet ovenfor for reduksjon av en forbindelse med formel (VII).

Forbindelser med formel (XV) kan fremstilles ved oppvarming av en forbindelse med formel (XVI):



(hvor Q representerer et halogen- (f.eks. brom-)atom og A er et oksygen- eller svovelatom eller en binding), med en forbindelse med formel (V) som definert ovenfor, under betingelsene beskrevet for fremgangsmåte (B) ovenfor.

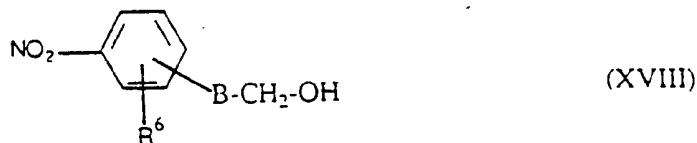
Forbindelser med formel (XVI) hvor A representerer et oksygen- eller svovelatom, kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel (XVII):





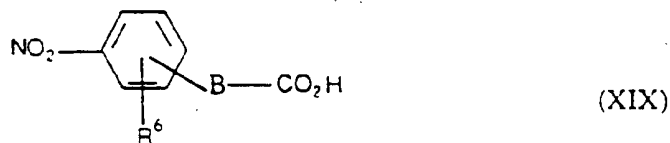
hvor A representerer et oksygen- eller svovelatom, med et dihalogenalkan  $Q-B-CH_2-Q$  i nærvær av en egnet base såsom et alkalimetallkarbonat (f.eks. kaliumkarbonat).

Forbindelser med formel (XVI) hvor A representerer en binding, kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel (XVIII):



med et halogeneringsreagens såsom fosfortribromid.

Forbindelser med formel (XVIII) kan fremstilles ved reduksjon av en forbindelse med formel (XIX):



med et egnet reduksjonsmiddel såsom diboran.

Forbindelser med formel (XIX) kan fremstilles ved at en forbindelse med formel (XX):



hvor Q representerer et halogen- (f.eks. klor-)atom, underkastes én eller flere suksessive Arndt-Eistert-synteser (d.v.s. omsetning med diazometan fulgt av behandling med f.eks. sølvoksyd og vann).

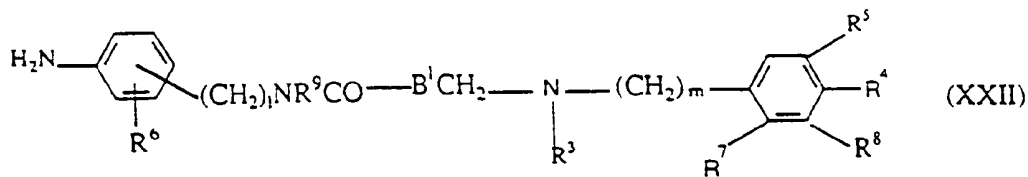
En fagmann på området vil forstå at forbindelser med formel (XIX) hvor B representerer en usubstituert  $C_{2-4}$ -alkylenkjede, også kan fremstilles ved at en forbindelse med formel (XXI):



underkastes en Wittig-reaksjon med et egnet fosforylid (f.eks.  $Ph_3P=CH(CH_2)_3OH$ ), fulgt av reduksjon av dobbeltbindingen med et egnet reduksjonsmiddel såsom diboran, og oksydasjon av den primære

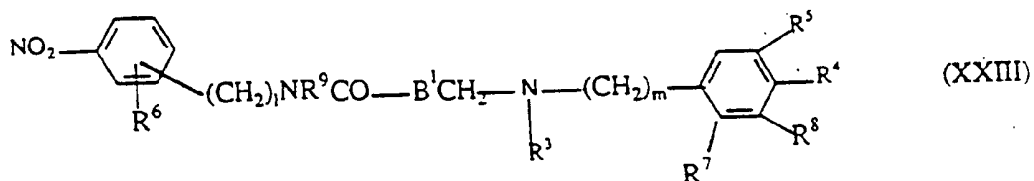
alkohol til en karboksylsyre med et egnet oksyderingsmiddel såsom krom(VI) oksyd.

Forbindelser med formel (III) hvor A representerer en  $(\text{CH}_2)_1\text{NR}^9$ -gruppe, kan fremstilles ved reduksjon av en forbindelse med formel (XXII):



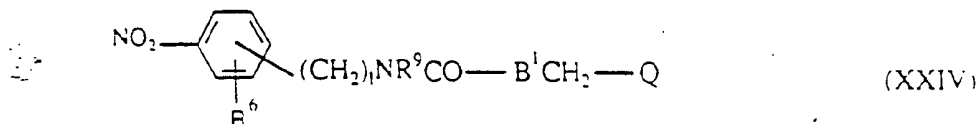
(hvor  $B^1$  er en binding eller en  $C_{1-3}$ -alkylenkjede eventuelt substituert med en hydroksylgruppe) med et egnet reduksjonsmiddel såsom litiumaluminiumhydrid i et inert løsningsmiddel såsom en eter (f.eks. tetrahydrofuran) ved forhøyet temperatur.

Forbindelser med formel (XXII) kan fremstilles ved reduksjon av en forbindelse med formel (XXIII):



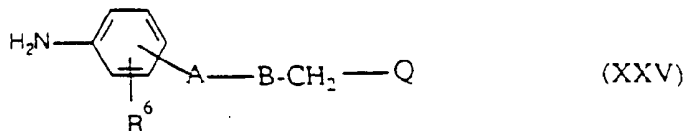
ved katalytisk hydrogenering, f.eks. som beskrevet ovenfor for fremstilling av forbindelser med formel (VI).

Forbindelser med formel (XXIII) kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel (XXIV):



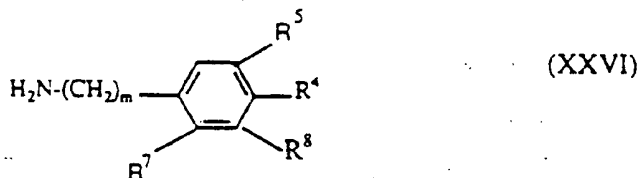
[hvor Q representerer et halogen- (f.eks. klor-)atom] med en forbindelse med formel (V) som definert tidligere under betingelsene beskrevet ovenfor for fremgangsmåte (B).

Forbindelser med formel (IV) kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel (II) som definert tidligere, med en forbindelse med formel (XXV):



5 hvor Q representerer et halogen- (f.eks. brom-)atom, under betingelsene beskrevet for fremgangsmåte (A) ovenfor for omsetning av en forbindelse med formel (II) med en forbindelse med formel (III).

0 Forbindelser med formel (V) hvor  $R^3$  representerer en  $C_{1-4}$ -alkylgruppe kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel (XXVI):



5 med benzaldehyd, fulgt av et  $C_{1-4}$ -alkylhalogenid. Hydrolysering av det resulterende kvaternære salt, fulgt av behandling med fortynnet natriumhydroksydsløsning, gir en forbindelse med formel (V) hvor  $R^3$  representerer en  $C_{1-4}$ -alkylgruppe.

0 Det må være klart at de generelle fremgangsmåter ovenfor kan anvendes for tilveiebringelse av en forbindelse med formel (I) hvor B inneholder en hydroksylsubstituent. Det kan imidlertid være foretrukket å redusere et mellomprodukt hvor B inneholder en oksogruppe, under tilveiebringelse av det ønskede mellomprodukt hvor B inneholder en hydroksyl-substituent på et hensiktsmessig trinn i den generelle fremgangsmåte.

5 Forbindelser med formel (II) er enten kjente eller de kan fremstilles ved hjelp av vanlige fremgangsmåter f.eks. slike som er beskrevet av G.W. Rewcastle og W.A. Denny i Synth. Commun., 1985, 217-222.

0 Forbindelser med formlene (V), (IX), (XI), (XII), (XIV), (XVII), (XX), (XXI), (XXIV) og (XXVI) er enten kjente eller de kan fremstilles ved hjelp av vanlige fremgangsmåter.

5 Forbindelser med formel (XXV) er enten kjente eller de kan fremstilles ved hjelp av vanlige fremgangsmåter. Således kan f.eks. forbindelser med formel (XXV) hvor A representerer et

oksygenatom, fremstilles ved omsetning av et 4-acetamidofenol-derivat med et dihalogenalkan  $Q-BCH_2-Q$ , fulgt av syrehydrolysering under anvendelse av f.eks. fortdynnet saltsyre.

Når det er ønskelig å isolere en forbindelse ifølge oppfinnelsen som et salt, f.eks. et fysiologisk akseptabelt salt, kan dette oppnås ved at forbindelsen med formel (I) eller (Ia), i form av den frie base, omsettes med en hensiktsmessig syre, fortrinnsvis med en ekvivalent mengde, i et egnet løsningsmiddel såsom en alkohol (f.eks. etanol eller metanol), en vandig alkohol (f.eks. vandig etanol), et halogenert hydrokarbon (f.eks. diklormetan), en ester (f.eks. etylacetat) eller en eter (f.eks. tetrahydrofuran), eller en blanding av to eller flere slike løsningsmidler.

Fysiologisk akseptable salter kan også fremstilles ut fra andre salter, innbefattende andre fysiologisk akseptable salter, av forbindelsen med formel (I) eller (Ia) under anvendelse av vanlige fremgangsmåter.

Man vil forstå at innenfor de ovenstående flertrinns-fremgangsmåter kan de forskjellige metoder beskrevet for innføring av de ønskede grupper som fordres i sluttproduktet, utføres i sekvenser som er forskjellige fra de beskrevne. Reaksjonssekvensen i flertrinns-fremgangsmåter bør selvfølgelig velges slik at de anvendte reaksjonsbetingelser ikke påvirker grupper i molekylet som er ønsket i sluttproduktet.

Oppfinnelsen er ytterligere illustrert ved følgende mellomprodukter og eksempler. Alle temperaturer er i °C.  $^1H$ -NMR-spektra ble oppnådd for fortynnede løsninger i  $CDCl_3$  dersom ikke annet er angitt. Løsningsmidlene ble tørket, hvor angitt, over natriumsulfat. Silikagel anvendt for kolonnekromatografi var av typen Merck 60, 230-400 mesh. Følgende forkortelser er anvendt: THF - tetrahydrofuran; DMF - dimetylformamid.

#### Mellomprodukt 1

(a) 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-[3-(4-nitrofenoksy)-propyl-isokinolin

En blanding av 1-(3-brompropoksy)-4-nitrobenzen (10 g), 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksyisokinolin-hydroklorid (8,8 g) og kaliumkarbonat (10,6 g) i DMF (100 ml) ble oppvarmet ved 100° i

16 timer. Blandingen ble så filtrert og filtratet inndampet. Residuet ble tatt opp i vann og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fase ble vasket med vann, tørket og inndampet, hvorved man fikk en olje som ble utkrystallisert i eter, idet man fikk

tittelforbindelsen (11,3 g), smp. 100°.

Følgende forbindelser ble fremstilt på lignende måte som mellomprodukt 1(a):

(b) 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-[3-[4-nitrofenyl]tio]-propyl]isokinolin

Tittelforbindelsen (5,3 g) ble oppnådd som en olje (som deretter ble utkrystallisert) fra 1-[(3-brompropyl)tio]-4-nitrobenzen (7,0 g) og 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksyisokinolinhydroklorid (5,8 g).

NMR innbefatter  $\delta$  4,05 (6H, s, 2 x OCH<sub>3</sub>).

(c) 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-[2-(4-nitrofenyl)-etyl]-isokinolin

Tittelforbindelsen (16 g) ble oppnådd som faststoff ut fra 1-(2-brometyl)-4-nitrobenzen (10 g) og 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksyisokinolin (10,9 g). Smp. 118°.

NMR innbefatter  $\delta$  3,9 (6H, s, 2 x OCH<sub>3</sub>).

(d) 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-[4-(4-nitrofenyl)-butyl]-isokinolin

Tittelforbindelsen (12,6 g) ble oppnådd som en olje ut fra 1-(4-brombutyl)-4-nitrobenzen (12,5 g) og 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksyisokinolinhydroklorid (11,1 g). Produktet ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med diklormetan:metanol (99:1).

NMR innbefatter  $\delta$  3,85 (6H, s, 2 x OCH<sub>3</sub>).

Mellomprodukt 2

(a) 4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)-propoksy]-benzenamin

En løsning av mellomprodukt 1(a) (16 g) i etanol (200 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur og atmosfæretrykk i nærvær av 10% paladium på karbon (1,6 g). Etter at hydrogenabsorpsjonen var

fullført, ble katalysatoren filtrert fra, og løsningen ble konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen (14,7 g) som en olje som ble utkrystallisert i heksan, smp. 100°.

(b) 4-[[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)-propyl]tio]benzenamin

Mellomprodukt 1(b) (5,3 g) ble oppløst i en blanding av metanol og konsentrert saltsyre (5 ml) ved romtemperatur under omrøring. Jernpulver (3,8 g) ble så tilsatt porsjonsvis, og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 1,5 timer. Blandingen ble så avkjølt, hellet på is, gjort basisk med natriumhydroksyd og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fase ble vasket med vann, tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen (4,35 g) som en olje.

IR: Frekv.  $\text{NH}_2$ :  $3350 \text{ cm}^{-1}$ .

(c) 4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)-etyl]-benzenamin

Mellomprodukt 1(c) (14 g) ble redusert i henhold til fremgangsmåten for mellomprodukt 2(b), hvorved man fikk tittelforbindelsen (12 g) som faststoff, smp. 120°.

(d) 4-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)-butyl]-benzenamin

Mellomprodukt 1(d) (8,5 g) ble redusert i henhold til fremgangsmåten for mellomprodukt 2(a). Produktet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med diklormetan:metanol (99:1), hvorved man fikk tittelforbindelsen (4,3 g) som en olje som størknet.

IR: Frekv.  $\text{NH}_2$ :  $3350 \text{ cm}^{-1}$ .

Mellomprodukt 3

(a) 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-[(4-nitrofenoksy)-acetyl]isokinolin

En blanding av (4-nitrofenoksy)eddiksyre (50 g) og tionylklorid (150 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer. Løsningen ble konsentrert og deretter inndampet sammen med benzen,

5 hvorved man fikk 4-nitrofenoksyacetylchlorid som faststoff. En  
løsning av dette faststoff (9,4 g) i aceton (100 ml) ble tilsatt  
dråpevis til en omrørt blanding av 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-di-  
metoksyisokinolin-hydroklorid (10 g) og natriumhydrogenkarbonat  
5 (9 g) i aceton (100 ml) ved 0°. Omrøringen ble fortsatt ved rom-  
temperatur i 16 timer, blandingen ble så filtrert, og filtratet  
ble konsentrert. Residuet ble behandlet med vann og ekstrahert  
med diklormetan. Den organiske fase ble vasket med vann, tørket  
og konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen (6,6 g) som  
en olje.

IR: Frekv. CO:  $1650\text{ cm}^{-1}$ .

Følgende forbindelse ble fremstilt på lignende måte som for  
mellomprodukt 3(a).

5 (b) 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-[3-(4-nitrofenyl-1-  
oksopropyl)]isokinolin

Tittelforbindelsen (12,3 g) ble oppnådd som et faststoff,  
smp.  $134^\circ$ , ut fra 4-nitrobenzenpropansyre (9,75 g) og 1,2,3,4-  
tetrahydro-6,7-dimetoksyisokinolin (11,6 g).

3 Mellomprodukt 4

5 (a) 2-[3-(4-aminofenoksy)acetyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-  
dimetoksyisokinolin

Mellomprodukt 3(a) (6,6 g) ble oppløst i en blanding av  
metanol (100 ml) og konsentrert saltsyre (50 ml) ved romtemperatur  
under omrøring. Jernpulver (5 g) ble så tilsatt porsjonsvis, og  
blandingens ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer. Blandingens  
ble så akjølt, hullet på is, gjort basisk med natriumhydroksyd og  
0 ekstrahert med etylacetat. Den organiske fase ble vasket med  
vann, tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen  
(4 g) som en olje.

IR: Frekv.  $\text{NH}_2$ :  $3360\text{ cm}^{-1}$ .

5 (b) 2-[3-(4-aminofenyl)-1-oksopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-  
6,7-dimetoksyisokinolin

En løsning av mellomprodukt 3(b) (12 g) i en blanding av  
etanol:dioksan (18 ml; 5:1) ble hydrogenert ved romtemperatur og

atmosfæretrykk i nærvær av 10% palladium på karbon (1,2 g). Etter at hydrogenabsorpsjon var fullført, ble katalysatoren filtrert fra, og løsningen ble konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen (11 g) som faststoff.

IR: Frekv.  $\text{NH}_2$ :  $3360 \text{ cm}^{-1}$ .

Frekv. CO:  $1650 \text{ cm}^{-1}$ .

#### Mellomprodukt 5

(a) 4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)-etoksy]benzenamin

En løsning av mellomprodukt 4(a) (4 g) i THF (50 ml) ble satt dråpevis til en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid (1,8 g) i THF (20 ml) ved romtemperatur, og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer. Vann ble tilsatt forsiktig til den avkjølte blanding, som så ble filtrert, vasket med THF, inndampet og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fase ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen (1,5 g) som en olje.

IR: Frekv.  $\text{NH}_2$ :  $3350 \text{ cm}^{-1}$ .

Følgende forbindelse med fremstilt på lignende måte som for mellomprodukt 5(a):

(b) 4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)-propyl]benzenamin

Tittelforbindelsen (8,6 g) ble oppnådd som et faststoff, smp.  $138^\circ$ , ved reduksjon av mellomprodukt 4(b) (11 g).

#### Mellomprodukt 6

(a) 1-(3-brompropoksy)-3-metoksy-4-nitrobenzen

En blanding av mellomprodukt 18 (2,4 g), 1,3-dibrompropan (7,5 ml) og kaliumkarbonat (2,2 g) i DMF (30 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Blandingens ble filtrert, og filtratet ble inndampet til tørrhet. Residuet ble behandlet med vann og ekstrahert med diklormetan. Det organiske ekstrakt ble så vasket med 5% natriumhydroksydøsning og saltløsning, tørket og konsentrert i vakuum, hvorved man fikk tittelforbindelsen (3,5 g) som en olje.



NMR innbefatter  $\delta$  2,3 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3,6 (2H, t, CH<sub>2</sub>Br), 3,8 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) 4,1 (2H, t, CH<sub>2</sub>O).

Følgende forbindelser ble fremstilt på lignende måte som for mellomprodukt 6(a):

(b) 1-(3-brompropoksy)-3-metyl-4-nitrobenzen

Tittelforbindelsen (33 g) ble oppnådd som en olje ut fra 3-metyl-4-nitrofenol (25 g) og 1,3-dibrompropan (83 ml).

NMR innbefatter  $\delta$  2,3 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2,5 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,6 (2H, t, CH<sub>2</sub>Br), 4,1 (2H, t, OCH<sub>2</sub>).

(c) 1-(3-brompropoksy)3-etyl-4-nitrobenzen

Tittelforbindelsen ble oppnådd ut fra 3-etyl-4-nitrofenol og 1,3-dibrompropan.

NMR innbefatter  $\delta$  1,23 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>.), 2,2 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2,8 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3,5 (t, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 4,1 (t, 2H, O-CH<sub>2</sub>-), 6,6 (m, 2H, Ar), 7,8 (d, 2H, Ar).

Mellomprodukt 7

(a) 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-[3-(3-metoksy-4-nitrofenoksy)propyl]isokinolin

En blanding av mellomprodukt 6(a) (0,7 g), 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksyisokinolin (0,4 g) og kaliumkarbonat (0,36 g) i DMF (25 ml) ble oppvarmet ved 60° i 16 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble inndampet. Residuet ble behandlet med vann og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fase ble tørket og konsentrert, og det resulterende residuum ble rensert ved kolonnekromatografi under eluering med diklormetan:metanol (99:1), hvorved man fikk tittelforbindelsen (0,64 g) som en olje.

NMR innbefatter  $\delta$  3,8 (9H, 2 s, 3 x OCH<sub>3</sub>).

Følgende forbindelse ble fremstilt på lignende måte som for mellomprodukt 7(a):

(b) 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-[3-(3-metyl-4-nitrofenoksy)propyl]isokinolin

Tittelforbindelsen (5,3 g) ble oppnådd som en olje ut fra

mellomprodukt 6(b) (5,7 g) og 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-isokinolin (4,0 g).

NMR innbefatter  $\delta$  2,5 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,8 (6H, s, 2 x OCH<sub>3</sub>).

#### Mellomprodukt 8

(a) 2-metoksy-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propoksy]benzenamin

En løsning av mellomprodukt 7(a) (0,64 g) i etanol (25 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur og atmosfæretrykk i nærvær av 10% palladium på karbon (60 mg). Etter at hydrogenabsorpsjonen var fullført, ble katalysatoren filtrert fra, og løsningen ble konsentrert i vakuum, hvorved man fikk tittelforbindelsen (0,4 g) som faststoff.

NMR innbefatter  $\delta$  3,8 (9H, s, 3 x OCH<sub>3</sub>), 3,0 (2H, bs, NH<sub>2</sub>).

Følgende forbindelse ble fremstilt på lignende måte som for mellomprodukt 8(a):

(b) 2-metyl-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propoksy]benzenamin

Tittelforbindelsen (4,8 g) ble oppnådd som en olje (som deretter ble utkrystallisert) fra mellomprodukt 7(b) (5,3 g). NMR innbefatter  $\delta$  2,1 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,8 (6H, s, 2 x OCH<sub>3</sub>).

#### Mellomprodukt 9

(a) 3-metyl-4-nitrobenzeneddiksyre

3-metyl-4-nitrobenzoylchlorid (10 g) i eter (100 ml) ble satt dråpevis til en løsning av diazometan (fremstilt ut fra 30 g N-metyl-N-nitroso-p-toluensulfonamid) ved 0°. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer og deretter konsentrert i vakuum, hvorved man fikk diazoketonet som faststoff. Dette diazoketon i dioksan (100 ml) ble så satt dråpevis til en løsning av sølvoksyd i vann (fremstilt ut fra sølvnitrat (20 g) og fortynnet natriumhydroksyd (100 ml)). Blandingen ble omrørt ved 75-80° i 3,5 timer og filtrert. Filtratet ble fortynnet med vann og surgjort med en løsning av salpetersyre, og produktet ble ekstrahert med varm diisopropyleter, behandlet med saltløsning og

konsentrert i vakuum, hvorved man fikk tittelforbindelsen (6 g) som faststoff, smp. 95°.

På samme måte ble følgende forbindelse fremstilt:

(b) 3-metoksy-4-nitrobenzeneddiksyre, smp. 130-131°

Ut fra 3-metoksy-4-nitrobenzoylchlorid.

#### Mellomprodukt 10

##### Etyl-3-(3-hydroksy-4-nitrofenyl)-2-propenoat

Til en løsning av 3-hydroksy-4-nitrobenzaldehyd (5 g) i toluen (50 ml) ble det tilsatt karbetoksymetylen-trifenyldifosforan (8,96 g), og blandingen ble oppvarmet under tilbakesløp i 2 timer. Blandingene ble så konsentrert, og residuet ble rensert ved kolonnekromatografi under eluering med sykloheksan:etylacetat (6:4), hvorved man fikk tittelforbindelsen (6,2 g) som faststoff, smp. 95°.

#### Mellomprodukt 11

##### Etyl-3-(3-metoksy-4-nitrofenyl)-2-propenoat

Til en løsning av mellomprodukt 10 (5,88 g) i DMF (50 ml) ble det tilsatt kaliumkarbonat (4,4 g) og metyljodid (4 ml). Blandingene ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer og deretter konsentrert i vakuum. Residuet ble behandlet med vann og ekstrahert med diklormetan. Det organiske ekstrakt ble tørket og konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen (6,2 g) som faststoff, smp. 130°.

#### Mellomprodukt 12

##### 3-(3-metoksy-4-nitrofenyl)-2-propensyre

Til en suspensjon av mellomprodukt 11 (6,2 g) i etanol (50 ml) ble det tilsatt en løsning av 1N natriumhydroksyd (50 ml). Blandingene ble oppvarmet under tilbakesløp i 1 time og deretter hullet på knust is. En løsning av 1N saltsyre (60 ml) ble tilsatt, og utfellingen ble filtrert fra, hvorved man fikk tittelforbindelsen (4 g) som faststoff.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) innbefatter δ 3,95 (3H, s, OCH<sub>3</sub>).

Mellomprodukt 133-(3-etoksy-4-nitrofenyl)-2-propensyre

Ved anvendelse av reaksjoner lik dem som er beskrevet for mellomprodukter 11 og 12, ble tittelforbindelsen (3,1 g) oppnådd som faststoff, smp. 272°, ut fra mellomprodukt 10 (4,0 g), etyljodid (4 ml) og kalsiumkarbonat (2,6 g), fulgt av forsåpning av esterfunksjonen.

