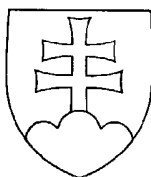


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

280 864

- (21) Číslo prihlášky: 730-93
(22) Dátum podania: 07.01.1992
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9100628.8, 9100637.9, 9115981.4, 9115956.6
(32) Dátum priority: 11.01.1991, 11.01.1991, 24.07.1991, 24.07.1991
(33) Krajina priority: GB, GB, GB, GB
(40) Dátum zverejnenia: 12.01.1994
(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestniku: 14.08.2000
(86) Číslo PCT: PCT/EP92/00020, 07.01.1992

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl⁷:

C 07D 219/06
C 07D 401/12
A 61K 31/435
A 61K 31/47

(73) Majiteľ patentu: Laboratoires Glaxo SA, Paris, FR;

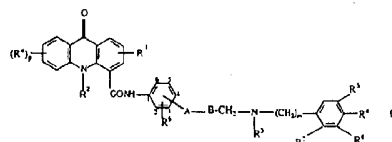
(72) Pôvodca vynálezu: Dumaitre Bernard André, Les Ulis, FR;
Dodic Nerina, Les Ulis, FR;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov vynálezu: **Akridínové deriváty, spôsob ich výroby, farmaceutické prostriedky s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:

Sú opísané deriváty všeobecného vzorca (I), v ktorom A znamená atóm kyslíka alebo síry, chemickú väzbu alebo skupinu $(CH_2)_lNR^9$, kde l znamená 0 alebo 1 a R^9 je atóm vodíka alebo metyl, B znamená alkylénový reťazec s 1 až 4 atómami uhlíka, prípadne substituovaný hydroxylovou skupinou za predpokladu, že hydroxylová skupina a skupina A nie sú viazané na rovnaký atóm uhlíka v prípade, že A znamená kyslík alebo síru alebo skupinu, $(CH_2)_lNR^9$, a v prípade, že A znamená chemickú väzbu, môže B znamenať aj alkenylový reťazec s 2 až 4 atómami uhlíka, R^3 je atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, m je 1 alebo 2, R^7 je atóm vodíka alebo tvorí spolu s R^3 skupinu $-(CH_2)_n-$, kde n je 1 alebo 2. Akridínové deriváty môžu senzibilizovať nádorové bunky, odolné proti celému radu účinných látok k protinádorovým látkam, a je možné ich použiť na výrobu farmaceutických prostriedkov, vhodných hlavne na zlepšenie alebo zvýšenie účinnosti protinádorových látok. Vynález sa tiež týka spôsobu výroby týchto akridínových derivátov a farmaceutických kompozícií s ich obsahom.



Oblasť vynálezu

Vynález sa dotýka nových akridínových derivátov, spôsobu výroby týchto látok a farmaceutických prostriedkov s obsahom týchto látok, ktoré sú určené na liečenie zhubných nádorov, a to aj takých, ktorých bunky sú už odolné proti celému radu chemických látok.

Doterajší stav techniky

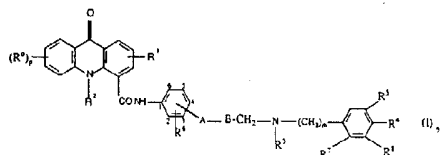
Pri celom rade chorých je účinnosť chemoterapie zhubných nádorov od začiatku nízka alebo sa znižuje po začiatčom úspechu vzhľadom na to, že vzniká odolnosť rakovinových buniek proti celému radu ďalších chemických látok. Vznik tejto odolnosti je pochod, pri ktorom sa zhubné bunky stávajú odolnými na štruktúrne veľmi odlišné chemické látky po liečení rakoviny jednou chemickou látkou. Táto získaná odolnosť môže byť podstatnou zábranou pri liečení zhubného nádoru. Bunky niektorých nádorov sú už od začiatku takto odolné, a takéto nádory preto zatiaľ nie je možné liečiť chemickými látkami.

Nie je dokázané, že uvedený typ odolnosti je možné zvrátiť určitými látkami, ktoré blokujú prenos vápnika, ako sú nikardipín a verapamil, a tiež niektorými antiarytmickými látkami, ako amiodaronom a chinidiom a niektorými prírodnými produktmi, napríklad cefarantínom. No tieto látky sú schopné prekonať odolnosť buniek proti chemickým látkam len vo veľmi vysokých dávkach, ktoré sú vyššie než dávky toxické, čo podstatne obmedzuje možnosť ich klinického použitia pri liečení nádorových ochorení.

Podstata vynálezu

Teraz bola nájdená nová skupina zlúčenín, schopných senzibilizovať odolné bunky zhubných nádorov na chemoterapeutické látky v dávkach, ktoré ešte nie sú toxické.

Podstatu vynálezu tvoria nové akridínové deriváty všeobecného vzorca (I)



kde

R^0 znamená atóm vodíka, atóm halogénu, alkyl, alkoxy alebo alkyltioskupinu vždy s 1 až 4 atómami uhlíka, aminoskupinu alebo nitroskupinu;

p znamená 1 alebo v prípade, že R^0 znamená alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, tiež 2 alebo 3;

R^1 znamená atóm vodíka, atóm halogénu, alkyl, alkoxy alebo alkyltioskupinu vždy s 1 až 4 atómami uhlíka;

R^2 znamená atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka;

A znamená atóm kyslíka alebo síry, priamu väzbu alebo skupinu vzorca $(CH_2)_lNR^9$, kde l znamená celé číslo 0 alebo 1 a R^9 znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu;

B znamená alkylénový zvyšok s 1 až 4 atómami uhlíka, prípadne substituovaný hydroxylovou skupinou za predpokladu, že hydroxylová skupina a skupina A nemôžu byť viazané na tento atóm uhlíka v prípade, že A znamená atóm kyslíka alebo síry, alebo skupinu vzorca $(CH_2)_lNR^9$, a

v prípade, že A znamená priamu väzbu, môže B znamenať tiež alkylénový zvyšok s 2 až 4 atómami uhlíka;

R^3 znamená atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka;

m znamená celé číslo 1 alebo 2;

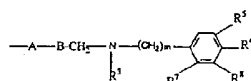
R^4 znamená atóm vodíka, atóm halogénu, alkyl, alkoxy alebo alkyltioskupinu vždy s 1 až 4 atómami uhlíka;

R^5 znamená atóm vodíka alebo alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

R^6 znamená atóm vodíka, alkyl alebo alkoxykupinu vždy o 1 až 4 atómami uhlíka;

R^7 znamená atóm vodíka alebo tvorí R^3 a R^7 spoločne skupinu $-(CH_2)_n-$, kde n znamená celé číslo 1 alebo 2;

R^8 znamená atóm vodíka alebo alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a skupina



je viazaná na benzénový kruh v polohe 3 alebo 4 vzhľadom na karboxamidový substituent za predpokladu, že v prípade, že je táto skupina na benzénový kruh viazaná v polohe 3, musí byť symbol R^6 na benzénový kruh viazaný v polohe 6; ako aj soli a solváty týchto zlúčenín vrátane solí a solvátov, prijateľných z fyziologického hľadiska.

Alkylová skupina v uvedenom význame, a to samostatná, alebo tvoriaca časť alkoxykupiny alebo alkyltioskupiny, môže mať priamu alebo rozvetvený reťazec a môže napríklad ísť o metyl, etyl alebo prop-2-yl.

Atómom halogénu môže byť atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu.

V prípade, že skupina R^0 má význam, odlišný od atómu vodíka, môže byť viazaná v polohe 5, 6, 7 alebo 8 akridínovej molekuly, a v prípade, že skupina R^1 má význam, odlišný od atómu vodíka, môže byť viazaná v polohe 1, 2 alebo 3 akridínovej molekuly.

Príkladom reťazca všeobecného vzorca $-A-B-CH_2-$ môžu byť reťazce $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-CH_2NMe(CH_2)_2-$, $-CH=CHCH_2-$, $-CH_2CH=CHCH_2-$, $-CH(OH)CH_2-$, $-O(CH_2)_3-$, $-PCH_2CH(OH)CH_2-$, $-NH(CH_2)_2-$ a $-S(CH_2)_3-$.

Vhodnou skupinou zlúčenín všeobecného vzorca (I) sú tie látky, v ktorých R^0 znamená atóm vodíka alebo fluóru alebo alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, napríklad metoxykupinu, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, napríklad metyl alebo alkyltioskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, napríklad metyltioskupinu, a R^1 znamená atóm vodíka. V prípade, že R^0 má význam, odlišný od atómu vodíka, je tento symbol výhodne viazaný v polohe 5 akridínovej molekuly.

Ďalšiu výhodnú skupinu zlúčenín všeobecného vzorca (I) tvoria látky, v ktorých R^2 znamená atóm vodíka.

V prípade, že R^3 znamená atóm vodíka alebo alkylový zvyšok s 1 až 4 atómami uhlíka, ide výhodne o alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, napríklad metyl.

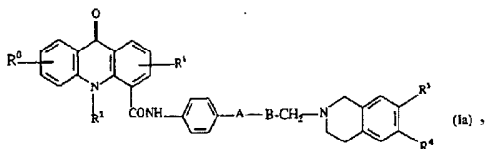
Ďalšiu výhodnú skupinu zlúčenín všeobecného vzorca (I) tvoria tie látky, v ktorých R^4 znamená atóm vodíka alebo alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, napríklad metoxykupinu, R^5 znamená atóm vodíka alebo alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, napríklad metoxykupinu, a R^8 znamená atóm vodíka alebo alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, napríklad metoxykupinu za predpokladu, že aspoň jeden zo symbolov R^4 , R^5 a R^8 znamená alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, napríklad metoxykupinu. Zvlášť výhodnú skupinu zlúčenín všeobecného vzorca (I) tvoria tie látky, v ktorých R^4 a R^5 znamenajú alkoxykupi-

nu s 1 až 4 atómami uhlíka, napríklad metoxyskupinu, a R⁸ znamená atóm vodíka.

Dalšiu výhodnú skupinu zlúčenín všeobecného vzorca (I) sú zlúčeniny, v ktorých R⁶ znamená atóm vodíka alebo metyl, etyl, metoxyskupinu alebo etoxyskupinu.

Výhodnou skupinou zlúčenín všeobecného vzorca (I) sú tiež tie látky, v ktorých m = 1 a R³ a R⁷ spoločne tvoria skupinu -(CH₂)₂-, ako aj soli a solváty týchto zlúčenín, prijateľné z fyziologického hľadiska.

Zvláštnu skupinu zlúčenín všeobecného vzorca (I) tvoria zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia)



kde

R⁰ znamená atóm vodíka, atóm halogénu, alkyl, alkoxykupinu alebo alkyliťioskupinu vždy s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo nitroskupinu;

R¹ znamená atóm vodíka, atóm halogénu alebo alkyl, alkoxykupinu alebo alkyliťioskupinu vždy s 1 až 4 atómami uhlíka;

R² znamená atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka;

A znamená atóm kyslíka alebo síry, alebo priamu väzbu;

B znamená nesubstituovaný alkylénový zvyšok s 1 až 4 atómami uhlíka;

R⁴ až R⁵ znamenajú nezávislé alkoxykupiny s 1 až 4 atómami uhlíka;

ako aj soli a solváty týchto zlúčenín, prijateľné z fyziologického hľadiska.

Mimoriadne výhodnou skupinou zlúčenín všeobecného vzorca (I) sú tie látky všeobecného vzorca (Ia), v ktorom R⁰ znamená atóm vodíka, atóm fluóru, alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, napríklad metoxyskupinu alebo alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, napríklad metyl, R¹ a R² znamenajú atómy vodíka a R⁴ a R⁵ znamenajú alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, napríklad metoxyskupinu. Mimoriadne výhodné sú tie látky, v ktorých symbol R⁰ je viazaný v polohe 5 akridónovej molekuly.

Je samozrejmé, že vynález zahŕňa všetky kombinácie jednotlivých uvedených, obzvlášť výhodných skupín vo význame jednotlivých symbolov.

Mimoriadne výhodnou zlúčeninou podľa vynálezu je 9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-N-4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)etyl/fenyl/-4-akridínkarboxamid a jeho soli a solváty, prijateľné z fyziologického hľadiska.

Dalšími výhodnými zlúčeninami podľa vynálezu sú nasledujúce látky:

9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-N-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/tio/fenyl/-4-akridínkarboxamid;

5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-N-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/tio/fenyl/-4-akridínkarboxamid;

9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-N-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propoxy/fenyl/-4-akridínkarboxamid;

9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-N-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/tio/fenyl/-9-oxo-4-akridínkarboxamid;

9,10-dihydro-5-metoxy-N-2-metoxy-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/fenyl/-9-oxo-4-akridínkarboxamid a

9,10-dihydro-N-2-metoxy-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/fenyl/-5-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxamid, ako aj soli a solváty týchto zlúčenín, prijateľné z fyziologického hľadiska.

Dalšiu výhodnú skupinu zlúčenín podľa vynálezu tvoria nasledujúce látky:

N-4-/4-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid;

N-4-/2-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/etyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid;

N-4-/4-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/butyl/fenyl/-5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid a

N-4-/2-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/etyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxamid;

ako aj soli a solváty týchto zlúčenín, prijateľné z fyziologického hľadiska.

Ešte ďalšiu výhodnú skupinu zlúčenín podľa vynálezu tvoria nasledujúce látky:

N-4-/3-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/propyl/-fenyl/-5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid;

N-4-/2-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/etyl/fenyl/-5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid a

N-4-/3-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/propyl/tio/-fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-

akridínkarboxamid;

ako aj soli a solváty týchto zlúčenín, prijateľné z fyziologického hľadiska.

Dalšiu výhodnú skupinu zlúčenín podľa vynálezu tvoria nasledujúce látky:

N-4-/3-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/propyl/tio/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid;

N-4-/4-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxamid;

N-4-/3-/(3,4-dimetoxyfenyl)etyl/metylamo/propyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid;

N-4-/2-/(3,4-dimetoxyfenyl)etyl/metylamo/etoxy/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxamid;

N-4-/3-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid;

N-4-/3-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/propoxy/fenyl/-5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid;

N-4-/2-/(3,4-dimetoxyfenyl)etyl/metylamo/etyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid;

N-4-/5-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/pentyl/fenyl/-5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid;

N-4-/3-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/propyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid;

N-4-/2-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/etylamo/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxamid;

N-4-/3-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/propyl/tio/fenyl/-9,10-dihydro-5-fluór-9-oxo-4-akridínkarboxamid;

N-4-/2-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/etyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxamid;

N-4-/3-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxamid,

ako aj soli a solváty týchto zlúčenín, prijateľné z fyziologického hľadiska.

Ešte ďalšiu výhodnú skupinu zlúčenín podľa vynálezu tvoria nasledujúce látky:

N-4-/2-//2-(3,4-dimetoxyfenyl)etyl/metylamino/etyl/fenyl-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid;
 N-4-/4-//2-(3,4-dimetoxyfenyl)etyl/metylamino/butyl/fenyl-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid;
 N-4-/2-//2-(4-metoxyfenyl)etyl/metylamino/etyl/fenyl-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid;
 N-4-/2-//2-(3,4-dimetoxyfenyl)etyl/metylamino/etoxy/fenyl-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid;
 N-4-/3-//2-(3,4-dimetoxyfenyl)etyl/metylamino/pro-poxy/fenyl-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid;
 N-4-/2-//2-(4-metoxyfenyl)etyl/metylamino/etoxy/fenyl-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid;
 N-4-/2-//2-(3,4-dimetoxyfenyl)etyl/metylamino/etoxy/fenyl-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid;
 N-4-/3-//2-(3,4-dimetoxyfenyl)etyl/metylamino/pro-poxy/fenyl-9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxamid a
 N-4-/2-//2-(3,4-dimetoxyfenyl)etyl/metylamino/etyl/tio/-fenyl-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid;
 ako aj soli a solváty týchto zlúčenín, prijateľné z fyziologického hľadiska.

Vhodné, z fyziologického hľadiska prijateľné soli zlúčenín všeobecného vzorca (I) zahŕňajú adičné soli s kyselinami, vytvorené s organickými alebo anorganickými kyselinami, ako sú napríklad hydrochloridy, hydrobromidy, sírany, alkyl- alebo arylsulfonáty, napríklad metánsulfonáty alebo p-toluénsulfonáty, ďalej fosfáty, acetáty, citráty, sukcináty, laktáty, tartráty, fumaráty a maleáty. Z vhodných solvátov je možné uviesť napríklad hydráty.

Ďalšie soli, ktoré nie sú prijateľné z fyziologického hľadiska, je možné použiť na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca (I), takže aj tieto soli tvoria súčasť vynálezu.

Schopnosť zlúčenín všeobecného vzorca (I) vyvolať senzibilizáciu buniek, odolných proti celému radu chemických látok, bola dokázaná *in vitro* na bunkovej línii vaječníka čínskeho škrečka, ktorá je odolná proti veľkému množstvu chemických látok a bola opísaná v Bech-Hansen a ďalší, J. Cell. Physiol., 1976, 88, 23-32, a tiež na bunkovej línii ľudského karcinómu mliečnej žľazy, ktorá je rovnako odolná proti celému radu chemických látok a bola opísaná v publikácii Batist a ďalší, J. Biol. Chem., 1986, 261, 1544 - 1549, skúšky boli uskutočňované spôsobom podľa publikácie Carmichael a ďalší, Cancer Research, 1987, 47, 936.

Uvedená schopnosť zlúčenín všeobecného vzorca (I) bola dokázaná *in vivo* na nádorových bunkách línie P388R, ktorá bola opísaná v publikácii Johnson a ďalší, Cancer Treat. Rep., 1978, 62, 1535 - 1547. Bol použitý postup podľa publikácie Boesch a ďalší, Cancer Research, 1991, 51, 4226 až 4233.

Zlúčeniny podľa vynálezu však boli podávané v jedinej dávke perorálne, vnútrožilovo alebo intraperitoneálne.

Bolo dokázané, že zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo ich soli, alebo solváty, prijateľné z fyziologického hľadiska, sú schopné vyvolať u cicavcov, trpiacich zhubným nádorom, vrátane človeka, nasledujúce účinky:

- zlepšujú účinnosť protinádorových látok alebo
- zvyšujú alebo obnovujú citlivosť nádorových buniek na protinádorovú chemickú látku alebo
- odstraňujú alebo znižujú odolnosť nádorovej bunky proti protinádorovej látke v prípade, že bola získaná, vyvolaná alebo je prirodzenou vlastnosťou nádorových buniek.

Zlúčeniny podľa vynálezu vrátane ich solí alebo solvátov, prijateľných z fyziologického hľadiska, je teda možné použiť na výrobu farmaceutických prostriedkov, ktoré

- zlepšujú účinnosť protinádorových látok alebo

- zvyšujú alebo obnovujú citlivosť nádorových buniek na protinádorovú chemickú látku, alebo

- odstraňujú alebo znižujú odolnosť nádorovej bunky proti protinádorovej látke v prípade, že bola získaná, vyvolaná alebo je prirodzenou vlastnosťou nádorových buniek.

Zlúčeniny podľa vynálezu je možné vo forme farmaceutického prostriedku podávať tiež spolu s protinádorovými látkami. Podstatu vynálezu preto tvorí tiež použitie zlúčenín podľa vynálezu vrátane ich solí alebo solvátov, prijateľných z fyziologického hľadiska, na výrobu kombinovaných farmaceutických prostriedkov slúžiacich na súčasné, oddelené alebo postupné podanie pri liečení zhubných nádorov cicavcov vrátane človeka, pričom tieto farmaceutické prostriedky

- zlepšujú účinnosť protinádorových látok alebo
- zvyšujú alebo obnovujú citlivosť nádorových buniek na protinádorovú chemickú látku, alebo
- odstraňujú alebo znižujú odolnosť nádorovej bunky k protinádorovej látke v prípade, že bola získaná, vyvolaná alebo je prirodzenou vlastnosťou nádorových buniek.

Podstatu vynálezu tvoria tiež farmaceutické prostriedky, ktoré obsahujú zlúčeninu všeobecného vzorca (I) alebo jej soľ, alebo solvát, prijateľný z fyziologického hľadiska a protinádorovú látku, určenú na súčasné, oddelené alebo postupné použitie pri liečení zhubných nádorov cicavcov vrátane človeka, pričom tieto farmaceutické prostriedky

- zlepšujú účinnosť protinádorových látok alebo
- zvyšujú alebo obnovujú citlivosť nádorových buniek na protinádorovú chemickú látku, alebo
- odstraňujú alebo znižujú odolnosť nádorovej bunky proti protinádorovej látke v prípade, že bola získaná, vyvolaná alebo je prirodzenou vlastnosťou nádorových buniek.

Príkladom vhodných protinádorových látok na použitie spolu so zlúčeninami podľa vynálezu môžu byť alkaloidy z rastlín rodu *Vinca*, napríklad vincristín, vinblastín a vinorelbín, ďalej antracyklínové antibiotiká, napríklad daunorubicín, doxorubicín a aclarubicín, ďalej taxol a jeho deriváty, napríklad taxotere, podophylotoxíny, ako etoposid a VP16, mitoxantron, aktinomycín, kolchicín, gramicidín D, amsakrín a akákoľvek látka so skríženou rezistenciou s uvedenými látkami, ktorá je charakteristickou známkou takzvaného MDR-fenotypu.

Je zrejme, že v prípade, že sa obe účinné látky nepodávajú súčasne, nemal by byť odstup medzi podaním prvej a druhej účinnej látky taký, aby došlo k strate priaznivého účinku ich kombinácie.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a ich soli, a solvátov, prijateľných z fyziologického hľadiska je teda možné použiť v prítomnosti protinádorovej látky u cicavcov, hlavne u človeka na liečenie zhubných nádorov, pričom uvedená kombinácia

- zlepšuje účinnosť protinádorových látok alebo
- zvyšuje alebo obnovuje citlivosť nádorových buniek na protinádorovú chemickú látku, alebo
- odstraňuje alebo znižuje odolnosť nádorovej bunky k protinádorovej látke v prípade, že bola získaná, vyvolaná alebo je prirodzenou vlastnosťou nádorových buniek.

Niektoré nádory sú často prirodzene odolné proti celému radu chemických látok. Ide hlavne o zhubné nádory hrubého čreva, obličiek, pečene a kóry nadobličiek.

Iné typy nádorov sú často na začiatku liečenia citlivé, ale môžu sa stať odolnými proti celému radu účinných látok. Ide hlavne o leukémie, lymfómy, myelómy, nádory, typické pre detský vek, ako neuroblastómy, a ďalej o sarkómy a zhubné nádory mliečnej žľazy, vaječníkov a pľúc.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú teda zvlášť vhodné na použitie na liečenie cicavcov, vrátane človeka, hlavne v prípade zhubných nádorov, už liečených chemickými látkami.

Použitím zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo jej soli, alebo solvátu, prijateľných z fyziologického hľadiska, spolu s protinádorovou chemickou látkou môže byť výhodné použiť obe účinné látky vo forme oddelených farmaceutických prostriedkov, aj keď je možné tieto látky spracovať spoločne na farmaceutický prostriedok, ako bude uvedené podrobne ďalej. V prípade spracovania na jediný farmaceutický prostriedok musia byť obe účinné látky stále a vzájomne kompatibilné.

Dávky protinádorovej látky a intervaly jej podania budú obvykle zodpovedať dávkam a intervalom, ktoré by boli použité pri podávaní samotnej protinádorovej látky bez zlúčeniny podľa vynálezu.

Vhodné liekové formy a príslušné dávkovanie zlúčenín všeobecného vzorca (I) a jej soli a solvátov, prijateľných z fyziologického hľadiska, bude ďalej podrobnejšie uvedené.

Účinná látka podľa vynálezu alebo jej soľ alebo solvát, prijateľné z fyziologického hľadiska sa obvykle spracovávajú na farmaceutický prostriedok spolu s jedným alebo väčším počtom farmaceutických nosičov alebo pomocných látok.

Takto získaný farmaceutický prostriedok, obsahujúci účinnú látku všeobecného vzorca (I) alebo jej soľ alebo solvát, prijateľné z farmaceutického hľadiska, je teda možné použiť na liečenie cicavcov, trpiacich zhubným nádorom, pričom tieto prostriedky

- zlepšujú účinnosť protinádorových látok alebo
- zvyšujú alebo obnovujú citlivosť nádorových buniek na protinádorovú chemickú látku, alebo
- odstraňujú alebo znižujú odolnosť nádorovej bunky proti protinádorovej látke v prípade, že bola získaná, vyvolaná alebo je prirodzenou vlastnosťou nádorových buniek.

Zlúčeniny podľa vynálezu je možné spracovať na farmaceutické prostriedky na perorálne podanie, vstrebávanie ústnou sliznicou alebo parenterálne alebo rektálne podanie, najvhodnejšie je perorálne a parenterálne podanie.

V prípade perorálneho podania môžu mať farmaceutické prostriedky napríklad formou tabliet alebo kapsúl, pripravených bežným spôsobom použitím obvyklých farmaceutických pomocných látok, ako sú spojivá, napríklad vopred želatinizovaný kukuričný škrob, polyvinylpyrolidón alebo hydroxypropyl-metylcelulóza, ďalej plnivá, napríklad laktóza, mikrokryštalická celulóza alebo hydrogénfosforečnan vápenatý, kľzné látky, ako stearan horečnatý, mastenec alebo oxid kremičitý, látky, napomáhajúce rozpadu, napríklad laurylsíran sodný alebo sodná soľ glykolátu škrobu. Tablety je možné pokrývať známym spôsobom. Kvapalnými prostriedkami na perorálne podanie môžu byť roztoky, sirupy alebo suspenzie, alebo môže ísť o suchý materiál, určený pred použitím na rekonštitúciu s vodou alebo iným vhodným nosným prostredím. Tieto kvapalné prostriedky je možné pripraviť bežným spôsobom použitím bežných farmaceutických prísad, ako sú činidlá na uľahčenie vzniku suspenzie, ako sorbitolový sirup, deriváty celulózy alebo hydrogénové používateľné tuky, emulgačné činidlá, ako lecitín alebo akácia guma, nevodné nosné prostredia, ako mandľový olej, estery mastných kyselín, cetylalkohol alebo frakcionované rastlinné oleje, a tiež konzervačné látky, ako metyl- alebo propyl-p-hydroxybenzoát alebo kyselina sorbová. Tieto prostriedky môžu tiež obsahovať tlmivý roztok, farbivá, látky na úpravu chuti a sladidlá podľa potreby.

Prostriedky na perorálne podanie je možné upraviť aj tak, aby bolo možné dosiahnuť spomalené uvoľnenie zlúčeniny podľa vynálezu.

V prípade vstrebávania ústnej sliznice sa zlúčeniny podľa vynálezu obvykle spracujú na tablety rôzneho tvaru.

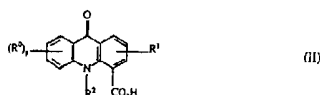
Na parenterálne podanie je možné zlúčeniny podľa vynálezu spracovať na injekčné roztoky, ktoré je možné podávať kontinuálnou infúziou alebo vo forme injekcie väčšieho objemu roztoku pri jednom podaní. Na injekčné podanie môžu byť tieto roztoky dodávané napríklad v ampulkách s obsahom jednotlivej látky alebo v liekovkách, obsahujúcich väčší počet dávok spolu s konzervačným prostriedkom. Môže ísť o suspenzie, roztoky alebo emulzie v olejovom, vodnom alebo alkoholovom nosnom prostredí a je možné pridávať napríklad činidlá na vznik suspenzie, stabilizátory a/alebo dispergačné činidlá. Účinnú látku je možné podávať tiež v práškovej forme na rekonštitúciu vo vodnom prostredí tesne pred použitím, napríklad v sterilnej apyrogénnej vode.

Zlúčeniny podľa vynálezu je možné spracovávať tiež na prostriedky na rektálne podanie, ako sú čípky alebo retenčné klystíry, čípky môžu napríklad obsahovať vhodnú základnú hmotu, ako kakaové maslo alebo iné glyceridy.

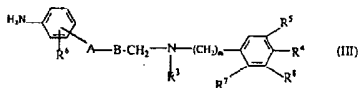
Predpokladaná denná dávka zlúčenín podľa vynálezu pre človeka s hmotnosťou približne 70 kg je 10 až 1000 mg, výhodne 25 až 500 mg. Je zrejmé, že túto dávku je potrebné upraviť v závislosti od obvyklých faktorov, ako sú vek, stav chorého a spôsob podania. Napríklad v prípade infúzie môže byť vhodná denná dávka pre človeka približne 1 mg/kg. Dennú dávku je možné podať naraz alebo rozdelené vo forme dvoch alebo väčšieho počtu dávok v príslušných intervaloch.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a ich soli, a solváty, prijateľné z fyziologického hľadiska, je možné pripraviť celým radom všeobecných postupov, ktoré budú ďalej uvedené. V nasledujúcom opise týchto postupov majú symboly R^0 až R^8 , m, p, A a B význam, uvedené vo všeobecnom vzorci (I), ak nie je uvedené inak.

Podľa prvého všeobecného vzorca A je možné pripraviť zlúčeninu všeobecného vzorca (I) tak, že sa uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca (II)

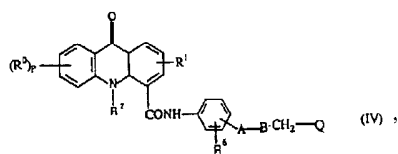


so zlúčeninou všeobecného vzorca (III)



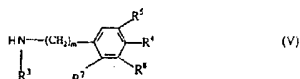
Reakciu je možné uskutočniť použitím činidiel, bežne používaných pri syntéze peptidov, ako je dicyklohexylkarbodiimid (prípadne v prítomnosti 1-hydroxybenzotriazolu), difenylfosforiazid alebo N,N' -karbonyldiimidazol. Reakciu je možné uskutočniť v internom rozpúšťadle, napríklad v éteri, ako tetrahydrofuráne, v halogénovom uhlíkovodíku, napríklad dichlórmetáne, v amide, ako dimetylformamide, alebo v ketóne, ako acetóne pri teplote -10 až $+100$ °C, výhodne pri teplote miestnosti.

Podľa ďalšieho všeobecného postupu B je možné pripraviť zlúčeninu všeobecného vzorca (I) tak, že sa uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca (IV)



kde

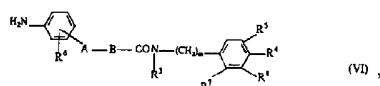
Q znamená atóm halogénu, napríklad atóm brómu, so zlúčeninou všeobecného vzorca (V)



alebo so soľou tejto zlúčeniny.

Reakciu je možné uskutočniť v prítomnosti zlúčeniny, ktorá viaže kyselinu, ako uhlíčitú alkalického kovu, napríklad uhlíčitú draselnú, prípadne v prítomnosti rozpúšťadla pri vyššej teplote, napríklad 50 až 120 °C. Vhodným rozpúšťadlom je napríklad ketón, ako acetón, metyletylketón alebo metylizopropylketón, alebo alkoholy, ako etanol alebo izopropanol.

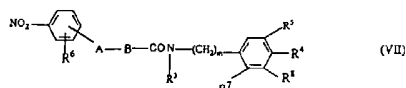
Zlúčeniny všeobecného vzorca (III), v ktorom A znamená atóm kyslíka alebo chemickú väzbu, je možné pripraviť redukciou zlúčeniny všeobecného vzorca (VI)



kde

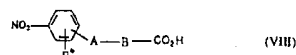
A znamená atóm kyslíka alebo chemickú väzbu, pôsobením redukčného činidla, napríklad litiumaluminiumhydridu v internom rozpúšťadle, napríklad v éteri, ako tetrahydrofuráne, pri zvýšenej teplote.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (VI) je možné pripraviť redukciou zlúčeniny všeobecného vzorca (VII)



katalytickou hydrogenáciou, napríklad použitím vodíka v prítomnosti katalyzátora na báze ušľachtilého kovu, napríklad paládia. Katalyzátor môže byť na nosiči, napríklad na aktívnom uhlí. Hydrogenáciu je možné uskutočňovať v rozpúšťadle, napríklad v alkohole ako etanol, postup prebieha napríklad pri teplote 20 až 100 °C, výhodne 20 až 50 °C pri atmosférickom tlaku. Redukciu je možné uskutočňovať tiež použitím železa a koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej pri vyššej teplote, napríklad pri teplote varu reakčnej zmesi pod spätným chladičom. Toto druhé uskutočnenie neporušuje dvojité väzby, prípadne prítomné v zlúčenine všeobecného vzorca (VII).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (VII) je možné získať tak, že sa uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca (VIII)

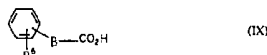


alebo jej aktivovaný derivát so zlúčeninou všeobecného vzorca (V) v uvedenom význame alebo s jej soľou, prípadne v prítomnosti bázy, napríklad organickej bázy, ako trietylamínu alebo N,N-diizopropyletylamínu, alebo anorganickej bázy, napríklad uhlíčitú alkalického kovu ako uhlíčitú draselnú alebo hydrogénuhlíčitú, ako hydrogénuhlíčitú sodnú.

V prípade, že sa voľná kyselina všeobecného vzorca (VIII) uvedie do reakcie s aminom všeobecného vzorca V, je možné použiť činidlá a podmienky, opísané v postupe A pre reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (II) so zlúčeninou všeobecného vzorca (III).

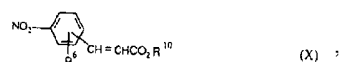
V prípade, že sa použije aktivovaný derivát zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII), môže ísť napríklad o halogenid kyseliny, ako chlorid kyseliny, ktorý je možné pripraviť reakciou voľnej kyseliny všeobecného vzorca (VIII) s halogenačným činidlom, napríklad s tionylchloridom. Tento aktivovaný derivát zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII) je potom možné uviesť do reakcie so zlúčeninou všeobecného vzorca (V) v rozpúšťadle, napríklad v acetóne v prítomnosti bázy, napríklad hydrogénuhlíčitú sodnú.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII), v ktorom A znamená chemickú väzbu, je možné pripraviť nitráciou zlúčeniny všeobecného vzorca (IX)



kyselinou dusičnou.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII), v ktorom A znamená chemickú väzbu a B znamená skupinu -CH=CH-, je možné pripraviť hydrolyzou zlúčenín všeobecného vzorca (X)



kde

R¹⁰ znamená alkylový zvyšok s 1 až 4 atómami uhlíka.

Hydrolyzu je možné uskutočniť použitím bežných postupov, napríklad pôsobením hydroxidu sodného vo vodnom etanole.

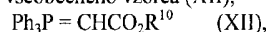
Zlúčeniny všeobecného vzorca (X) je možné pripraviť reakciou zlúčenín všeobecného vzorca (XI)



kde

R¹¹ znamená atóm vodíka, alkyl alebo alkoxy vždy s 1 až 4 atómami uhlíka alebo hydroxylovú skupinu,

so zlúčeninou všeobecného vzorca (XII),



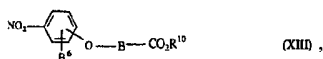
kde

R¹⁰ má uvedený význam a

Ph znamená fenylový zvyšok,

v internom rozpúšťadle, napríklad v uhľovodíku, ako toluéne, pri zvýšenej teplote. Pri príprave zlúčenín všeobecného vzorca (X), v ktorých R⁶ znamená alkokyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka zo zlúčenín všeobecného vzorca (XI), v ktorom R¹¹ znamená hydroxylovú skupinu, je uvedená reakcia nasledovaná alkyláciou hydroxylovej skupiny, napríklad použitím alkylhalogenidu.

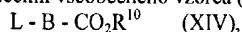
Zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII), v ktorom A znamená atóm kyslíka, je možné pripraviť hydrolyzou zlúčeniny všeobecného vzorca (XIII)



kde
R¹⁰ má uvedený význam.

Hydrolyzu je možné uskutočniť použitím bežných postupov, napríklad pôsobením hydroxidu sodného vo vodnom etanole.

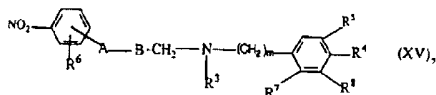
Zlúčeniny všeobecného vzorca (XIII) je možné pripraviť reakciou zlúčenín všeobecného vzorca (XIV)



kde

L znamená atóm halogénu, napríklad atóm brómu, s nitrofenolovým derivátom v prítomnosti uhličitanu alkalického kovu, napríklad uhličitanu draselného v rozpúšťadle, napríklad v acetóne.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (III), v ktorom A znamená atóm kyslíka alebo atóm síry, alebo chemickú väzbu, je možné pripraviť tiež redukciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XV)

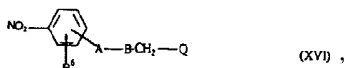


kde

A znamená atóm kyslíka alebo síry, alebo chemickú väzbu,

použitím podmienok, ktoré boli opísané pri redukcii zlúčeniny všeobecného vzorca (VII).