Mellomprodukt 14(a) 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-[3-(3-metoksy-4-nitrofenyl)-1-okso-2-propenyl]isokinolin

En blanding av mellomprodukt 12 (4,9 g) og 1-hydroksybenzotriazol (2,95 g) i DMF (100 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 10 min. 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksyisokinolin (5 g) ble tilsatt, fulgt av dicykloheksylkarbodiimid (4,52 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer og deretter filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum, behandlet med fortdynnet saltsyre og deretter med fortdynnet natriumhydroksydøsning, og ekstrahert med diklormetan. Det organiske ekstrakt ble tørket og konsentrert i vakuum, og residuet ble rensert ved kolonnekromatografi, idet man først eluerte med etylacetat:cykloheksan (4:6) og deretter med etylacetat, hvorved man fikk tittelforbindelsen, som ble utkrystallisert fra etylacetat/eter og oppnådd som krystaller (6,5 g).

NMR innbefatter  $\delta$  3,85 (6H, s, 2 x OCH<sub>3</sub>), 3,95 (3H, s, OCH<sub>3</sub>).

Følgende forbindelser ble fremstilt på lignende måte som for mellomprodukt 14(a):

(b) 2-[3-(3-etoksy-4-nitrofenyl)-1-okso-2-propenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksyisokinolin

Tittelforbindelsen (5,3 g) ble oppnådd som faststoff, smp. 152°, ut fra mellomprodukt 13 (3,0 g) og 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksyisokinolin (2,5 g).

(c) 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-[(3-metyl-4-nitro-fenyl)acetyl]isokinolin

Tittelforbindelsen (2,8 g) ble oppnådd som en olje ut fra mellomprodukt 9(a) (1,8 g) og 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksyisokinolin (1,9 g).

IR: Frekv. CO:  $1650\text{ cm}^{-1}$ .

Mellomprodukt 15

(a) 2-[3-(4-amino-3-metoksyfenyl)-1-oksopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksyisokinolin

En løsning av mellomprodukt 14(a) (6,5 g) i metanol/etylacetat (1:1; 100 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur og atmosfæretrykk i nærvær av 10% palladium på karbon (0,3 g). Etter at hydrogenabsorpsjon var fullført, ble katalysatoren filtrert fra, og løsningen ble konsentrert i vakuum, hvorved man fikk tittelforbindelsen (6 g) som en olje.

NMR innbefatter  $\delta$  3,8 (9H, s, 3 x OCH<sub>3</sub>).

Følgende forbindelser ble fremstilt på lignende måte som for mellomprodukt 15(a):

(b) 2-[3-(4-amino-3-etoksyfenyl)-1-oksopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksykinolin

Tittelforbindelsen (4,5 g) ble oppnådd som en olje ut fra mellomprodukt 14(b) (5,3 g).

IR: Frekv. CO:  $1640\text{ cm}^{-1}$

Frekv. NH<sub>2</sub>:  $3450\text{ cm}^{-1}$ .

(c) 2-[(4-amino-3-metylphenyl)acetyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksyisokinolin

Tittelforbindelsen (2,4 g) ble oppnådd som en olje ut fra mellomprodukt 14(c) (2,8 g).

IR: Frekv.: CO:  $1650\text{ cm}^{-1}$

Frekv. NH<sub>2</sub>:  $3340\text{--}3440\text{ cm}^{-1}$ .

Mellomprodukt 16(a) 2-metoksy-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolin)propyl]benzenamin

En løsning av mellomprodukt 15(a) (6 g) i THF (30 ml) ble tilsatt dråpevis til en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid (1,84 g) i THF (50 ml) ved romtemperatur, og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer. Vann ble forsiktig satt til den avkjølte blanding, som så ble filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum, behandlet med vann og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fase ble tørket og konsentrert i vakuum, hvorved man fikk tittelforbindelsen

(4,2 g) som en olje.

IR: Frekv.  $\text{NH}_2$ : 3340-3440  $\text{cm}^{-1}$ .

Følgende forbindelser ble fremstilt på lignende måte som for mellomprodukt 16(a):

(b) 2-etoksy-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]benzenamin

Tittelforbindelsen (2,5 g) ble oppnådd som en olje ut fra mellomprodukt 15(b) (4,5 g).

IR: Frekv.  $\text{NH}_2$ : 3340-3440  $\text{cm}^{-1}$ .

(c) 2-metyl-4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)etyl]benzenamin

Tittelforbindelsen (1,7 g) ble oppnådd som faststoff, smp. 105°, ut fra mellomprodukt 15(c) (2,4 g).

Mellomprodukt 173-klor-4-nitrofenol

Konsentrert salpetersyre (10 ml) i eddiksyre (30 ml) ble tilsatt dråpevis til en avkjølt løsning av 3-klorfenol (10 g) i eddiksyre (10 ml). Etter 1 time ved -5°, ble blandingen hellet på is, ekstrahert med eter, tørket over natriumsulfat og inndampet. Residuet ble så rensset ved kolonnekromatografi under eluering med heksan/etylacetat (85:15), hvorved man fikk tittelforbindelsen (9 g). Smp. 120°.

Mellomprodukt 183-metoksy-4-nitrofenol

En løsning av mellomprodukt 17 (4,4 g) i metanol (15 ml) ble  
satt til en løsning av natrium (5,8 g) i metanol (60 ml), og  
blandingen ble omrørt i en autoklav i 16 timer ved 100°. Blandingen ble avkjølt og hullet på is og surgjort med konsentrert saltsyre. Metanol ble så inndampet i vakuum, hvilket bevirket utkrystallisering av tittelforbindelsen (3,5 g). Smp. 142°.

Mellomprodukt 191-(2-kloretoksy)-3-metyl-4-nitrobenzen

En blanding av 3-metyl-4-nitrofenol (10 g), 1-brom-2-kloretan (16 ml) og natriumhydroksyd (2,9 g) i vann (50 ml) ble omrørt under tilbakeløp i 16 timer. Blandingen ble fortynnet med vann, og produktet ble ekstrahert med metylenklorid. Det organiske ekstrakt ble tørket på natriumsulfat og konsentrert i vakuum, hvorved man fikk tittelforbindelsen som en olje (10,81 g). NMR innbefatter  $\delta$  2,5 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3,9 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-O) og 4,3 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>-Cl).

Mellomprodukt 20(a) 3,4-dimetoksy-N-metylbenzenetanamin

3,4-dimetoksybenzenetanamin (100 g) ble blandet med benzaldehyd (59 g) og inndampet under rotering, hvorved man fikk en olje. Metyljodid (69 ml) ble så tilsatt, og blandingen ble oppvarmet i 48 timer ved 40° og deretter kokt med 80% etanol (500 ml) i 3 timer. Etter at halvparten av etanolen var blitt inndampet, ble løsningen behandlet med eter (1 liter), hvorved man fikk et faststoff, som ble filtrert, vasket med eter, behandlet med fortynnet natriumhydroksyd og ekstrahert med eter, hvorved man fikk tittelforbindelsen (80 g) som en olje, som ble destillert under redusert trykk, kp. 0,1 mm; 92-95°.

(b) 3,4-dimetoksy-N-metylbenzenmetanamin

3,4-dimetoksybenzenmetanamin (100 g) ble blandet med benzaldehyd (64 g) og inndampet under rotering, hvorved man fikk en olje. Metyljodid (75 ml) ble så tilsatt, og blandingen ble oppvarmet i 48 timer ved 40° og deretter kokt med 80% etanol (800 ml) i 3 timer. Etter at halvparten av etanolen var blitt inndampet, ble løsningen behandlet med eter (1 liter), hvorved man fikk et faststoff, som ble filtrert, vasket med eter, behandlet med fortynnet natriumhydroksyd og ekstrahert med eter, hvorved man fikk tittelforbindelsen

(69 g) som en olje, som ble destillert under redusert trykk, kp. 0,03 mm: 91°.

Følgende aminer ble fremstilt på lignende måte som for mellomproduktene 20(a) og 20(b):

(c) 4-fluor-N-metylbenzenmetanamin som en olje;

IR innbefatter en topp ved  $3300 \text{ cm}^{-1}$  (NH).

Ut fra 4-fluorbenzenmetanamin og metyljodid.

(d) 4-metoksy-N-metylbenzenmetanamin som en olje;

IR innbefatter en topp ved  $3310 \text{ cm}^{-1}$  (NH).

Ut fra 4-metoksybenzenmetanamin og metyljodid.

(e) 4-metoksy-N-metylbenzenetanamin som en olje;

IR innbefatter en topp ved  $3310 \text{ cm}^{-1}$  (NH).

Ut fra 4-metoksybenzenetanamin og metyljodid.

(f) 4-(metyltio)-N-metylbenzenmetanamin som en olje;

IR innbefatter en topp ved  $3310 \text{ cm}^{-1}$  (NH).

Ut fra 4-(metyltio)benzenmetanamin og metyljodid.

(g) 4-metyl-N-metylbenzenmetanamin som en olje;

IR innbefatter en topp ved  $3310 \text{ cm}^{-1}$  (NH).

Ut fra 4-metylbenzenmetanamin og metyljodid.



Mellomprodukt 21(a) 3,4-dimetoksy-N-metyl-N-[3-(3-metyl-4-nitrofenoksy)-propyl]benzenmetanamin

En blanding av mellomprodukt 6(b) (6 g), mellomprodukt 20(b) (4 g) og kaliumkarbonat (3,3 g) i DMF (80 ml) ble oppvarmet ved 60° i 36 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble inndampet. Residuet ble satt til vann og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fase ble vasket med vann, tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet. Det oljeaktige residuum ble så kromatografert med diklormetan/metanol (99:1), hvorved man fikk tittel-forbindelsen som en olje (4,6 g). NMR innbefatter  $\delta$  2,2 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2,4 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) og 3,8 (s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>).

På samme måte ble følgende forbindelser fremstilt:

(b) 3,4-dimetoksy-N-[3-(3-metoksy-4-nitrofenoksy)propyl]-N-metylbenzenmetanamin som en olje

Ut fra mellomprodukt 6(a) og mellomprodukt 20(b). NMR innbefatter  $\delta$  2,2 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) og 3,85-3,9 (2s, 3H-6H, 3O-CH<sub>3</sub>).

(c) 3,4-dimetoksy-N-[3-(3-etyl)-4-nitrofenoksy)propyl]-N-metylbenzenmetanamin som en olje

Ut fra mellomprodukt 6(c) og mellomprodukt 20(b). NMR innbefatter  $\delta$  2,2 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) og 3,85-3,9 (s, 6H, 2O-CH<sub>3</sub>).

(d) 3,4-dimetoksy-N-metyl-N-[2-(3-metyl-4-nitrofenoksy)etyl]benzenmetanamin som en olje

Ut fra mellomprodukt 19 og mellomprodukt 20(b). NMR innbefatter  $\delta$  2,3 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2,5 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) og 3,8 (s, 6H, 2-OCH<sub>3</sub>).

Mellomprodukt 22(a) N-[3-(4-amino-3-metylphenoksy)propyl]-3,4-dimetoksy-N-metylbenzenmetanamin

En løsning av mellomprodukt 21(a) (4,6 g) i etanol (100 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur i nærvær av 10% palladium på

karbon (450 mg). Etter at hydrogenabsorpsjonen var fullstendig, ble katalysatoren filtrert fra og løsningen konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen (3,7 g) som en olje. NMR innbefatter  $\delta$  2,0 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,1 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) og 3,7 (s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>).

På samme måte ble følgende forbindelser fremstilt:

(b) N-[3-(4-amino-3-metoksyfenoksy)propyl]-3,4-dimetoksy-N-metylbenzenmetanamin som en olje

Ut fra mellomprodukt 21(b). NMR innbefatter  $\delta$  2,2 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,85-3,9 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) og 3,9 (s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>).

(c) N-[3-(4-amino-3-etylfenoksy)propyl]-3,4-dimetoksy-N-metylbenzenmetanamin som en olje

Ut fra mellomprodukt 21(c). NMR innbefatter  $\delta$  2,1 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) og 3,7 (s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>).

(d) N-[2-(4-amino-3-metylfenoksy)etyl]-3,4-dimetoksy-N-metylbenzenmetanamin som en olje

Ut fra mellomprodukt 21(d). NMR innbefatter  $\delta$  2,0 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2,2 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) og 3,8 (s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>).

### Mellomprodukt 23

#### Dietyl-(3-metyl-4-nitrobenzyl)malonat

Til en løsning av natriumetanolat [fremstilt ut fra 1,35 g Na i etanol (30 ml) ble det tilsatt dietylmalonat (9,2 ml) og deretter dråpevis 3-metyl-4-nitrobenzylbromid (13,4 g). Blandingen ble omrørt i 30 min. ved romtemperatur og deretter i 30 min. med oppvarming under tilbakeløp, og deretter konsentrert. Residuet ble behandlet med vann og heksan, utfellingen ble filtrert og filtratet ekstrahert med dietyleter. Det organiske ekstrakt ble tørket på natriumsulfat og konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen som en olje (4 g).

NMR innbefatter  $\delta$  1,15 (t, 6H, 2 x  $\underline{\text{CH}_3}$ -CH<sub>2</sub>), 2,5 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 3,16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ar), 4,0 (q, 4H, 2 x  $\underline{\text{CH}_2}$ -CH<sub>3</sub>), 7,0 (m, 2H, Ar), 7,7 (d, 1H, Ar).

Mellomprodukt 243-(3-metyl-4-nitrofenyl)propionsyre

Mellomprodukt 23 (4 g) ble tilsatt dråpevis til en løsning av kaliumhydroksyd (3,1 g) i vann, og blandingen ble omrørt under tilbakeløp i 2 timer, fortynnet med vann, vasket med dietyleter og deretter surgjort med en fortynnet løsning av saltsyre. Etter ekstrahering med dietyleter og konsentrering, ble konsentratet oppvarmet til 130° i 3 timer, hvorved man fikk tittelforbindelsen som et gult faststoff (2,3 g).

NMR (CDCl<sub>3</sub>) innbefatter  $\delta$  2,5 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) og 2,9 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>).

Mellomprodukt 25(a) N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metyl-3-metyl-4-nitrobenzenetanamid

En blanding av mellomprodukt 9(a) (2 g) og 1-hydroksybenzotriazol (1,6 g) i DMF (35 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 5 min. Mellomprodukt 20(b) (1,9 g) i DMF (20 ml) ble så tilsatt, fulgt av dicykloheksylkarbodiimid (2,1 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer og deretter filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum, behandlet med fortynnet natriumhydroksydløsning og ekstrahert med diklormetan. De blandede, tørkede organiske ekstrakter ble inndampet, og residuet ble rensert ved kolonnekromatografi under eluering med diklormetan/metanol (97:3), hvorved man fikk tittelforbindelsen (1,7 g) som en olje. IR innbefatter et signal ved 1640 cm<sup>-1</sup> (CO).

På samme måte ble følgende forbindelser fremstilt:

(b) N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metyl-3-metoksy-4-nitrobenzenetanamid

Ut fra mellomprodukt 9(b) og mellomprodukt 20(b). IR innbefatter et signal ved 1645 cm<sup>-1</sup> (CO).

(c) N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metyl-3-metyl-4-nitrobenzenopropanamid som en olje

Ut fra mellomprodukt 24 og mellomprodukt 20(b). NMR (CDCl<sub>3</sub>) innbefatter  $\delta$  2,5 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2,9 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) og 3,8 (s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>).

Mellomprodukt 26(a) 4-amino-3-metyl-N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metylbenzenetanamid

En løsning av mellomprodukt 25(a) (1,7 g) i etanol (60 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur i nærvær av 10% palladium på karbon (0,25 g). Etter at hydrogenabsorpsjonen var fullført, ble katalysatoren filtrert fra og løsningen konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen (1,4 g) som en olje. IR innbefatter signaler ved  $3450-3350\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ) og  $1630\text{ cm}^{-1}$  (CO).

På samme måte ble følgende forbindelser fremstilt:

(b) 4-amino-3-metoksy-N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metylbenzenetanamid

Ut fra mellomprodukt 25(b) ble IR innbefatter signaler ved  $3450-3350\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ) og  $1625\text{ cm}^{-1}$  (CO).

(c) 4-amino-3-metyl-N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metylbenzenpropanamid

Ut fra mellomprodukt 25(c). NMR innbefatter  $\delta$  2,1 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,75 (3H, s,  $\text{N-CH}_3$ ) og 3,8 (6H, s,  $2\text{OCH}_3$ ).

Mellomprodukt 27(a) 4-amino-3-metyl-N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metylbenzenetanamin

En løsning av mellomprodukt 26(a) (1,4 g) i THF (50 ml) ble tilsatt dråpevis til en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid (0,7 g) i THF (30 ml) ved romtemperatur, og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer. Vann ble tilsatt forsiktig til den avkjølte blanding, som så ble filtrert på en celitt-pute, vasket med THF, inndampet og ekstrahert med eter. Eterekstraktene ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen (1 g) som en olje.

IR innbefatter et signal ved  $3450-3350\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

På samme måte ble følgende forbindelser fremstilt:

(b) 4-amino-3-metoksy-N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metylbenzenetanamin

Ut fra mellomprodukt 26(b). IR innbefatter et signal ved 3455-3345  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

(c) 4-amino-3-metyl-N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metylbenzenpropanamin som en olje

Ut fra mellomprodukt 26(c). NMR innbefatter  $\delta$  2,0 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 2,1 (3H, s,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ) og 3,8 (6H, s,  $2\text{OCH}_3$ ).

Mellomprodukt 28

N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metyl-3-metoksy-4-nitrobenzen-2-propenamid

En blanding av mellomprodukt 12 (3 g) og 1-hydroksybenzotriazol (1,95 g) i DMF (100 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 10 min. Mellomprodukt 20(b) (2,5 g) ble tilsatt, fulgt av dicykloheksylkarbodiimid (2,95 g) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer og deretter filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum, behandlet med fortennet saltsyreløsning og deretter med fortennet natriumhydroksydøsning og ekstrahert med metylenklorid. Det organiske ekstrakt ble tørket med natriumsulfat og konsentrert. Residuet ble rensert ved kolonnekromatografi under eluering med etylacetat, hvorved man fikk tittelforbindelsen (4,4 g).

NMR innbefatter  $\delta$  2,9, (3H, s,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ), 3,85 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ) og 3,9 (6H, s,  $2\text{OCH}_3$ ).

Mellomprodukt 29

4-amino-3-metoksy-N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metylbenzenpropanamid

En løsning av mellomprodukt 28 (8,4 g) i metanol/etylacetat (1:1, 100 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur i nærvær av 10% palladium-på-karbon (0,3 g). Etter at hydrogenabsorpsjonen var fullført, ble katalysatoren filtrert fra og løsningen konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen (7,3 g) som en olje. IR innbefatter signaler ved 3450-3350  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ) og 1635  $\text{cm}^{-1}$  (CO).

Mellomprodukt 304-amino-3-metoksy-N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metylbenzenpropanamin

En løsning av mellomprodukt 29 (7,32 g) i tetrahydrofuran (100 ml) ble tilsatt dråpevis til en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid (2,3 g) i tetrahydrofuran (100 ml) ved romtemperatur, og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 1 time. Vann (20 ml) ble tilsatt forsiktig til den avkjølte blanding, som ble filtrert på en celitt-pute, vasket med dietyleter, konsentrert og ekstrahert med metylenklorid. Det organiske ekstrakt ble tørket på natriumsulfat og inndampet, og produktet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med diklormetan/metanol (95:5), hvorved man fikk tittelforbindelsen som en olje (2,5 g). IR innbefatter et signal ved  $3440-3340\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

Mellomprodukt 31(a) N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metyl-4-nitrobenzenbutanamid

En blanding av 4-nitrobenzenbutansyre (31 g) og tionylklorid (200 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 1 time. Løsningen ble så konsentrert og inndampet sammen med benzen, hvorved man fikk en olje. Denne olje ble oppløst i aceton (100 ml) og satt dråpevis til en omrørt blanding av mellomprodukt 20(b) (28,6 g) og natriumhydrogenkarbonat (35 g) i aceton (150 ml) ved romtemperatur. Omrøringen ble fortsatt i 4 timer, blandingen ble så filtrert og filtratet ble konsentrert. Residuet ble hellet i vann og deretter ekstrahert med diklormetan. Den organiske fase ble inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen (41,5 g) som en olje. Omkrystallisering fra etanol ga tittelforbindelsen som et faststoff, smp.  $90^\circ$ .

(b) N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metyl-4-nitrobenzenetanamid

En blanding av 4-nitrobenzeneddiksyre (22 g) og tionylklorid (200 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer. Løsningen ble konsentrert og deretter inndampet sammen med benzen, hvorved man

fikk en olje. Denne olje ble oppløst i aceton (100 ml) og satt dråpevis til en omrørt blanding av mellomprodukt 20(b) (22 g) og natriumhydrogenkarbonat (15,3 g) i aceton (100 ml) ved romtemperatur. Omrøringen ble fortsatt i 6 timer, blandingen ble så filtrert og filtratet ble konsentrert. Residuet ble hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fase ble vasket først med fortennet natriumhydroksydøsning og deretter med vann, tørket og konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen (22,3 g) som en olje. IR innbefatter en topp ved  $1650\text{ cm}^{-1}$  (CO).

Følgende amider ble fremstilt på lignende måte som for mellomproduktene 31(a) og 31(b):

(c) N-[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]-N-metyl-4-nitrobenzenbutanamid som en olje; IR innbefatter en topp ved  $1640\text{ cm}^{-1}$  (CO).

Ut fra 4-nitrobenzenbutansyre og mellomprodukt 20(a).

(d) N-[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]-N-metyl-4-nitrobenzenpropanamid som en olje; IR innbefatter en topp ved  $1640\text{ cm}^{-1}$  (CO).

Ut fra 4-nitrobenzenpropansyre og mellomprodukt 20(a).

(e) N-[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]-N-metyl-4-nitrobenzenetanamid som en olje; IR innbefatter en topp ved  $1650\text{ cm}^{-1}$  (CO).

Ut fra 4-nitrobenzeneddiksyre og mellomprodukt 20(a).

(f) N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metyl-4-nitrobenzenpropanamid som en olje; IR innbefatter en topp ved  $1640\text{ cm}^{-1}$  (CO).

Ut fra 4-nitrobenzenpropansyre og mellomprodukt 20(b).

(g) N-[(4-metoksyfenyl)metyl]-N-metyl-4-nitrobenzenpropanamid som en olje; IR innbefatter en topp ved  $1640\text{ cm}^{-1}$  (CO).

Ut fra 4-nitrobenzenpropansyre og mellomprodukt 20(d).

(h) N-[2-(4-metoksyfenyl)etyl]-N-metyl-4-nitrobenzenbutanamid som en olje; IR innbefatter en topp ved  $1650\text{ cm}^{-1}$  (CO).

Ut fra 4-nitrobenzenbutansyre og mellomprodukt 20(e).

(i) N-[4-fluorfenyl)metyl]-N-metyl-4-nitrobenzenbutanamid

som en olje; IR innbefatter en topp ved  $1640\text{ cm}^{-1}$  (CO).

Ut fra 4-nitrobenzenbutansyre og mellomprodukt 20(c).

(j) N-[[4-(metyltio)fenyl]metyl]-N-metyl-4-nitrobenzenbutanamid

som en olje; IR innbefatter en topp ved  $1640\text{ cm}^{-1}$  (CO).

Ut fra 4-nitrobenzenbutansyre og mellomprodukt 20(f).

(k) N-[2-(4-metoksyfenyl)etyl]-N-metyl-4-nitrobenzenetanamid

som en olje; IR innbefatter en topp ved  $1650\text{ cm}^{-1}$  (CO).

Ut fra 4-nitrobenzeneddiksyre og mellomprodukt 20(e).

(l) N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metyl-4-nitrobenzenpentanamid

som en olje; IR innbefatter en topp ved  $1650\text{ cm}^{-1}$  (CO).

Ut fra 4-nitrobenzenpentansyre og mellomprodukt 20(b).

Mellomprodukt 32(a) 4-amino-N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metylbenzenbutanamid

Mellomprodukt 31(a) (40 g) ble oppløst i en blanding av metanol (300 ml) og konsentrert saltsyre (160 ml) ved romtemperatur med omrøring. Jernpulver (21 g) ble så tilsatt langsomt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 1 time. Blandingen ble så inndampet og gjort basisk med natriumhydroksydøsning. Etylacetat (1 liter) ble tilsatt, og blandingen ble filtrert. Den organiske fase ble vasket med vann, tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen (30 g) som en olje. IR innbefatter topper ved  $1630\text{ cm}^{-1}$  (CO),  $3350\text{--}3430\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

(b) 4-amino-N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metylbenzenetanamid

Mellomprodukt 31(b) (22 g) ble oppløst i en blanding av metanol (300 ml) og konsentrert saltsyre (150 ml) ved romtemperatur under omrøring. Jernpulver (18 g) ble så tilsatt langsomt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp



i 3 timer. Blandingen ble så inndampet, gjort basisk med natriumhydroksydøsning og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fase ble vasket med vann, tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen (14 g) som en olje. IR innbefatter topper ved  $1620\text{ cm}^{-1}$  (CO) og  $3350\text{-}3450\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

Følgende forbindelser ble fremstilt på lignende måte som for mellomproduktene 32(a) og 32(b):

(c) 4-amino-N-[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]-N-metylbenzenbutanamid som en olje; IR innbefatter topper ved  $1630\text{ cm}^{-1}$  (CO) og  $3330\text{-}3420\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

Ut fra mellomprodukt 31(c).

(d) 4-amino-N-[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]-N-metylbenzenpropanamid som en olje; IR innbefatter topper ved  $1630\text{ cm}^{-1}$  (CO) og  $3330\text{-}3420\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

Ut fra mellomprodukt 31(d).

(e) 4-amino-N-[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]-N-metylbenzenetanamid som en olje; IR innbefatter topper ved  $1640\text{ cm}^{-1}$  (CO) og  $3330\text{-}3420\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

Ut fra mellomprodukt 31(e).

(f) 4-amino-N-[2-(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metylbenzenpropanamidamid som en olje; IR innbefatter topper ved  $1640\text{ cm}^{-1}$  (CO) og  $3350\text{-}3440\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

Ut fra mellomprodukt 31(f).

(g) 4-amino-N-[(4-metoksyfenyl)metyl]-N-metylbenzenpropanamid som en olje; IR innbefatter topper ved  $1650\text{ cm}^{-1}$  (CO) og  $3330\text{-}3420\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

Ut fra mellomprodukt 31(g).

(h) 4-amino-N-[2-(4-metoksyfenyl)etyl]-N-metylbenzenbutanamid som en olje; IR innbefatter topper ved  $1640\text{ cm}^{-1}$  (CO) og  $3340\text{-}3430\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

Ut fra mellomprodukt 31(h).

(i) 4-amino-N-[(4-fluorfenyl)metyl]-N-metylbenzenbutanamid  
som en olje; IR innbefatter topper ved  $1640\text{ cm}^{-1}$  (CO) og  $3340\text{-}3430\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

Ut fra mellomprodukt 31(i).

(j) 4-amino-N-[[4-metyltio)fenyllmetyl]-N-metylbenzenbutanamid  
som en olje; IR innbefatter topper ved  $1640\text{ cm}^{-1}$  (CO) og  $3340\text{-}3430\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

Ut fra mellomprodukt 31(j).

(k) 4-amino-N-[2-(4-metoksyfenyl)etyl]-N-metylbenzenetanamid  
som en olje; IR innbefatter topper ved  $1635\text{ cm}^{-1}$  (CO) og  $3340\text{-}3440\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

Ut fra mellomprodukt 31(k).

(l) 4-amino-N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metylbenzenpentanamid  
som en olje; IR innbefatter topper ved  $1630\text{ cm}^{-1}$  (CO) og  $3340\text{-}3420\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

Ut fra mellomprodukt 31(l).

### Mellomprodukt 33

(a) 4-amino-N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metylbenzenbutanamin

En løsning av mellomprodukt 32(a) (30 g) i THF (150 ml) ble tilsatt dråpevis til en omrørt suspensjon av litiumaluminimid (10 g) i THF (150 ml) ved romtemperatur, og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer. Vann ble tilsatt forsiktig til den avkjølte blanding, som så ble filtrert, vasket med THF, inndampet og ekstrahert med eter. De blandede eterekstrakter ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen (21 g) som en olje. IR innbefatter en topp ved  $3370\text{-}3440\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

(b) 4-amino-N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metylbenzenetanamin

En løsning av mellomprodukt 32(b) (14 g) i THF (100 ml) ble tilsatt dråpevis til en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid (8 g) i THF (100 ml) ved romtemperatur, og blandingen ble opp-

varmet under tilbakeløp i 3 timer. Vann ble tilsatt forsiktig til den avkjølte blanding, som så ble filtrert, vasket med THF, inndampet og ekstrahert med eter. De blandede eterekstrakter ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen (9,5 g) som en olje. IR innbefatter en topp ved  $3360\text{-}3430\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

Følgende forbindelser ble fremstilt på lignende måte som for mellomproduktene 33(a) og 33(b):

(c) 4-amino-N-[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]N-metylbenzenbutanamin som en olje; IR innbefatter en topp ved  $3360\text{-}3430\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

Ut fra mellomprodukt 32(c).

(d) 4-amino-N-[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]N-metylbenzenpropanamin som en olje; IR innbefatter en topp ved  $3360\text{-}3460\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

Ut fra mellomprodukt 32(d).

(e) 4-amino-N-[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]-N-metylbenzenetanamin som en olje; IR innbefatter en topp ved  $3360\text{-}3430\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

Ut fra mellomprodukt 32(e).

(f) 4-amino-N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]N-metylbenzenpropanamin som en olje; IR innbefatter en topp ved  $3360\text{-}3440\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

Ut fra mellomprodukt 32(f).

(g) 4-amino-N-[(4-metoksyfenyl)metyl]-N-metylbenzenpropanamin som en olje; IR innbefatter en topp ved  $3360\text{-}3430\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

Ut fra mellomprodukt 32(g).

(h) 4-amino-N-[2-(4-metoksyfenyl)etyl]-N-metylbenzenbutanamin som en olje; IR innbefatter en topp ved  $3380\text{-}3460\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

Ut fra mellomprodukt 32(h).

(i) 4-amino-N-[(4-fluorfenyl)metyl]-N-metylbenzenbutanamin som en olje; IR innbefatter en topp ved  $3350\text{-}3430\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

Ut fra mellomprodukt 32(i).

(j) 4-amino-N-[[4-metyltio)fenyl]metyl]-N-metylbenzenbutanamin  
 som en olje; IR innbefatter en topp ved  $3350-3430\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).  
 Ut fra mellomprodukt 32(j).

(k) 4-amino-N-[2-(4-metoksyfenyl)etyl]-N-metylbenzenetanamin  
 som en olje; IR innbefatter en topp ved  $3360-3440\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).  
 Ut fra mellomprodukt 32(k).

(l) 4-amino-N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metylbenzenpentanamin  
 som en olje; IR innbefatter en topp ved  $3360-3440\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).  
 Ut fra mellomprodukt 32(l).

#### Mellomprodukt 34

(a) N-[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]-N-metyl-2-(4-nitro-fenoksy)-acetamid

En blanding av (4-nitrofenoksy)eddiksyre (51 g) og tionylklorid ble oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer. Løsningen ble konsentrert og deretter inndampet sammen med benzen, hvorved man fikk et faststoff. Dette faststoff ble oppløst i aceton (250 ml) og satt dråpevis til en omrørt blanding av mellomprodukt 20(a) (50 g) og natriumhydrogenkarbonat (22 g) i aceton (250 ml) ved romtemperatur. Omrøringen ble fortsatt i 4 timer, blandingen ble så filtrert og filtratet konsentrert. Residuet ble behandlet med vann og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fase ble vasket først med fortynnet natriumhydroksyd og deretter med vann, tørket og konsentrert. Omkrystallisering fra etanol ga tittelforbindelsen (82 g). Smp.  $121^\circ$ .

Følgende forbindelser ble fremstilt på lignende måte som for mellomprodukt 34(a):

(b) N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metyl-2-(4-nitrofenoksy)-acetamid Smp.  $130^\circ$ .

Ut fra (4-nitrofenoksy)eddiksyre og mellomprodukt 20(b).

(c) N-metyl-2-(4-nitrofenoksy)-N-(fenylmetyl)acetamid  
 Smp.  $98^\circ$ .

Ut fra (4-nitrofenoksy)eddiksyre og N-metylbenzenmetanamin.

- (d) N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metyl-2-(4-nitrofenyltio)-acetamid som en olje. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  3,0 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>) og 3,8 (6H, s, OCH<sub>3</sub>).  
Ut fra (4-nitrofenyltio)eddiksyre og mellomprodukt 20(b).
- (e) N-[2-(4-metoksyfenyl)etyl]-N-metyl-2-(4-nitrofenoksy)-acetamid Smp. 107°.  
Ut fra (4-nitrofenoksy)eddiksyre og mellomprodukt 20(e).
- (f) N-[(4-metoksyfenyl)metyl]-N-metyl-2-(4-nitrofenoksy)-acetamid  
Smp. 120°.  
Ut fra (4-nitrofenoksy)eddiksyre og mellomprodukt 20(d).
- (g) N-metyl-N-[(4-metylphenyl)metyl]-2-(4-nitrofenoksy)acetamid  
Smp. 126°.  
Ut fra (4-nitrofenoksy)eddiksyre og mellomprodukt 20(g)
- (h) N-metyl-N-[[4-(metyltio)fenyl]metyl]-2-(4-nitrofenoksy)-acetamid Smp. 122°.  
Ut fra (4-nitrofenoksy)eddiksyre og mellomprodukt 20(f).
- (i) N-etyl-2-(4-nitrofenoksy)-N-(fenylmetyl)acetamid  
som en olje; IR innbefatter en topp ved 1655 cm<sup>-1</sup> (CO).  
Ut fra (4-nitrofenoksy)eddiksyre og N-etylbenzenmetanamin.

#### Mellomprodukt 35

- (a) 2-(4-aminofenoksy)-N-[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]-N-metyl-acetamid

En løsning av mellomprodukt 34(a) (37,5 g) i etanol (350 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur i nærvær av 10% palladium-på-karbon (3,5 g). Etter at hydrogenabsorpsjonen var fullført, ble katalysatoren filtrert fra, og løsningen ble konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen (34 g) som en olje. IR innbefatter topper ved 1650 cm<sup>-1</sup> (CO) og 3340-3400 cm<sup>-1</sup> (NH<sub>2</sub>).

Følgende forbindelser ble fremstilt på lignende måte som for mellomprodukt 35(a):

- (b) 2-(4-aminofenoksy)-N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metyl-acetamid som en olje; IR innbefatter topper ved  $1650\text{ cm}^{-1}$  (CO) og  $3340\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).  
Ut fra mellomprodukt 34(b).
- (c) 2-(4-aminofenoksy)-N-metyl-N-(fenylmetyl)acetamid som en olje; IR innbefatter topper ved  $1660\text{ cm}^{-1}$  (CO) og  $3300\text{-}3420\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).  
Ut fra mellomprodukt 34(c).
- (d) 2-(4-aminofenylyltio)-N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metyl-acetamid som en olje. IR innbefatter topper ved  $1645\text{ cm}^{-1}$  (CO) og  $3350\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).  
Ut fra mellomprodukt (34(d)).
- (e) 2-(4-aminofenoksy)-N-[2-(4-metoksyfenyl)etyl]-N-metylacetamid som en olje. IR innbefatter topper ved  $1630\text{ cm}^{-1}$  (CO) og  $3350\text{-}3420\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).  
Ut fra mellomprodukt 34(e).
- (f) 2-(4-aminofenoksy)-N-[(4-metoksyfenyl)metyl]-N-metylacetamid som en olje. IR innbefatter topper ved  $1650\text{ cm}^{-1}$  (CO) og  $3340\text{-}3430\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).  
Ut fra mellomprodukt 34(f).
- (g) 2-(4-aminofenoksy)-N-metyl-N-[(4-metylphenyl)metyl]acetamid som en olje. IR innbefatter topper ved  $1650\text{ cm}^{-1}$  (CO) og  $3350\text{-}3420\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).  
Ut fra mellomprodukt 34(g).
- (h) 2-(4-aminofenoksy)-N-metyl-N-[[4-(metylyltio)fenyl]metyl]-acetamid som en olje. IR innbefatter topper ved  $1660\text{ cm}^{-1}$  (CO) og  $3340\text{-}3420\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).  
Ut fra mellomprodukt 34(h).

(i) 2-(4-aminofenoksy)-N-etyl-N-(fenylmetyl)acetamid  
som en olje. IR innbefatter topper ved  $1650\text{ cm}^{-1}$  (CO) og  $3350\text{-}3430\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

Ut fra mellomprodukt 34(i).

### Mellomprodukt 36

(a) N-[2-(4-aminofenoksy)etyl]-3,4-dimetoksy-N-metylbenzen-  
etanamin

En løsning av mellomprodukt 35(a) (20 g) i THF (200 ml) ble satt dråpevis til en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid i THF (100 ml) ved romtemperatur, og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer. Vann ble tilsatt forsiktig til den avkjølte blanding, som så ble filtrert, vasket med THF, inndampet og ekstrahert med eter. De blandede eterekstrakter ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen (11 g) som en olje. IR innbefatter en topp ved  $3350\text{-}3430\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

Følgende forbindelser ble fremstilt på lignende måte som for mellomprodukt 36(a):

(b) N-[2-(4-aminofenoksy)etyl]-3,4-dimetoksy-N-metylbenzen-metan-  
amin som en olje. IR innbefatter en topp ved  $3360\text{-}3420\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

Ut fra mellomprodukt 35(b).

(c) N-[2-(4-aminofenoksy)etyl]-N-metylbenzenmetanamin  
som en olje. IR innbefatter en topp ved  $3330\text{-}3420\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

Ut fra mellomprodukt 35(c).

(d) N-[2-(4-aminofenyltio)etyl]-3,4-dimetoksy-N-metylbenzenmetan-  
amin som en olje. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,30 (3H, s, N- $\text{CH}_3$ ) og 3,85 (6H, s,  $\text{OCH}_3$ ).

Ut fra mellomprodukt 35(d).

(e) N-[2-(4-aminofenoksy)etyl]4-metoksy-N-metylbenzenetan-amin  
som en olje. IR innbefatter en topp ved  $3340\text{-}3430\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

Ut fra mellomprodukt 35(e).

- (f) N-[2-(4-aminofenoksy)etyl]-4-metoksy-N-metylbenzenmetanamin som en olje. IR innbefatter en topp ved  $3350-3430\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).  
Ut fra mellomprodukt 35(f).
- (g) N-[2-(4-aminofenoksy)etyl]-4-metyl-N-metylbenzenmetanamin som en olje. IR innbefatter en topp ved  $3350-3430\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).  
Ut fra mellomprodukt 35(g).
- (h) N-[2-(4-aminofenoksy)etyl]-N-metyl-4-(metyltio)benzenmetanamin som en olje. IR innbefatter en topp ved  $3350-3420\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).  
Ut fra mellomprodukt 35(h).
- (i) N-[2-(4-aminofenoksy)etyl]-N-etylbenzenmetanamin som en olje. IR innbefatter en topp ved  $3360-3430\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).  
Ut fra mellomprodukt 35(i).

#### Mellomprodukt 37

- (a) 3,4-dimetoksy-N-metyl-N-[3-(4-nitrofenoksy)propyl]benzenetanamin

En blanding av 1-(3-brompropoksy)-4-nitrobenzen (18,7 g) og mellomprodukt 20(a) (14,1 g) ble oppvarmet i 30 min. ved  $140^\circ$  og deretter fortynnet med vann. Blandingen ble ekstrahert med diklormetan, og den organiske fase ble vasket med vann, tørket og konsentrert. Residuet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med diklormetan/metanol (95:5), hvorved man fikk tittelforbindelsen (18 g) som en olje. NMR innbefatter et signal ved  $\delta\ 2,38$  (3H, s,  $\text{N-CH}_3$ ).

Følgende forbindelser ble fremstilt på lignende måte som for mellomprodukt 37(a):

- (b) 4-metoksy-N-metyl-N-[3-(4-nitrofenoksy)propyl]benzenetanamin som en olje. NMR innbefatter et signal ved  $\delta\ 2,40$  (3H, s,  $\text{N-CH}_3$ ).  
Ut fra 1-(3-brompropoksy)-4-nitrobenzen og mellomprodukt 20(e).



(c) 3,4-dimetoksy-N-metyl-N-[3-(4-nitrofenoksy)propyl]benzen-  
metanamin som en olje. NMR innbefatter et signal ved  $\delta$  2,40  
(3H, s, N-CH<sub>3</sub>).

Ut fra 1-(3-brompropoksy)-4-nitrobenzen og mellomprodukt  
20(b).

(d) 3,4-dimetoksy-N-metyl-N-[3-[(4-nitrofenyl)tio]propyl]-benzen-  
metanamin som en olje. NMR innbefatter et signal ved  $\delta$  2,40  
(3H, s, N-CH<sub>3</sub>).

Ut fra 1-[(3-brompropyl)tio]-4-nitrobenzen og mellomprodukt  
20(b).

#### Mellomprodukt 38

(a) N-[3-(4-aminofenoksy)propyl]-3,4-dimetoksy-N-metylbenzen-  
etanamin

En løsning av mellomprodukt 37(a) (18 g) i etanol (200 ml)  
ble hydrogenert ved romtemperatur i nærvær av 10% palladium-på-  
karbon (1 g). Etter at hydrogenabsorpsjonen var fullført, ble  
katalysatoren filtrert fra og løsningen ble konsentrert, hvorved  
man fikk tittelforbindelsen (15 g) som en olje. IR innbefatter en  
topp ved 3300-3370 cm<sup>-1</sup> (NH<sub>2</sub>).

Følgende forbindelser ble fremstilt på lignende måte som for  
mellomprodukt 38(a):

(b) N-[3-(4-aminofenoksy)propyl]-4-metoksy-N-metylbenzenetanamin  
som en olje. IR innbefatter en topp ved 3350-3430 cm<sup>-1</sup> (NH<sub>2</sub>).

Ut fra mellomprodukt 37(b).

(c) N-[3-(4-aminofenoksy)propyl]-3,4-dimetoksy-N-metylbenzen-  
metanamin som en olje. IR innbefatter en topp ved 3360-  
3430 cm<sup>-1</sup> (NH<sub>2</sub>).

Ut fra mellomprodukt 37(c).

(d) N-[3-[(4-aminofenyl)tio]propyl]-3,4-dimetoksy-N-metylbenzen-  
metanamin som en olje. IR innbefatter en topp ved 3370-3450  
cm<sup>-1</sup> (NH<sub>2</sub>).

Ut fra mellomprodukt 37(d).

Mellomprodukt 399,10-dihydro-2-(metyltio)-9-okso-4-akridinkarboksytsyre(i) 2-[2-karboksyfenyl)amino]-5-(metyltio)benzosyre

En blanding av 2-klor-5-(metyltio)benzosyre (10 g), antranilsyre (7 g), kaliumkarbonat (14 g) og kopper (1 g) i 2-(2-metoksyetoksy)etanol (100 ml) ble oppvarmet ved 180° i 24 timer. Vann (400 ml) ble så tilsatt, og katalysatoren ble filtrert fra. Filtratet ble surgjort med fortynnet saltsyre. Den resulterende utfelling ble filtrert fra, vasket med vann, tørket og utkrystallisert fra metanol, hvorved man fikk tittelforbindelsen (4,5 g) som krystaller. IR innbefatter topper ved 3300  $\text{cm}^{-1}$  (NH) og 1700  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CO}_2\text{H}$ ).

(ii) 9,10-dihydro-2-(metyltio)-9-okso-4-akridinkarboksytsyre

Produktet fra del (i) ovenfor (2 g) i fosforoksyklorid (6 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 1 time. Løsningen ble så avkjølt (til 0°), og vann (15 ml) ble tilsatt langsomt. Blandingen ble så oppvarmet til 100° i 10 min. og deretter hellet på knust is. Den resulterende utfelling ble filtrert fra, vasket med vann og utkrystallisert fra metanol, hvorved man fikk tittelforbindelsen (1,6 g). IR innbefatter topper ved 1690  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CO}_2\text{H}$ ) og 1620  $\text{cm}^{-1}$  (CO).

Mellomprodukt 40N-[4-(3-brompropoksy)fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridin-karboksamid(i) N-[4-(3-brompropoksy)fenyl]acetamid

En blanding av N-(4-hydroksyfenyl)acetamid (10 g) og kaliumkarbonat (11 g) i DMF (200 ml) ble omrørt i 20 min. ved romtemperatur. 1,3-dibrompropan (35 ml) ble så tilsatt, og omrøringen ble fortsatt i 4 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert i vakuum. Residuet ble behandlet med vann og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fase ble vasket først med fortynnet natriumhydroksyd og deretter med vann, tørket og konsentrert, hvorved man fikk et faststoff, som ble findelt med heksan, idet man fikk tittelforbindelsen (14 g), smp. 120°.

(ii) 4-(3-brompropoksy)benzenamin

En blanding av produktet fra del (i) ovenfor (13 g) og 5N saltsyre (200 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer. Etter avkjøling ble blandingen gjort basisk med natriumhydroksydøsning og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fase ble inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen (7 g) som en olje. IR innbefatter en topp ved  $3360-3450\text{ cm}^{-1}$  (NH).

(iii) N-[4-(3-brompropoksy)fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

En blanding av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (1,5 g) og 1-hydroksybenzotriazol (1,1 g) i DMF (50 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 10 min. Produktet fra del (ii) ovenfor (1,5 g) ble så tilsatt, fulgt av dicykloheksylkarbodiimid (1,3 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer og deretter filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum, behandlet med vann og ekstrahert med diklormetan. De blandede, tørkede organiske ekstrakter ble konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen (0,5 g), som ble omkrystallisert fra acetonitril, smp.  $126^\circ$ .

Mellomprodukt 41N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metyl-4-nitrofenylamino-karbonylmetanamin

En blanding av mellomprodukt 20(b) (2,8 g), mellomprodukt 56 (3 g) og kaliumkarbonat (2,3 g) i DMF (50 ml) ble oppvarmet ved  $60^\circ$  i 24 timer. Blandingens ble så inndampet, ekstrahert med diklormetan, vasket med vann, tørket og konsentrert, hvorved man fikk et faststoff, som ble omkrystallisert fra dietyleter, idet man fikk tittelforbindelsen (3,7 g). Smp.  $120^\circ$ .

Mellomprodukt 42N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metyl-4-aminofenylamino-karbonylmetanamin

En løsning av mellomprodukt 41 (3,6 g) i etanol (100 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur i nærvær av 10% palladium-på-karbon (500 mg). Etter at hydrogenabsorpsjonen var fullført, ble katalysatoren fjernet ved filtrering og filtratet ble konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen (3,5 g). NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,5 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>); 3,8 (6H, s, OCH<sub>3</sub>).

Mellomprodukt 43N-[2-(4-aminofenylamino)etyl]-3,4-dimetoksy-N-metylbenzenmetanamin

En løsning av mellomprodukt 42 (3,5 g) i THF (50 ml) ble tilsatt dråpevis til en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid i THF (30 ml) ved romtemperatur, og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 48 timer. Vann ble tilsatt forsiktig til den avkjølte blanding, som så ble filtrert på en celitt-pute. Filtratet ble inndampet til tørrhet, og etter kolonnekromatografi (diklormetan-metanol) ga det gjenværende residuum tittelforbindelsen (1,4 g). NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,15 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>); 2,5 og 3 (4H, 2t, -CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>); 3,7 (6H, s, OCH<sub>3</sub>).

Mellomprodukt 449,10-dihydro-5,7-dimetoksy-9-okso-4-akridinkarbonsyre

En blanding av 2-jodisoftalsyre (5,8 g), 2,4-dimetoksy-anilin (4,3 g) og koppar(I)klorid (1 g) i 2,3-butandiol (20 ml) og toluen (10 ml) ble oppvarmet til 120°. Etter at størstedelen av toluenet var destillert av, ble N-etylmorfolin (10 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved 120° i 1 time. Etter avkjøling og fortykning med 2N kaliumkarbonat, ble løsningen filtrert på celitt. Filtratet ble surgjort med 2N saltsyre, og den grønnaktige utfelling ble gjenvunnet ved filtrering.

Produktet (4 g) ble oppvarmet i polyfosforsyre (50 g) ved 120° i 1,5 time, hvorved man fikk tittelforbindelsen, som ble gjenvunnet som faststoff (1,5 g) ved utfelling med vann, og renses ved oppløsning av 1N natriumhydroksyd og gjen-utfelling med eddiksyre (pH 4).

Analyse funnet: C, 62,1; H, 4,6; N, 4,3;

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>·0,5H<sub>2</sub>O krever: C, 62,3; H, 4,6; N, 4,5%.

Følgende syre ble fremstilt på lignende måte som for mellomprodukt 44.

Mellomprodukt 459,10-dihydro-6,7,8-trimetoksy-9-okso-4-akridinkarboksylysyre

1,5 (g). IR innbefatter en topp ved 1620 cm<sup>-1</sup> (CO).

Ut fra 3,4,5-trimetoksy-anilin (3,8 g) og 2-jodisoftalsyre (5 g).

Mellomprodukt 463-(2-brometyl)nitrobenzen

Fosfortribromid (0,94 ml) ble satt dråpevis til en løsning av 3-nitrofenetylalkohol (5 g) i vannfri dietyleter (30 ml) ved 0°. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer og deretter behandlet med en løsning av kaliumkarbonat og deretter vann. Den organiske fase ble tørket og konsentrert i vakuum, hvorved man fikk tittelforbindelsen som en olje (4,51 g). NMR innbefatter  $\delta$  3,25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph) og 3,55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Br).

Mellomprodukt 47(a) N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metyl-3-nitrobenzen-etanamin

En blanding av mellomprodukt 46 (2,2 g), mellomprodukt 20(b) (1,71 g) og kaliumkarbonat (1,58 g) i DMF (50 ml) ble oppvarmet til 60° i 36 timer. Blandingen ble filtrert og filtratet konsentrert i vakuum. Residuet ble behandlet med vann og ekstrahert med metylenklorid. Det organiske ekstrakt ble tørket, konsentrert og rensset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under eluering med metylenklorid/metanol (99:1), hvorved man fikk tittelforbindelsen som en olje (1 g). NMR innbefatter  $\delta$  2,2 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) og 3,7 (s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>).