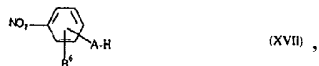
Zlúčeniny všeobecného vzorca (XV) je možné pripraviť zahrievaním zlúčenín všeobecného vzorca (XVI)



kde

Q znamená atóm halogénu, napríklad atóm brómu, a A znamená atóm kyslíka alebo síry, alebo chemickú väzbu, so zlúčeninami všeobecného vzorca (V) v uvedenom význame za podmienok, uvedených v postupe B.

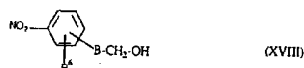
Zlúčeniny všeobecného vzorca (XVI), v ktorom A znamená atóm kyslíka alebo síry, je možné pripraviť reakciou zlúčenín všeobecného vzorca (XVII)



kde

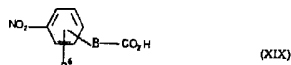
A znamená atóm kyslíka alebo atóm síry, s dihalogénalkánom všeobecného vzorca Q-B-CH2-Q v prítomnosti vhodnej bázy, napríklad uhličitanu alkalického kovu, ako uhličitanu draselného.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (XVI), v ktorom A znamená chemickú väzbu, je možné pripraviť reakciou zlúčenín všeobecného vzorca (XVIII)



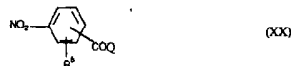
s halogenačným činidlom, napríklad bromidom fosforitým.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (XVIII) je možné pripraviť redukciou zlúčenín všeobecného vzorca (XIX)



použitím vhodného redukčného činidla, napríklad diboránu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (XIX) je možné pripraviť tak, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca (XX)



kde

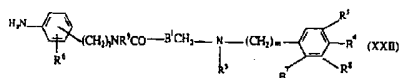
Q znamená atóm halogénu, napríklad atóm chlóru, podrobja jednému alebo väčšiemu počtu po sebe nasledujúcich stupňov Arndt-Eistertovej syntézy, to znamená reakcii s diazometánom, a potom napríklad pôsobeniu oxidu strieborného a vody.

Je zrejme, že zlúčeniny všeobecného vzorca (XIX), v ktorom B znamená nesubstituovaný alkylénový reťazec s 2 až 4 atómami uhlíka, je možné pripraviť tiež tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (XXI)



podrobi Wittigovej reakcii použitím vhodného ylidu fosforu, napríklad zlúčeniny vzorca Ph₃P=CH(CH₂)₃OH, v ktorom Ph znamená fenylový zvyšok, s nasledujúcou redukciou dvojitej väzby pôsobením vhodného redukčného činidla, napríklad diboránu, a oxidáciou primárneho alkoholu na karboxylovú kyselinu pôsobením vhodného oxidačného činidla, napríklad oxidu chromového.

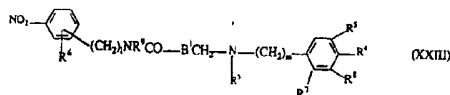
Zlúčeniny všeobecného vzorca (III), v ktorom A znamená skupinu všeobecného vzorca (CH₂)_nNR⁹, je možné pripraviť redukciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XXII)



kde

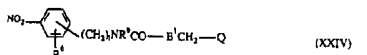
B¹ znamená chemickú väzbu alebo alkylénový zvyšok s 1 až 3 atómami uhlíka, prípadne substituovaný hydroxylovou skupinou, pôsobením vhodného redukčného činidla, napríklad lítolithinitého hydridu v internom rozpúšťadle, napríklad v éteri, ako tetrahydrofuráne, pri vyššej teplote.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (XXII) je možné pripraviť redukciou zlúčenín všeobecného vzorca (XXIII)



katalytickou hydrogenáciou, napríklad tak, ako to bolo opísané pri príprave zlúčenín všeobecného vzorca (VI).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (XXIII) je možné pripraviť reakciou zlúčenín všeobecného vzorca (XXIV)

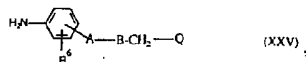


kde

Q znamená atóm halogénu, napríklad atóm chlóru,

so zlúčeninou všeobecného vzorca (V) v uvedenom význame za podmienok, ktoré boli už opísané v postupe B.

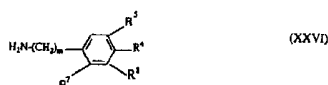
Zlúčeniny všeobecného vzorca (IV) je možné pripraviť reakciou všeobecného vzorca (II) uvedeného významu so zlúčeninami všeobecného vzorca (XXV)



kde

Q znamená atóm halogénu, napríklad atóm brómu, za podmienok, ktoré boli opísané v postupe A pri reakcii zlúčenín všeobecného vzorca (II) so zlúčeninami všeobecného vzorca (III).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (V), v ktorom R³ znamená alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, je možné pripraviť tak, že sa uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca (XXVI)



s benzaldehydom, a potom s alkylhalogenidom s 1 až 4 atómami uhlíka. Hydrolyzou výslednej kvartérnej soli s nasledujúcim pôsobením zriedeného roztoku hydroxidu sodného sa potom získa zlúčenina všeobecného vzorca (V), v ktorom R³ znamená alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka.

Je zrejme, že všeobecné postupy, tak ako boli uvedené, je možné použiť na získanie zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom B obsahuje hydroxylový substituent. Môže však byť výhodné redukovat' medziprodukt, v ktorom B obsahuje hydroxylový substituent v akomkoľvek vhodnom stupni celého postupu.

Medziprodukty všeobecných vzorcov (III), (IV), (VI), (VII), (VIII), (X), (XIII), (XV), (XVI), (XVIII), (XIX), (XXII) a (XXIII) sú nové zlúčeniny, ktoré rovnako tvoria súčasť podstaty vynálezu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (II) sú známe látky alebo je možné ich pripraviť bežnými postupmi, tak ako boli opísané napríklad v publikácii G. W. Rewcastle a W. A. Denny, Synth. Commun., 1985, 217 až 222.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov (V), (IX), (XI), (XII), (XIV), (XVII), (XX), (XXI), (XXIV) a (XXVI) sú známe látky alebo je ich možné pripraviť bežnými postupmi.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (XXV) sú známe alebo je ich možné pripraviť bežnými postupmi. Napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca (XXV), v ktorom A znamená atóm kyslíka, je možné pripraviť reakciou 4-acetamidofenolového derivátu s dihalogénalkánom vzorca Q-BCH₂-Q s nasledujúcou hydrolyzou pôsobením kyseliny, napríklad zriedenej kyseliny chlorovodíkovej.

V prípade, že je žiaduce izolovať zlúčeninu podľa vynálezu vo forme soli, napríklad fyziologicky prijateľnej soli, je toto možné dosiahnuť tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (I) vo forme voľnej bázy uvedie do reakcie s príslušnou kyselinou, výhodne s jej ekvivalentným množstvom vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v alkohole, ako etanole alebo metanole, vo vodnom alkohole, ako vodnom etanole, v halogenovanom uhlíkovodíku, ako dichlórmetáne, v esteri, ako etylacetáte, alebo v éteri, ako tetrahydrofuráne alebo v zmesi dvoch alebo väčšieho počtu týchto rozpúšťadiel.

Fyziologicky prijateľné soli je tiež možné pripraviť z iónnych solí, vrátane iných fyziologicky prijateľných solí zlúčenín všeobecného vzorca (I) použitím bežných postupov.

Je zrejme, že pri uskutočňovaní uvedeného viacstupňového postupu je možné postupne, opísané pri zavedení požadovaných skupín do konečného produktu, uviesť v poradí, ktoré je odlišné od opísaného poradia. Poradie reakcie vo viacstupňových postupoch je však nutné voliť tak, aby použité reakčné podmienky neovplyvnili v molekule také skupiny, ktoré majú byť zachované vo výslednom produkte.

Vynález bude ďalej vysvetlený nasledujúcimi medziproduktmi ich prípravou a nasledujúcimi príkladmi, ktoré však nemajú slúžiť na obmedzenie rozsahu vynálezu. Všetky teploty sú uvedené v stupňoch Celzia. ¹H-NMR spektra bola získaná v zriedených roztokoch v CDC₃, ak nie je výslovne uvedené inak. V prípade, že sú uvedené bezvodné rozpúšťadlá, boli tieto rozpúšťadlá vysušené síranom sodným. V prípade chromatografie na stĺpci bol použitý silikagél Merck 60 s veľkosťou častíc v rozmedzí 230 až 400 mesh. V príkladovej časti sú použité nasledujúce skratky: THF = tetrahydrofurán a DMF = dimetylformamid.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Medziprodukt 1

a) 1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-/3-(4-nitrofenoxy)-propyl/izochinolín

Zmes 10 g 1-(3-brómpropoxy)-4-nitrobenzenu, 8,8 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxyizochinolínhydrochloridu a 10,6 g uhlíčitanu draselného v 100 ml DMF sa zahrieva 16 hodín na teplotu 100 °C. Potom sa zmes prefiltruje a filtrát sa odparí. Odparok sa rozpustí vo vode a roztok sa extrahuje dichlórmetánom. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší a odparí na olej, ktorý v éteri kryštalizuje, čím sa získa 11,3 g produktu s teplotou topenia 100 °C.

Obdobným spôsobom ako medziprodukt 1a) je možné získať aj nasledujúce zlúčeniny:

b) 1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-/3-(4-nitrofenyl)-tio/propyl/izochinolín

5,3 g výsledného produktu sa získa vo forme oleja, ktorý neskôr kryštalizuje, zo 7,0 g 1-(3-brómpropyl)-tio/-4-nitrobenzenu a 5,8 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetylizochinolínhydrochloridu.

NMR zahŕňa d 4,05 (6H, s, 2 x OCH₃).

c) 1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-/2-(4-nitrofenyl)-etyl/izochinolín

16 g výsledného produktu v tuhej forme sa získa použitím 10 g 1-(2-brómetyl)-4-nitrobenzenu a 10,9 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxyizochinolínu. Teplota topenia je 118 °C.

NMR zahŕňa d 3,9 (6H, s, 2 x OCH₃).

d) 1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-/4-(4-nitrofenyl)-butyl/izochinolín

12,6 g výsledného produktu vo forme oleja sa získa použitím 12,5 g 1-(4-brómbutyl)-4-nitrobenzenu a 11,1 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxyizochinolínhydrochloridu. Produkt sa čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu 99 : 1.

NMR zahŕňa d 3,85 (6H, s, 2 x OCH₃).

Medziprodukt 2

a) 4-/3-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinolín)propoxy/benzénamin

Roztok 16 g medziproduktu 1a) v 200 ml etanole sa hydrogenuje pri teplote miestnosti a za atmosférického tla-

ku v prítomnosti 1,6 g 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončenej absorpcii vodíka sa katalyzátor odfiltruje a roztok sa odparí, čím sa získa 14,7 g výsledného produktu vo forme oleja, ktorý kryštalizuje z hexánu, pevný produkt má teplotu topenia 100 °C.

b) 4-/3-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/tio/benzénamín

5,3 g medziproduktu 1b) sa rozpustí v zmesi 5 ml metanolu s kyselinou chlorovodíkovou pri teplote miestnosti za stáleho miešania. Potom sa po častiach pridá 3,8 g práškoveho železa a zmes sa zahrieva 1,5 hodiny na teplotu varu pod spätným chladičom. Potom sa zmes schladí, vlej sa do ľadovej drviny, zmes sa alkalizuje hydroxidom sodným a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší a odparí, čím sa získa 4,35 g výsledného produktu vo forme oleja.

IR zahŕňa NH₂: 3350 cm⁻¹.

c) 4-/2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)-etyl/benzénamín

14 g medziproduktu 1c) sa redukuje spôsobom, opísaným pri medziprodukte 2b), čím sa získa 12 g výsledného produktu vo forme tuhej látky s teplotou topenia 120 °C.

d) 4-/4-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)-butyl/benzénamín

8,5 g medziproduktu 1d) sa redukuje spôsobom, opísaným pri medziprodukte 2a). Produkt sa čistí chromatografiou na stĺpci použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu 99 : 1 ako elučného činidla, čím sa získa 4,3 g produktu vo forme oleja, ktorý postupne tuhne na tuhú látku.

IR zahŕňa NH₂: 3350 cm⁻¹.

Medziprodukt 3

a) 1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-/(4-nitrofenoxy)-acetyl/izochinolín

Zmes 50 g kyseliny (4-nitrofenoxy)octovej a 150 ml tionylchloridu sa zahrieva 3 hodiny na teplotu varu pod spätným chladičom. Roztok sa odparí, a potom sa znovu odparuje súčasne s benzénom, čím sa získa 4-nitrofenoxyacetylchlorid ako tuhá látka. Roztok 9,4 g tejto tuhej látky v 100 ml acetónu sa po kvapkách za miešania pridá ku zmesi 10 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-izochinolínhydrochloridu a 9 g hydrogénuhlčitanu sodného v 100 ml acetónu pri teplote 0 °C. Potom sa zmes mieša ešte 16 hodín pri teplote miestnosti, zmes sa prefiltruje a filtrát sa odparí. Odparok sa rozpustí vo vode a roztok sa extrahuje dichlórmetánom. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší a odparí, čím sa získa 6,6 g produktu vo forme oleja.

IR zahŕňa CO: 1650 cm⁻¹.

Obdobným spôsobom ako medziprodukt 3a) je možné pripraviť aj nasledujúcu zlúčeninu.

b) 1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-/3-(4-nitrofenyl)-1-oxopropyl/izochinolín

12,3 g výsledného produktu sa získa vo forme tuhej látky s teplotou topenia 134 °C použitím 9,75 g kyseliny 4-nitrobenzénpropiónovej a 11,6 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxyizochinolínu.

Medziprodukt 4

a) 2-/4-(Aminofenoxyl)acetyl/-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxyizochinolín

6,6 g medziproduktu 3a) sa rozpustí v zmesi 100 ml metanolu a 50 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej

za miešania pri teplote miestnosti. Potom sa po častiach pridá 5 g práškoveho železa a zmes sa zahrieva 3 hodiny na teplotu varu pod spätným chladičom. Potom sa zmes schladí, vlej sa do ľadovej drviny, výsledná zmes sa alkalizuje hydroxidom sodným, a potom extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší a odparí, čím sa získajú 4 g výsledného produktu vo forme oleja.

IR zahŕňa NH₂: 3360 cm⁻¹.

b) 2-/3-(4-Aminofenyl)-1-oxopropyl/-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxyizochinolín

Roztok 12 g medziproduktu 3b) v 18 ml zmesi etanolu a dioxánu v pomere 5:1 sa hydrogenuje pri teplote miestnosti a za atmosférického tlaku v prítomnosti 1,2 g 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončenom vstrebávaní vodíka sa katalyzátor odfiltruje a roztok sa odparí, čím sa získa 11 g výsledného produktu vo forme tuhej látky.

IR zahŕňa NH₂: 3360 cm⁻¹.

CO: 1650 cm⁻¹.

Medziprodukt 5

a) 4-/2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)-etoxy/benzénamín

Roztok 4 g medziproduktu 4a) v 50 ml THF sa po kvapkách za miešania pridá k suspenzii 1,8 g lítneho hydridu v 20 ml THF pri teplote miestnosti a zmes sa 3 hodiny zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. K schladenej zmesi sa opatrne pridá voda, potom sa zmes prefiltruje, premyje sa THF, odparí a extrahuje dichlórmetánom. Organická vrstva sa vysuší a odparí, čím sa získa 1,5 g výsledného produktu vo forme oleja.

IR zahŕňa NH₂: 3350 cm⁻¹.

Obdobným spôsobom ako medziprodukt 5a) je možné pripraviť aj nasledujúcu zlúčeninu.

b) 4-/3-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)-propyl/benzénamín

8,6 g výsledného produktu sa získa vo forme tuhej látky s teplotou topenia 138 °C redukciou 11 g medziproduktu 4b).

Medziprodukt 6

a) 1-(3-Brómpropoxy)-3-metoxy-4-nitrobenzén

Zmes 2,4 g medziproduktu 1,8, 7,5 ml 1,3-dibrómpropánu a 2,2 g uhličitanu draselného v 30 ml dimetylformamidu sa mieša 24 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa zmes prefiltruje a filtrát sa odparí do sucha. Odparok sa rozpustí vo vode a roztok sa extrahuje dichlórmetánom. Organický extrakt sa potom premyje najprv 5 % roztokom hydroxidu sodného, a potom nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa a odparí vo vákuu, čím sa získa 3,5 g výsledného produktu vo forme oleja.

NMR zahŕňa d 2,3 (2H, m, CH₂), 3,6 (2H, t, CH₂Br), 3,8 (3H, s, OCH₃), 4,1 (2H, t, CH₂O).

Obdobným spôsobom ako medziprodukt 6a) je možné pripraviť aj nasledujúce zlúčeniny.

b) 1-(3-Brómpropoxy)-3-metyl-4-nitrobenzén

33 g výsledného produktu vo forme oleja sa získa použitím 25 g 3-metyl-4-nitrofenolu a 83 ml 1,3-dibrómpropánu.

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

c) 1-(3-Brómpropoxy)-3-etyl-4-nitrobenzén

Výsledný produkt je možné získať použitím 3-etyl-4-nitrofenolu a 1,3-dibrómpropánu.
NMR zahŕňa d 1,23 (t, 3H, CH₃-CH₂-), 2,2 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2,8 (q, 2H, CH₂-CH₃), 3,5 (t, 2H, CH₂Br), 4,1 (t, 2H, O-CH₂-), 6,6 (m, 2H, Ar), 7,8 (d, 2H, Ar).

Medziprodukt 7

a) 1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-/3-(3-metoxy-4-nitrofenoxy)propyl/izochinolín

Zmes 0,7 g medziproduktu 6a), 0,4 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxyizochinolínu a 0,36 g uhličitanu draselného v 25 ml DMF sa zahrieva 16 hodín na teplotu 60 °C. Potom sa zmes prefiltruje a filtrát sa odparí. Odparok sa rozpustí vo vode a roztok sa extrahuje dichlórmetánom. Organický extrakt sa vysuší, odparí a získaný odparok sa čistí chromatografiou na stĺpci použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu 99 : 1 ako elučného činidla, čím sa získa 0,64 g produktu vo forme oleja.

NMR zahŕňa d 3,8 (9H, 2s, 3 x OCH₃).