På samme måte ble følgende forbindelse fremstilt:

(b) N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metyl-3-(3-nitrofenoksy)-propanamin

Ut fra 3-(3-brompropoksy)nitrobenzen og mellomprodukt 20(b). NMR innbefatter  $\delta$  2,2 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,25 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-Ph) og 3,8 (s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>).

Mellomprodukt 48(a) 3-amino-N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metylbenzen-etanamin

En løsning av mellomprodukt 47(a) (1 g) i etanol (50 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur i nærvær av 10% palladium-på-karbon

(0,15 g). Etter at hydrogenabsorpsjonen var fullført, ble katalysatoren filtrert fra og løsningen konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen som en olje (0,8 g). NMR innbefatter  $\delta$  2,25 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,4 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) og 3,8 (s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>).

På samme måte ble følgende forbindelse fremstilt:

(b) N-[3-(3-aminofenoksy)propyl]-3,4-dimetoksy-N-metylbenzenmetanamin

Ut fra mellomprodukt 47(b). NMR innbefatter  $\delta$  2,2 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2,7 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,4 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-Ph) og 3,7 (s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>).

Mellomprodukt 49

N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metyl-3-(3-nitrofenyl)-2-propenamid

En blanding av 3-nitrokanelnsyre (10 g) og 1-hydroksybenzotriazol (8,26 g) i DMF (100 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 10 min. Mellomprodukt 20(b) (9,2 g) ble tilsatt, fulgt av dicykloheksylkarbodiimid (10,63 g). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer og deretter filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum, behandlet med fortynnet saltsyreløsning og så med fortynnet natriumhydroksydøsning og ekstrahert med metylenklorid. Det organiske ekstrakt ble tørket og konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen (15,63 g). NMR innbefatter  $\delta$  3,1 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) og 3,75 (s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>).

Mellomprodukt 50

3-amino-N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metylbenzenpropanamid

En løsning av mellomprodukt 49 (10 g) i etanol (100 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur i nærvær av 10% palladium-på-karbon (1 g). Etter at hydrogenabsorpsjonen var fullført, ble katalysatoren filtrert fra og filtratet konsentrert i vakuum. Residuet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under eluering med metylenklorid/metanol (98:2), hvorved man fikk tittelforbindelsen som en olje (5,56 g). NMR  $\delta$  2,7 (s, 2H, N-CH<sub>3</sub>) og 3,65 (s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>).

Mellomprodukt 513-amino-N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N-metylbenzenpropanamin

En løsning av mellomprodukt 50 (5 g) i THF (100 ml) ble tilsatt dråpevis til en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid (2,31 g) i THF (80 ml) ved romtemperatur, og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer. Vann (20 ml) ble forsiktig satt til den avkjølte blanding, som så ble filtrert. Filtratet ble konsentrert, behandlet med vann og ekstrahert med dietyleter. Det organiske ekstrakt ble tørket og inndampet, og produktet ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under eluering med metylenklorid/metanol (97:3), hvorved man fikk tittelforbindelsen som en olje (2,46 g). NMR innbefatter  $\delta$  2,1 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,35 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-Ph) og 3,7 (s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>).

Mellomprodukt 524-(3-metoksy-4-nitrofenyl)-3-buten-1-ol

Wittig-reaksjonen i THF (100 ml) mellom 3-metoksy-4-nitrobenzaldehyd (1) (2 g) og 3-hydroksypropyltrifenylfosfoniumbromid (2) (5,3 g) i nærvær av en løsning av n-butyl-litium (1,6M) i heksan (16,5 ml) ga tittelforbindelsen (2,6 g) som en olje. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  3,4 (2H, t, CH<sub>2</sub>OH); 3,6 (3H, s, OCH<sub>3</sub>).

(1) CA113 (19) : 171567 w

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

Mellomprodukt 534-(4-brom-1-butenyl)-2-metoksy-1-nitrobenzen

Fosfortribromid (0,33 ml) ble satt dråpevis til en løsning av mellomprodukt 52 (2,6 g) i vannfri dietyleter (10 ml) ved 0°. Blandingens ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter vasket med en løsning av kaliumkarbonat (1M) og med vann. Den organiske fase ble tørket og konsentrert i vakuum, hvorved man fikk tittelforbindelsen (3,3 g) som en gul olje. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  3,35 (2H, t, CH<sub>2</sub>-Br); 3,8 (3H, s, O-CH<sub>3</sub>).

Mellomprodukt 54N-[4-(3-metoksy-4-nitrofenyl)-3-butenyl]-3,4-dimetoksy-N-metylbenzenmetanamin

En blanding av mellomprodukt 53 (3,3 g), mellomprodukt 20(b) (2,5 g) og kaliumkarbonat (1,9 g) i DMF (20 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 48 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble inndampet. Residuet ble tatt opp i vann og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fase ble vasket med vann, tørket, filtrert og inndampet. Det oljeaktige residuum ble så rensert ved hjelp av silikagel-kolonnekromatografi under eluering med diklormetan/metanol (95:5), hvorved man fikk tittelforbindelsen (3,4 g) som en olje. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,1 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>); 3,7 (6H, s, 2 x OCH<sub>3</sub>); 3,8 (3H, s, OCH<sub>3</sub>).

Mellomprodukt 554-amino-N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-3-metoksy-N-metylbenzenbutanamin

En løsning av mellomprodukt 54 (1,2 g) i en blanding av etanol (50 ml) og etylacetat (20 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur i nærvær av 10% palladium-på-karbon (0,1 g). Etter at hydrogenabsorpsjonen var fullført, ble katalysatoren filtrert fra og løsningen konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen (1 g) som en olje. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,1 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>); 3,65 (3H, s, O-CH<sub>3</sub>); 3,7 (6H, s, 2 x OCH<sub>3</sub>).

Mellomprodukt 562-klor-N-(4-nitrofenyl)acetamid

Kloracetylklorid (11 ml) ble satt dråpevis til en omrørt blanding av kaliumkarbonat (18,8 g) og 4-nitroanilin (15 g) i DMF (100 ml) som ble holdt på 0°. Blandingen fikk så stå over natten ved romtemperatur og ble deretter hellet på knust is. Et gult faststoff ble gjenvunnet og utkrystallisert fra toluen inneholdende isopropylalkohol (10%), hvorved man fikk tittelforbindelsen (10 g), smp. 180°. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  4,1 (2H, s, COCH<sub>2</sub>Cl); 7,4-8,1 (4H, m, aromatiske forbindelser); 10,3 (1H, bs, NH).



Mellomprodukt 573,4-dihydro-6,7-dimetoksy-N-(nitrofenyl)-2(1H)-isokinolin-acetamid

En blanding av mellomprodukt 56 (10,3 g), kaliumkarbonat (8 g) og 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksyisokinolin (9,3 g) i DMF (100 ml) ble oppvarmet over natten ved 60°. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen hellest på is, og det uløselige materiale ble gjenvunnet og tørket, hvorved man fikk tittelforbindelsen, smp. 173-178°. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,8 (4H, s, 2 x CH<sub>2</sub>); 3,2 (2H, s, COCH<sub>2</sub>-N); 3,7 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>-Ph); 3,7 (6H, m, 2 x OCH<sub>3</sub>); 6,2-8,15 (6H, aromatiske forbindelser); 9,3 (1H, bs, NHCO).

Mellomprodukt 58N-(4-aminofenyl)-3,4-dihydro-6,7-dimetoksy-2(1H)-isokinolin-acetamid

En suspensjon av mellomprodukt 57 (15 g) og 10% palladium-på-karbon (1 g) i etanol (200 ml) ble omrørt ved romtemperatur under et lett overtrykk av hydrogen. Etter 2 timer ble katalysatoren filtrert fra og vasket med diklormetan/metanol (9:1). Filtratet og vaskevæsken ble konsentrert, og den krystallinske rest ga ved vasking med etanol og tørking tittelforbindelsen (10,6 g), smp. 185°. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,8 (4H, s, 2 x CH<sub>2</sub>); 3,15 (2H, s, COCH<sub>2</sub>-N); 3,6 (2H, s, Ph-CH<sub>2</sub>-N); 3,7 (6H, s, 2 x OCH<sub>3</sub>); 6,15-7,3 (6H, aromatiske forbindelser); 8,65 (1H, bs, CONH).

Mellomprodukt 59N-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)etyl]-1,4-benzendiamin

En løsning av boran i tetrahydrofuran (1M; 35,4 ml) ble satt til en omrørt løsning av mellomprodukt 58 (2 g) i THF (150 ml). Etter 4 timers oppvarming med tilbakesløp ble reaksjonsblandingen avkjølt, behandlet med konsentrert saltsyre slik at løsningen inneholdt 3N saltsyre, og så oppvarmet igjen under tilbakesløp i 15 min. 10N natriumhydroksyd ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med diklormetan. Den organiske fase ble vasket med vann, tørket og konsentrert, hvorved man fikk en rest, som etter rensing ved hjelp av silikagel-kolonnekromatografi under eluering med toluen/isopropylamin (95:5) ga tittelforbindelsen som en olje (1,2 g). NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,6 (4H, bs, Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 3,45 (4H, s, CH<sub>2</sub>-NHPh og PhCH<sub>2</sub>-N); 3,6 (6H, s, 2 x OCH<sub>3</sub>); 6,3 (6H, s, aromatiske forbindelser).

Mellomprodukt 604-[2-(2,3-dihydro-5,6-dimetoksy-1H-isoindol-2-yl)etyl]benzen-amin

4,5-bisklormetyl-veratrol (2,35 g; S.H. Wood, M.A. Peny og C.C. Tung, J.A.C.S., (1950), 72, 2989-2991) ble tilsatt ved romtemperatur til en omrørt suspensjon av 50% vandig natriumhydroksyd (5 ml), toluen (25 ml), 4-aminofenyletylamin (1,5 g) og Aliquat (0,2 g). Den heterogene blanding ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer, hullet i vann og ekstrahert med metylenklorid. Den organiske fase ble tørket og løsningsmidlet inndampet i vakuum. Residuet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under eluering med metylendiklorid/metanol (95:5), hvorved man fikk tittelforbindelsen som et faststoff (0,6 g), smp. 150°. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,7 (4H, m, Ph- $\underline{\text{CH}_2}$ - $\underline{\text{CH}_2}$ -N); 4,6 (2H, bs, NH<sub>2</sub>); 3,7 (6H, s, 2 x OCH<sub>3</sub>); 3,8 (4H, s, 2 x N- $\underline{\text{CH}_2}$ Ph); 6,2-7,0 (6H, m, aromatiske forbindelser).

Mellomprodukt 611-(4-nitrofenyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-iso-kinolinyl)etanonhydrobromid

En løsning av 6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin (15,63 g) og 2-brom-4'-nitroacetofenon (16,47 g) i en blanding av etanol (150 ml) og metylenklorid (150 ml) ble oppvarmet ved 60° i 24 timer. Etter avkjøling til romtemperatur fremkom det gule krystaller. Disse ble oppsamlet ved filtrering og tørket i vakuum, hvorved man fikk tittelforbindelsen (9,4 g); Smp. 216°. NMR(D<sub>6</sub>-DMSO) innbefatter signaler ved  $\delta$  3,6 (6H, s, 2 x OCH<sub>3</sub>); 4,2 (2H, s, N- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph); 4,95 (2H, s, CO- $\underline{\text{CH}_2}$ -N); 6,6 (2H, aromatiske forbindelser, isokinolin); 8 (4H, m, aromatiske forbindelser).

Mellomprodukt 623,4-dihydro-6,7-dimetoksy-a-(4-nitrofenyl)2(1H)-isokinolin-etanol

Til en suspensjon av mellomprodukt 61 (9,4 g) i metanol (600 ml) ble det porsjonsvis tilsatt natriumborhydrid (2,44 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblanding ble fortynnet med vann (200 ml), filtrert og inndampet i vakuum. Residuet ble ekstrahert med metylenklorid og vasket med vann. Den organiske fase ble tørket og inndampet i vakuum, hvorved

man fikk tittelforbindelsen (1,15 g) etter utkrystallisering fra etanol, smp. 130°. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,4-3,1 (6H, m, 3 x CH<sub>2</sub>); 3,37 (6H, s, 2 x OCH<sub>3</sub>); 4,2 (1H, bs, OH); 4,8 (1H, m, H-C-OH); 6,1-8,1 (6H, m, aromatiske forbindelser).

#### Mellomprodukt 63

##### a-(4-aminofenyl)-3,4-dihydro-6,7-dimetoksy-2(1H)-isokinolinetanol

En løsning av mellomprodukt 62 (2,4 g) i etanol (200 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur i nærvær av 10% palladium-på-karbon (0,3 g). Etter at hydrogenabsorpsjonen var fullført, ble katalysatoren filtrert fra, og løsningen ble konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen (1,9 g) som et hvitt faststoff, smp. 168°. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,4-2,9 (6H, m, 3 x CH<sub>2</sub>); 3,5 (2H, bs, NH<sub>2</sub>); 3,7 (6H, s, 2 x OCH<sub>3</sub>); 4,55 (1H, t, H-COH); 6,25-7,1 (6H, m, aromatiske forbindelser).

#### Mellomprodukt 64

##### 2-brom-N-mety-N-[(4-nitrofenyl)metyl]acetamid

Til en løsning av bromacetylbromid (30 g) i metylenklorid (20 ml) ved 0° ble det tilsatt en løsning av N-metyl-4-nitrobenzenmetanamin (8,3 g; G.I. Wilson, J. Chem. Soc., 1926, 2461) i metylenklorid (10 ml) og trietylamin (12 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 5 min. ved 0°, og deretter ble vann (20 ml) tilsatt. Metylenklorid-fasen ble tørket og inndampet i vakuum. Residuet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid/metanol (97:3), hvorved man fikk tittelforbindelsen (15 g) som en olje. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  3,1 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>); 3,9 (2H, s, CH<sub>2</sub>Br); 4,55 (2H, s, Ph-CH<sub>2</sub>-N); 7,0-8,3 (4H, m, aromatiske forbindelser).

#### Mellomprodukt 65

##### 3,4-dihydro-6,7-dimetoksy-N-metyl-N-[(4-nitrofenyl)metyl]-2(1H)-isokinolinacetamid

En blanding av mellomprodukt 64 (1,8 g), 6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin (1,4 g) og kaliumkarbonat (1,6 g) i DMF (150 ml) ble omrørt over natten. Etter fjerning av uløselig

materiale ved filtrering, ble løsningsmidlet inndampet i vakuum og residuet delt mellom diklormetan og vann. Den organiske fase ble tørket og deretter konsentrert under redusert trykk, og produktet ga, etter rensing ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid/metanol (96:4), tittelforbindelsen (1,65 g). NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,8 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>); 3,0 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>); 3,33 (2H, s, CO-CH<sub>2</sub>-N); 3,6 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>-Ph); 3,7 (6H, s, 2 x OCH<sub>3</sub>); 4,55 (2H, s, Ph-CH<sub>2</sub>-NHCO); 6,2-8,1 (6H, m, aromatiske forbindelser).

#### Mellomprodukt 66

#### N-[(4-aminofenyl)metyl]-3,4-dihydro-6,7-dimetoksy-N-metyl-2(1H)-isokinolinacetamid

En løsning av mellomprodukt 65 (1,65 g) i etylacetat (100 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur og atmosfæretrykk i nærvær av 10% palladium-på-karbon (0,34 g). Etter at hydrogenabsorpsjonen var fullført, ble katalysatoren filtrert fra, og løsningen ble konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen (1,43 g) som et hvitt faststoff, smp. 175-215°. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,8 (7H, m, NCH<sub>3</sub> og 2 x CH<sub>2</sub>); 3,2 (2H, s, CO-CH<sub>2</sub>-N); 3,5 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>-Ph); 3,7 (6H, s, 2 x CH<sub>3</sub>).

#### Mellomprodukt 67

#### N-[[4-aminofenyl)metyl]-3,4-dihydro-6,7-dimetoksy-N-metyl-2(1H)-isokinolinetanamin

En løsning av mellomprodukt 66 (1,49 g) i THF (150 ml) ble satt dråpevis til en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid (0,47 g) i THF (100 ml) ved romtemperatur i 4 timer. Vann (5 ml) ble tilsatt forsiktig til den avkjølte blanding, som ble filtrert, og filtratet ble konsentrert og residuet ekstrahert med metylenklorid. Den organiske fase ble tørket og inndampet. Det resulterende produkt ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under eluering med metylenklorid/isopropylamin (92:8), hvorved man fikk tittelforbindelsen som en olje (0,7 g). NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,15 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>); 2,55 (8H, m, 4 x CH<sub>2</sub>); 3,55 (2H, s, NH<sub>2</sub>); 3,65 (6H, s, 2 x OCH<sub>3</sub>); 6,3-7,1 (6H, m, aromatiske forbindelser).

Mellomprodukt 682-[[[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]-N-metyl-N-[(4-nitrofenyl)metyl]acetamid

En blanding av mellomprodukt 64 (4,3 g), mellomprodukt 20(b) (3,26 g) og kaliumkarbonat (4,14 g) i DMF (100 ml) ble omrørt over natten. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert i vakuum til et residuum, som ble ekstrahert med metylenklorid. Etter vasking med vann og tørking, ble den organiske fase inn-dampet til en sirup, som ble rensed ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under eluering med etylacetat/cykloheksan (1:1), hvorved man fikk tittelforbindelsen som en olje (5,7 g). NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,3 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>); 3,7 (6H, s, 2 x OCH<sub>3</sub>); 4,5 (2H, s, Ph-CH<sub>2</sub>-NHCO).

Mellomprodukt 69N-[(4-aminofenyl)metyl]-2-[[[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-metylamino]-N-metylacetamid

En løsning av mellomprodukt 68 (5,7 g) i en blanding av etylacetat/metanol (1:2) (100 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur og atmosfæretrykk i nærvær av 10% palladium-på-karbon (0,8 g). Etter at hydrogenabsorpsjonen var fullført, ble katalysatoren filtrert fra, og filtratet ble konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen (5,2 g) som en olje. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  3,8 (6H, s, 2 x OCH<sub>3</sub>); 4,5 (2H, s, Ph-CH<sub>2</sub>-NCO).

Mellomprodukt 70N-[(4-aminofenyl)metyl]-N'-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-N,N'-dimetyl-1,2-etandiamin

En løsning av mellomprodukt 69 (5,2 g) i THF (150 ml) ble tilsatt dråpevis ved romtemperatur til en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid (1 g) i THF (50 ml). Etter 4 timer ble vann (10 ml) tilsatt forsiktig til den avkjølte blanding, som så ble filtrert. Filtratet ble konsentrert til tørrhet, og residuet ble fortynnet med metylenklorid og ekstrahert med saltsyre (1M). Den vandige fase ble gjort basisk med en vandig løsning av natriumhydroksyd (1M) og ekstrahert med metylenklorid. Den organiske

fase ble tørket og deretter konsentrert i vakuum. Residuet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under eluering med cykloheksan/metylenklorid/isopropylamin (5:4:1), hvorved man fikk tittelforbindelsen som en olje (2 g).

NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,1 (6H, s, 2 x NCH<sub>3</sub>); 2,4 (4H, s, 2 x NCH<sub>2</sub>); 3,2 (4H, m, 2 x N-CH<sub>2</sub>-Ph); 3,6 (6H, s, 2 x OCH<sub>3</sub>); 3,85 (2H, s, NH<sub>2</sub>); 6,1-7,5 (7H, m, aromatiske forbindelser).

#### Mellomprodukt 71

##### 3,4-dimetoksy-N-metyl-N-[4-(4-nitrofenyl)-2-butenyl]-benzenmetanamin

En blanding av mellomprodukt 20(b) (9 g), kaliumkarbonat (8 g) og 1-klor-4-(4-nitrofenyl)-2-buten (10,6 g; Morgan et al., J. Med. Chem., 8, (1986), 1398-1405) i 4-metyl-2-pentanon (300 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 18 timer. Etter avkjøling ble blandingen filtrert og inndampet i vakuum. Residuet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid/metanol (97,5:2,5), hvorved man fikk tittelforbindelsen (2 g) som en olje. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,2 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>); 3,9 (6H, s, 2 x OMe); 5,7 (2H, m, dobbeltbinding); 6,9 (3H, m, aromatiske forb. pH(OMe)<sub>2</sub>); 7,4 og 8,15 (4H, 2d, aromatiske forbindelser PhNO<sub>2</sub>).

#### Mellomprodukt 72

##### N-[-4-aminofenyl]-2-butenyl]-3,4-dimetoksy-N-metylbenzenmetanamin

Mellomprodukt 71 (1,7 g) ble oppløst ved romtemperatur under omrøring i en blanding av metanol (50 ml) og konsentrert saltsyre (2 ml). Jernpulver (1,5 g) ble så tilsatt langsomt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 1 time. Blandingen ble så inndampet, gjort basisk med natriumhydroksyd og ekstrahert med dietyleter. Den organiske fase ble tørket og inndampet i vakuum, hvorved man fikk tittelforbindelsen (0,21 g) som en olje. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,15 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>); 3,8 (6H, s, 2 x OMe); 5,55 (2H, m, dobbeltbinding); 6,3-7,2 (7H, aromatiske forbindelser).

Mellomprodukt 733,4-dimetoksy-N-metyl-N-[3-(4-nitrofenyl)-2-propenyl]benzen-  
metanamin

5 En blanding av mellomprodukt 20(b) (3,6 g), 1-klor-3-(4-nitrofenyl)-2-propen (4,8 g; Cignarella et al., J. Med. Chem., 8, (1965), 326-329) og kaliumkarbonat (3,5 g) i 4-metyl-2-pentanon (60 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer. Etter avkjøling ble blandingen filtrert, og filtratet ble inndampet i vakuum. 0 Residuet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid/metanol (95:5), hvorved man fikk tittelforbindelsen (4,9 g) som en olje. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,25 (3H, s, NCH<sub>3</sub>); 3,2 (2H, d, N-CH<sub>2</sub>-CH=CH); 3,5 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph); 3,85 (6H, s, 2 x OMe); 6,55 (2H, m, dobbeltbinding); 5 6,8 (3H, aromatiske forb. Ph(OMe)<sub>2</sub>); 7,4 og 8,1 (4H, 2d, aromatiske forbindelser PhNO<sub>2</sub>).

Mellomprodukt 744-[3-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metyl amino]-1-propenyl]benzenamin

0 Mellomprodukt 73 (4,8 g) ble oppløst i en blanding av metanol (100 ml) og konsentrert saltsyre (10 ml) ved romtemperatur under omrøring. Jernpulver (5 g) ble så tilsatt langsomt, og reaksjonsblandingene ble oppvarmet under tilbakeløp i 1/2 time. Etter avkjøling ble blandingen inndampet, fortynnet med vann (20 ml), 5 gjort basisk med natriumhydroksyd løsning, konsentrert og ekstrahert med dietyleter. Den organiske fase ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen (3,95 g) som en olje. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,2 (3H, s, NCH<sub>3</sub>); 3,15 (2H, d, N-CH<sub>2</sub>-CH=CH); 3,5 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph); 3,6 (2H, s, NH<sub>2</sub>); 3,8 (6H, 0 s, 2 x OMe); 5,7-7,6 (9H, m, aromatiske forb. og dobbeltbinding).

Mellomprodukt 751,2,3,4-tetrahydro-6-metoksy-2-[2-(4-nitrofenyl)etyl]isokinolin

5 En blanding av 1-(2-brometyl)-4-nitrobenzen (6,4 g), 1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksyisokinolin (4,6 g; Daniel J. Sall og Gary L. Grunewald, J. Med. Chem. 1987, 30, 2208-2216) og kaliumkarbonat (9,7 g) i DMF (150 ml) ble omrørt ved 50° i 15 timer. Blandingene ble inndampet til tørrhet, og residuet ble ekstrahert med diklor-

metan. Den organiske fase ble vasket med vann, tørket, filtrert og inndampet. Residuet ble så rensset ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med diklormetan/metanol (98:2), hvorved man fikk tittelforbindelsen (2 g) som en olje, som størknet ved henstand. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  3,6 (2H, m, N-CH<sub>2</sub>Ar); 3,7 (3H, s, OCH<sub>3</sub>).

#### Mellomprodukt 76

#### 4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksy-2-isokinolinyl)etyl]-benzenamin

En løsning av mellomprodukt 75 (2 g) i etanol (100 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur i nærvær av 10% palladium-på-karbon (0,2 g). Etter at hydrogenabsorpsjonen var fullført, ble katalysatoren filtrert fra, og filtratet ble konsentrert i vakuum, hvorved man fikk tittelforbindelsen (1,8 g) som en orange olje, som størknet ved henstand. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  3,4 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 3,55 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>Ar); 3,65 (3H, s, OCH<sub>3</sub>).

#### Mellomprodukt 77

#### 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-[3-(3-nitrofenyl)-1-okso-2-propenyl]isokinolin

En blanding av 3-nitrokaneltsyre (10 g) og 1-hydroksybenzotriazol (8,2 g) i DMF (100 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 10 min. 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksyisokinolin (10 g) ble så tilsatt, fulgt av dicykloheksylkarbodiimid (10,6 g) og blandingen ble omrørt ved 50° i 48 timer og så filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum, behandlet med fortynnet natriumhydroksyd og ekstrahert med diklormetan. Det tørkede organiske ekstrakt ble inndampet og rensset ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med diklormetan/metanol (97:3), hvorved man fikk tittelforbindelsen (7,8 g). NMR innbefatter et signal ved  $\delta$  3,85 (6H, s, OCH<sub>3</sub>).

#### Mellomprodukt 78

#### 2-[3-(3-aminofenyl)-1-oksopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksyisokinolin

En løsning av mellomprodukt 77 (7,8 g) i etanol (100 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur i nærvær av 10% palladium-på-karbon (1 g). Etter at hydrogenabsorpsjonen var fullført, ble katalysa-



toren filtrert fra og filtratet konsentrert i vakuum, hvorved man fikk tittelforbindelsen (6,8 g).

IR: Frekv. CO:  $1640\text{ cm}^{-1}$ , frekv.  $\text{NH}_2$ :  $3450\text{ cm}^{-1}$ .

#### Mellomprodukt 79

##### 3-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]-benzenamin

En løsning av mellomprodukt 78 (6,8 g) i THF (100 ml) ble satt dråpevis til en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid (3 g) i THF (100 ml) ved romtemperatur, og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer. Vann ble så tilsatt forsiktig til den avkjølte blanding, som ble filtrert, inndampet og ekstrahert med eter. Ekstraktet ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen (5,4 g) som en olje, som størknet ved henstand. IR: Frekv.  $\text{NH}_2$ :  $3350\text{--}3450\text{ cm}^{-1}$ .

#### Mellomprodukt 80

##### 1-[[3-(4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]-3-(4-nitrofenoksy)-2-propanol

En blanding av 1,2-epoksy-3-(4-nitrofenoksy)propan (6 g; Sigma) og mellomprodukt 20(b) (5 g) i isopropanol (100 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 18 timer og inndampet. Det oljeaktige residuum ble utkrystallisert fra eter, hvorved man fikk tittelforbindelsen (8,3 g) som et hvitt faststoff. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,3 (3H, s,  $\text{N-CH}_3$ ), 3,9 (6H, s,  $\text{OCH}_3$ ).

#### Mellomprodukt 81

##### 1-(4-aminofenoksy)-3-[[3-(4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]-2-propanol

En løsning av mellomprodukt 80 (8 g) i etanol (100 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur i nærvær av 10% palladium-på-karbon (0,8 g). Etter at hydrogenabsorpsjonen var fullført, ble katalysatoren filtrert fra og filtratet konsentrert i vakuum. Det oljeaktige produkt ble så rensert ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med diklormetan/metanol (95:5), hvorved man fikk tittelforbindelsen (5,8 g) som en olje. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,25 (3H, s,  $\text{N-CH}_3$ ), 3,8 (6H, s,  $\text{OCH}_3$ ).

Mellomprodukt 823,4,5-trimetoksy-N-metyl-N-[3-(4-nitrofenoksy)propyl]benzenmetanamin

En blanding av 1-(3-klorpropoksy)-4-nitrobenzen (4,6 g), 3,4,5-trimetoksy-N-metylbenzenmetanamin (4,1 g; Sigma) og kaliumkarbonat (2,9 g) i DMF (60 ml) ble oppvarmet ved 70° i 24 timer. Blandingen ble så filtrert og filtratet inndampet. Residuet ble tatt opp i vann og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fase ble vasket med vann, tørket, inndampet og rensset ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med diklormetan/metanol (99:1), hvorved man fikk tittelforbindelsen (5,8 g) som en gul olje. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,15 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 3,3 (2H, s, CH<sub>2</sub>-Ar), 3,7 (9H, s, OCH<sub>3</sub>).

Mellomprodukt 83N-[3-(4-aminofenoksy)propyl]-3,4,5-trimetoksy-N-metylbenzenmetanamin

En løsning av mellomprodukt 82 (5,8 g) i etanol (100 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur i nærvær av 10% palladium-på-karbon (0,5 g). Etter at hydrogenabsorpsjonen var fullført, ble katalysatoren filtrert fra, og løsningen ble konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen (5,1 g) som en olje. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,25 ((3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 3,5 (2H, s, CH<sub>2</sub>-Ar), 3,8 (9H, s, OMe).

Mellomprodukt 841,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-[(4-metoksy-3-nitrofenyl)-acetyl]-isokinolin

En blanding av 4-metoksy-3-nitrofenyleddisyre (1,2 g) og 1-hydroksybenzotriazol (0,95 g) i DMF (30 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 10 min. 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-isokinolin (1,1 g) i DMF (20 ml) ble så tilsatt, fulgt av dicykloheksylkarbodiim (1,2 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 6 timer og så filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum, behandlet med fortynnet natriumhydroksyd og ekstrahert med etylacetat. Det tørkede organiske ekstrakt ble inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen (1,6 g) som en olje, som ble utkrystallisert fra etanol som et hvitt faststoff, smp. 175°. IR: Frekv. CO: 1650 cm<sup>-1</sup>).

Mellomprodukt 852-[(3-amino-4-metoksyfenyl)acetyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksykinolin

En løsning av mellomprodukt 84 (1,6 g) i etanol (50 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur i nærvær av 10% palladium- på-karbon (0,3 g). Etter at hydrogenabsorpsjonen var fullført, ble katalysatoren filtrert fra, og løsningen ble konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen (1,4 g) som en olje. IR: Frekv. CO:  $1650\text{ cm}^{-1}$ , frekv.  $\text{NH}_2$ :  $3340\text{-}3440\text{ cm}^{-1}$ .

Mellomprodukt 865-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)etyl]-2-metoksybenzenamin

En løsning av mellomprodukt 85 (1,4 g) i THF (30 ml) ble satt dråpevis til en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid (0,9 g) i THF (50 ml) ved romtemperatur, og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer. Vann ble så tilsatt forsiktig til den avkjølte blanding, som så ble filtrert, inndampet og ekstrahert med eter. Ekstraktet ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen (1,2 g) som en olje, som størknet ved henstand. IR: Frekv.  $\text{NH}_2$ :  $3340\text{-}3440\text{ cm}^{-1}$ .

Mellomprodukt 871,2,3,4-tetrahydro-2-[3-(4-nitrofenoksy)propyl]isokinolin

En blanding av 1-(3-brompropoksy)4-nitrobenzen (10 g), 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin (5,1 g) og kaliumkarbonat (10,6 g) i DMF (100 ml) ble omrørt ved  $70^\circ$  i 24 timer. Blandingene ble så filtrert og filtratet inndampet. Residuet ble tatt opp i vann og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fase ble vasket med vann, tørket, inndampet og rensset ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med diklormetan/metanol (96:4), hvorved man fikk tittelforbindelsen (8,8 g) som en gul olje. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  3,6 (2H, s,  $\text{N-CH}_2\text{Ar}$ ), 4,1 (2H, t,  $\text{O-CH}_2$ ).

Mellomprodukt 884-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolinyl)propoksy]benzenamin

Mellomprodukt 87 (8,8 g) ble oppløst i en blanding av metanol (80 ml) og konsentrert saltsyre (50 ml) ved romtemperatur under

omrøring. Jernpulver (7,9 g) ble så tilsatt porsjonsvis, og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer. Blandingene ble så avkjølt, hullet på is, gjort basisk med natriumhydroksyd og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fase ble vasket med vann, tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen (4,5 g) som en rød olje. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  3,7 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>Ar), 3,9 (2H, t, O-CH<sub>2</sub>).

#### Mellomprodukt 89

##### 1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksy-2-[2-(4-nitrofenyl)etyl]isokinolin

En blanding av 1-(2-brometyl)-4-nitrobenzen (3,7 g), 1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksyisokinolin (2,7 g; Daniel J. Sall og Gary L. Grunewald, J. Med. Chem. 1987, 30, 2208-2216) og kaliumkarbonat (6,7 g) i isopropanol (150 ml) ble omrørt med oppvarming under tilbakeløp i 48 timer. Blandingene ble inndampet til tørrhet, og residuet ble ekstrahert med diklormetan. Den organiske fase ble vasket med vann, tørket, filtrert og inndampet. Residuet ble så rensert ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med diklormetan/metanol (99:1), hvorved man fikk tittelforbindelsen (1,6 g) som et orange faststoff, smp. 92-94°. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  3,6 (2H, m, N-CH<sub>2</sub>Ar), 3,7 (3H, s, OCH<sub>3</sub>).

#### Mellomprodukt 90

##### 4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksy-2-isokinolinyl)etyl]benzen-amin

En løsning av mellomprodukt 89 (1,6 g) i etanol (100 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur i nærvær av 10% palladium-på-karbon (0,16 g). Etter at hydrogenabsorpsjonen var fullført, ble katalysatoren filtrert fra, og filtratet ble konsentrert i vakuum, hvorved man fikk tittelforbindelsen (1,4 g) som et hvitt faststoff, smp. 82-84°. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  3,4 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 3,45 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>Ar), 3,55 (3H, s, OCH<sub>3</sub>).

#### Mellomprodukt 91

##### 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-[2-(3-nitrofenyl)etyl]isokinolin

En blanding av 1-(2-brometyl)-3-nitrobenzen (2,3 g), 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksyisokinolin-hydroklorid (2,3 g) og kalium-

karbonat (3 g) i DMF (50 ml) ble oppvarmet til 50° i 12 timer. Blandingen ble så filtrert og filtratet inndampet. Residuet ble så tatt opp i vann, ekstrahert med diklormetan, tørket, inndampet og rensset ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med diklormetan/metanol (99:1), hvorved man fikk tittelforbindelsen (1,4 g) som en gul olje. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  3,6 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>Ar), 3,75 (6H, s, OCH<sub>3</sub>).

#### Mellomprodukt 92

##### 3-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)]benzenamin

En løsning av mellomprodukt 91 (1,4 g) i etanol (50 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur i nærvær av 10% palladium-på-karbon (0,14 g). Etter at hydrogenabsorpsjonen var fullført, ble katalysatoren filtrert fra, og filtratet ble konsentrert i vakuum, hvorved man fikk tittelforbindelsen (1,15 g) som en gul olje, som størknet. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  3,6 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>Ar), 3,75 (6H, s, OCH<sub>3</sub>), 4,5 (2H, s, NH<sub>2</sub>).

#### Mellomprodukt 93

##### N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-4-metoksy-N-metyl-3-nitrobenzenetanamid

En blanding av 4-metoksy-3-nitrobenzeneddiksyre (1,2 g; CA87, 84684h) og 1-hydroksybenzotriazol (0,95 g) i DMF (30 ml) ble omrørt i 10 min. Mellomprodukt 20(b) (1,1 g) i DMF (20 ml) ble så tilsatt, fulgt av dicykloheksylkarbodiimid (1,2 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 6 timer og deretter filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum, behandlet med fortynt natriumhydroksyd og ekstrahert med etylacetat. Det tørkede organiske ekstrakt ble inndampet, hvorved man fikk en olje, som ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med diklormetan/metanol (95:5), hvorved man fikk tittelforbindelsen (1,5 g) som en olje. IR: Frekv. CO: 1640 cm<sup>-1</sup>.

#### Mellomprodukt 94

##### 3-amino-N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-4-metoksy-N-metylbenzenacetamid

En løsning av mellomprodukt 93 (1,45 g) i etanol (40 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur i nærvær av 10% palladium-på-karbon

(0,25 g). Etter at hydrogenabsorpsjonen var fullført, ble katalysatoren filtrert fra, og løsningen ble konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen (1,2 g) som en olje. IR: Frekv. CO: 1630  $\text{cm}^{-1}$ , frekv.  $\text{NH}_2$ : 3350-3450  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Mellomprodukt 95

##### 3-amino-N-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]-4-metoksy-N-metyl-benzenetanamin

En løsning av mellomprodukt 94 (1,2 g) i THF (30 ml) ble satt dråpevis til en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid (0,9 g) i THF (50 ml) ved romtemperatur, og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer. Vann ble tilsatt forsiktig til den avkjølte blanding, som så ble filtrert, vasket med THF, inndampet og ekstrahert med eter. Ekstraktet ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen (1 g) som en olje. IR: Frekv.  $\text{NH}_2$ : 3350-3450  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Mellomprodukt 96

##### 1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimetoksy-2-[2-(4-nitrofenyl)etyl]-isokinolin

En blanding av 1-(2-brometyl)-4-nitrobenzen (0,3 g), 1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimetoksyisokinolin [0,25 g; R.D. Haworth, J. Chem. Soc., 2281 (1987); Robin D. Clark, J. Med. Chem., 596-600, 33 (1990)] og kaliumkarbonat (0,5 g) i DMF (25 ml) ble oppvarmet til 60° i 3 timer. Blandingens ble så filtrert og filtratet inndampet. Residuet ble tatt opp i vann, ekstrahert med diklormetan, tørket, inndampet og rensert ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med diklormetan/metanol (99:1), hvorved man fikk tittelforbindelsen (0,3 g) som et orange faststoff, smp. 97°. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  3,6 (2H, s,  $\text{N-CH}_2\text{Ar}$ ), 3,75 (6H, s,  $\text{OCH}_3$ ).

#### Mellomprodukt 97

##### 4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimetoksy-2-isokinolinyl)etyl]-benzenamin

En løsning av mellomprodukt 96 (0,3 g) i etanol (20 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur i nærvær av 10% palladium-på-karbon (30 mg). Etter at hydrogenabsorpsjonen var fullført, ble katalysatoren filtrert fra, og filtratet ble konsentrert i vakuum, hvor-

ved man fikk tittelforbindelsen (0,22 g) som en gul olje. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  3,55 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>Ar), 3,65-3,85 (8H, OCH<sub>3</sub> og NH<sub>2</sub>).

5 Mellomprodukt 98

1,2,3,4-tetrahydro-6,7,8-trimetoksy-2-[2-(4-nitrofenyl)etyl]-isokinolin

En blanding av 1-(2-brometyl)-4-nitrobenzen (0,34 g), 1,2,3,4-tetrahydro-6,7,8-trimetoksyisokinolin [0,33 g; J. Chem. Soc. D, (20), 1296-1297 (1970)] og kaliumkarbonat (0,5 g) i DMF (20 ml) ble oppvarmet til 50° i 12 timer. Blandingen ble så filtrert og filtratet inndampet. Residuet ble tatt opp i vann, ekstrahert med diklormetan, tørket, inndampet og rensset ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med diklormetan/metanol (99:1), hvorved man fikk tittelforbindelsen (0,34 g) som et rødt faststoff, smp. 110°. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  3,55 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>Ar) 3,70 (6H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>).

0 Mellomprodukt 99

4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7,8-trimetoksy-2-isokiniliny])-etyl]-benzenamin

En løsning av mellomprodukt 98 (0,34 g) i etanol (10 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur i nærvær av 10% palladium-på-karbon (50 mg). Etter at hydrogenabsorpsjonen var fullført, ble katalysatoren filtrert fra, og filtratet ble konsentrert i vakuum, hvorved man fikk tittelforbindelsen (0,3 g) som et hvitt faststoff, smp. 92°. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  3,55 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>Ar), 3,7-3,75 (11H, OCH<sub>3</sub> og NH<sub>2</sub>).

0 Mellomprodukt 100

1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-[2-(4-nitrofenyl)etyl]-isokinolin

En blanding av 1-(2-brometyl)-4-nitrobenzen (9,64 g), 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksyisokinolin-hydroklorid (10,59 g) og kaliumkarbonat (17,38 g) i isopropanol (150 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 48 timer. Blandingen ble så filtrert og filtratet inndampet til tørrhet. Det resulterende residuum ble tatt opp i vann og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fase

ble vasket med vann, tørket og inndampet, hvorved man fikk en olje, som ble utkrystallisert i en blanding av 2-propanol og dietyleter, hvorved man fikk tittelforbindelsen (10,27 g). Smp. 118-119°.

Analysefunn: C, 66,48; H, 6,48; N, 8,14;  
 $C_{19}H_{22}N_2O_4$  krever: C, 66,65; H, 6,48; N, 8,18%.

#### Mellomprodukt 101

4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)etyl]-benzenamin

#### Metode a:

En løsning av mellomprodukt 100 (20 g) i etanol (300 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur og atmosfæretrykk i nærvær av 10% palladium-på-karbon (2 g). Etter at hydrogenabsorpsjonen var fullført, ble katalysatoren filtrert fra, og løsningen ble konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen (17,2 g) som en olje, som størknet ved skraping i heksan.

#### Metode b:

Jernpulver (12,44 g) ble tilsatt porsjonsvis ved romtemperatur til en omrørt løsning av mellomprodukt 100 (14 g) i en blanding av metanol (150 ml) og konsentrert saltsyre (150 ml). Etter oppvarming under tilbakeløp i 45 min., ble blandingen avkjølt, hullet på is, gjort basisk med en løsning av natriumhydroksyd og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fase ble vasket med vann, tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen. Smp. 128° (etanol).

Analysefunn: C, 72,77; H, 7,80; N, 9,17;  
 $C_{19}H_{24}N_2O_2$  krever: C, 73,05; H, 7,74; N, 8,97%.

#### Eksempel 1

9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-N-[4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)etyl]fenyl]-4-akridinkarboksamid

En blanding av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridin-karboksylysyre (1,3 g) og 1-hydroksybenzotriazol (0,43 g) i DMF (30 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 10 min. Mellomprodukt 2(c) (1 g) i DMF (20 ml) ble så tilsatt, fulgt av dicykloheksylkarbodi-



imid (0,66 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer og deretter filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum, behandlet med fortynnet natriumhydroksydøsning og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fase ble så vasket med vann, tørket og inndampet, hvorved man fikk et residuum, som ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med diklormetan/metanol (97:3), hvorved man fikk et faststoff, som ble omkrystallisert fra isopropanol og filtrert fra, idet man fikk tittelforbindelsen (0,4 g), smp. 215-225°.

Analysefunn: C, 72,3; H, 5,9; N, 7,4;  
 $C_{34}H_{33}N_3O_5$  krever: C, 72,5; H, 5,9; N, 7,4%.

#### Eksempel 2

##### 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-N-[4-[[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]tio]fenyl]-4-akridinkarboksamid

En blanding av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridin-karboksylysyre (0,7 g) og 1-hydroksybenzotriazol (0,35 g) i DMF (20 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 10 min. Mellomprodukt 2(b) (0,9 g) i DMF (20 ml) ble så tilsatt, fulgt av dicykloheksylkarbodiimid (0,5 g) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer og deretter filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum, behandlet med fortynnet natriumhydroksydøsning og ekstrahert med diklormetan. De blandede, tørkede organiske ekstrakter ble inndampet, hvorved det ble tilbake en olje, som ble rensset ved kolonnekromatografi under eluering med diklormetan/metanol (97:3). Det resulterende faststoff ble omkrystallisert fra acetonitril og filtrert fra, hvorved man fikk tittelforbindelsen (0,26 g), smp. 199°.

Analysefunn: C, 67,7; H, 5,9; N, 6,6; S, 5,2;  
 $C_{35}H_{35}N_3O_5S(0,5H_2O)$  krever: C, 67,9; H, 5,9; N, 6,8; S, 5,2%.

#### Eksempel 3

##### 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-N-[4-[[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propoksy]fenyl]-4-akridinkarboksamid

En blanding av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridin-karboksylysyre (1,5 g) og 1-hydroksybenzotriazol (0,5 g) i DMF (30 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 10 min. Mellomprodukt 2(a) (1,27 g) i DMF (20 ml) ble så tilsatt, fulgt av dicykloheksylkarbodiimid (0,76 g) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i

16 timer og deretter filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum, behandlet med fortynnet natriumhydroksydøsning og ekstrahert med diklormetan. De blandede, tørkede organiske ekstrakter ble inn-dampet, hvorved man fikk et residuum, som ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med diklormetan/metanol (97:3). Faststoffet ble omkrystallisert fra isopropanol og filtrert fra, hvorved man fikk tittelforbindelsen (0,89 g), smp. 190°.

Analysefunn: C, 68,6; H, 5,9; N, 6,8;

$C_{35}H_{35}N_3O_6$  krever: C, 68,6; H, 6,1; N, 6,9%.

#### Eksempel 4

##### 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-N-[4-[[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]tio]fenyl]-4-akridinkarboksamid

En blanding av 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridin-karboksylysyre (1 g) og 1-hydroksybenzotriazol (0,5 g) i DMF (30 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 10 min. Mellomprodukt 2(b) (1,4 g) i DMF (20 ml) ble så tilsatt, fulgt av dicykloheksyl-karbodiimid (0,8 g) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer og deretter filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum, behandlet med fortynnet natriumhydroksydøsning og ekstrahert med diklormetan. De blandede, tørkede organiske ekstrakter ble inn-dampet, hvorved man fikk et residuum, som ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med diklormetan/metanol (97:3). Faststoffet ble omkrystallisert fra isopropanol og filtrert fra, hvorved man fikk tittelforbindelsen (0,28 g), smp. 162°.

Analysefunn: C, 66,1; H, 5,4; F, 3,0; N, 6,8; S, 5,3;

$C_{34}H_{32}FN_3O_4S$  krever: C, 66,3; H, 5,6; F, 3,1; N, 6,8; S, 5,2%.

Følgende forbindelser ble fremstilt på lignende måte som for eksemplene 1-4.

#### Eksempel 5

##### 9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-N-[4-[[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]tio]fenyl]-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (1 g) med mellomprodukt 2(b) (1,4 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol tittelforbindelsen (0,45 g), smp. 155°.

Analysefunn: C, 68,8; H, 5,9; N, 6,8; S, 5,0

$C_{35}H_{35}N_3O_4S(H_2O)$  krever: C, 68,7; H, 6,1; N, 6,8; S, 5,2%

Eksempel 69,10-dihydro-9-okso-N-[4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propoksy]fenyl]-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,8 g) med mellomprodukt 2(a) (1,1 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,27 g), smp. 220°.

Analysefunn: C, 71,4; H, 5,9; N, 7,3

$C_{34}H_{33}N_3O_5$  (0,5H<sub>2</sub>O) krever: C, 71,3; H, 6,0; N, 7,3%

Eksempel 79,10-dihydro-9-okso-N-[4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)etoksy]fenyl]-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,37 g) med mellomprodukt 5(a) (0,51g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,27 g), smp. 154°.

Analysefunn: C, 70,4; H, 5,7; N, 7,5

$C_{33}H_{31}N_3O_5$  (0,5H<sub>2</sub>O) krever: C, 70,9; H, 5,8; N, 7,5%

Eksempel 89,10-dihydro-9-okso-N-[4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]tio]fenyl]-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,8 g) med mellomprodukt 2(b) (1g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,04 g), smp. 182°.

Analysefunn: C, 67,3; H, 5,6; N, 6,9; S, 5,25

$C_{34}H_{33}N_3O_4S$  (1,5H<sub>2</sub>O) krever: C, 67,3; H, 5,9; N, 6,9; S, 5,3%

Eksempel 99,10-dihydro-5-metyl-9-okso-N-[4-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)butyl]fenyl]-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-4-akridinkarbokssylsyre (1 g) med mellomprodukt 2(d) (1,34 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol/acetone, tittelforbindelsen (0,86 g), smp. 140°.

Analysefunn: C, 73,1; H, 6,3; N, 6,8;

$C_{36}H_{37}N_3O_4$  (H<sub>2</sub>O) krever: C, 72,8; H, 6,5; N, 7,1%

Eksempel 109,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-N-[4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]fenyl]-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,65 g) med mellomprodukt 5(b) (0,53 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,3 g), smp. 135°.

Analysefunn: C, 70,9; H, 6,0; N, 6,7

$C_{35}H_{35}N_3O_5(H_2O)$  krever: C, 70,6; H, 6,3; N, 7,05%

Eksempel 119,10-dihydro-5-metyl-9-okso-N-[4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]fenyl]-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,61 g) med mellomprodukt 5(b) (0,53 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,45 g), smp. 120°.

Analysefunn: C, 73,2; H, 6,15; N, 7,3

$C_{35}H_{35}N_3O_4(0,5H_2O)$  krever: C, 73,7; H, 6,35; N, 7,4%

Eksempel 125-fluor-9,10-dihydro-9-okso-N-[4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)etyl]fenyl]-4-akridinkarboksamid

Kopling av 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (1 g) med mellomprodukt 2(c) (0,81 g) ga, etter utkrystallisering fra acetonitril/isopropanol (1:1) tittelforbindelsen (0,2 g), smp. 212°.

Analysefunn: C, 69,4; H, 5,2; N, 7,8;

$C_{33}H_{30}F_1N_3O_4(H_2O)$  krever: C, 69,6; H, 5,6; N, 7,4%

Eksempel 135-fluor-9,10-dihydro-9-okso-N-[4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]fenyl]-4-akridinkarboksamid

Kopling av 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (1 g) med mellomprodukt 5(b) (0,85 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,4 g), smp. 166°.

Analysefunn: C, 70,3; H, 5,4; N, 7,2;

$C_{33}H_{32}F_1N_3O_4(H_2O)$  krever: C, 69,9; H, 5,8; N, 7,2%

Eksempel 149,10-dihydro-5-metyl-9-okso-N-[4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)etyl]fenyl]-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,63 g) med mellomprodukt 2(c) (0,62 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,2 g), smp. 175°.

Analysefunn: C, 71,8; H, 6,2; N, 7,2;  
 $C_{34}H_{33}N_3O_4(H_2O)$  krever: C, 72,2; H, 6,2; N, 7,4%.