Obdobným spôsobom ako medziprodukt 7a) je možné pripraviť tiež nasledujúce zlúčeniny.

b) 1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-/3-(3-metyl-4-nitrofenoxy)propyl/izochinolín

5,3 g výsledného produktu sa získa vo forme oleja použitím 5,7 g medziproduktu 6b) a 4,0 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxyizochinolínu.

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

Medziprodukt 8

a) 2-metoxy-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propoxy/benzén-amin

Roztok 0,64 g medziproduktu 7a) v 25 ml etanolu sa hydrogenuje pri teplote miestnosti za atmosférického tlaku v prítomnosti 60 mg 10% paládia na aktívnom uhlí. Po skončení absorpcie vodíka sa katalyzátor odfiltruje a roztok sa odparí vo vákuu, čím sa získa 0,4 g výsledného produktu vo forme tuhej látky.

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

Obdobným spôsobom ako medziprodukt 8a) je možné pripraviť aj nasledujúcu zlúčeninu.

b) 2-Metyl-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propoxyl/benzén-amin

4,8 g výsledného produktu sa získava vo forme oleja, ktorý postupne kryštalizuje, použitím 5,3 g medziproduktu 7b).

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

Medziprodukt 9

a) Kyselina 3-metyl-4-nitrobenzénocetová

10 g 3-metyl-4-nitrobenzoylchloridu v 100 ml éteru sa po kvapkách pridá k roztoku diazometánu (pripraveného z 30 g N-metyl-N-nitrozo-p-toluénsulfónamidu) pri teplote 0 °C. Reakčná zmes sa mieša 3 hodiny pri teplote miestnosti, a potom sa odparí vo vákuu, čím sa získa diazoketón vo forme tuhej látky. Tento diazoketón v 100 ml dioxánu sa potom po kvapkách pridá k roztoku oxidu strieborného a 100 ml zriedeného hydroxidu sodného. Zmes sa mieša 3,5 hodiny pri teplote 75 až 80 °C, a potom sa prefiltruje. Filtrát sa zriedi vodou, okyslí roztokom kyseliny dusičnej a produkt sa extrahuje horúcim diizopropyléterom, extrakt sa premyje nasýteným roztokom chloridu sodného a potom sa odparí vo vákuu, čím sa získa 6 g výsledného produktu vo forme tuhej látky s teplotou topenia 95 °C.

Obdobným spôsobom ako medziprodukt 9a) je možné získať tiež nasledujúcu zlúčeninu.

b) Kyselina 3-metoxy-4-nitrobenzénocetová

Tento produkt s teplotou topenia 130 až 131 °C je možné získať použitím 3-metoxy-4-nitrobenzoylchloridu.

Medziprodukt 10

Etyl-3-(3-hydroxy-4-nitrofenyl)-2-propenoát

K roztoku 5 g 3-hydroxy-4-nitrobenzaldehydu v 50 ml toluénu sa pridá 8,96 g karbetoxy-metylén-trifenylfosforanu a zmes sa zahrieva 2 hodiny na teplotu varu pod spätným chladičom. Potom sa zmes odparí a odparok sa čistí chromatografiou na stĺpci použitím cyklohexánu a etylacetátu 6 : 4 ako elučného činidla, čím sa získa 6,2 g produktu vo forme tuhej látky s teplotou topenia 95 °C.

Medziprodukt 11

Etyl-3-(3-metoxy-4-nitrofenyl)-2-propenoát

K roztoku 5,88 g medziproduktu 10 v 50 ml DMF sa pridá 4,4 g uhličitanu draselného a 4 ml metyljodidu. Zmes sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti, a potom sa odparí vo vákuu. Odparok sa rozpustí vo vode a roztok sa extrahuje dichlórmetánom. Organický extrakt sa vysuší a odparí, čím sa získa 6,2 g výsledného produktu vo forme tuhej látky s teplotou topenia 130 °C.

Medziprodukt 12

Kyselina 3-(3-metoxy-4-nitrofenyl)-2-propénová

K suspenzii 6,2 g medziproduktu 11 v 50 ml etanolu sa pridá 50 ml 1M roztoku hydroxidu sodného. Potom sa zmes zahrieva 1 hodinu na teplotu varu pod spätným chladičom, potom sa vleje do ľadovej drviny. Potom sa pridá 60 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej a vytvorená zrazenina sa odfiltruje, čím sa získavajú 4 g tuhej látky.

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

Medziprodukt 13

Kyselina 3-(3-etoxy-4-nitrofenyl)-2-propénová

Použitím obdobných reakcií ako pri výrobe medziproduktov 11 a 12 je možné získať 3,1 g výsledného produktu vo forme tuhej látky s teplotou topenia 272 °C použitím 4,0 g medziproduktu 10, 4 ml etyljodidu a 2,6 g uhličitanu draselného s nasledujúcim zmydením esterovej funkcie.

Medziprodukt 14

a) 1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-/3-(3-metoxy-4-nitrofenyl)-1-oxo-2-propenyl/izochinolín

Zmes 4,9 g medziproduktu 12 a 2,95 g 1-hydrobenzotriazolu v 100 ml DMF sa 10 minút mieša pri teplote miestnosti. Potom sa pridá najprv 5 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxyizochinolínu, a potom ešte 4,52 g dicyklohexylkarbodiimidu, zmes sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti a potom sa prefiltruje. Filtrát sa odparí vo vákuu, pridá sa zriedená kyselina chlorovodíková, a potom ešte zriedený roztok hydroxidu sodného a zmes sa extrahuje dichlórmetánom. Organický extrakt sa vysuší, odparí sa vo vákuu a získaný odparok sa čistí chromatografiou na stĺpci, ktorý sa najprv vymyje zmesou etylacetátu a cyklohexánu 4 : 6, a potom čistým etylacetátom, čím sa získa surový produkt, ktorý sa nechá kryštalizovať so zmesou etylacetátu a éteru, čím sa získa 6,5 g kryštalického produktu.

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

Obdobným spôsobom ako medziprodukt 14a) je možné získať aj nasledujúce zlúčeniny.

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

5,3 g výsledného produktu sa získa vo forme tuhej látky s teplotou topenia 152 °C použitím 3,0 g medziproduktu 13 a 2,5 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxyizochinolínu.

c) 1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-/(3-metyl-4-nitrofenyl)acetyl/izochinolín

2,8 g výsledného produktu vo forme oleja sa získa použitím 1,8 g medziproduktu 9a) a 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxyizochinolínu.

IR zahŕňa CO: 1650 cm⁻¹.

Medziprodukt 15

a) 2-/3-(4-Amino-3-metoxifenyl)-1-oxopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxyizochinolín

Roztok 6,5 g medziproduktu 14a) v 100 ml zmesi metanolu a etylacetátu 1 : 1 sa hydrogenuje pri teplote miestnosti za atmosférického tlaku v prítomnosti 0,3 g 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončenej absorpcii vodíka sa katalyzátor odfiltruje a roztok sa odparí vo vákuu, čím sa získa 6 g výsledného produktu vo forme oleja.

NMR zahŕňa d 3,8 (9H, s, 3 x OCH₃).

Obdobným spôsobom ako medziprodukt 15a) je možné pripraviť aj nasledujúcu zlúčeninu.

b) 2-/3-(4-Amino-3-etoxyfenyl)-1-oxopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxyizochinolín

Použitím 5,3 g medziproduktu 14b) bolo získaných 4,5 g produktu vo forme oleja.

IR zahŕňa CO: 1640 cm⁻¹

NH₂: 3450 cm⁻¹

Medziprodukt 16

a) 2-Metoxi-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/benzénamín

Roztok 6 g medziproduktu 15a) v 30 ml THF sa po kvapkách pridá za miešania k suspenzii 1,84 g lítiohlinitého hydridu v 50 ml THF pri teplote miestnosti a zmes sa zahrieva 2 hodiny na teplotu varu pod spätným chladičom. K schladenej zmesi sa opatrne pridá voda a zmes sa prefiltruje. Filtrát sa odparí vo vákuu, odparok sa rozpustí vo vode a roztok sa extrahuje dichlórmetánom. Organická vrstva sa vysuší a odparí vo vákuu, čím sa získajú 4,2 g výsledného produktu vo forme oleja.

IR zahŕňa NH₂: 3340 - 3440 cm⁻¹.

Podobným spôsobom ako medziprodukt 16a) je možné pripraviť aj nasledujúce zlúčeniny.

b) 2-Etoxy-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/benzénamín

2,5 g výsledného produktu vo forme oleja sa získa použitím 4,5 g medziproduktu 15b).

IR zahŕňa NH₂: 3340 - 3440 cm⁻¹.

c) 2-Metyl-4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)etyl/benzénamín

Použitím 2,4 g medziproduktu 15c) sa získa 1,7 g výsledného produktu vo forme tuhej látky s teplotou topenia 105 °C.

Medziprodukt 17

3-Chlór-4-nitrofenol

10 ml koncentrovanej kyseliny dusičnej v 30 ml kyseliny octovej sa za chladenia po kvapkách pridá k roztoku 10 g 3-chlórphenolu v 10 ml kyseliny octovej. Po 1 hodine pri

teplote -5 °C sa zmes vleje do ľadovej drvinvy, vzniknutá zmes sa extrahuje éterom, vysuší síranom sodným a odparí. Odparok sa potom čistí chromatografiou na stĺpci použitím zmesi hexánu a etylacetátu 85 : 15 ako elučného činidla, čím sa získa 9 g produktu s teplotou topenia 120 °C.

Medziprodukt 18

3-Metoxi-4-nitrofenol

Roztok 4,4 g medziproduktu 17 v 15 ml metanolu sa pridá k roztoku 5,8 g sodíka v 60 ml metanolu a zmes sa mieša 16 hodín v autokláve pri teplote 100 °C. Zmes sa schladí a vleje do ľadovej drvinvy a vzniknutá zmes sa okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Potom sa metanol odparí vo vákuu, čím sa vyvolá kryštalizácia výsledného produktu. Získa sa 3,5 g produktu s teplotou topenia 142 °C.

Medziprodukt 19

1-(2-Chlóretoxy)-3-metyl-4-nitrobenzén

Zmes 10 g 3-metyl-4-nitrofenónu, 16 ml 1-bróm-2-chlóretánu a 2,9 g hydroxidu sodného v 50 ml vody sa mieša 16 hodín pri teplote varu pod spätným chladičom. Potom sa zmes zriedi vodou a produkt sa vysuší síranom sodným a odparí vo vákuu, čím sa získa 10,81 g produktu vo forme oleja.

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

Medziprodukt 20

a) 3,4-Dimetoxy-N-metylbenzénmetánamín

100 g 3,4-dimetoxybenzénmetánamínu sa zmieša s 59 g benzaldehydu a zmes sa odparí na rotačnom odparovači na olej. Potom sa pridá ešte 69 ml metyljodidu, zmes sa zahrieva 48 hodín na teplotu 40 °C a potom sa 3 hodiny varí s 500 ml 80 % etanolu. Hneď ako sa polovica celého množstva etanolu odparí, pridá sa k roztoku 1 liter éteru, čím vznikne tuhý podiel, ktorý sa odfiltruje, premyje sa éterom, zmieša sa so zriedeným roztokom hydroxidu sodného a vzniknutá zmes sa extrahuje éterom, čím sa získa 80 g produktu vo forme oleja, ktorý sa destiluje za zníženého tlaku. Teplota varu je 92 až 95 °C pri tlaku 13 Pa.

b) 3,4-Dimetoxy-N-metylbenzénmetánamín

100 g 3,4-dimetoxybenzénmetánamínu sa zmieša so 64 g benzaldehydu a zmes sa odparí na rotačnom odparovači na olej. Potom sa pridá 75 ml metyljodidu a zmes sa zahrieva 48 hodín na teplotu 40 °C, a potom sa varí 3 hodiny s 800 ml 80 % etanolu. Po odparení polovice objemu etanolu sa k roztoku pridá 1 liter éteru, čím vznikne tuhý podiel, ktorý sa odfiltruje, premyje sa éterom, pridá sa zriedený roztok hydroxidu sodného a vzniknutá zmes sa extrahuje éterom, čím sa získa 69 g produktu vo forme oleja, ktorý sa destiluje za zníženého tlaku. Teplota varu je 91 °C pri tlaku 4 Pa.

Obdobným spôsobom ako medziprodukty 20a) a 20b) je možné získať aj nasledujúce amíny.

c) 4-Fluór-N-metylbenzénmetánamín

Produkt sa získa vo forme oleja použitím 4-fluórbenzénmetánamínu a metyljodidu.

IR zahŕňa maximum pri 3300 cm⁻¹ (NH).

d) 4-Metoxi-N-metylbenzénmetánamín

Produkt sa získa vo forme oleja použitím 4-metoxibenzenmetánamínu a metyljodidu.

IR zahŕňa maximum pri 3310 cm⁻¹ (NH).

e) 4-Metoxi-N-metylbenzénmetánamín

Produkt sa získa vo forme oleja použitím 4-metoxi-benzénmetánamínu a metyljodidu.
IR zahŕňa maximum pri 3310 cm^{-1} (NH).

f) 4-(Metyltio)-N-metylbenzénmetánamín

Produkt sa získa vo forme oleja použitím 4-(metyltio)-N-metylbenzénmetánamínu a metyljodidu.
IR zahŕňa maximum pri 3310 cm^{-1} (NH).

Medziprodukt 21

a) 3,4-Dimetoxi-N-metyl-N-/3-(3-metyl-4-nitrofenoxy)-propyl/benzénmetánamín

Zmes 6 g medziproduktu 6b), 4 g medziproduktu 20b) a 3,3 g uhličitanu draselného v 80 ml DMF sa zahrieva 36 hodín na teplotu $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Zmes sa prefiltruje a filtrát sa odparí. Odparok sa pridá k vode a extrahuje dichlórmetánom. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší síranom sodným, prefiltruje a odparí. Olejovitý zvyšok sa potom podrobí chromatografii na stĺpci použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu 99 : 1 ako elučného činidla, čím sa získa 4,6 g produktu vo forme oleja.

NMR zahŕňa d 2,2 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,4 (s, 3H, N- CH_3) a 3,8 (s, 6H, 2 x OCH_3).

Podobným spôsobom ako medziprodukt 21a) je možné získať aj nasledujúce zlúčeniny.

b) 3,4-Dimetoxi-N-/3-(3-metoxi-4-nitrofenoxy)propyl/-N-metylbenzénmetánamín

Produkt sa získa použitím medziproduktu 6a) a medziproduktu 20b) vo forme oleja.

NMR zahŕňa d 2,2 (s, 3H, N- CH_3) a 3,85 - 3,9 (2s, 3H-6H, 3 x OCH_3).

c) 3,4-Dimetoxi-N-/3-(3-etyl-4-nitrofenoxy)propyl/-N-metylbenzénmetánamín

Produkt sa získa vo forme oleja použitím medziproduktu 6c) a medziproduktu 20b).

NMR zahŕňa d 2,2 (s, 3H, N- CH_3) a 3,89 - 3,9 (s, 6H, 2 x OCH_3).

d) 3,4-Dimetoxi-N-metyl-N-/2-(3-metyl-4-nitrofenoxy)-etyl/benzénmetánamín

Produkt sa získa vo forme oleja použitím medziproduktu 19 a medziproduktu 20b).

NMR zahŕňa d 2,3 (s, 3H, N- CH_3), 2,5 (s, 3H, N- CH_3) a 3,8 (s, 6H, 2 x OCH_3).

Medziprodukt 22

a) N-/3-(4-Amino-3-metylfenoxy)propyl/-3,4-dimetoxi-N-metylbenzénmetánamín

Roztok 4,6 g medziproduktu 21a) v 100 ml etanolu sa hydrogenuje pri teplote miestnosti v prítomnosti 450 mg 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončení absorpcie sa katalyzátor odfiltruje a roztok sa odparí, čím sa získa 3,7 g produktu vo forme oleja.

NMR zahŕňa d 2,0 (s, 3H, CH_3), 2,1 (s, 3H, N- CH_3) a 3,7 (s, 6H, 2 x OCH_3).

Podobným spôsobom ako medziprodukt 22a) je možné získať aj nasledujúce zlúčeniny.

b) N-/3-(4-Amino-3-metoxifenoxy)propyl/-3,4-dimetoxi-N-metylbenzénmetánamín

Výsledný produkt sa získa vo forme oleja použitím medziproduktu 21b).

NMR zahŕňa d 2,2 (s, 3h, N- CH_3), 3,85 - 3,9 (s, 3h, OCH_3) a 3,9 (s, 6H, 2 x OCH_3).

c) N-/3-(4-Amino-3-etylfenoxy)propyl/-3,4-dimetoxi-N-metylbenzénmetánamín

Výsledný produkt sa získa vo forme oleja použitím medziproduktu 21d).

NMR zahŕňa d 2,0 (s, 3h, N- CH_3), 2,2 (s, 3H, N- CH_3) a 3,8 (s, 6H, 2 x OCH_3).

Medziprodukt 23

Dietyl-(3-metyl-4-nitrobenzenyl)malonát

K roztoku etoxidu sodíka, pripraveného z 1,35 g sodíka v 30 ml etanolu sa pridá 9,2 ml dietylmalonátu, a potom sa po kvapkách pridá ešte 13,4 g 3-metyl-4-nitrobenzylbromidu. Zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti, potom 30 minút pri teplote varu pod spätným chladičom, potom sa odparí. Odparok sa zmieša s vodou a hexánom, vytvorená zrazenina sa odfiltruje a filtrát sa extrahuje dietyléterom. Organický extrakt sa vysuší síranom sodným a odparí, čím sa získajú 4 g produktu vo forme oleja.

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

Medziprodukt 24

Kyselina 3-(3-metyl-4-nitrofenyl)propiónová

4 g medziproduktu 23 sa po kvapkách pridajú k roztoku 3,1 g hydroxidu draselného vo vode a zmes sa 2 hodiny mieša pri teplote varu pod spätným chladičom, potom sa zriedi vodou, premyje sa dietyléterom a okyslí zriedeným roztokom kyseliny chlorovodíkovej. Po extrakcii dietyléterom a zahustením extraktu sa koncentrát zahrieva 3 hodiny na teplotu $130\text{ }^{\circ}\text{C}$, čím sa získa 2,3 g výsledného produktu vo forme žltej tuhej látky.

NMR (CDCl_3) zahŕňa d 2,5 (s, 3H, CH_3) a 2,9 (m, 4H, 2 x CH_2).