Eksempel 159,10-dihydro-N-[2-metoksy-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]fenyl]-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksamid

En blanding av 9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (1 g) og 1-hydroksybenzotriazol (0,53 g) i DMF (30 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 10 min. Mellomprodukt 16(a) (1,28 g) i DMF (20 ml) ble så tilsatt, fulgt av dicykloheksylkarbodiimid (0,74 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer og deretter filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum, behandlet med fortynnet natriumhydroksydøsning og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fase ble så vasket med vann, tørket og konsentrert, hvorved man fikk et residuum, som ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med diklormetan/metanol (95:5), hvorved man fikk et faststoff, som ble omkrystallisert fra eter, idet man fikk tittelforbindelsen (0,54 g), smp. 174°.

Analysefunn: C, 72,9; H, 6,3; N, 7,4;  
 $C_{36}H_{37}N_3O_5$  krever: C, 73,1; H, 6,3; N, 7,1%.

Eksempel 169,10-dihydro-5-metoksy-N-[2-metoksy-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]fenyl]-9-okso-4-akridinkarboksamid

En løsning av mellomprodukt 16(a) (1,28 g) og dicykloheksylkarbodiimid (0,74 g) i DMF (20 ml) ble tilsatt til en omrørt løsning av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (1 g) og 1-hydroksybenzotriazol (0,5 g) i DMF (20 ml). Den resulterende blanding ble omrørt over natten ved romtemperatur, filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble tatt opp i diklormetan og deretter vasket suksessivt med fortynnet natriumhydroksydøsning og vann. Den organiske fase ble så tørket og inndampet, hvorved

man fikk et residuum, som ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med diklormetan/metanol (9:1), hvorved man fikk et faststoff, som ble utkrystallisert fra eter, idet man fikk tittelforbindelsen (0,43 g), smp. 188°.

Analysefunn: C, 70,9; H, 6,4; N, 7,0;  
 $C_{36}H_{37}N_3O_6$  krever: C, 71,15; H, 6,1; N, 6,9%.

Følgende forbindelser ble fremstilt på en lignende måte som for eksemplene 15 og 16.

#### Eksempel 17

5-fluor-9,10-dihydro-N-[2-metoksy-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propoksy]fenyl]-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,31 g) med mellomprodukt 8(a) (0,4 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,2 g), smp. 152°.

Analysefunn: C, 65,7; H, 5,6; F, 3,0; N, 6,9;  
 $C_{35}H_{34}FN_3O_6(1,5H_2O)$  krever: C, 65,8; H, 5,8; F, 2,9; N, 6,6%.

#### Eksempel 18

9,10-dihydro-5-metoksy-N-[2-metyl-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propoksy]fenyl]-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (1,5 g) med mellomprodukt 8(b) (1,3 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol/etanol, tittelforbindelsen (0,53 g), smp. 160°.

Analysefunn: C, 69,6; H, 5,8; N, 6,5;  
 $C_{36}H_{37}N_3O_6(0,5H_2O)$  krever: C, 70,1; H, 6,2; N, 6,8%.

#### Eksempel 19

9,10-dihydro-5-metyl-N-[2-metyl-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propoksy]fenyl]-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (1 g) med mellomprodukt 8(b) (1,4 g) ga, etter utkrystallisering fra aceton, tittelforbindelsen (0,73 g), smp. 160°.

Analysefunn: C, 71,0; H, 6,1; N, 6,5;  
 $C_{36}H_{37}N_3O_5(H_2O)$  krever: C, 70,9; H, 6,4; N, 6,9%.

Eksempel 20

9,10-dihydro-5-metoksy-N-[2-metyl-4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)etyl]fenyl]-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksyl-syre (1,7 g) med mellomprodukt 16(c) (1,7 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,21 g), smp. 200-201°.

Analysefunn: C, 71,9; H, 5,9; N, 6,9;

$C_{35}H_{35}N_3O_5(0,5H_2O)$  krever: C, 71,65; H, 6,2; N, 7,2%.

Eksempel 21

5-fluor-9,10-dihydro-N-[2-metyl-4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)etyl]fenyl]-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (1 g) med mellomprodukt 16(c) (1,25 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,32 g), smp. 210°.

Analysefunn: C, 71,2; H, 5,9; F, 3,4; N, 7,4;

$C_{34}H_{32}FN_3O_4(0,5H_2O)$  krever: C, 71,1; H, 5,8; F, 3,3; N, 7,3%.

Eksempel 22

9,10-dihydro-N-[2-metoksy-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propoksy]fenyl]-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,7 g) med mellomprodukt 8(a) (1 g) ga, etter utkrystallisering fra acetonitril, tittelforbindelsen (0,83 g), smp. 183-184°.

Analysefunn: C, 70,2; H, 6,1; N, 6,8;

$C_{36}H_{37}N_3O_6(0,5H_2O)$  krever: C, 70,1; H, 6,2; N, 6,8%.

Eksempel 23

N-[2-etoksy-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,65 g) med mellomprodukt 16(b) (0,6 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol/acetonitril (9:1), tittelforbindelsen (0,22 g), smp. 198°.

Analysefunn: C, 71,1; H, 6,4; N, 6,9;

$C_{37}H_{39}N_3O_6$  krever: C, 71,5; H, 6,3; N, 6,8%.

Eksempel 24N-[2-metoksy-4-[3-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]-propoksy]fenyl]-5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

En blanding av 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridin-karboksytsyre (1 g), og 1-hydroksybenzotriazol (0,5 g) i DMF (30 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 10 min. Mellomprodukt 22(b) (1,2 g) i DMF (15 ml) ble så tilsatt, fulgt av dicykloheksyl-karbodiimid (0,8 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer og deretter filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum, behandlet med fortynnet natriumhydroksydløsning og ekstrahert med diklormetan. De blandede, tørkede organiske ekstrakter ble inndampet, og residuet ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med diklormetan/metanol (97:3). Faststoffet ble omkrystallisert fra isopropanol, hvorved man fikk tittel-forbindelsen (0,68 g), smp. 108°.

Analysefunn: C, 66,4; H, 5,5; F, 3,0; N, 7,0;

$C_{34}H_{34}FN_3O_6(H_2O)$  krever: C, 66,11; H, 5,8; F, 3,1; N, 6,8%.

Eksempel 25N-[2-metyl-4-[3-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]-propoksy]fenyl]-5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

En blanding av 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridin-karboksytsyre (1 g), og 1-hydroksybenzotriazol (0,47 g) i DMF (30 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 10 min. Mellomprodukt 22(a) (1,2 g) i DMF (15 ml) ble så tilsatt, fulgt av dicykloheksyl-karbodiimid (0,7 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer og deretter filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum, behandlet med fortynnet natriumhydroksydløsning og ekstrahert med diklormetan. De blandede, tørkede organiske ekstrakter ble inndampet, og residuet ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med diklormetan/metanol (98:2). Faststoffet ble så omkrystallisert fra isopropanol, hvorved man fikk tittel-forbindelsen (0,86 g), smp. 130°.

Analysefunn: C, 69,93; H, 5,89; F, 3,2; N, 7,3;

$C_{34}H_{34}FN_3O_5$  krever: C, 69,97; H, 5,87; F, 3,2; N, 7,2%.



Eksempel 26N-[2-metoksy-4-[3-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]propoksy]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid

En blanding av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridin-  
5 karboksylsyre (1 g) og 1-hydroksybenzotriazol (0,62 g) i DMF (30 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 10 min. Mellomprodukt 22(b) (1 g) i DMF (20 ml) ble så tilsatt, fulgt av dicykloheksyl-  
1 karbodiimid (0,62 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer og deretter filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum,  
behandlet med fortynnet natriumhydroksydøsning og ekstrahert med metylenklorid. De blandede, tørkede organiske ekstrakter ble inndampet, og residuet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel, under eluering med diklormetan/metanol (97:3). Etter utkrystallisering fra isopropanol, fikk man tittelforbi-  
5 ndelsen som et faststoff (0,4 g), smp. 146°.

Analysefunn: C, 68,4; H, 5,9; N, 6,7;

C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> krever: C, 68,7; H, 6,1; N, 6,9%.

På samme måte ble følgende forbindelser fremstilt:

Eksempel 27N-[2-metyl-4-[3-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]propoksy]fenyl]-9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksylsyre  
5 (1 g) med mellomprodukt 22(a) (1,23 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen som et faststoff, (1,2 g), smp. 146°.

Analysefunn: C, 72,5; H, 6,5; N, 7,1;

C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> krever: C, 72,5; H, 6,4; N, 7,2%.

Eksempel 28N-[2-metyl-4-[3-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]propoksy]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylsyre  
5 (0,9 g) med mellomprodukt 22(a) (1,2 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen som et faststoff (1,3 g), smp. 145-150°. NMR innbefatter  $\delta$  2,2 og 2,3 (2s, 2 x 3H, N-CH<sub>3</sub> og CH<sub>3</sub>-Ar), 3,4 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ar), 3,7 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 6,6-8,5 (m, 13H, aromatiske forb.).

Eksempel 29

N-[2-metyl-4-[2-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamin]etoksy]-fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (1,2 g) med mellomprodukt 22(d) (1,12 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen som et faststoff (0,6 g). Smp. 178-179.

Analysefunn: C, 70,1; H, 6,1; N, 7,1;

$C_{34}H_{35}N_3O_6$  krever: C, 70,2; H, 6,1; N, 7,2%.

Eksempel 30

N-[2-etyl-4-[3-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamin]propoksy]fenyl]-5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (1 g) med mellomprodukt 22(c) (1,2 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen som et faststoff (0,95 g). Smp. 146°.

Analysefunn: C, 70,3; H, 6,1; F, 3,2; N, 7,0;

$C_{35}H_{36}FN_3O_5$  krever: C, 70,3; H, 6,1; F, 3,1; N, 7,0%.

Eksempel 31

N-[2-metoksy-4-[3-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamin]propoksy]fenyl]-9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,8 g) med mellomprodukt 22(b) (1,14 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen som et faststoff (0,4 g). Smp. 156-157°.

Analysefunn: C, 70,6; H, 6,3; N, 7,15;

$C_{35}H_{37}N_3O_6$  krever: C, 70,6; H, 6,3; N, 7,05%.

Eksempel 32

N-[2-metyl-4-[2-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamin]etyl]fenyl]-5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,82 g) med mellomprodukt 27(a) (1,07 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen som et gult faststoff (0,21 g). Smp. 125°.

Analysefunn: C, 68,3; H, 5,8; F, 3,3; N, 7,2;

$C_{33}H_{32}FN_3O_4$  (1,5 H<sub>2</sub>O) krever: C, 68,3; H, 6,1; F, 3,3; N, 7,2%

Eksempel 33N-[2-metyl-4-[2-[[ (3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]etyl]-fenyl]-9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,8 g) med mellomprodukt 27(a) (1 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen som et gult faststoff (0,45 g).

Smp. 160-161°.

Analysefunn: C, 73,4; H, 6,3; N, 7,5;

$C_{34}H_{35}N_3O_4$  (0,5 H<sub>2</sub>O) krever: C, 73,1; H, 6,5; N, 7,5%.

Eksempel 34N-[2-metoksy-4-[2-[[ (3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]-etyl]-fenyl]-5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (1 g) med mellomprodukt 27(b) (1,3 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen som et faststoff (0,55 g). Smp. 161-162°.

Analysefunn: C, 69,3; H, 5,8; N, 7,5;

$C_{33}H_{32}FN_3O_5$  krever: C, 69,6; H, 5,6; N, 7,4%.

Eksempel 35N-[2-metyl-4-[3-[[ (3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]propyl]]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,69 g) med mellomprodukt 27(c) (0,65 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen som et faststoff (0,185 g). Smp. 154°.

Analysefunn: C, 72,65; H, 6,4; N, 7,0;

$C_{35}H_{37}N_3O_5$  krever: C, 72,5; H, 6,4; N, 7,25%.

Eksempel 36N-[2-metyl-4-[3-[[ (3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]propyl]]fenyl]-5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,5 g) med mellomprodukt 27(c) (0,59 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen som et faststoff (0,26 g). Smp. 132°.

Analysefunn: C, 71,9; H, 6,0; F, 3,3; N, 7,3;

$C_{34}H_{34}FN_3O_4$  krever: C, 71,9; H, 6,0; F, 3,3; N, 7,45%.

Eksempel 37N-[2-metoksy-4-[3-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]propyl]-  
fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,43 g) med mellomprodukt 30 (0,5 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen som et faststoff (0,16 g). Smp. 105°.

Analysefunn: C, 70,6; H, 6,3; N, 6,9;

C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> krever: C, 70,6; H, 6,3; N, 7,0%.

Eksempel 38N-[2-metoksy-4-[3-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]propyl]-  
fenyl]-5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,4 g) med mellomprodukt 30 (0,5 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol/cykloheksan, tittelforbindelsen som et faststoff (0,26 g). Smp. 170-190°.

Analysefunn: C, 67,7; H, 5,7; N, 6,6;

C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>·H<sub>2</sub>O krever: C, 67,9; H, 6,0; N, 7,0%

Eksempel 39N-[4-[4-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]butyl]fenyl]-5-  
fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

En blanding av 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,42 g) og 1-hydroksybenzotriazol (0,27 g) i DMF (30 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 10 min. Mellomprodukt 33(a) (0,55 g) i DMF (30 ml) ble så tilsatt, fulgt av dicykloheksylkarbodiimid (0,34 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer og så filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum, behandlet med fortynnet natriumhydroksydøsning og ekstrahert med diklormetan. De blandede, tørkede, organiske ekstrakter ble inndampet, hvorved det ble tilbake en olje, som ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med diklormetan/metanol (95:5), idet man fikk en olje, som ble utkrystallisert fra etanol og filtrert fra, hvorved man fikk tittelforbindelsen (0,32 g), smp. 131°.

Analysefunn: C, 71,4; H, 5,9; N, 7,3;

C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> krever: C, 71,9; H, 6,0; N, 7,4%.

Eksempel 40N-[4-[2-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]etyl]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid

En blanding av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridin-karboksylysyre (0,8 g) og 1-hydroksybenzotriazol (0,41 g) i DMF (50 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 10 min. Mellomprodukt 33(b) (0,9 g) i DMF (30 ml) ble så tilsatt, fulgt av dicykloheksylkarbodiimid (0,62 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer og så filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum, behandlet med fortynnet natriumhydroksydøsning og ekstrahert med diklormetan. De blandede, tørkede, organiske ekstrakter ble inndampet, hvorved det ble tilbake en olje, som ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med diklormetan/metanol (95:5), idet man fikk et faststoff. Dette ble utkrystallisert fra isopropanol og filtrert fra, hvorved man fikk tittelforbindelsen (0,31 g), smp. 172°.

Analysefunn: C, 71,3; H, 6,0; N, 7,35;

$C_{33}H_{33}N_3O_5$  krever: C, 71,8; H, 6,0; N, 7,6%.

Eksempel 41N-[4-[4-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]butyl]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

En blanding av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (4 g) og 1-hydroksybenzotriazol (2,83 g) i DMF (50 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 10 min. Mellomprodukt 33(a) (5,5 g) i DMF (100 ml) ble så tilsatt, fulgt av dicykloheksylkarbodiimid (3,45 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer og så filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum, behandlet med fortynnet natriumhydroksydøsning og ekstrahert med diklormetan. De blandede, tørkede, organiske ekstrakter ble inndampet, hvorved det ble tilbake en olje, som ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med diklormetan/metanol (95:5), idet man fikk et faststoff. Dette ble utkrystallisert fra metanol og deretter filtrert fra, hvorved man fikk tittelforbindelsen (3,2 g), smp. 140°.

Analysefunn: C, 74,3; H, 6,5; N, 7,7;

$C_{34}H_{35}N_3O_4$  krever: C, 74,3; H, 6,4; N, 7,6%.

Eksempel 42N-[4-[2-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamin]etyl]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

En blanding av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,8 g) og 1-hydroksybenzotriazol (0,56 g) i DMF (50 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 10 min. Mellomprodukt 33(b) (1 g) i DMF (10 ml) ble så tilsatt, fulgt av dicykloheksylkarbodiimid (0,7 g). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer og deretter filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum, behandlet med fortennet natriumhydroksydøsning og ekstrahert med diklormetan. De blandede, tørkede organiske ekstrakter ble inndampet, hvorved det ble tilbake en olje, som ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med diklormetan/metanol (9:1), idet man fikk et faststoff. Dette faststoff ble utkrystallisert fra acetonitril og filtrert fra, hvorved man fikk tittelforbindelsen (0,35 g), smp. 172°.

Analysefunn: C, 73,6; H, 6,0; N, 8,0;

$C_{32}H_{31}N_3O_4$  krever: C, 73,7; H, 6,0; N, 8,1%.

Følgende forbindelser ble fremstilt på lignende måte som for eksemplene 39-42:

Eksempel 43N-[4-[[3-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamin]propyl]tio]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,8 g) med mellomprodukt 38(d) (1,16 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,28 g), smp. 140°.

Analysefunn: C, 69,7; H, 5,7; N, 7,5;

$C_{33}H_{33}N_3O_4S$  krever: C, 69,8; H, 5,9; N, 7,4%.

Eksempel 44N-[4-[2-[(fenylmetyl)metylamin]etoksy]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (1 g) med mellomprodukt 36(c) (1 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,8 g), smp. 173°.

Analysefunn: C, 75,5; H, 5,6; N, 8,8;

$C_{30}H_{27}N_3O_3$  krever: C, 75,45; H, 5,7; N, 8,8%.

Eksempel 45N-[4-[3-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]metylamino]propoksy]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (1 g) med mellomprodukt 38(a) (1,44 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,82 g), smp. 140°.

Analysefunn: C, 71,7; H, 6,3; N, 7,4;

C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> krever: C, 72,2; H, 6,2; N, 7,4%.

Eksempel 46N-[4-[3-[[3,4-dimetoksyfenyl]metyl]metylamino]propoksy]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (2 g) med mellomprodukt 38(c) (2,4 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (1,2 g), smp. 180°.

Analysefunn: C, 70,1; H, 6,1; N, 7,2;

C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> krever: C, 70,2; H, 6,1; N, 7,2%.

Eksempel 47N-[4-[2-[[2-(4-metoksyfenyl)etyl]metylamino]etoksy]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,8 g) med mellomprodukt 36(e) (0,9 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,7 g), smp. 165°.

Analysefunn: C, 73,6; H, 6,0; N, 8,0;

C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> krever: C, 73,7; H, 6,0; N, 8,1%.

Eksempel 48N-[4-[3-[[2-(4-metoksyfenyl)etyl]metylamino]propoksy]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,8 g) med mellomprodukt 38(b) (0,94 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,9 g), smp. 160°.

Analysefunn: C, 73,9; H, 6,2; N, 7,8;

C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> krever: C, 74,0; H, 6,2; N, 7,8%.

Eksempel 49N-[4-[2-[[4-metoksyfenyl)metyl]metylamino]etoksy]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,6 g) med mellomprodukt 36(f) (0,72 g) ga, etter utkrystallisering fra metanol, tittelforbindelsen (0,18 g), smp. 146°.

Analysefunn: C, 73,5; H, 5,8; N, 8,1;

$C_{31}H_{29}N_3O_4$  krever: C, 73,35; H, 5,8; N, 8,3%.

Eksempel 50N-[4-[2-[[4-metylfenyl)metyl]metylamino]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,7 g) med mellomprodukt 36(g) (0,78 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,23 g), smp. 168°.

Analysefunn: C, 75,3; H, 6,0; N, 8,1;

$C_{31}H_{29}N_3O_3$  krever: C, 75,7; H, 5,95; N, 8,55%.

Eksempel 51N-[4-[2-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]etoksy]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (1 g) med mellomprodukt 36(b) (1,25 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (1,39 g), smp. 140°.

Analysefunn: C, 71,7; H, 6,2; N, 7,7;

$C_{32}H_{31}N_3O_5$  krever: C, 71,5; H, 5,8; N, 7,8%.

Eksempel 52N-[4-[2-[[4-(metyltio)fenyl)metyl]metylamino]etoksy]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,8 g) med mellomprodukt 36(h) (1 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,75 g), smp. 150°.

Analysefunn: C, 71,1; H, 5,6; N, 7,9; S, 5,8;

$C_{31}H_{29}N_3O_3S$  krever: C, 71,1; H, 5,6; N, 8,0; S, 6,1%.



Eksempel 53N-[4-[2-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylaminoletoksy]fenyl]-9,10-dihydro-2-(metyltio)-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av mellomprodukt 39 (0,7 g) med mellomprodukt 36(b) (0,81 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,45 g), smp. 170°.

Analysefunn: C, 68,1; H, 5,65; N, 7,0; S, 5,4;

C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S krever: C, 67,9; H, 5,7; N, 7,2; S, 5,5%.

Eksempel 54N-[4-[2-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylaminoletoksy]fenyl]-9,10-dihydro-7-(metyltio)-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-7-(metyltio)-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,7 g) med mellomprodukt 36(b) (0,81 g) ga, etter utkrystallisering fra acetonitril, tittelforbindelsen (0,14 g), smp. 160°.

Analysefunn: C, 67,8; H, 5,8; N, 7,1; S, 5,4;

C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S krever: C, 67,9; H, 5,7; N, 7,2; S, 5,5%.

Eksempel 55N-[4-[2-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]metylaminoletoksy]fenyl]-9,10-dihydro-2-(metyltio)-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av mellomprodukt 39 (0,8 g) med mellomprodukt 36(a) (0,93 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,46 g), smp. 150°.

Analysefunn: C, 68,0; H, 5,8; N, 7,0; S, 5,1;

C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S krever: C, 68,3; H, 5,9; N, 7,0; S, 5,4%.

Eksempel 56N-[4-[2-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]metylaminoletoksy]fenyl]-9,10-dihydro-10-metyl-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-10-metyl-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,72 g) med mellomprodukt 36(a) (0,9 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,8 g), smp. 139°.

Analysefunn: C, 72,25; H, 6,2; N, 7,4;

C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> krever: C, 72,2; H, 6,2; N, 7,4%.

Eksempel 57

N-[4-[2-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]etoksy]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,8 g) med mellomprodukt 36(b) (0,94 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,25 g), smp.

184°. Analysefunn: C, 69,95; H, 6,0; N, 7,4;

C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> krever: C, 69,8; H, 5,9; N, 7,4%.

Eksempel 58

N-[4-[2-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]metylamino]etoksy]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,8 g) med mellomprodukt 36(a) (0,99 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,25 g), smp. 190°.

Analysefunn: C, 70,0; H, 6,1; N, 7,3;

C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> krever: C, 70,2; H, 6,1; N, 7,2%.

Eksempel 59

N-[4-[3-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]propoksy]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (1 g) med mellomprodukt 38(c) (1,4 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,8 g), smp. 130°. IR innbefatter signaler ved 1650 (CONH), 1620 (CO) og 3350 cm<sup>-1</sup> (NH).

Eksempel 60

N-[4-[3-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]propoksy]fenyl]-5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,8 g) med mellomprodukt 38(c) (1 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,52 g), smp. 150°.

Analysefunn: C, 69,6; H, 5,7; F, 3,25; N, 7,3;

C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> krever: C, 69,6; H, 5,7; F, 3,3; N, 7,4%.

Eksempel 61N-[4-[2-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]metylamino]etyl]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,76 g) med mellomprodukt 33(e) (1 g) ga, etter utkrystallisering fra acetonitril, tittelforbindelsen (0,7 g), smp. 180°.

Analysefunn: C, 73,5; H, 6,1; N, 7,9;

$C_{33}H_{33}N_3O_4$  krever: C, 74,0; H, 6,2; N, 7,8%.

Eksempel 62N-[4-[4-[[4-(metyltio)fenyl]metyl]metylamino]butyl]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,8 g) med mellomprodukt 33(j) (1 g) ga, etter utkrystallisering fra acetonitril, tittelforbindelsen (0,64 g), smp. 135°.

Analysefunn: C, 73,7; H, 6,2; N, 7,9; S, 5,7;

$C_{33}H_{33}N_3O_2S$  krever: C, 74,0; H, 6,2; N, 7,8; S, 6,0%.

Eksempel 63N-[4-[4-[[4-(4-fluorfenyl)metyl]metylamino]butyl]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,7 g) med mellomprodukt 33(i) (0,86 g) ga, etter utkrystallisering fra acetonitril, tittelforbindelsen (0,43 g), smp. 151°.

Analysefunn: C, 75,9; H, 6,0; F, 3,7; N, 8,25;

$C_{32}H_{30}FN_3O_2$  krever: C, 75,7; H, 5,9; F, 3,7; N, 8,3%.

Eksempel 64N-[4-[3-[[4-(metoksyfenyl)metyl]metylamino]propyl]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,72 g) med mellomprodukt 33(g) (0,85 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,64 g), smp. 155°.

Analysefunn: C, 76,2; H, 6,1; N, 7,9;

$C_{32}H_{31}N_3O_3$  krever: C, 76,0; H, 6,2; N, 8,3%.

Eksempel 65

N-[4-[4-[[2-(4-metoksyfenyl)etyl]metylamino]butyll]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,8 g) med mellomprodukt 33(h) (1 g) ga, etter utkrystallisering fra acetonitril, tittelforbindelsen (0,53 g), smp. 143°.

Analysefunn: C, 76,4; H, 6,6; N, 7,8;

C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> krever: C, 76,5; H, 6,6; N, 7,9%.

Eksempel 66

N-[4-[3-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]metylamino]propyll]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,8 g) med mellomprodukt 33(d) (1 g) ga, etter findeling i eter, tittelforbindelsen (0,88 g), smp. 114°.

Analysefunn: C, 74,2; H, 6,35; N, 7,55;

C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> krever: C, 74,3; H, 6,4; N, 7,6%.

Eksempel 67

N-[4-[4-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]metylamino]butyll]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,72 g) med mellomprodukt 33(c) (1 g) ga, etter utkrystallisering fra acetonitril, tittelforbindelsen (0,12 g), smp. 120°.

Analysefunn: C, 74,2; H, 6,5; N, 7,6;

C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> krever: C, 74,6; H, 6,6; N, 7,45%.

Eksempel 68

N-[4-[2-[[2-(4-metoksyfenyl)etyl]metylamino]etyl]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,8 g) med mellomprodukt 33(k) (0,95 g) ga, etter utkrystallisering fra acetonitril, tittelforbindelsen (0,4 g), smp. 179°.

Analysefunn: C, 76,0; H, 6,1; N, 8,1;

C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> krever: C, 76,0; H, 6,2; N, 8,3%.

Eksempel 69

N-[4-[3-[[3,4-dimetoksyfenyl]metyl]metylamino]propyl]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,8 g) med mellomprodukt 33(f) (1 g) ga, etter utkrystallisering fra acetonitril, tittelforbindelsen (1 g), smp. 112°.

Analysefunn: C, 74,1; H, 6,2; N, 7,7;

C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> krever: C, 74,0; H, 6,2; N, 7,8%.

Eksempel 70

N-[4-[5-[[3,4-dimetoksyfenyl]metyl]metylamino]pentyl]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,8 g) med mellomprodukt 33(l) (1,15 g) ga, etter finfordeling i eter, tittelforbindelsen (0,41 g), smp. 110°.

Analysefunn: C, 74,3; H, 6,6; N, 7,4;

C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> krever: C, 74,6; H, 6,6; N, 7,45%.

Eksempel 71

N-[4-[4-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]metylamino]butyl]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-7-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (1 g) med mellomprodukt 33(c) (1,3 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,85 g), smp. 155°.

Analysefunn: C, 72,7; H, 6,9; N, 7,05;

C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> krever: C, 72,8; H, 6,6; N, 7,1%.

Eksempel 72

N-[4-[4-[[3,4-dimetoksyfenyl]metyl]metylamino]butyl]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,8 g) med mellomprodukt 33(a) (0,98 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,12 g), smp. 157°.

Analysefunn: C, 71,9; H, 6,4; N, 7,2;

C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> krever: C, 72,5; H, 6,4; N, 7,25%.

Eksempel 73N-[4-[3-[[3,4-dimetoksyfenyl]metyl]metylamino]propyl]fenyl]-5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,72 g) med mellomprodukt 33(f) (0,9 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,89 g), smp. 158°.

Analysefunn: C, 71,9; H, 6,1; F, 3,25; N, 7,7;

$C_{33}H_{32}FN_3O_4$  krever: C, 71,65; H, 5,8; F, 3,4; N, 7,6%.

Eksempel 74N-[4-[2-[[3,4-dimetoksyfenyl]metyl]metylamino]etyl]fenyl]-5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (1 g) med mellomprodukt 33(b) (1,2 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,78 g), smp. 175°.

Analysefunn: C, 69,9; H, 5,5; F, 3,1; N, 7,45;

$C_{32}H_{30}FN_3O_4$  (0,5H<sub>2</sub>O) krever: C, 70,1; H, 5,7; F, 3,5; N, 7,65%.

Eksempel 75N-[4-[4-[[3,4-dimetoksyfenyl]metyl]metylamino]butyl]fenyl]-9,10-dihydro-5-nitro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-nitro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,6 g) med mellomprodukt 33(a) (0,7 g) ga, etter utkrystallisering fra acetonitril, tittelforbindelsen (0,35 g), smp. 174°.

Analysefunn: C, 68,6; H, 5,7; N, 9,5;

$C_{34}H_{34}N_4O_6$  krever: C, 68,7; H, 5,8; N, 9,4%.

Eksempel 76N-[4-[2-[[3,4-dimetoksyfenyl]metyl]metylamino]etyl]fenyl]-9,10-dihydro-5-nitro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-nitro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,6 g) med mellomprodukt 33(b) (0,63 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,45 g), smp. 197°.

Analysefunn: C, 67,4; H, 5,3; N, 9,7;

$C_{32}H_{30}N_4O_6$  krever: C, 67,8; H, 5,3; N, 9,9%.

Eksempel 77N-[4-[5-[[3,4-dimetoksyfenyl]etyl]metylamino]pentyl]fenyl]-5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,8 g) med mellomprodukt 33(l) (1 g) ga, etter utkrystallisering fra acetonitril, tittelforbindelsen (0,29 g), smp. 130°.

Analysefunn: C, 71,9; H, 6,2; F, 3,2; N, 7,1;

C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> krever: C, 72,3; H, 6,2; F, 3,3; N, 7,2%.

Eksempel 78N-[4-[4-[[2-(4-metoksyfenyl]etyl]metylamino]butyl]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,8 g) med mellomprodukt 33(h) (0,93 g) ga, etter finfordeling i eter, tittelforbindelsen (0,31 g), smp. 182°.

Analysefunn: C, 74,2; H, 6,6; N, 7,8;

C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> krever: C, 74,6; H, 6,6; N, 7,5%.

Eksempel 79N-[4-[2-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl]etyl]metylamino]etyl]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,8 g) med mellomprodukt 33(e) (0,94 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,17 g), smp. 179°.

Analysefunn: C, 72,3; H, 6,0; N, 7,8;

C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> krever: C, 72,2; H, 6,2; N, 7,4%.

Eksempel 80N-[4-[4-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl]etyl]metylamino]butyl]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,8 g) med mellomprodukt 33(c) (1 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,12 g) smp. 170°. IR ga signaler ved 1645 (CONH), 1620 (CO) og 3300 cm<sup>-1</sup> (NH).

Eksempel 81N-[4-[3-[[3,4-dimetoksyfenyl]metyl]metylamino]propyl]fenyl]-9,10-dihydro-5-nitro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-nitro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,8 g) med mellomprodukt 33(f) (0,88 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,29 g), smp. 192°.

Analysefunn: C, 67,8; H, 5,6; N, 9,4;

$C_{33}H_{32}N_4O_6$  krever: C, 68,3; H, 5,6; N, 9,65%.

Eksempel 82N-[4-[3-[[3,4-dimetoksyfenyl]metyl]metylamino]propyl]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,8 g) med mellomprodukt 33(i) (0,93 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,27 g), smp. 180°.

Analysefunn: C, 72,0; H, 6,1; N, 7,6;

$C_{34}H_{35}N_3O_5$  krever: C, 72,2; H, 6,2; N, 7,4%.

Eksempel 83N-[4-[2-[(fenylmetyl)etyl]amino]etoksy]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,8 g) med mellomprodukt 33(i) (0,9 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,34 g), smp. 157°.

Analysefunn: C, 75,3; H, 5,9; N, 8,4;

$C_{31}H_{29}N_3O_3$  krever: C, 75,7; H, 5,9; N, 8,5%.

Eksempel 84N-[4-[4-[[3,4-dimetoksyfenyl]metyl]metylamino]butyl]fenyl]-9,10-dihydro-10-metyl-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-10-metyl-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,8 g) med mellomprodukt 33(a) (1,04 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,65 g) smp. 142°. IR ga signaler ved 1675 (CONH), 1610 (CO) og 3250  $cm^{-1}$  (NH).



Eksempel 85N-[4-[2-[[3,4-dimetoksyfenyl]metyl]metylamino]etyl]fenyl]-9,10-dihydro-10-metyl-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-10-metyl-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,87 g) med mellomprodukt 33(b) (1 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,42 g), smp. 182°.

Analysefunn: C, 73,5; H, 6,1; N, 7,8;

$C_{33}H_{33}N_3O_4$  krever: C, 74,0; H, 6,2; N, 7,8%.

Eksempel 86N-[4-[4-[[3,4-dimetoksyfenyl]metyl]metylamino]butyl]fenyl]-9,10-dihydro-7-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-7-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,8 g) med mellomprodukt 33(a) (0,97 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,17 g), smp. 172°.

Analysefunn: C, 71,5; H, 6,4; N, 6,9;

$C_{35}H_{37}N_3O_5 \cdot 0,5H_2O$  krever: C, 71,4; H, 6,5; N, 7,1%.

Eksempel 87N-[4-[2-[[3,4-dimetoksyfenyl]metyl]metylamino]etyl]tiol]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,7 g) med mellomprodukt 36(d) (1 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,26 g), smp. 113°.

Analysefunn: C, 69,3; H, 5,5; N, 7,4; S, 5,8;

$C_{32}H_{31}N_3O_4S$  krever: C, 69,4; H, 5,6; N, 7,6; S, 5,8%.

Eksempel 88N-[4-[[3-[[3,4-dimetoksyfenyl]metyl]metylamino]propyl]tiol]fenyl]-9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,8 g) med mellomprodukt 38(d) (1,09 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (50 mg), smp. 158°.

Analysefunn: C, 69,4; H, 5,9; N, 6,9; S, 5,6;

$C_{34}H_{35}N_3O_4S \cdot 0,5 H_2O$  krever: C, 69,1; H, 6,1; N, 7,1; S, 5,4%.

Eksempel 89

N-[4-[[3-[[3,4-dimetoksyfenyl]metyl]metylaminopropyl]tiol]-fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (1 g) med mellomprodukt 38(d) (1,28 g) ga, etter utkrystallisering fra acetonitril, tittelforbindelsen (0,37 g), smp. 184-186°.

Analysefunn: C, 68,1; H, 5,9; N, 6,8; S, 5,2;

$C_{34}H_{35}N_3O_5S$  krever: C, 68,3; H, 5,9; N, 7,0; S, 5,4%.

Eksempel 90

N-[4-[[3-[[3,4-dimetoksyfenyl]metyl]metylaminopropyl]tiol]-fenyl]-9,10-dihydro-5-fluor-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-fluor-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,9 g) med mellomprodukt 38(d) (1,1 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,5 g), smp. 120-130°.

Analysefunn: C, 66,6; H, 5,6; F, 3,1; N, 6,9; S, 5,3;

$C_{33}H_{32}FN_3O_4S, 0,5H_2O$  krever: C, 66,6; H, 5,6; F, 3,2; N, 7,1; S, 5,4%.

Eksempel 91

N-[4-[2-[[3,4-dimetoksyfenyl]metyl]metylaminopropyl]-fenyl]-9,10-dihydro-5-metyltio-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metyltio-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,7 g) med mellomprodukt 33(b) (0,74 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,3 g), smp. 190°.

Analysefunn: C, 68,5; H, 6,1; N, 7,2;

$C_{33}H_{33}N_3O_4S, 0,5 H_2O$  krever: C, 68,7; H, 5,9; N, 7,3%.

Eksempel 92

N-[4-[2-[[3,4-dimetoksyfenyl]metyl]metylaminopropyl]-fenyl]-9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (1,27 g) med mellomprodukt 33(b) (1,5 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol/diisopropyleter, tittelforbindelsen (0,3 g), smp. 119°.

Analysefunn: C, 73,5; H, 6,2; N, 7,6;

$C_{33}H_{33}N_3O_4$  krever: C, 74,0; H, 6,2; N, 7,8%.

Eksempel 93

N-[4-[3-[[3,4-dimetoksyfenyl]metyl]metylamino]propoksy]fenyl]-9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (1 g) med mellomprodukt 38(c) (1,3 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,9 g), smp. 160°.

Analysefunn: C, 72,3; H, 6,3; N, 7,5;

C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> krever: C, 72,2; H, 6,3; N, 7,5%.

Eksempel 94

N-[4-[2-[[3,4-dimetoksyfenyl]metyl]metylamino]etyl]amino]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (1,4 g) med mellomprodukt 43 (1,4 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,2 g), smp. 196°.

Analysefunn: C, 69,8; H, 6,3; N, 10,0;

C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> krever: C, 69,9; H, 6,1; N, 9,9%.

Eksempel 95

N-[4-[2-[[3,4-dimetoksyfenyl]metyl]metylamino]etyl]fenyl]-9,10-dihydro-5,8-dimetoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5,8-dimetoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,8 g) med mellomprodukt 33(b) (0,67 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,15 g), smp. 196°.

Analysefunn: C, 68,99; H, 5,76; N, 7,18;

C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>, 0,5 H<sub>2</sub>O krever: C, 69,13; H, 6,14; N, 7,11%.

Eksempel 96

N-[4-[2-[[3,4-dimetoksyfenyl]metyl]metylamino]etyl]fenyl]-9,10-dihydro-5,7-dimetoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av mellomprodukt 44 (1,4 g) med mellomprodukt 33(b) (1,2 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,25 g), smp. > 260°.

Analysefunn: C, 70,09; H, 6,35; N, 7,01;

C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> krever: C, 70,20; H, 6,06; N, 7,22%.

Eksempel 97N-[4-[2-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamin]etyl]fenyl]-9,10-dihydro-6,7,8-trimetoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av mellomprodukt 45 (0,6 g) med mellomprodukt 33(b) (0,6 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittel-forbindelsen (0,4 g), smp. 158°.

Analysefunn: C, 68,69; H, 6,32; N, 6,40;

C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> krever: C, 68,72; H, 6,10; N, 6,87%.

Eksempel 98N-[4-[3-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]amino]propoksy]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

En blanding av mellomprodukt 40 (0,5 g) og 3,4-dimetoksybenzenmetanamin (0,5 g) ble oppvarmet i 1 time ved 140°. Vann ble så tilsatt og blandingen ble ekstrahert med diklormetan. Den tørkede organiske fase ble konsentrert, hvorved man fikk et faststoff, som ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med diklormetan/metanol (9:1). Det resulterende faststoff ble utkrystallisert fra benzen, hvorved man fikk tittel-forbindelsen (50 mg), smp. 138-139°.

Analysefunn: C, 70,1; H, 5,9; N, 7,5;

C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (0,5 H<sub>2</sub>O) krever: C, 70,3; H, 5,9; N, 7,7%.

Eksempel 99Oksalat av N-[4-[4-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamin]butyl]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

En løsning av eks. 41 (0,55 g) og oksalsyre-dihydrat (0,126 g) i etanol (10 ml) ble kokt i 2 min. Etter avkjøling og skraping fant utkrystallisering sted. Krystallene ble filtrert fra og tørket, hvorved man fikk tittel-forbindelsen (0,55 g), smp. 155-160°.

Analysefunn: C, 66,3; H, 5,9; N, 6,3;

C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> (0,5 H<sub>2</sub>O) krever: C, 66,6; H, 5,9; N, 6,4%.

Eksempel 100Maleat av-[4-[4-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metyl-amino]butyl]-fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

En løsning av eks. 41 (0,55 g) og maleinsyre (0,130 g) i etanol (50 ml) ble kokt i 2 min. Etter avkjøling og skraping fant utkrystallisering sted. Krystallene ble filtrert fra og tørket, hvorved man fikk tittelforbindelsen (0,5 g), smp. 205°.

Analysefunn: C, 68,2; H, 5,9; N, 6,2;

$C_{38}H_{39}N_3O_8$  krever: C, 68,5; H, 5,9; N, 6,3%.

Eksempel 101Hydroklorid av N-[4-[4-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metyl-amino]butyl]]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

En varm løsning av eks. 41 (0,55 g) i etanol (50 ml) ble behandlet med et lite overskudd av en eterisk løsning av saltsyre. Løsningen ble så konsentrert, hvorved man fikk et skum, som ble findelt i isopropanol, idet man fikk tittelforbindelsen (0,4 g) som krystaller, smp. 165°.

Analysefunn: C, 67,6; H, 6,3; N, 7,0;

$C_{34}H_{36}ClN_3O_4 \cdot H_2O$  krever: C, 67,5; H, 6,4; N, 7,0%.

Eksempel 102L+-laktat av N-[4-[4-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metyl-amino]butyl]]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

En løsning av eks. 41 (0,55) og L+-melkesyre (0,95 g) i isopropanol (30 ml) ble kokt i 2 min. Etter avkjøling og skraping fant utkrystallisering sted. Krystallene ble filtrert fra og tørket, hvorved man fikk tittelforbindelsen (0,45 g), smp. 120°.

Analysefunn: C, 69,5; H, 6,5; N, 6,6;

$C_{37}H_{41}N_3O_7$  krever: C, 69,4; H, 6,6; N, 6,5%.

Eksempel 103Oksalat av N-[3-[3-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metyl-amino]propyl]]fenyl]-5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

En blanding av 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (1 g) og 1-hydroksybenzotriazol (0,63 g) i DMF (30 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 10 min. Mellomprodukt 51 (1,23 g) i DMF (3,9 ml) ble så tilsatt, fulgt av dicykloheksylkarbodiimid (0,8 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer og der-

etter filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum, behandlet med fortynnet natriumhydroksyd-løsning og ekstrahert med metylenklorid. De blandede, tørkede, organiske ekstrakter ble inn-dampet, hvorved det ble tilbake en olje, som etter rensing ved hjelp av kolonne-kromatografi på silikagel under eluering med metylenklorid/metanol (99:1) ga tittelforbindelsen (1,1 g), smp. 126°.

Analysefunn: C, 63,9; H, 5,4; F, 2,8; N, 6,2;

$C_{33}H_{32}F_1N_3O_4 \cdot CH_2H_2O_4 (H_2O)$  krever: C, 63,5; H, 5,5; F, 2,9; N, 6,3%.

Følgende forbindelser ble fremstilt på lignende måte som for eks. 103:

#### Eksempel 104

N-[3-[3-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]propoksy]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksyly-syre (1,5 g) med mellomprodukt 48(b) (1,22 g) ga, etter utkrystal-lisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,47 g) som et fast-stoff, smp. 124°.

Analysefunn: C, 70,1; H, 6,1; N, 7,05;

$C_{34}H_{35}N_3O_6$  krever: C, 70,2; H, 6,1; N, 7,2%.

#### Eksempel 105

Oksalat av N-[3-[3-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]prop-yl]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksyly-syre (1,26 g) med mellomprodukt 51 (1,23 g) ga tittelforbindelsen (1,13 g), smp. 112-114°.

Analysefunn: C, 65,2; H, 6,2; N, 6,2;

$C_{34}H_{35}N_3O_5 \cdot C_2H_2O_4 (0,5 H_2O)$  krever: C, 65,0; H, 5,8; N, 6,3%.

#### Eksempel 106

Fumarat av N-[3-[2-[(3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]-etyl]fenyl]-5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksyly-syre (0,34 g) med mellomprodukt 48(a) (0,4 g) ga tittelforbindelsen (0,3 g), smp. 155°.

Eksempel 107

Fumarat av N-[3-[2-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]etyl]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,36 g) med mellomprodukt 48(a) (0,4 g) ga tittelforbindelsen (0,13 g), smp. 140°.

Eksempel 108

N-[4-[4-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]butyl]-2-metoksyfenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,38 g) med mellomprodukt 55 (0,5 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,36 g) som et faststoff, smp. 114-115°.

Analysefunn: C, 70,98; H, 6,19; N, 6,79;

C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> krever: C, 70,92; H, 6,45; N, 6,89%.

Eksempel 109

9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-N-[4-[[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)etyl]amino]fenyl]-4-akridin-karboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,99 g) med mellomprodukt 59 (1,2 g) ga, etter utkrystallisering fra acetonitril, tittelforbindelsen (1,3 g), smp. 228-234°.

Analysefunn: C, 69,27; H, 5,87; N, 9,37;

C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, 0,5H<sub>2</sub>O krever: C, 69,48; H, 6,00; N, 9,50%.

Eksempel 110

N-[4-[2-(2,3-dihydro-5,6-dimetoksy-1H-isoindol-2-yl)etyl]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9-10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,54 g) med mellomprodukt 60 (0,6 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,3 g), smp. 215-225°.

NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,85 (4H, s, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Ph); 3,7 (6H, s, 2 x OMe); 3,8 (3H, s, OMe); 3,9 (4H, s, 2 x N-CH<sub>2</sub>-Ph).

Eksempel 111

9,10-dihydro-5,8-dimetoksy-N-[2-metoksy-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]fenyl]-9-okso-4-akridin-  
karboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5,8-dimetoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,7 g) med mellomprodukt 16(a) (0,83 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,1 g), smp. 140°.

Analysefunn: C, 67,44; H, 5,94; N, 6,80;

C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>, H<sub>2</sub>O krever: C, 67,77; H, 6,30; N, 6,40%.

Eksempel 112

9,10-dihydro-5-metoksy-N-[4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)-1-hydroksyetyl]fenyl]-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,49 g) med mellomprodukt 63 (0,5 g) ga, etter utkrystallisering fra acetonitril, tittelforbindelsen (0,8 g), smp. 160-165°.

Analysefunn: C, 68,51; H, 5,74; N, 7,25;

C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>, H<sub>2</sub>O krever: C, 68,33, H, 5,90; N, 7,09%.

Eksempel 113

9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-N-[4-[[[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokiniliny]etyl]metylamino]metyl]fenyl]-4-akridin-  
karboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,53 g) med mellomprodukt 67 (0,7 g) ga, ved utfelling fra metylenklorid/dietyleter, tittelforbindelsen (0,5 g), smp. 202°.

Analysefunn: C, 68,68; H, 6,27; N, 8,52;

C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, 1,25 H<sub>2</sub>O krever: C, 68,71; H, 6,48; N, 8,90%.

Eksempel 114

N-[4-[[[2-[[[3,4-dimetoksyfenyl]metyl]metylamino]etyl]-metylamino]metyl]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-  
akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (1,1 g) med mellomprodukt 70 (1,43 g) ga, etter utkrystallisering fra metanol, tittelforbindelsen (0,75 g) som gule krystaller, smp. 170°.

Analysefunn: C, 69,69; H, 6,30; N, 9,10;

C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, 0,5 H<sub>2</sub>O krever: C, 69,63; H, 6,51; N, 9,28%.



Eksempel 1155-fluor-9,10-dihydro-N-[2-metoksy-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]fenyl]-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,5 g) med mellomprodukt 16(a) (0,63 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,3 g), smp. 128°. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  3,6 (3H, s, OMe); 3,8 (6H, s, 2 x OMe); 9,15 (1H, s, NHCO); 11,35 (1H, s, NH akridon).

Eksempel 116N-[4-[[3-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]propyl]tio]fenyl]-9,10, dihydro-5-(metyltio)-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metyltio-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,3 g) med mellomprodukt 38(d) (0,36 g) ga, etter utkrystallisering fra metanol, tittelforbindelsen (0,13 g) smp. 142°. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,2 (3H, s, SMe); 2,45 (3H, s, NMe); 3,7 (6H, s, 2 x OMe).

Eksempel 117N-[4-[3-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]propyl]-2-metoksyfenyl]-9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,75 g) med mellomprodukt 30 (1 g) ga, etter utkrystallisering fra metanol, tittelforbindelsen (0,1 g) smp. 111°. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,18 (3H, s, NCH<sub>3</sub>); 2,55 (3H, s, CH<sub>3</sub> akridon); 3,42 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>-Ph); 3,9 (9H, 3 s, 3 x OMe).

Eksempel 118N-[2-etoksy-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]fenyl]-5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (1 g) med mellomprodukt 16(b) (0,86 g) ga, etter utkrystallisering fra acetonitril, tittelforbindelsen (0,4 g), smp. 200°. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  1,4 (2H, t, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 3,7 (6H, s, 2 x OMe).

Eksempel 119N-[4-[4-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]-2-butenyl]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (154 mg) med mellomprodukt 72 (210 mg) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (80 mg), smp. 140°.

Analysefunn: C, 74,17; H, 6,08; N, 7,61;

$C_{34}H_{33}N_3O_4$  krever: C, 74,55; H, 6,07; N, 7,67%.

Eksempel 120N-[4-[3-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]-1-propenyl]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,95 g) med mellomprodukt 74 (1,1 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,7 g), smp. 200°.

Analysefunn: C, 72,46; H, 6,04; N, 7,61;

$C_{34}H_{33}N_3O_5$  krever: C, 72,45; H, 5,90; N, 7,45%.

Eksempel 1215-metoksy-9-okso-N-[4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksy-2-isokinolinyl)etyl]fenyl]-9,10-dihydro-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,5 g) med mellomprodukt 76 (0,48 g) ga, etter utkrystallisering fra pyridin/vann, tittelforbindelsen (0,4 g), smp. 260°.

Analysefunn: C, 74,29; H, 6,06; N, 8,02;

$C_{33}H_{31}N_3O_4$  krever: C, 74,28; H, 5,86; N, 7,87%.

Eksempel 1225-fluor-9,10-dihydro-9-okso-N-[3-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]fenyl]-4-akridinkarboksamid

Kopling av 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (1 g) med mellomprodukt 79 (1,3 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,25 g), smp. 128°.