Medziprodukt 25

a) N-(3,4-Dimetoxifenyl)metyl/-N-metyl-4-nitrobenzénmetánamid

Zmes 2 g medziproduktu 9a) a 1,6 g 1-hydroxybenzotriazolu v 35 ml DMF sa mieša 5 minút pri teplote miestnosti. Potom sa pridá roztok 1,9 g medziproduktu 20b) v 20 ml DMF a potom ešte 2,1 g dicyklohexylkarbo-diimidu a zmes sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti a potom sa prefiltruje. Filtrát sa odparí vo vákuu, pridá sa zriedený roztok hydroxidu sodného a materiál sa extrahuje dichlórmetánom. Spojené a vysušené organické extrakty sa odparia a odparok sa čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 97 : 3, čím sa získa 1,7 g výsledného produktu vo forme oleja.

IR zahŕňa signál pri 1640 cm^{-1} (CO).

Obdobným spôsobom ako medziprodukt 25a) je možné pripraviť tiež nasledujúce zlúčeniny.

b) N-(3,4-Dimetoxifenyl)metyl/-N-metyl-3-metoxi-4-nitrobenzénmetánamid

Výsledný produkt je možné získať použitím medziproduktu 9b) a medziproduktu 20b).

IR zahŕňa signál pri 1645 cm^{-1} (CO).

c) N-(3,4-Dimetoxifenyl)metyl/-N-metyl-3-metyl-4-nitrobenzénpropánamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné získať použitím medziproduktov 24 a 20b).

NMR (CDCl_3) zahŕňa d 2,5 (s, 3h, $-\text{CH}_3$), 2,9 (s, 3H, N- CH_3), 3,8 (s, 6H, 2 x OCH_3).

Medziprodukt 26

a) 4-Amino-3-metyl-N-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/-N-metylbzenetánamid

Roztok 1,7 g medziproduktu 25a) v 60 ml etanolu sa hydrogenuje pri teplote miestnosti v prítomnosti 0,25 g 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončenej absorpcii vodíka sa katalyzátor odfiltruje a roztok sa odparí, čím sa získa 1,4 g produktu vo forme oleja.

IR zahŕňa signály pri 3450 až 3350 cm^{-1} (NH_2) a 1630 cm^{-1} (CO).

Obdobným spôsobom ako medziprodukt 26a) je možné získať aj nasledujúce zlúčeniny.

b) 4-Amino-3-metoxy-N-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/-N-metylbzenetánamid

Výsledný produkt je možné získať použitím medziproduktu 25b).

IR zahŕňa signály pri 3450 až 3350 cm^{-1} (NH_2) a 1625 cm^{-1} (CO).

c) 4-Amino-3-metyl-N-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/-N-metylbzenpropánamid

Výsledný produkt je možné získať použitím medziproduktu 25c).

NMR zahŕňa d 2,1 (3H, s, CH_3), 2,75 (3H, s, N-CH_3), 3,8 (6H, s, 2 x OCH_3).

Medziprodukt 27

a) 4-Amino-3-metyl-N-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/-N-metylbzenetánamid

Roztok 1,4 g medziproduktu 26a) v 50 ml THF sa po kvapkách pridá za miešania k suspenzii 0,7 g lítneho hydridu v 30 ml THF pri teplote miestnosti a zmes sa zahrieva 3 hodiny na teplotu varu pod spätným chladičom. K schladenej zmesi sa opatrne pridá voda, potom sa zmes prefiltruje cez vrstvu Celitu, premyje sa THF, odparí a extrahuje éterom. Éterové extrakty sa spoja, vysušia a odparia, čím sa získa 1 g produktu vo forme oleja.

IR zahŕňa signál pri 3450 až 3350 cm^{-1} (NH_2).

Obdobným spôsobom ako medziprodukt 27a) je možné získať tiež nasledujúce zlúčeniny.

c) 4-Amino-3-metoxy-N-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/-N-metyl-benzénpropánamín

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 26c).

IR zahŕňa signál pri 3455 - 3345 cm^{-1} (NH_2).

d) 4-Amino-3-metyl-N-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/-N-metyl-benzénpropánamín

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 26c).

NMR zahŕňa d 2,0 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2,1 (3H, s, N-CH_3), 3,8 (6H, s, 2 x OCH_3).

Medziprodukt 28

N-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/-N-metyl-3-metoxy-4-nitrobenzén-2-propénamid

Zmes 3 g medziproduktu 12 a 1,95 g 1-hydroxybenzotriazol v 100 ml DMF sa mieša 10 minút pri teplote miestnosti. Potom sa pridá 2,5 g medziproduktu 20b) a 2,95 g dicyklohexylkarbodiimidu, a potom sa zmes mieša ešte 16 hodín pri teplote, a potom sa prefiltruje. Filtrát sa odparí vo vákuu, pridá sa zriedený roztok kyseliny chlorovodíkovej, a potom ešte zriedený roztok hydroxidu sodného a zmes sa extrahuje metylénchloridom. Organický extrakt sa vysuší síranom sodným a odparí. Odparok sa čistí chroma-

tografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije etylacetát, čím sa získa 4,4 g výsledného produktu.

NMR zahŕňa d 2,9 (3H, s, N-CH_3), 3,85 (3H, s, OCH_3), 3,9 (6H, s, 2 x OCH_3).

Medziprodukt 29

4-Amino-3-metoxy-N-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/-N-metylbzenpropánamid

Roztok 8,4 g medziproduktu 28 v 100 ml zmesi metanolu a etylacetátu v pomere 1 : 1 sa hydrogenuje pri teplote miestnosti v prítomnosti 0,3 g 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončení absorpcie vodíka sa katalyzátor odfiltruje a roztok sa odparí, čím sa získa 7,3 g výsledného produktu vo forme oleja.

IR zahŕňa signály pri 3450 - 3350 cm^{-1} (NH_2) a 1635 cm^{-1} (CO).

Medziprodukt 30

4-Amino-3-metoxy-N-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/-N-metylbzenpropánamín

Roztok 7,32 g medziproduktu 29 v 100 ml tetrahydrofuránu sa po kvapkách za miešania pridá k suspenzii 2,3 g lítneho hydridu v 100 ml tetrahydrofuránu pri teplote miestnosti a zmes sa 1 hodinu zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. K schladenej zmesi sa opatrne pridá 20 ml vody a zmes sa prefiltruje cez vrstvu Celitu, premyje sa dietyléterom, zahustí a extrahuje metylénchloridom. Organický extrakt sa vysuší síranom sodným, odparí a produkt sa čistí chromatografiou na silikagéli, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 95 : 5, čím sa získa 2,5 g produktu vo forme oleja.

Medziprodukt 31

a) N-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl-N-metyl-4-nitrobenzénbutánamid

Zmes 31 g kyseliny 4-nitrobenzénbutánovej a 200 ml tionylchloridu sa jednu hodinu zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. Potom sa roztok odparí a znovu odparuje spoločne s benzénom, čím sa získa olej, ktorý sa rozpustí v 100 ml acetónu a roztok sa po kvapkách pridá za miešania k zmesi 28,6 g medziproduktu 20b) a 35 g hydrogenuhlíčanu sodného v 150 ml acetónu pri teplote miestnosti. Potom sa zmes ešte 4 hodiny mieša, potom sa prefiltruje a filtrát sa odparí. Odparok sa vleje do vody a zmes sa extrahuje dichlórmetánom. Organická fáza sa odparí, čím sa získa 42,5 g výsledného produktu vo forme oleja. Po prekryštalizovaní z etanolu sa produkt získa ako tuhá látka s teplotou topenia 90 °C.

b) N-/(3,4-Dimetoxy)metyl/-N-metyl-4-nitrobenzénetánamid

Zmes 22 g kyseliny 4-nitrobenzénovej a 200 ml tionylchloridu sa 3 hodiny zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. Roztok sa odparí, a potom odparuje súčasne s benzénom, čím sa získa olej, ktorý sa rozpustí v 100 ml acetónu a roztok sa po kvapkách pridá k miešanej zmesi 22 g medziproduktu 20b) a 15,3 g hydrogenuhlíčanu sodného v 100 ml acetónu pri teplote miestnosti. Zmes sa ešte 6 hodín mieša, potom sa prefiltruje a filtrát sa odparí. Odparok sa vleje do vody a zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická fáza sa najprv premyje zriedeným roztokom hydroxidu sodného, a potom ešte vodou, vysuší sa a odparí, čím sa získa 22,3 g výsledného produktu vo forme oleja.

IR zahŕňa vrchol pri 1650 cm^{-1} (CO).

Obdobným spôsobom ako medziprodukty 31a) a 31b) je možné pripraviť aj nasledujúce amidy:

c) N-/2-(3,4-Dimetoxyfenyl)etyl/-N-metyl-4-nitrobenzénbutánamid

Výsledný produkt vo forme oleja sa získa použitím kyseliny 4-nitrobenzénbutánovej a medziproduktu 20a).

d) N-/2-(3,4-Dimetoxyfenyl)etyl/-N-metyl-4-nitrobenzénpropánamid

Výsledný produkt vo forme oleja sa získa použitím kyseliny 4-nitrobenzénpropiónovej a medziproduktu 20a). IR zahŕňa vrchol pri 1640 cm^{-1} (CO).

e) N-/2-(3,4-Dimetoxyfenyl)etyl/-N-metyl-4-nitrobenzén-
etánamid

Výsledný produkt vo forme oleja sa získa použitím kyseliny 4-nitrobenzén-
octovej a medziproduktu 20a). IR zahŕňa vrchol pri 1650 cm^{-1} (CO).

f) N-/2-(3,4-Dimetoxyfenyl)etyl/-N-metyl-4-nitrobenzén-
propánamid

Výsledný produkt vo forme oleja sa získa použitím kyseliny 4-nitrobenzén-
propiónovej a medziproduktu 20b). IR zahŕňa vrchol pri 1640 cm^{-1} (CO).

g) N-/2-(4-Metoxyfenyl)metyl/-N-metyl-4-nitrobenzén-
propánamid

Produkt vo forme oleja sa získa použitím kyseliny 4-
nitrobenzénpropionovej a medziproduktu 20d). IR zahŕňa vrchol pri 1640 cm^{-1} (CO).

h) N-/2-(4-Metoxyfenyl)etyl/-N-metyl-4-nitrobenzén-
butánamid

Produkt vo forme oleja sa získa použitím kyseliny 4-
nitrobenzénbutánovej a medziproduktu 20e). IR zahŕňa vrchol pri 1650 cm^{-1} (CO).

i) N-/2-(4-Fluórfenyl)metyl/-N-metyl-4-nitrobenzén-
butánamid

Produkt vo forme oleja sa získa použitím kyseliny 4-
nitrobenzénbutánovej a medziproduktu 20c). IR zahŕňa vrchol pri 1640 cm^{-1} (CO).

j) N-/2-(4-Metyltio)fenyl)metyl/-N-metyl-4-nitrobenzén-
butánamid

Produkt vo forme oleja sa získa použitím kyseliny 4-
nitrobenzénbutánovej a medziproduktu 20f). IR zahŕňa vrchol pri 1640 cm^{-1} (CO).

k) N-/2-(4-Metoxyfenyl)etyl/-N-metyl-4-nitrobenzén-
etánamid

Produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím kyseliny 4-nitrobenzén-
octovej a medziproduktu 20e). IR zahŕňa vrchol pri 1650 cm^{-1} (CO).

l) N-/2-(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/-N-metyl-4-nitrobenzén-
pentánamid

Produkt vo forme oleja je možné získať použitím kyseliny 4-nitrobenzén-
pentánovej a medziproduktu 20d). IR zahŕňa vrchol pri 1650 cm^{-1} (CO).

Medziprodukt 32

a) 4-Amino-N-/2-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/-N-metyl-
benzénbutánamid

40 g medziproduktu 31a) sa rozpustí v zmesi 300 ml metanolu a 160 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej za miešania pri teplote miestnosti. Potom sa pomaly pridá 21 g práškoveho železa a reakčná zmes sa 1 hodinu zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. Potom sa

zmes odparí a alkalizuje roztokom hydroxidu sodného. Pridá sa liter etylacetátu a zmes sa prefiltruje. Organická fáza sa premyje vodou, vysuší a odparí, čím sa získa 30 g výsledného produktu vo forme oleja.

IR zahŕňa vrcholy pri 1630 cm^{-1} (CO), 3350 - 3430 cm^{-1} (NH_2).

b) 4-Amino-N-/2-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/-N-metyl-
benzén-
etánamid

22 g medziproduktu 31b) sa rozpustí v zmesi 300 ml metanolu a 150 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej za miešania pri teplote miestnosti. Potom sa pomaly pridá 18 g práškoveho železa a reakčná zmes sa zahrieva 3 hodiny na teplotu varu pod spätným chladičom. Potom sa zmes odparí, alkalizuje roztokom hydroxidu sodného a extrahuje etylacetátom. Organická fáza sa premyje vodou, vysuší a odparí, čím sa získa 14 g produktu vo forme oleja.

IR zahŕňa vrcholy pri 1620 cm^{-1} (CO) a 3350 - 3450 cm^{-1} (NH_2).

Obdobným spôsobom ako medziprodukty 32a) a 32b) je možné získať aj nasledujúce zlúčeniny:

c) 4-Amino-N-/2-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/-N-metyl-
benzénbutánamid

Produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 31c).

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

d) 4-Amino-N-/2-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/-N-metyl-
benzénpropánamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 31d).

IR zahŕňa vrcholy pri 1630 cm^{-1} (CO) a 3340 až 3420 cm^{-1} (NH_2).

e) 4-Amino-N-/2-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/-N-metyl-
benzén-
etánamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 31e).

IR zahŕňa vrcholy pri 1640 cm^{-1} (CO) a 3330 až 3420 cm^{-1} (NH_2).

f) 4-Amino-N-/2-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/-N-metyl-
benzén-
propánamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 31f).

IR zahŕňa vrcholy pri 1640 cm^{-1} (CO) a 3350 až 3440 cm^{-1} (NH_2).

g) 4-Amino-N-/2-(4-metoxyfenyl)metyl/-N-metylbenzén-
propánamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 31g).

IR zahŕňa vrcholy pri 1650 cm^{-1} (CO) a 3330 až 3420 cm^{-1} (NH_2).

h) 4-Amino-N-/2-(4-metoxyfenyl)etyl/-N-metyl-
benzénbutánamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 31h).

IR zahŕňa vrcholy pri 1640 cm^{-1} (CO), 3340 až 3430 cm^{-1} (NH_2).

i) 4-Amino-N-/2-(4-fluorenyl)metyl/-N-metylbenzén-
butánamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 31i).

IR zahŕňa vrcholy pri 1640 cm^{-1} (CO), 3340 až 3430 cm^{-1} (NH_2).

j) 4-Amino-N-/(4-(metyltio)fenyl)metyl/-N-metylbenzénbutánamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 31j).

IR zahŕňa vrcholy pri 1640 cm^{-1} (CO), 3340 až 3430 cm^{-1} (NH_2).

k) 4-Amino-N-/(2-(4-metoxifyfenyl)etyl/-N-metylbenzén-
etánamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 31k).

IR zahŕňa vrcholy pri 1635 cm^{-1} (CO), 3340 až 3440 cm^{-1} (NH_2).

l) 4-Amino-N-/(3,4-dimetoxifyfenyl)metyl/-N-metylbenzén-
etánamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 31l).

IR zahŕňa vrcholy pri 1635 cm^{-1} (CO), 3340 až 3420 cm^{-1} (NH_2).

Medziprodukt 33

a) 4-Amino-N-/(3,4-dimetoxifyfenyl)metyl/-N-metylbenzénbutánamid

Roztok 30 g medziproduktu 32a) v 150 ml THF sa po kvapkách pridá za miešania k suspenzii 10 g lítneho-hlinitého hydridu v 150 ml THF pri teplote miestnosti a zmes sa 3 hodiny zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. K schladenej zmesi sa opatrne pridá voda, zmes sa prefiltruje, premyje sa THF, odparí a extrahuje éterom. Éterové extrakty sa spoja, vysušia a odparia, čím sa získa 21 g výsledného produktu vo forme oleja.

IR zahŕňa vrchol pri $3370 - 3440\text{ cm}^{-1}$ (NH_2).

b) 4-Amino-N-/(3,4-dimetoxifyfenyl)metyl/-N-metylbenzén-
etánamid

Roztok 14 g medziproduktu 32b) v 100 ml THF sa po kvapkách pridá k miešanej suspenzii 8 g lítneho-hlinitého hydridu v 100 ml THF pri teplote miestnosti, a potom sa zmes 3 hodiny zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. Ku schladenej zmesi sa opatrne pridá voda, zmes sa prefiltruje, premyje sa THF, odparí a extrahuje éterom. Éterové extrakty sa spoja, vysušia a odparia, čím sa získa 9,5 g výsledného produktu vo forme oleja.

IR zahŕňa vrchol pri 3360 až 3430 cm^{-1} (NH_2).

Obdobným spôsobom ako medziprodukty 33a) a 33b) je možné pripraviť aj nasledujúce zlúčeniny:

c) 4-Amino-N-/(2-(3,4-dimetoxifyfenyl)etyl/-N-metylbenzén-
butánamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 32c).

IR zahŕňa vrchol pri 3360 až 3430 cm^{-1} (NH_2).

d) 4-Amino-N-/(2-(3,4-dimetoxifyfenyl)etyl/-N-metylbenzén-
propánamid

Výsledný produkt je možné získať vo forme oleja použitím medziproduktu 32d).

IR zahŕňa vrchol pri 3360 až 3460 cm^{-1} (NH_2).

e) 4-Amino-N-/(2-(3,4-dimetoxifyfenyl)etyl/-N-metylbenzén-
etánamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 32e).

IR zahŕňa vrchol pri 3360 až 3430 cm^{-1} (NH_2).

f) 4-Amino-N-/(3,4-dimetoxifyfenyl)metyl/-N-metylbenzén-
propánamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť z medziproduktu 32f).

IR zahŕňa vrchol pri 3360 až 3440 cm^{-1} (NH_2).

g) 4-Amino-N-/(4-metoxifyfenyl)metyl/-N-metylbenzén-
propánamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 32g).

IR zahŕňa vrchol pri $3360 - 3430\text{ cm}^{-1}$ (NH_2).

h) 4-Amino-N-/(2-(4-metoxifyfenyl)etyl/-N-metylbenzén-
butánamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 32h).

IR zahŕňa vrchol pri $3380 - 3460\text{ cm}^{-1}$ (NH_2).

i) 4-Amino-N-/(4-fluórfenyl)metyl/-N-metylbenzénbután-
amid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 32i).

IR zahŕňa vrchol pri 3350 až 3430 cm^{-1} (NH_2).

j) 4-Amino-N-/(4-(metyltio)fenyl)metyl/-N-metylbenzén-
butánamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 32j).

IR zahŕňa vrchol pri 3350 až 3430 cm^{-1} (NH_2).

k) 4-Amino-N-/(2-(4-metoxifyfenyl)etyl/-N-metylbenzén-
etánamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 32k).

IR zahŕňa vrchol pri 3360 až 3440 cm^{-1} (NH_2).

l) 4-Amino-N-/(3,4-dimetoxifyfenyl)metyl/-N-metylbenzén-
etánamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 32l).

IR zahŕňa vrchol pri 3360 až 3440 cm^{-1} (NH_2).

Medziprodukt 34

a) N-/(2-(3,4-Dimetoxifyfenyl)etyl/-N-metyl-2-(4-nitrofe-
noxy)acetamid

Zmes 51 g kyseliny (4-nitrofenyloxy)octovej a tionylchloridu sa 2 hodiny zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. Roztok sa odparí, a potom ešte súčasne odparuje s benzénom, čím sa získa tuhá látka, ktorá sa rozpustí v 250 ml acetónu a roztok sa po kvapkách pridá k miešanej zmesi 50 g medziproduktu 20a) a 22 g hydrogenuhličitanu sodného v 250 ml acetónu pri teplote miestnosti. Zmes sa ešte 4 hodiny mieša, potom sa prefiltruje a filtrát sa odparí. Odparok sa rozpustí vo vode a roztok sa extrahuje etylacetátom. Organická fáza sa premyje najprv zriedeným roztokom hydroxidu sodného, a potom vodou, vysuší sa a odparí. Prekryštalizovaním z etanolu sa získa 82 g výsledného produktu s teplotou topenia $121\text{ }^\circ\text{C}$.

Obdobným spôsobom ako medziprodukt 34a) je možné získať aj nasledujúce zlúčeniny.

b) N-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/-N-metyl-2-(4-nitrofenoxo)acetamid

Výsledný produkt s teplotou topenia 130 °C sa získa použitím kyseliny (4-nitrofenoxo)octovej a medziproduktu 20b).

c) N-Metyl-2-(4-nitrofenoxo)-N-(fenylmetyl)acetamid

Výsledný produkt s teplotou topenia 98 °C sa získa použitím kyseliny (4-nitrofenoxo)octovej a N-metylbenzénmetánamínu

d) N-/(3,4-Dimetoxyfenyl)-metyl/-N-metyl-2-(4-nitrofenyltio)acetamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné získať použitím kyseliny (4-nitrofenyltio)octovej a medziproduktu 20b).

NMR zahŕňa signály pri δ 3,0 (3H, s, N-CH₃), 3,8 (6H, s, OCH₃).

e) N-/2-(4-Metoxyfenyl)etyl/-N-metyl-2-(4-nitrofenoxo)-acetamid

Výsledný produkt s teplotou topenia 107 °C je možné pripraviť použitím kyseliny (4-nitrofenoxo)octovej a medziproduktu 20e).

f) N-/(4-Metoxyfenyl)metyl/-N-metyl-2-(4-nitrofenoxo)-acetamid

Výsledný produkt s teplotou topenia 120 °C sa získa použitím kyseliny (4-nitrofenoxo)octovej a medziproduktu 20d).

g) N-Metyl-N-/(4-metylfenyl)metyl-2-(4-nitrofenoxo)-acetamid

Výsledný produkt s teplotou topenia 126 °C je možné pripraviť použitím kyseliny (4-nitrofenoxo)octovej a medziproduktu 20g).

h) N-Metyl-N-/(4-(metyltio)fenyl)metyl-2-(4-nitrofenoxo)-acetamid

Výsledný produkt s teplotou topenia 122 °C je možné pripraviť použitím kyseliny (4-nitrofenoxo)octovej a medziproduktu 20f).

i) N-Etyl-2-(4-nitrofenoxo)-N-(fenylmetyl)acetamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím kyseliny (4-nitrofenoxo)octovej a N-etylbenzénmetánamínu.

IR zahŕňa vrchol pri 1655 cm⁻¹ (CO).

Medziprodukt 35

a) 2-(4-Aminofenoxo)-N-/2-(3,4-dimetoxyfenyl)etyl/-N-metylacetamid

Roztok 37,5 g medziproduktu 34a) v 350 ml etanolu sa hydrogenuje pri teplote miestnosti v prítomnosti 3,5 g 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončenej absorpcii vodíka sa katalyzátor odfiltruje a roztok sa odparí, čím sa získa 34 g výsledného produktu vo forme oleja.

IR zahŕňa vrcholy pri 1650 cm⁻¹ (CO), 3340 až 3400 cm⁻¹ (NH₂).

Obdobným spôsobom ako medziprodukt 35a) je možné získať aj nasledujúce zlúčeniny:

b) 2-(4-Aminofenoxo)-N-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/-N-metylacetamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 34b).

IR zahŕňa vrcholy pri 1650 cm⁻¹ (CO), 3340 až 3400 cm⁻¹ (NH₂).

c) 2-(4-Aminofenoxo)-N-metyl-N-(fenylmetyl)acetamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 34c).

IR zahŕňa vrcholy pri 1660 cm⁻¹ (CO), 3300 až 3420 cm⁻¹ (NH₂).

d) 2-(4-Aminofenyltio)-N-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/-N-metylacetamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 34d).

IR zahŕňa vrcholy pri 1645 cm⁻¹ (CO), 3350 cm⁻¹ (NH₂).

e) 2-(4-Aminofenoxo)-N-/2-(4-metoxyfenyl)etyl/-N-metylacetamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 34e).

IR zahŕňa vrcholy pri 1630 cm⁻¹ (CO), 3350 až 3420 cm⁻¹ (NH₂).

f) 2-(4-Aminofenoxo)-N-/(4-metoxyfenyl)metyl/-N-metylacetamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 34f).

IR zahŕňa vrcholy pri 1650 cm⁻¹ (CO), 3340 - 3430 cm⁻¹ (NH₂).

g) 2-(4-Aminofenoxo)-N-metyl-N-/(4-metylfenyl)metyl/-acetamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 34g).

IR zahŕňa vrcholy pri 1650 cm⁻¹ (CO), 3350 - 3420 cm⁻¹ (NH₂).

h) 2-(4-Aminofenoxo)-N-metyl-N-/(4-(metyltio)fenyl)metyl/-acetamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 34h).

IR zahŕňa vrcholy pri 1660 cm⁻¹ (CO), 3340 až 3420 cm⁻¹ (NH₂).

i) 2-(4-Aminofenoxo)-N-etyl-N-(fenylmetyl)acetamid

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 34i).

IR zahŕňa vrcholy pri 1650 cm⁻¹ (CO), 3350 až 3430 cm⁻¹ (NH₂).

Medziprodukt 36

a) N-/2-(4-Aminofenoxo)etyl/-3,4-dimetoxy-N-metylbenzénmetánamín

Roztok 20 g medziproduktu 35a) v 200 ml THF sa po kvapkách pridá k miešanej suspenzii lítio-hlinitého hydridu v 100 ml THF pri teplote miestnosti a zmes sa 3 hodiny zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. Potom sa ku schladenej zmesi pridá voda a zmes sa prefiltruje, premyje sa THF, odparí a extrahuje éterom. Éterové extrakty sa spoja, vysušia a odparia, čím sa získa 11 g výsledného produktu vo forme oleja.

IR zahŕňa vrchol pri 3350 až 3430 cm⁻¹ (NH₂).

Obdobným spôsobom ako medziprodukt 36a) je možné pripraviť aj nasledujúce zlúčeniny:

b) N-/2-(4-Aminofenoxo)etyl/-3,4-dimetoxy-N-metylbenzénmetánamín

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 35b).

IR zahŕňa vrchol pri 3360 až 3420 cm^{-1} (NH_2).

c) N-/2-(4-Aminofenoxy)etyl/-N-metylbenzénmetánamin

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 35c).

IR zahŕňa vrchol pri 3330 - 3420 cm^{-1} (NH_2).

d) N-/2-(4-Aminofenoxy)etyl/-3,4-dimetoxy-N-metylbenzénmetánamin

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 35d).

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

e) N-/2-(4-Aminofenoxy)etyl/-4-metoxy-N-metylbenzénmetánamin

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 35e).

IR zahŕňa vrchol pri 3340 až 3430 cm^{-1} (NH_2).

f) N-/2-(4-Aminofenoxy)etyl/-4-metoxy-N-metylbenzénmetánamin

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 35f).

IR zahŕňa vrchol pri 3350 až 3430 cm^{-1} (NH_2).

g) N-/2-(4-Aminofenoxy)etyl/4-metyl-N-metylbenzénmetánamin

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 35g).

IR zahŕňa vrchol pri 3350 až 3430 cm^{-1} (NH_2).

h) N-/2-(4-Aminofenoxy)etyl/-N-metyl-4-(metyltio)-benzénmetánamin

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 35h).

IR zahŕňa vrchol pri 3350 až 3420 cm^{-1} (NH_2).

i) N-/2-(4-Aminofenoxy)etyl/-N-etylbenzénmetánamin

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 35i).

IR zahŕňa vrchol pri 3360 až 3430 cm^{-1} (NH_2).

Medziprodukt 37

a) 3,4-Dimetoxy-N-metyl-N-/3-(4-nitrofenoxy)propyl/benzénmetánamin

Zmes 18,7 g 1-(3-brómpropoxy)-4-nitrobenzenu a 14,1 g medziproduktu 20a) sa 30 minút zahrieva na teplotu 140 °C, a potom sa zmes zriedi s vodou. Po extrakcii dichlórmetánom sa organická fáza premyje vodou, vysuší a odparí. Odparok sa čistí chromatografiou na stĺpci použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu 95 : 5 ako elučného činidla, čím sa získa 18 g produktu vo forme oleja. NMR zahŕňa signál pri δ 2,38 (3h, s, N- CH_3).

Obdobným spôsobom ako medziprodukt 37a) je možné pripraviť aj nasledujúce zlúčeniny:

b) 4-Metoxy-N-metyl-N-/3-(4-nitrofenoxy)propyl/benzénmetánamin

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím 1-(3-brómpropoxy)-4-nitrobenzenu a medziproduktu 20e).

NMR zahŕňa signál pri δ 2,40 (3h, s, N- CH_3).

c) 2,4-Dimetoxy-N-metyl-N-/3-(4-nitrofenoxy)propyl/benzénmetánamin

Výsledný produkt vo forme oleja sa získa použitím 1-(3-brómpropoxy)-4-nitrobenzenu a medziproduktu 20b). NMR zahŕňa signál pri δ 2,40 (3h, s, N- CH_3).

d) 3,4-Dimetoxy-N-metyl-N-/3-(4-nitrofenyl)tio/propyl/benzénmetánamin

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím 1-(3-brómpropyl)tio/-4-nitrobenzenu a medziproduktu 20b).

NMR zahŕňa signál pri δ 2,40 (3H, s, N- CH_3).

Medziprodukt 38

a) N-/3-(4-Aminofenoxy)propyl/-3,4-dimetoxy-N-metylbenzénmetánamin

Roztok 18 g medziproduktu 37a) v 200 ml etanolu sa hydrogenuje pri teplote miestnosti v prítomnosti 1 g 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončení absorpcie vodíka sa katalyzátor odfiltruje a roztok sa odparí, čím sa získa 15 g produktu vo forme oleja.

IR zahŕňa vrchol pri 3300 - 3370 cm^{-1} (NH_2).

Obdobným spôsobom ako medziprodukt 38a) je možné pripraviť aj nasledujúce zlúčeniny:

b) N-/3-(4-Aminofenoxy)propyl/-4-metoxy-N-metylbenzénmetánamin

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 37b).

IR zahŕňa vrchol pri 3350 - 3430 cm^{-1} (NH_2).

c) N-/3-(4-Aminofenoxy)propyl/-3,4-dimetoxy-N-metylbenzénmetánamin

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 37c).

IR zahŕňa vrchol pri 3360 až 3430 cm^{-1} (NH_2).

d) N-/3-(4-Aminofenyl)tio/propyl/-3,4-dimetoxy-N-metylbenzénmetánamin

Výsledný produkt vo forme oleja je možné pripraviť použitím medziproduktu 37d).

IR zahŕňa vrchol pri 3370 až 3450 cm^{-1} (NH_2).

Medziprodukt 39

Kyselina 9,10-dihydro-2-(metyltio)-9-oxo-4-akridínkarboxylová

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

Zmes 10 g kyseliny 2-chlór-5-(metyltio)benzoovej, 7 g kyseliny antranilovej, 14 g uhličitanu draselného a 1 g medi v 100 ml 2-(2-metoxyetoxy)etanolu sa 24 hodín zahrieva na teplotu 180 °C. Potom sa pridá 400 ml vody a katalyzátor sa odfiltruje. Filtrát sa okyslí zriedenou kyselinou chlorovodíkovou. Výsledná zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou, vysuší a nechá kryštalizovať z metanolu, čím sa získa 4,5 g výsledného produktu vo forme kryštalickej látky. IR zahŕňa vrchol pri 3300 cm^{-1} (NH) a 1700 cm^{-1} (CO_2H).

ii) Kyselina 9,10-dihydro-2-(metyltio)-9-oxo-4-akridínkarboxylová

2 g produktu zo stupňa i) v 6 ml oxychloridu fosforečného sa 1 hodinu zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. Roztok sa potom schladí na 0 °C a pomaly sa pridá 15 ml vody. Potom sa zmes 10 minút zahrieva na teplotu 100 °C, potom sa vleje do ľadovej drviny. Výsledná

zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou a nechá kryštalizovať z metanolu, čím sa získa 1,6 g výsledného produktu. IR zahŕňa vrcholy pri 1690 cm^{-1} (CO_2H) a 1620 cm^{-1} (CO).

Medziprodukt 40

N-/4-(3-Brómpropoxy)fenyl/-9,10-9-oxo-4-akridínkarboxamid

i) N-/4-(3-Brómpropoxy)fenyl/acetamid

Zmes 10 g N-(4-hydroxyfenyl)acetamidu a 11 g uhličitanu draselného v 200 ml DMF sa mieša 20 minút pri teplote miestnosti. Potom sa pridá 35 ml 1,3-dibrompropánu a filtrát sa odparí vo vákuu. Odparok sa rozpustí vo vode a roztok sa extrahuje dichlórmetánom. Organická fáza sa premyje najskôr zriedeným hydroxidom sodným, potom vodou, vysuší sa a odparí, čím sa získa tuhá látka, z ktorej sa po rozotrení s hexánom získa 14 g výsledného produktu s teplotou topenia 120 °C.

ii) 4-(3-Brómpropoxy)benzénamin

Zmes 13 g produktu zo stupňa i) a 200 ml 5 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa 2 hodiny zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. Po schladení sa zmes alkaliňuje roztokom hydroxidu sodného, a potom sa extrahuje dichlórmetánom. Organická fáza sa odparí, čím sa získa 7 g produktu vo forme oleja.

IR zahŕňa vrchol pri 3360 až 3450 cm^{-1} (NH).

iii) N-/4-(3-Brómpropoxy)fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Zmes 1,5 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,1 g 1-hydroxybenzotriazolu v 50 ml DMF sa mieša 10 minút pri teplote miestnosti. Potom sa pridá 1,5 g produktu zo stupňa ii), a potom ešte 1,3 g dicyklohexylkarbodiimidu, zmes sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti, a potom sa prefiltruje. Filtrát sa odparí vo vákuu, odparok sa rozpustí vo vode a roztok sa extrahuje dichlórmetánom. Organický extrakt sa vysuší a odparí, čím sa získa 0,5 g výsledného produktu, ktorý sa nechá prekryštalizovať z acetonitrilu. Teplota topenia je 126 °C.

Medziprodukt 41

N-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/-N-metyl-4-nitrofenylamino-karbonylmetánamin

Zmes 2,8 g medziproduktu 20b), 3 g medziproduktu 56 a 2,3 uhličitanu draselného v 50 ml DMF sa 24 hodín zahrieva na teplotu 60 °C. Potom sa zmes odparí, odparok sa extrahuje dichlórmetánom, extrakt sa premyje vodou, vysuší a odparí na tuhú látku, ktorá sa nechá prekryštalizovať z dietyléru, čím sa získa 3,7 g výsledného produktu s teplotou topenia 120 °C.

Medziprodukt 42

N-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/-N-metyl-4-aminofenyl-amino-karbonylmetánamin

Roztok 3,6 g medziproduktu 41 v 100 ml etanolu sa hydrogenuje pri teplote miestnosti v prítomnosti 500 mg 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončení absorpcie vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí, čím sa získa 3,5 g výsledného produktu.

NMR zahŕňa signály pri δ 2,5 (3H, s, N- CH_3), 3,8 (6H, s, OCH_3).

Medziprodukt 43

N-/2-(4-Aminofenylamino)etyl/-3,4-dimetoxy-N-metylbenzénmetánamin

Roztok 3,5 g medziproduktu 42 v 50 ml THF sa po kvapkách pridá k miešanej suspenzii litno-hlinitého hydridu v 30 ml THF pri teplote miestnosti a zmes sa 48 hodín zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. K chladenej zmesi sa opatrne pridá voda, a potom sa zmes prefiltruje cez vrstvu Celitu. Filtrát sa odparí do sucha a odparok sa podrobí chromatografii na stĺpci použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu ako elučného činidla, čím sa získa 1,4 g produktu.

NMR zahŕňa signály pri δ 2,15 (3H, s, N- CH_3), 2,5 a 3,0 (4H, 2t, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 3,7 (6H, s, OCH_3).

Medziprodukt 44

Kyselina 9,10-dihydro-5,7-dimetoxy-9-oxo-4-akridínkarboxylová

Zmes 5,8 g kyseliny jodoizoftalovej, 4,3 g 2,4-dimetoxyanilínu a 1 g chloridu meďného v 20 ml 2,3-butándiolu a 10 ml toluénu sa zahrieva na 120 °C. Po oddestilovaní väčšiny toluénu sa pridá 10 ml N-etylmorfolínu a zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote 120 °C. Po schladení a zriedení 2N roztokom uhličitanu draselného sa roztok prefiltruje cez vrstvu Celitu. Filtrát sa okyslí pridaním 2N roztoku kyseliny chlorovodíkovej a zelenkastá zrazenina sa odfiltruje.