Analysefunn: C, 68,84; H, 5,67; F, 3,01; N, 6,88;

$C_{34}H_{32}FN_3O_4$  (1,5H<sub>2</sub>O) krever: C, 68,90; H, 5,95; F, 3,20; N, 7,09%.

Eksempel 1239,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-N-[3-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]fenyl]-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (1,2 g) med mellomprodukt 79 (1,2 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,5 g), smp. 138-140°.

Analysefunn: C, 70,55; H, 6,25; N, 7,06;

$C_{35}H_{35}N_3O_5(H_2O)$  krever: C, 70,56; H, 6,26; N, 7,05%.

Eksempel 124N-[4-[3-[[3,4-dimetoksyfenyl]metylamino]-2-hydroksypropoksy]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (1 g) med mellomprodukt 81 (1,3 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,7 g), smp. 175°.

Analysefunn: C, 68,38; H, 5,82; N, 6,86;

$C_{34}H_{35}N_3O_7$  krever: C, 68,33; H, 5,90; N, 7,03%.

Eksempel 1259,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-N-[4-[3-[[3,4-5-trimetoksyfenyl]metyl]metylamino]propoksy]fenyl]-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (1,5 g) med mellomprodukt 83 (1,3 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (1,3 g), smp. 186°.

Analysefunn: C, 68,82; H, 6,08; N, 6,83;

$C_{35}H_{37}N_3O_7$  krever: C, 68,72; H, 6,10; N, 6,87%.

Eksempel 126Fumarat av 5-fluor-9,10-dihydro-N-[2-metoksy-5-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)etyl]fenyl]-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (1 g) med mellomprodukt 86 (1,2 g) ga tittelforbindelsen (0,5 g), smp 166-168°.

Analysefunn: C, 63,78; H, 5,15; N, 6,10;

$C_{38}H_{36}FN_3O_9(H_2O)$  krever: C, 63,76; H, 5,35; N, 5,87%.

Eksempel 1279,10-dihydro-9-okso-N-[4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolinyl)-propoksy]fenyl]-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,8 g) med mellomprodukt 88 (0,9 g) ga, etter utkrystallisering fra etanol, tittelforbindelsen (0,3 g), smp. 182°.

Analysefunn: C, 74,88; H, 5,81; N, 8,16;

$C_{32}H_{29}N_3O_3$  (0,5H<sub>2</sub>O) krever: C, 74,98; H, 5,90; N, 8,20%.

Eksempel 1289,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-N-[4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksy-2-isokinolinyl)etyl]fenyl]-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,7 g) med mellomprodukt 90 (0,7 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,65 g), smp. 213-216°.

Analysefunn: C, 73,27; H, 5,94; N, 7,82;

$C_{33}H_{31}N_3O_4$  (0,5 H<sub>2</sub>O) krever: C, 73,04; H, 5,94; N, 7,74%.

Eksempel 1299,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-N-[3-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)etyl]fenyl]-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,5 g) med mellomprodukt 92 (0,57 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,15 g), smp. 152°.

Analysefunn: C, 71,33; H, 5,77 N, 7,16;

$C_{34}H_{33}N_3O_5$  (0,5H<sub>2</sub>O) krever: C, 71,30; H, 5,98; N, 7,33%.

Eksempel 1305-fluor-9,10-dihydro-9-okso-N-[3-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)etyl]fenyl]-4-akridinkarboksamid

Kopling av 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylysyre (0,5 g) med mellomprodukt 92 (0,57 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,35 g), smp. 178°.

Analysefunn: C, 70,80; H, 5,36; F, 3,34; N, 7,34;

$C_{33}H_{30}FN_3O_4$  (0,5H<sub>2</sub>O) krever: C, 70,70; H, 5,57; F, 3,38; N, 7,49%.

Eksempel 131

Fumarat av N-[5-[2-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metyl amino]-etyl]-2-metoksyfenyl]-5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

Kopling av 5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,8 g) med mellomprodukt 95 (1 g) ga tittelforbindelsen (0,5 g), smp. 140.142°.

Analysefunn: C, 62,2; H, 5,1; N, 5,8;

$C_{37}H_{36}FN_3O_9(1,5H_2O)$  krever: C, 62,35; H, 5,5; N, 5,9%.

Eksempel 132

9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-N-[4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimetoksy-2-isokinolinyl)etyl]fenyl]-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,19 g) med mellomprodukt 97 (0,22 g) ga, etter utkrystallisering fra pyridin/vann, tittelforbindelsen (0,32 g), smp. 235-237°. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,6-3,0 (8H, m, 2 x N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Ar), 3,6 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>-Ar), 3,75 (6H, bs, OCH<sub>3</sub>), 4 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,5-8,5 (12H, m, aromatiske forbindelser).

Analysefunn: C, 72,38; H, 5,80; N, 7,41;

$C_{34}H_{33}N_3O_5$  krever: C, 72,45; H, 5,90; N, 7,45%.

Eksempel 133

9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-N-[4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7,8-trimetoksy-2-isokinolinyl)etyl]fenyl]-4-akridinkarboksamid

Kopling av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksylsyre (0,26 g) med mellomprodukt 99 (0,3 g) ga, etter utkrystallisering fra isopropanol, tittelforbindelsen (0,3 g), smp. 222-226°. NMR innbefatter signaler ved  $\delta$  2,4-2,9 (8H, m, 2 x N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Ar), 3,45 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>-Ar), 3,7 (9H, bs, OCH<sub>3</sub>), 3,9 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,2-8,4 (11H, m, aromatiske forbindelser).

Eksempel 134

5-amino-N-[4-[4-[[3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metyl amino]butyl]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid

En suspensjon av eks. 75 (0,15 g) i etanol (40 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur i nærvær av 10% palladium-på-karbon (70 mg). Etter at hydrogenabsorpsjonen var fullført, ble

blandingen fortynnet med metylenklorid (50 ml). Katalysatoren ble filtrert fra, og løsningen ble konsentrert i vakuum, hvorved man fikk tittelforbindelsen (85 mg) som et gult faststoff, smp. 250°.

Analysefunn: C, 72,38; H, 6,69; N, 9,06;

$C_{34}H_{36}N_4O_4$  krever: C, 72,31; H, 6,42; N, 9,92%.

#### Eksempel 135

##### 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-N-[4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)etyl]fenyl]-4-akridinkarboksamid

Dicykloheksylkarbodiimid (22,76 g) i DMF (50 ml) ble tilsatt dråpevis til en omrørt blanding av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksytsyre (28,9 g) og 1-hydroksybenzotriazolhydrat (15,66 g) i DMF (300 ml) holdt ved 0°, fulgt av mellomprodukt 101 (33,5 g) i DMF (150 ml). Etter 4 timer ved 0° og 2 dager ved romtemperatur, ble blandingen filtrert, filtratet ble konsentrert i vakuum og residuet ble tatt opp i 1N natriumhydroksyd og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fase ble så vasket med vann, tørket og inndampet, hvorved man fikk et fast residuum. Dette ble oppløst i 500 ml kokende pyridin, og løsningen ble klaret ved filtrering. Den klare løsning ble fortynnet med 10 ml vann og produktet utkrystallisert ved avkjøling, hvorved man fikk tittelforbindelsen (52,82 g). Smp. 215-225°. NMR innbefatter  $\delta$  2,60-2,95 (m, 8H,  $CH_2$ ); 3,58 (s, 2H, N- $CH_2$ -Ph); 3,72 (s, 6H, OMe); 4,05 (s, 3H, OMe-akridon); 6,78 (2s, 2H, Ar-isokinolin), 7,20-7,88 (m, 8H, Ar.), 8,48 (t, 2H,  $H_1$  og  $H_8$ -akridon); 10,60 (s, 1H, CONH), 12,32 (s, 1H, NH-akridon).

Analysefunn: C, 72,07; H, 5,96; N, 7,35;

$C_{34}H_{33}N_3O_5$  krever: C, 72,45; H, 5,90; N, 7,45%.

#### Eksempel 136

##### Maleatsalt av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-N-[4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)etyl]fenyl]-4-akridinkarboksamid

Eks. 135 (100 mg) ble oppløst i 50 ml av en blanding av diklormetan og metanol (1:1), og maleinsyre (22 mg) ble tilsatt. Blandingen ble kokt inntil man fikk en klar løsning, og løsningen ble inndampet i vakuum. Residuet ble tatt opp i varm metanol og avkjølt, hvorved man fikk tittelforbindelsen som gule nåler (90 mg). Smp. 171-187°.

På samme måte ble følgende salter av eks. 135 fremstilt:

Fumarat: smp. 170-203°

Suksinat: smp. 135-143°

L(+)-tartrat: smp. 165-180°

#### Eksempel 137

Hydrokloridsalt av 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-N-[4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)etyl]fenyl]-4-akridin-karboksamid

Eks. 135 (100 mg) ble oppløst i en blanding av metanol og diklormetan (4:1), og overskudd av metanolisk hydrogenklorid ble tilsatt. Solvatet ble gjenvunnet, og det ga tittelforbindelsen etter tilsetning av dietyleter og filtrering (ca. 100 mg). Smp. 225° (mykner med progressivt tap av løsningsmiddel).

#### Eksempel 138

In vitro-cytotoksisitet av MDR-inhibitorer i ovarieceller fra kinesisk hamster

Den multidroge-resistente ovariecellelinje fra kinesisk hamster (CHO) CH<sup>R</sup>C5 ble anskaffet fra Dr. V. Ling, Princess Margaret Hospital, Toronto, Kanada og holdt som forankrings-avhengige monosjikt i a-minimum essensielt medium supplert med tymidin, adenosin, 10% føtalt bovint serum, 2 mM L-glutamin (Flow), 100 enheter/ml penicillin og 100 mg/ml streptomycin i en fuktig atmosfære av 95% luft og 5% karbondioksyd. Cellene ble overført til dyrkningskolber 2 ganger om uken etter atskillelse med EDTA.

CH<sup>R</sup>C5-celler ble utsådd med en densitet på 10<sup>4</sup> celler/brønn i mikrotiterplater. Etter 24 timer ble mediet fjernet og erstattet med 0,1 ml friskt medium inneholdende suksessive to-gangers for-tynninger av MDR-inhibitorer. Hver MDR-inhibitor ble analysert i duplikat i to-gangers fortykning fra 1250 til 20 nM. Den siste brønn for hver kolonne ble anvendt for bekreftelse av mangelen på toksisitet i topp-dosen av MDR-inhibitoren i fravær av doxorubicin. Andre kontrollbetingelser ble analysert på hver mikrotiterplate: celler alene (1 brønn), doxorubicin alene (7 brønner), amiodaron (en rekke av to-gangers fortyninger som startet ved 5 mM; 2 brønner for hver). 0,1 ml av en 10 mg/ml løsning av doxorubicin

ble tilsatt. Etter 72 timers inkubering, ble cellenes levedyktighet vurdert ved redusering av 3-[4,5-dimetyltiazol-2-yl]-2,5-difenyltetrazoliumbromid (MTT: Sigma) til et mørkeblått formazanprodukt. Nærmere forklart ble 20 ml av en 5 mg/ml løsning av MTT, tillaget i fosfat-pufret saltløsning, tilsatt i hver brønn. Etter 4 timers inkubering ved 37°, ble mediet avsuget og erstattet med 0,1 ml dimetylsulfoksyd. Etter kraftig rysting, ble mengden av dannet formazanprodukt fastsatt ved sin optiske densitet ved 550 nm. Absorbansen står direkte i forbindelse med antallet overlevende celler i brønnene.

Cytotoksitetsberegninger ble utført for gjennomsnittet av de to brønner for hver betingelse. Konsentrasjonen av hver MDR-inhibitor som ga en 50% reduksjon av den optiske densitet i forhold til cellene behandlet med doxorubicin alene ble fastsatt til å gi en  $EC_{50}$ -verdi.

### Resultater

I ovenstående undersøkelse hadde forbindelsene ifølge de spesifikke eksempler i det foregående  $EC_{50}$ -verdier i området 0,018-0,72 mM. Således hadde f.eks. forbindelsen ifølge eks. 1 en  $EC_{50}$  på 0,02 mM, minst 100 ganger mer potent enn prototype-MDR-inhibitorer innbefattende amiodaron ( $EC_{50}$  3 mM) og verapamil (3 mM).

Administrering av forbindelsen ifølge eks. 1 til mus oralt ga ingen synlige toksiske effekter i enkeltdoser opp til 300 mg/kg.

I det følgende er det oppført eksempler på farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen. Betegnelsen "aktiv bestanddel" anvendt i det følgende angir en forbindelse ifølge oppfinnelsen og kan f.eks. være forbindelsen ifølge eks. 1.

#### Eksempel A - Oral-tablett

	<u>Pr. tablett (mg)</u>
Aktiv bestanddel	50,00
Mikrokrystallinsk cellulose	110,0
Laktose	67,5
Natriumstivelseglykolat	20,00
Magnesiumstearat	2,5
Totalt	250,0



Drogen siktes gjennom en sikt på 250 mm, og deretter blandes de fem pulvertypene intimt i en blander og komprimeres i konkave standard-stanser med dimensjon 9,5 mm i en tablettfremstillingsmaskin.

<u>Eksempel B - Oral-kapsel</u>	<u>Pr. kapsel (mg)</u>
Aktiv bestanddel	50,00
MikrokrySTALLinsk cellulose	66,5
Laktose USP	66,5
Natriumstivelseglykolat	15,00
Magnesiumstearat	2,0
 Totalt	 200,0

Drogen siktes gjennom en 250 mm sikt, og deretter blandes de fem pulvertyper intimt i en blander og fylles i harde gelatin-kapselskall nr. 2 på en kapselfyllingsmaskin.

Eksempel C - Injeksjon for intravenøs administrering  
(10 mg i 10 ml)

	<u>Vekt%</u>
Aktiv bestanddel	0,1
Kjemoterapi-kreftmiddel	etter behov
Vann for injeksjon til	100,0
Fortynnet saltsyre til	pH 3,0

Den aktive bestanddel (og kjemoterapi-kreftmiddel hvor passende) oppløses under blanding i vannet for injeksjon, idet syre langsomt tilsettes inntil pH er 3,0. Løsningen gjennomblåses med nitrogen og steriliseres ved filtrering gjennom et sterilisert filter med porestørrelse 0,22  $\mu\text{m}$ . Under aseptiske betingelser anbringes denne sterile løsning i sterile ampuller, og ampullene flamme-forsegles.

Eksempel D - Oral-sirupVekt/volum%

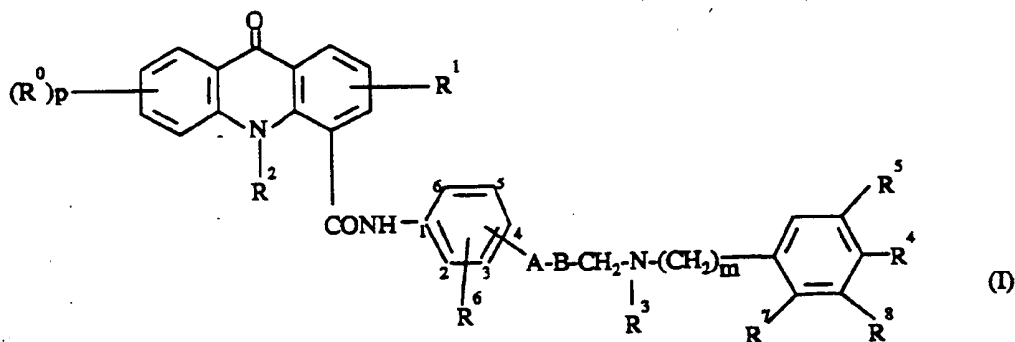
Aktiv bestanddel	2,0
Kjemoterapi-kreftmiddel	etter behov
Fortynnet saltsyre til	pH 3,0
Sorbitol-løsning	60 vol%
Smaksstoff	etter behov
Destillert vann til	100

Den aktive bestanddel (og kjemoterapi-kreftmiddel hvor passende) oppløses i en del av vannet under omrøring ved gradvis tilsetning av saltsyren inntil pH er 3,0. Sorbitol-løsningen, smaksstoffet og resten av vannet tilsettes og pH justeres på nytt til 3,0. Sirupen klares ved filtrering gjennom egnede filterer-puter.

P a t e n t k r a v

## 1. Forbindelse,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n h a r f o r m e l (I)

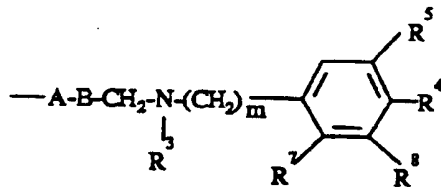


hvor  $R^0$  representerer et hydrogen- eller halogenatom eller en  $C_{1-4}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -alkoksy-,  $C_{1-4}$ -alkyltio-, amino- eller nitro-gruppe;

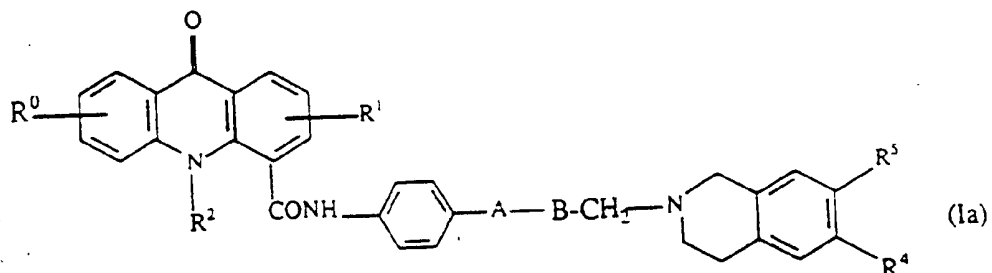
p representerer 1; eller når  $R^0$  representerer  $C_{1-4}$ -alkoksy, kan p også representere 2 eller 3;

$R^1$  representerer et hydrogen- eller halogenatom eller en  $C_{1-4}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -alkoksy- eller  $C_{1-4}$ -alkyltiogruppe;

$R^2$  representerer et hydrogenatom eller en  $C_{1-4}$ -alkylgruppe;  
 A representerer et oksygen- eller svovelatom, en binding eller en  
 $(CH_2)_\ell NR^9$ -gruppe (hvor  $\ell$  representerer 0 eller 1 og  $R^9$  represen-  
 5 terer et hydrogenatom eller en metylgruppe);  
 B representerer en  $C_{1-4}$ -alkylenkjede eventuelt substituert med en  
 hydroksylgruppe, bortsett fra at hydroksylgruppen og delen A ikke  
 kan være festet til det samme karbonatom når A representerer et  
 oksygen- eller svovelatom eller en  $(CH_2)_\ell NR^9$ -gruppe, eller når  
 1 A representerer en binding, kan B også representere en  $C_{2-4}$ -  
 alkenylenkjede;  
 $R^3$  representerer et hydrogenatom eller en  $C_{1-4}$ -alkylgruppe;  
 m representerer 1 eller 2;  
 $R^4$  representerer et hydrogen- eller halogenatom eller en  $C_{1-4}$ -  
 5 alkyl-,  $C_{1-4}$ -alkoksy- eller  $C_{1-4}$ -alkyltiogruppe;  
 $R^5$  representerer et hydrogenatom eller en  $C_{1-4}$ -alkoksygruppe;  
 $R^6$  representerer et hydrogenatom eller en  $C_{1-4}$ -alkyl- eller  
 $C_{1-4}$ -alkoksygruppe;  
 $R^7$  representerer et hydrogenatom, eller  $R^3$  og  $R^7$  tilsammen danner  
 1 en  $(CH_2)_n$ -gruppe hvor n representerer 1 eller 2;  
 $R^8$  representerer et hydrogenatom eller en  $C_{1-4}$ -alkoksygruppe;  
 gruppen



er knyttet til 3- eller 4-stillingen på benzenringen i forhold til  
 karboksamid-substituenten, under forutsetning av at når gruppen er  
 knyttet til 3-stillingen på benzenringen, må  $R^6$  være knyttet til  
 1 6-stillingen på benzenringen; eller formel (Ia):



hvor  $R^0$ ,  $R^1$  og  $R^2$  er som angitt for formel (I), og

A repræsenterer et oxygen- eller svovelatom eller en binding;

B repræsenterer en usubstitueret C<sub>1-4</sub>-alkylenkæde;

R<sup>4</sup> og R<sup>5</sup> hver uafhængig af hverandre repræsenterer en C<sub>1-4</sub>-alkoxygruppe;

og fysiologisk akseptable salter og solvater derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1,

karakteriseret ved at R<sup>0</sup> i formel (Ia) repræsenterer et hydrogen- eller fluoratom eller en C<sub>1-4</sub>-alkoxy- eller C<sub>1-4</sub>-alkylgruppe, R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> hver repræsenterer et hydrogenatom og R<sup>4</sup> og R<sup>5</sup> hver repræsenterer en C<sub>1-4</sub>-alkoxygruppe.

3. Forbindelse ifølge krav 2,

karakteriseret ved at R<sup>0</sup>-gruppen befinder sig i 5-stillingen på akridon-molekylet.

4. Forbindelse ifølge krav 1,

karakteriseret ved at formel (I) er 9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-N-[4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)etyl]fenyl]-4-akridinkarboksamid og fysiologisk akseptable salter og solvater derav.

5. Forbindelse ifølge krav 1,

karakteriseret ved at den er valgt blandt:

9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-N-[4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]tio]fenyl]-4-akridinkarboksamid;

5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-N-[4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]tio]fenyl]-4-akridinkarboksamid;

9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-N-[4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propoksy]fenyl]-4-akridinkarboksamid;

9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-N-[4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]tio]fenyl]-4-akridinkarboksamid;

9,10-dihydro-5-metoksy-N-[2-metoksy-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]fenyl]-9-okso-4-akridinkarboks-

amid; 9,10-dihydro-N-[2-metoksy-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksy-2-isokinolinyl)propyl]fenyl]-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksamid; og fysiologisk akseptable salter og solvater derav.

6. Forbindelse ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den er valgt blant:

N-[4-[4-[[ (3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]butyl]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[2-[[ (3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]etyl]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[4-[[ (3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]butyl]fenyl]-5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[2-[[ (3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]etyl]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[3-[[ (3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]propyl]fenyl]-5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[2-[[ (3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]etyl]fenyl]-5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[[3-[[ (3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]propyl]tio]-fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[[3-[[ (3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]propyl]tio]-fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[4-[[ (3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]butyl]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[3-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]metylamino]propyl]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[2-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]metylamino]etoksy]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[3-[[ (3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]propoksy]-fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[3-[[ (3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]propoksy]-fenyl]-5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[2-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]metylamino]etyl]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[5-[[ (3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]pentyl]fenyl]-5-fluor-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[3-[[ (3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]propyl]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[2-[[ (3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]etyl]fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[[3-[[ (3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]propyl]tio]-fenyl]-9,10-dihydro-5-fluor-9-okso-4-akridinkarboksamid;

5 N-[4-[2-[[ (3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]etyl]fenyl]-9,10-dihydro-5-metyltio-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[2-[[ (3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]etyl]fenyl]-9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[3-[[ (3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]propoksy]-fenyl]-9,10-dihydro-5-metyl-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[2-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]metylamino]etyl]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[4-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]metylamino]butyl]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

5 N-[4-[2-[[2-(4-metoksyfenyl)etyl]metylamino]etyl]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[2-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]metylamino]etoksy]fenyl]-9,10-dihydro-2-(metyltio)-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[3-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]metylamino]propoksy]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

0 N-[4-[2-[[2-(4-metoksyfenyl)etyl]metylamino]etoksy]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[2-[[ (3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]etoksy]fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

5 N-[4-[3-[[ (3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]propoksy]-fenyl]-9,10-dihydro-5-metoksy-9-okso-4-akridinkarboksamid;

N-[4-[[2-[[ (3,4-dimetoksyfenyl)metyl]metylamino]etyl]tio]-fenyl]-9,10-dihydro-9-okso-4-akridinkarboksamid;

og fysiologisk akseptable salter og solvater derav.

7. Anvendelse av en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-6 for fremstilling av et medikament for behandling av et pattedyr som lider av kreft, for forbedring eller øking av effektiviteten av en antitumor-droge eller for øking eller gjenopprettelse av følsomheten hos en tumor overfor en antitumor-droge, eller for reversering eller redusering av en tumors resistens overfor en antitumor-droge.

8. Farmasøytisk preparat,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en forbindelse  
ifølge hvilket som helst av kravene 1-6 sammen med én eller flere  
fysiologisk akseptable bærere eller eksipienser.

9. Farmasøytisk preparat ifølge krav 8,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en forbindelse  
ifølge krav 4.

10. Produkt,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder en forbin-  
delse ifølge hvilket som helst av kravene 1-6 og en antitumor-  
droge som et kombinert preparat for samtidig, atskilt eller  
sekvensiell anvendelse ved behandling av kreft.

11. Produkt ifølge hvilket som helst av kravene 7, 9 eller 10,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at antitumor-drogen er valgt  
blant Vinca-alkaloider, antracykliner, taksol og derivater derav,  
podofyllotoksiner, mitoksantron, aktinomycin, colchicin,  
gramicidin D, amsacrin eller hvilken som helst droge som har  
kryss-resistens med ovenstående droger karakterisert ved den  
såkalte MDR-fenotype.