4 g produktu sa zahrievajú v 50 g kyseliny polyfosforečnej 1,5 hodiny na teplotu 120 °C, čím sa získa výsledný produkt, ktorý sa vyzráža pridaním vody a čistí rozpustením v 1N hydroxidu sodného a opätovným zrážaním kyselinou octovou s pH 4. Získa 1,5 g tuhého produktu.

Analýza pre $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_5 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$
vypočítané C 62,3, H 4,6, N 4,5 %
nájdene C 62,1, H 4,6, N 4,3 %.

Obdobným spôsobom ako medziprodukt 44 je možné pripraviť aj nasledujúce kyseliny:

Medziprodukt 45

Kyselina 9,10-dihydro-6,7,8-trimetoxy-9-oxo-4-akridínkarboxylová

1,5 g výsledného produktu je možné pripraviť z 3,8 g 3,4,5-trimetoxyanilínu a 5 g kyseliny 2-jodoizoftalovej. IR zahŕňa vrchol pri 1620 cm^{-1} (CO).

Medziprodukt 46

3-(2-Brómetyl)nitrobenzén

0,94 ml bromidu fosforitého sa po kvapkách pridá k roztoku 5 g 3-nitrofenetylalkoholu v 30 ml bezvodového dietyléru pri teplote 0 °C. Zmes sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti, potom sa pridá roztok uhličitanu draselného, a potom ešte voda. Organická vrstva sa vysuší a odparí vo vákuu, čím sa získa 4,51 g produktu vo forme oleja. NMR zahŕňa signály pri δ 3,25 (m, 2H, CH_2-Ph) a 3,55 (m, 2H, CH_2-Br).

Medziprodukt 47

a) N-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/-N-metyl-3-nitrobenzénmetánamin

Zmes 2,2 g medziproduktu 46, 1,71 g medziproduktu 20b) a 1,58 g uhličitanu draselného v 50 ml DMF sa zahrieva 36 hodín na teplotu 60 °C. Zmes sa prefiltruje a filtrát sa odparí vo vákuu. Odparok sa rozpustí vo vode a roztok sa extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa vysušia, odparia a čistia chromatografiou na silikagéli, ako elučné činidlo sa použije zmes metylénchloridu a metanolu 99 : 1, čím sa získa 1 g produktu vo forme oleja.

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

Obdobným spôsobom je možné pripraviť aj nasledujúcu zlúčeninu:

b) N-(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/-N-metyl-3-(3-nitrofenyloxy)propánamín

Výsledný produkt je možné pripraviť použitím 3-(3-brompropoxy)nitrobenzenu a medziproduktu 20b). NMR zahŕňa signály pri δ 2,2 (s, 3H, N-CH₃), 3,35 (s, 2H, N-CH₂-Ph) a 3,8 (s, 6H, 2 x OCH₃).

Medziprodukt 48

a) 3-Amino-N-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/-N-metylbenzénamín

Roztok 1 g medziproduktu 47a) v 50 ml etanolu sa hydrogenuje pri teplote miestnosti v prítomnosti 0,15 g 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončení absorpcie vodíka sa katalyzátor odfiltruje a roztok sa odparí, čím sa získa 0,8 g produktu vo forme oleja.

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

Obdobným spôsobom je možné pripraviť aj nasledujúcu zlúčeninu:

b) N-/3-(3-Aminofenoxi)-propyl/-3,4-dimetoxy-N-metylbenzénmetánamín

Výsledný produkt je možné pripraviť použitím medziproduktu 47b).

NMR zahŕňa signály pri δ 2,2 (s, 3H, N-CH₃), 2,7 (s, 2H, NH₂), 3,4 (s, 2H, N-CH₂Ph) a 3,7 (s, 6H, 2 x OCH₃).

Medziprodukt 49

N-(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/-N-metyl-3-(3-nitrofenyl)-2-propénamid

Zmes 10 g kyseliny 3-nitroškoricevej a 8,26 g 1-hydroxybenzotriazolu v 100 ml DMF sa mieša 10 minút pri teplote miestnosti. Potom sa pridá 9,2 g medziproduktu 20b), a potom ešte 10,63 g dicyklohexylkarbodiimidu. Zmes sa mieša 16 hodín, a potom sa prefiltruje. Filtrát sa odparí vo vákuu, pridá sa zriedený roztok kyseliny chlorovodíkovej, potom zriedený roztok hydroxidu sodného a zmes sa extrahuje metylénchloridom. Organický extrakt sa vysuší a odparí, čím sa získa 15,63 g produktu.

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

Medziprodukt 50

3-Amino-N-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/-N-metylbenzénpropánamid

Roztok 10 g medziproduktu 49 v 100 ml etanolu sa hydrogenuje pri teplote miestnosti v prítomnosti 1 g 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončení absorpcie vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí vo vákuu. Odparok sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu, ako elučné činidlo sa použije zmes metylénchloridu a metanolu 98 : 2, čím sa získa 5,56 g produktu vo forme oleja.

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

Medziprodukt 51

3-Amino-N-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/-N-metylbenzénpropánamín

Roztok 5 g medziproduktu 50 v 100 ml THF sa po kvapkách za miešania pridá k suspenzii lítneho hydroxidu v množstve 2,31 g v 80 ml THF pri teplote miestnosti a zmes sa 2 hodiny zahrieva na teplotu varu pod spätným

chladičom. K schladenej zmesi sa opatrne pridá 20 ml vody a zmes sa prefiltruje. Filtrát sa odparí, pridá sa voda a zmes sa extrahuje dietyléterom. Organický extrakt sa vysuší, odparí a produkt sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu, ako elučné činidlo sa použije zmes metylénchloridu a metanolu v pomere 97 : 3, čím sa získa 2,46 g výsledného produktu vo forme oleja.

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

Medziprodukt 52

4-(3-Metoxy-4-nitrofenyl)-3-butén-1-ol

Wittigovou reakciou v 100 ml THF použitím 2 g 3-metoxy-4-nitrobenzaldehydu (1) a 5,3 g 3-hydroxypropyltrifenyfosfóniumbromidu (2) za prítomnosti 1,6 M roztoku n-butyllítia v 16,5 ml hexánu sa získa 2,6 g výsledného produktu vo forme oleja.

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

(1) CA113 (19): 171567 w

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

Medziprodukt 53

0,33 ml bromidu fosforitého sa po kvapkách pridá k roztoku 2,6 g medziproduktu 52 v 10 ml bezvodného dietyléteru pri teplote 0 °C. Zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti, potom sa premyje 1M roztokom uhličitanu draselného a vodou. Organická vrstva sa vysuší a odparí vo vákuu, čím sa získa 3,3 g výsledného produktu vo forme žltého oleja.

NMR zahŕňa signály pri δ 3,35 (2H, t, CH₂-Br), 3,8 (3H, s, O-CH₃).

Medziprodukt 55

4-Amino-N-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/-3-metoxy-N-metylbenzénbutánamín

Roztok 1,2 g medziproduktu 54 v zmesi 50 ml etanolu a 20 ml etylacetátu sa hydrogenuje pri teplote miestnosti v prítomnosti 0,1 g 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončení absorpcie vodíka sa katalyzátor odfiltruje a roztok odparí, čím sa získa 1 g výsledného produktu vo forme oleja.

NMR zahŕňa signály pri δ 2,1 (3H, s, N-CH₃), 3,65 (3H, s, O-CH₃), 3,7 (6H, s, 2 x OCH₃).

Medziprodukt 56

2-Chlór-N-(4-nitrofenyl)acetamid

11 ml chlóracetylchloridu sa po kvapkách za miešania pridá k zmesi 18,8 g uhličitanu draselného a 15 g 4-nitroanilínu v 100 ml DMF, zmes sa udržiava na teplote miestnosti, a potom sa vleje do ľadovej drviny. Vytvorená žltá tuhá látka sa oddelí a nechá sa kryštalizovať z toluénu, obsahujúceho 10 % izopropylalkoholu, čím sa získa 10 g výsledného produktu s teplotou topenia 180 °C.

NMR zahŕňa signály pri δ 4,1 (2H, s, COCH₂Cl), 7,4 - 8,1 (4H, m, aromatické látky), 10,3 (1H, bs, NH).

Medziprodukt 57

3,4-Dihydro-6,7-dimetoxy-N-(4-nitrofenyl)-2-(1H)-izochinolinacetamid

Zmes 10,3 g medziproduktu 56, 8 g uhličitanu draselného a 9,3 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxyizochinolínu v 100 ml DMF sa zahrieva cez noc na teplotu 60 °C. Po schladení sa reakčná zmes vleje do fadu a nerozpustný materiál sa oddelí a suší, čím sa získa výsledný produkt s teplotou tavenia 173 až 178 °C.

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

Medziprodukt 58

N-(4-Aminofenyl)-3,4-dihydro-6,7-dimetoxy-2-(1H)-izochinolinacetamid

Suspenzia 15 g medziproduktu 57 a 1 g 10 % paládia na aktívnom uhlí v 200 ml etanolu sa mieša pri teplote miestnosti pri mierne zvýšenom tlaku vodíka. Po 2 hodinách sa katalyzátor odfiltruje a premyje zmesou dichlórmetánu a metanolu 9 : 1. Filtrát a premyvací kvapalina sa odparia a kryštalický odparok sa premyje etanolom a usuší, čím sa získa 10,6 g výsledného produktu s teplotou tavenia 158 °C.

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

Medziprodukt 59

N-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinolinyl)-etyl-1,4-benzéndiamín

Roztok 35,4 ml 1M boránu v tetrahydrofuráne sa pridá k miešanému roztoku 2 g medziproduktu 58 v 150 ml THF. Zmes sa 4 hodiny zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom, potom sa schladí, pridá sa koncentrovaná kyselina chlorovodíková tak, že vznikne 3N roztok tejto kyseliny, a potom sa zmes znova zahrieva 15 minút na teplotu varu pod spätným chladičom. Potom sa pridá 10N hydroxid sodný a zmes sa extrahuje dichlórmetánom. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší a odparí, čím sa získa odparok, ktorý sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu, ako elučné činidlo sa použije toluén a izopropylamín 95 : 5, čím sa získa 1,2 g výsledného produktu vo forme oleja.

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

Medziprodukt 60

4-/2-(2,3-Dihydro-5,6-dimetoxy-1H-izoindol-2-yl)etyl-1-benzénamin

2,35 g 4,5-bischlórmetylveratrolu (S. H. Wood, M. A. Penny a C. C. Tung, J. A. C. S. (1950), 72, 2989 - 2991) sa pridá pri teplote miestnosti k 5 ml miešanej suspenzie 50 % vodného hydroxidu sodného, 25 ml toluénu, 1,5 g 4-aminofenyletylamínu a 0,2 g Aliquat. Heterogénna zmes sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti, potom sa vleje do vody a zmes sa extrahuje metylénchloridom. Organická vrstva sa vysuší a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Odparok sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu, ako elučné činidlo sa použije metyléndichlorid a metanol 95 : 5, čím sa získa 0,6 g výsledného produktu ako tuhá látka s teplotou tavenia 150 °C.

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

Medziprodukt 61

1-(4-Nitrofenyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinolinyl)etanónhydrobromid

Roztok 15,63 g 6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu a 16,47 g 2-bróm-4-nitroacetofenónu v zmesi 150 ml etanolu a 150 ml metylénchloridu sa 24 hodín zahrieva na 60 °C. Po schladení na teplotu miestnosti sa začnú tvoriť žlté kryštáliky. Tieto kryštáliky sa odfiltrujú a sušia vo vákuu, čím sa získa 9,4 g výsledného produktu s teplotou tavenia 216 °C.

NMR (D₆-DMSO) zahŕňa signály pri d 3,6 (6H, s, 2 x OCH₃), 4,2 (2H, s, N-CH₂-Ph), 4,95 (2H, s, CO-CH₂-N), 6,6 (2H, aromatický izochinolín), 8,0 (4H, m, aromatické látky).

Medziprodukt 62

3,4-Dihydro-6,7-dimetoxy-a-(4-nitrofenyl)-2(1H)-izochinolinétanol

K suspenzii 9,4 g medziproduktu 61 v 600 ml metanolu sa po častiach pridá 2,44 g borohydridu sodného a zmes sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes zriedi 200 ml vody, prefiltruje a odparí vo vákuu. Odparok sa extrahuje metylénchloridom a extrakt sa premyje vodou. Organická fáza sa vysuší a odparí vo vákuu, čím sa získa 1,15 g výsledného produktu po prekryštalizovaní z etanolu, teplota tavenia je 130 °C.

NMR zahŕňa signály pri d 2,4 - 3,1 (6H, m, 3 x CH₂), 3,7 (6H, s, 2 x OCH₃), 4,2 (1H, bs, OH), 4,8 (1H, m, H-C-OH), 6,1 - 8,1 (6H, m, aromatické látky).

Medziprodukt 63

a-(4-Aminofenyl)-3,4-dihydro-6,7-dimetoxy-2(1H)-izochinolinétanol

Roztok 2,4 g medziproduktu 62 v 200 ml etanolu sa hydrogenuje pri teplote miestnosti za prítomnosti 0,3 g 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončení prijme vodíka sa katalyzátor odfiltruje a roztok sa odparí, čím sa získa 1,9 g výsledného produktu vo forme bielej tuhej látky s teplotou tavenia 168 °C.

NMR zahŕňa signály pri d 2,4 - 2,9 (6H, m, 3 x CH₂), 3,5 (2H, bs, NH₂), 3,7 (6H, s, 2 x OCH₃), 4,55 (1H, t, H-COH), 6,25 - 7,1 (6H, m, aromatické látky).

Medziprodukt 64

2-Bróm-N-metyl-N-/(4-nitrofenyl)metyl/acetamid

K roztoku 30 g brómacetylbromidu v 20 ml metylénchloridu sa pri teplote 0 °C pridá roztok 8,3 g N-metyl-4-nitrobenzénmetanamínu (G. I. Wilson, J. Chem. Soc., 1926, 2461) v 10 ml metylénchloridu a 12 ml trietylamínu. Reakčná zmes sa miša 5 minút pri teplote 0 °C, a potom sa pridá 20 ml vody. Metylénchloridová vrstva sa vysuší a odparí vo vákuu. Odparok sa čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes metylénchloridu a metanolu 97 : 3, čím sa získa 15 g produktu vo forme oleja.

NMR zahŕňa signály pri d 3,1 (3H, s, N-CH₃), 3,9 (2H, s, CH₂Br), 4,55 (2H, s, Ph-CH₂-N), 7,0 - 8,3 (4H, m, aromatické látky).

Medziprodukt 65

3,4-Dihydro-6,7-dimetoxy-N-metyl-N-/(4-nitrofenyl)-metyl-2(1H)-izochinolinacetamid

Zmes 1,8 g medziproduktu 64, 1,4 g 6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu a 1,6 g uhličitanu draselného v 150 ml DMF sa mieša cez noc. Potom sa nerozpustný materiál odfiltruje, rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu a odparok sa delí medzi dichlórmetán a vodu. Organická fáza sa vysuší, a potom odparí za zníženého tlaku a produkt sa čistí

chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes metylénchloridu a metanolu 96 : 4, čím sa získa 1,65 g produktu.

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

Medziprodukt 66

N-/(4-Aminofenyl)metyl/-3,4-dihydro-6,7-dimetoxy-N-metyl-2-(1H)-izochinolínacetamid

Roztok 1,65 g medziproduktu 65 v 100 ml etylacetátu sa hydrogenuje pri teplote miestnosti a za atmosferického tlaku v prítomnosti 0,34 g 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončení prijme vodíka sa katalyzátor odfiltruje a roztok sa odparí, čím sa získa 1,43 g výsledného produktu vo forme bielej tuhej látky s teplotou topenia 175 až 215 °C.

NMR zahŕňa signály pri δ 2,8 (7H, m, NCH₃ a 2 x CH₂), 3,2 (2H, s, CO-CH₂-N), 3,5 (2H, s, CH₂-Ph), 3,7 (6H, s, 2 x CH₃).

Medziprodukt 67

N-/(4-Aminofenyl)metyl/-3,4-dihydro-6,7-dimetoxy-N-metyl-2-(1H)-izochinolínacetamid

Roztok 1,49 g medziproduktu 66 v 150 ml THF sa po kvapkách pridá k miešanej suspenzii 0,47 g litno-hlinitého hydridu v 100 ml THF pri teplote miestnosti v priebehu štyroch hodín. K schladenej zmesi sa opatrne pridá 5 ml vody, zmes sa prefiltruje, filtrát sa odparí a odparok sa extrahuje metylénchloridom. Organická vrstva sa vysuší a odparí. Výsledný produkt sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu, ako elučné činidlo sa použije zmes metylénchloridu a izopropylamínu 92 : 8, čím sa získa 0,7 g výsledného produktu vo forme oleja.

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

Medziprodukt 68

2-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/-N-metyl-N-/(4-nitrofenyl)metyl/acetamid

Zmes 4,3 g medziproduktu 64, 3,26 g medziproduktu 20b) a 4,14 g uhlíčanu draselného v 100 ml DMF sa mieša cez noc. Zmes sa prefiltruje a filtrát sa odparí vo vákuu na odparok, ktorý sa extrahuje metylénchloridom. Po premytí vodou a vysušení sa organická vrstva odparí na sirup, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli, ako elučné činidlo sa použije zmes etylacetátu a cyklohexánu 1 : 1, čím sa získa 5,7 g výsledného produktu vo forme oleja.

NMR zahŕňa signály pri δ 2,3 (3H, s, N-CH₃), 3,7 (6H, s, 2 x OCH₃), 4,5 (2H, s, Ph-CH₂-NHCO).

Medziprodukt 69

N-/(4-Aminofenyl)metyl/-2-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/-metylamo/-N-metylacetamid

Roztok 5,7 g medziproduktu 68 v 100 ml zmesi etylacetátu a metanolu v pomere 1 : 2 sa hydrogenuje pri teplote miestnosti za atmosferického tlaku v prítomnosti 0,8 g 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončení prijme vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí, čím sa získa 5,2 g výsledného produktu vo forme oleja.

NMR zahŕňa signály pri δ 3,8 (6H, s, 2 x OCH₃), 4,5 (2H, s, Ph-CH₂-NCO).

Medziprodukt 70

N-/(4-Aminofenyl)metyl/-N^o-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/-N,N^o-dimetyl-1,2-etándiamín

Roztok 5,2 g medziproduktu 69 v 150 ml THF sa po kvapkách pridá pri teplote miestnosti k miešanej suspenzii 1 g litno-hlinitého hydridu v 50 ml THF. Po 4 hodinách sa k schladenej zmesi opatrne pridá 10 ml vody a zmes sa prefiltruje. Filtrát sa odparí do sucha a odparok sa zriedi metylénchloridom a zmes sa extrahuje 1M roztokom kyseliny chlorovodíkovej. Vodná vrstva sa alkalizuje 1M vodným roztokom hydroxidu sodného, a potom sa extrahuje metylénchloridom. Organická vrstva sa vysuší, a potom sa odparí vo vákuu. Odparok sa čistí chromatografiou na silikagéli, ako elučné činidlo sa použije zmes cyklohexánu, metylénchloridu a izopropylamínu v pomere 5 : 4 : 1, čím sa získajú 2 g výsledného produktu vo forme oleja.

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

Medziprodukt 71

3,4-Dimetoxy-N-metyl-N-/(4-nitrofenyl)-2-butenyl/-benzénmetánamín

Zmes 9 g medziproduktu 20b), 8 g uhlíčanu draselného a 10 g 1-chlór-4-(4-nitrofenyl)-2-buténu (Morgan a ďalší, J. Med. Chem., 8, 1986, 1398 až 1405) v 300 ml 4-metyl-2-pentanónu sa 18 hodín zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. Po schladení sa zmes prefiltruje a filtrát sa odparí vo vákuu. Odparok sa čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes metylénchloridu a metanolu v pomere 97,5 : 2,5, čím sa získajú 2 g výsledného produktu vo forme oleja.

NMR zahŕňa signály pri δ 2,2 (3H, s, N-CH₃), 3,9 (6H, s, 2 x OMe), 5,7 (2H, m, dvojité vrstvy), 6,9 (3H, m, aromatické Ph(OMe)₂), 7,4 a 8,15 (4H, 2d, aromatické PhNO₂).

Medziprodukt 72

N-/(4-Aminofenyl)-2-butenyl/-3,4-dimetoxy-N-metylbenzénmetánamín

1,7 g medziproduktu 71 sa rozpustí pri teplote miestnosti za miešania v zmesi 50 ml metanolu a 2 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Potom sa pomaly pridá 1,5 g práškového železa a reakčná zmes sa 1 hodinu zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. Potom sa zmes odparí, alkalizuje pridaním hydroxidu sodného a extrahuje dietyléterom. Organická vrstva sa vysuší a odparí vo vákuu, čím sa získa 0,21 g výsledného produktu vo forme oleja.

NMR zahŕňa signály pri δ 2,15 (3H, s, N-CH₃), 3,8 (6H, s, 2 x OMe), 5,55 (2H, m, dvojité väzby), 6,3 - 7,2 (7H, m, aromatické látky).

Medziprodukt 73

3,4-Dimetoxy-N-metyl-N-/(3-(4-nitrofenyl)-2-propenyl/-benzénmetánamín

Zmes 3,6 g medziproduktu 20b), 4,8 g 1-chlór-3-(4-nitrofenyl)-2-propénu (Cignarella a ďalší, J. Med. Chem., 8, 1965, 326 - 329) a 3,5 g uhlíčanu draselného v 60 ml 4-metyl-2-pentanónu sa 3 hodiny zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. Po schladení sa zmes prefiltruje a filtrát sa odparí vo vákuu. Odparok sa čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes metylénchloridu a metanolu 95 : 5, čím sa získa 4,9 g výsledného produktu vo forme oleja.

NMR zahŕňa signály pri δ 2,25 (3H, s, NCH₃), 3,2 (2H, d, N-CH₂-CH=CH), 3,5 (2H, s, NCH₂Ph), 3,85 (6H, s, 2 x

x OMe), 6,55 (2H, m, dvojitá väzba), 6,8 (3H, d, aromatické Ph(OMe)₂), 7,4 a 8,1 (4H, 2d, aromatické PhNO₂).

Medziprodukt 74

4-/3-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/-1-propenyl/benzénamin

4,8 g medziproduktu 73 sa rozpustí v zmesi 100 ml metanolu a 10 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej za miešania pri teplote miestnosti. Potom sa pomaly pridá 5 g práškového železa a reakčná zmes sa pol hodiny zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. Po schladení sa zmes odparí, zriedi sa 20 ml vody, alkalizuje roztokom hydroxidu sodného, odparí a odparok sa extrahuje dietyléterom. Organická vrstva sa vysuší a odparí, čím sa získa 3,95 g výsledného produktu vo forme oleja. NMR zahŕňa signály pri δ 2,2 (3H, s, NCH₃), 3,15 (2H, d, N-CH₂-CH=CH), 3,5 (2H, s, NCH₂Ph), 3,6 (2H, s, NH₂), 3,8 (6H, s, 2 x OMe), 5,7 - 7,6 (9H, m, aromatické látky a dvojitá väzba).

Medziprodukt 75

1,2,3,4-Tetrahydro-6-metoxy-2-/2-(4-nitrofenyl)etyl/izochinolin

Zmes 6,4 g 1-(2-brómetyl)-4-nitrobenzénu, 4,6 g 1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxyizochinolínu (Daniel J. Sall a Gary L. Grunewald, J. Med. Chem., 1987, 30, 2208 - 2216) a 9,7 g uhlíčitanu draselného v 150 ml DMF sa mieša 15 hodín pri teplote 50 °C. Zmes sa odparí do sucha a odparok sa extrahuje vodou, vysuší, prefiltruje a odparí. Odparok sa potom čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu 98 : 2, čím sa získajú 2 g výsledného produktu vo forme oleja, ktorý sa stáť mení na tuhú látku.

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

Medziprodukt 76

4-/2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6-metoxy-2-izochinolinyl)-etyl/benzénamin

Roztok 2 g medziproduktu 75 v 100 ml etanolu sa hydrogenuje pri teplote miestnosti v prítomnosti 0,2 g 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončení prijme vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí vo vákuu, čím sa získa 1,8 g výsledného produktu vo forme oranžového oleja, ktorý sa stáť mení na tuhú látku.

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

Medziprodukt 77

1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-/3-(3-nitrofenyl)-1-oxo-2-propenyl/izochinolin

Zmes 10 g kyseliny 3-nitroškoricovej a 8,2 g 1-hydroxybenzotriazolu v 100 ml DMF sa mieša 10 minút pri teplote miestnosti. Potom sa pridá 10 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxyizochinolínu, a potom ešte 10,6 g dicyklohexylkarbodiimidu a zmes sa mieša 48 hodín pri teplote 50 °C, a potom sa prefiltruje. Filtrát sa odparí vo vákuu, k odparok sa pridá zriedený roztok hydroxidu sodného a zmes sa extrahuje dichlórmetánom. Organický extrakt sa vysuší a odparí, a odparok sa čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu 97 : 3, čím sa získa 7,8 g výsledného produktu.

NMR zahŕňa signál pri δ 2,85 (6h, s, OCH₃).

Medziprodukt 78

2-/3-(3-Aminofenyl)-1-oxopropyl/-1,2,3,4,-tetrahydro-6,7-dimetoxyizochinolin

Roztok 7,8 g medziproduktu 77 v 100 ml etanolu sa hydrogenuje pri teplote miestnosti v prítomnosti 1 g 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončení prijme vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí vo vákuu, čím sa získa 6,8 g výsledného produktu.

IR-spektrum má maximum pri CO: 1640 cm⁻¹ a NH₂: 3450 cm⁻¹.

Medziprodukt 79

3-/3-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinolinyl)-propyl/benzénamin

Roztok 6,8 g medziproduktu 78 v 100 ml THF sa po kvapkách pridá k miešanej suspenzii 3 g lítneho-hlinitého hydridu v 100 ml THF pri teplote miestnosti a zmes sa 3 hodiny zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. K schladenej zmesi sa opatrne pridá voda, zmes sa prefiltruje, odparí a odparok sa extrahuje éterom. Extrakt sa vysuší a odparí, čím sa získa 5,4 g výsledného produktu vo forme oleja, ktorý sa stáť mení na tuhú látku.

IR-spektrum zahŕňa maximum pri NH₂: 3350 až 3450 cm⁻¹.

Medziprodukt 80

1-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/-3-(4-nitrofenoxi)-2-propanol

Zmes 6 g 1,2-epoxy-3-(4-nitrofenoxi)propánu a 5 g medziproduktu 20b) v 100 ml izopropanolu sa zahrieva 18 hodín na teplotu varu pod spätným chladičom, a potom sa zmes odparí. Olejovitý odparok sa nechá kryštalizovať z éteru, čím sa získa 8,3 g výsledného produktu vo forme bielej tuhej látky.

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

Medziprodukt 81

1-(4-Aminofenoxi)-3-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/-2-propanol

Roztok 8 g medziproduktu 80 v 100 ml etanolu sa hydrogenuje pri teplote miestnosti v prítomnosti 0,8 g 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončení prijme vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí vo vákuu. Olejovitý produkt sa potom čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu 95 : 5, čím sa získa 5,8 g výsledného produktu vo forme oleja. NMR zahŕňa signály pri δ 2,25 (3H, s, N-CH₃), 3,8 (6H, s, OCH₃).

Medziprodukt 82

3,4,5-Trimetoxy-N-metyl-N-/3-(4-nitrofenoxi)propyl/benzénmetánamin

Zmes 4,6 g 1-(3-chlórpropoxy)-4-nitobenzénu, 4,1 g 3,4,5-trimetoxy-N-metylbenzénmetánamínu (Sigma) a 2,9 g uhlíčitanu draselného v 60 ml DMF sa zahrieva 24 hodín pri teplote 70 °C. Potom sa zmes prefiltruje a filtrát sa odparí. Odparok sa rozpustí vo vode a roztok sa extrahuje dichlórmetánom. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší, odparí a čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 99 : 1, čím sa získa 5,8 g výsledného produktu vo forme žltého oleja.

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

Medziprodukt 83

N-/3-(4-Aminofenoxy)propyl/-3,4,5-trimetoxy-N-metylbenzénmetánamín

Roztok 5,8 g medziproduktu 82 v 100 ml etanolu pri teplote miestnosti v prítomnosti 0,5 g 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončenom prijme vodíka sa katalyzátor odfiltruje a roztok sa odparí, čím sa získa 5,1 g výsledného produktu vo forme oleja.

NMR zahŕňa signály pri δ 2,25 (3H, s, N-CH₃), 3,5 (2H, s, CH₂Ar), 3,8 (9H, s, OMe).

Medziprodukt 84

1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimetoxy-2/(4-metoxy-3-nitrofenyl)acetyl/izochinolín

Zmes 1,2 g kyseliny 4-metoxy-3-nitrofenyloctovej a 0,95 g 1-hydroxybenzotriazolu v 30 ml DMF sa mieša 10 minút pri teplote miestnosti. Potom sa pridá 1,1 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxyizochinolínu v 20 ml DMF, a potom ešte 1,2 g dicyklohexylkarbodiimidu, zmes sa mieša 6 hodín pri teplote miestnosti a potom sa prefiltruje. Filtrát sa odparí, pridá sa zriedený vodný roztok hydroxidu sodného a zmes sa extrahuje etylacetátom. Organický extrakt sa vysuší a odparí, čím sa získa 1,6 g produktu vo forme oleja, ktorý z etanolu kryštalizuje na bielu tuhú látku s teplotou topenia 175 °C.

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

Medziprodukt 85

2-(3-Amino-4-metoxifenyl)acetyl/-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxyizochinolín

Roztok 1,6 g medziproduktu 84 v 50 ml etanolu sa hydrogenuje pri teplote miestnosti v prítomnosti 0,3 g 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončenom prijme vodíka sa katalyzátor odfiltruje a roztok sa odparí, čím sa získa 1,4 g výsledného produktu vo forme oleja.

IR spektrum má maxima pri CO: 1650 cm⁻¹ a NH₂: 3340 až 3440 cm⁻¹.

Medziprodukt 86

5-/2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)-etyl/-2-metoxibenzenámín

Roztok 1,4 g medziproduktu 85 v 30 ml THF sa po kvapkách pridá k miešanej suspenzii 0,9 g lítneho-hlinitého hydridu v 50 ml THF pri teplote miestnosti a zmes sa 3 hodiny zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. K schladenej zmesi sa opatrne pridá voda, zmes sa prefiltruje, odparí a extrahuje éterom. Extrakt sa vysuší a odparí, čím sa získa 12,2 g výsledného produktu vo forme oleja, ktorý sa stáim mení na tuhú látku.

IR spektrum má maximum pri NH₂: 3340 až 3440 cm⁻¹.

Medziprodukt 87

1,2,3,4-Tetrahydro-2-/3-(4-nitrofenoxy)propyl/izochinolín

Zmes 10 g 1-(3-brómpoxy)-4-nitrobenzenu, 5,1 g 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu a 10,6 g uhličitanu draselného v 100 ml DMF sa mieša 24 hodín pri teplote 70 °C. Potom sa zmes prefiltruje a filtrát sa odparí. Odparok sa rozpustí vo vode a roztok sa extrahuje dichlórmetánom. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší, odparí a odparok sa čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 96 : 4, čím sa získa 8,8 g výsledného produktu vo forme oleja.

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

Medziprodukt 88

4-/3-(1,2,3,4-Tetrahydro-2-izochinoliny)propoxy/benzénamín

8,8 g medziproduktu 87 sa rozpustí v zmesi 80 ml metanolu a 50 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej za miešania pri teplote miestnosti. Potom sa po častiach pridá 7,9 g práškoveho železa a zmes sa 2 hodiny zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. Potom sa zmes schladí, vleje sa do ľadovej drviny, alkalizuje hydroxidom sodným a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší a odparí, čím sa získa 4,5 g produktu vo forme červeného oleja.

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

Medziprodukt 89

1,2,3,4-Tetrahydro-7-metoxy-2-/2-(4-nitrofenyl)etyl/izochinolín

Zmes 3,7 g 1-(2-brómetyl)-4-nitrobenzenu, 2,7 g 1,2,3,4-tetrahydro-7-metoxyizochinolínu (Daniel J. Sall a Gary L. Grunewald, J. Med. Chem., 1987, 30, 2208 - 2216) a 6,7 g uhličitanu draselného v 150 ml izopropanolu sa mieša 48 hodín pri teplote varu pod spätným chladičom. Zmes sa odparí do sucha a odparok sa extrahuje dichlórmetánom. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší, prefiltruje a odparí. Odparok sa čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 99 : 1, čím sa získa 1,6 g výsledného produktu vo forme oranžovej tuhej látky s teplotou topenia 92 až 94 °C.

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

Medziprodukt 90

4-/2-(1,2,3,4-Tetrahydro-7-metoxy-2-izochinoliny)etyl/benzénamín

Roztok 1,6 g medziproduktu 89 v 100 ml etanolu sa hydrogenuje pri teplote miestnosti v prítomnosti 0,16 g 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončenom prijme vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí vo vákuu, čím sa získa 1,4 g výsledného produktu vo forme bielej tuhej látky s teplotou topenia 82 až 84 °C.

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

Medziprodukt 91

1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-/2-(3-nitrofenyl)etyl/izochinolín

Zmes 2,3 g 1-(2-brómetyl)-3-nitrobenzenu, 2,3 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxyizochinolínhydrochloridu a 3 g uhličitanu draselného v 50 ml DMF sa 12 hodín zahrieva na 50 °C. Potom sa zmes prefiltruje a filtrát sa odparí. Odparok sa rozpustí vo vode, roztok sa extrahuje dichlórmetánom, extrakt sa vysuší, odparí a odparok sa čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 99 : 1, čím sa získa 1,4 g výsledného produktu vo forme žltého oleja.

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

Medziprodukt 92

3-/2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)-etyl/benzénamín

Roztok 1,4 g medziproduktu 91 v 50 ml etanolu sa hydrogenuje pri teplote miestnosti v prítomnosti 0,14 g 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončenom prijme vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí vo vákuu, čím sa

získa 1,15 g výsledného produktu vo forme žltého oleja, ktorý sa stáťm mení na tuhú látku.
NMR zahŕňa signály pri δ 3,6 (2H, s, N-CH₂Ar), 3,75 (6H, s, OCH₃), 4,5 (2H, s, NH₂).

Medziprodukt 93

N-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/-4-metoxy-N-metyl-3-nitrobenzénacetamid

Zmes 1,2 g kyseliny 4-metoxy-3-nitrobenzoctovej (CA 87, 84684h) a 0,95 g 1-hydroxybenzotriazolu v 30 ml DMF sa 10 minút mieša. Potom sa pridá roztok 1,1 g medziproduktu 20b) v 20 ml DMF, a potom ešte 1,2 g dicyklohexylkarbodiimidu, a potom sa zmes mieša 6 hodín pri teplote miestnosti a prefiltruje sa. Filtrát sa odparí vo vákuu, pridá sa zriedený roztok hydroxidu sodného a zmes sa extrahuje etylacetátom. Organický extrakt sa vysuší a odparí, čím sa získa olej, ktorý sa čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 95 : 5, čím sa získa 1,5 g produktu vo forme oleja.

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

Medziprodukt 94

3-Amino-N-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/-4-metoxy-N-metylbenzénacetamid

Roztok 1,45 g medziproduktu 93 v 40 ml etanolu sa hydrogenuje pri teplote miestnosti v prítomnosti 0,25 g 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončení prijme vodíka sa katalyzátor odfiltruje a roztok sa odparí, čím sa získa 1,2 g výsledného produktu vo forme oleja.

IR spektrum má maxima pri CO: 1630 cm⁻¹ a NH₂: 3350 až 3450 cm⁻¹.

Medziprodukt 95

3-Amino-N-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/-4-metoxy-N-metylbenzénacetamid

Roztok 1,2 g medziproduktu 94 v 30 ml THF sa po kvapkách pridá k miešanej suspenzii 0,9 g litno-hlinitého hydridu v 50 ml THF pri teplote miestnosti a zmes sa 3 hodiny zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. K schladenej zmesi sa opatrne pridá voda, zmes sa prefiltruje, premyje sa THF, odparí a odparok sa extrahuje éterom. Extrakt sa vysuší a odparí, čím sa získa 1 g produktu vo forme oleja.

IR spektrum má maximum pri NH₂: 3340 až 3450 cm⁻¹.

Medziprodukt 96

1,2,3,4-Tetrahydro-5,6-dimetoxy-2-/2-(4-nitrofenyl)-etyl/izochinolin

Zmes 0,3 g 1-(2-brómetyl)-4-nitrobenzenu, 0,25 g 1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimetoxyizochinolínu (R. D. Haworth, J. Chem. Soc., 2281, 1987, a Robin D. Clark, J. Med. Chem. 596 - 600, 33, 1990) a 0,5 g uhličitanu draselného v 25 ml DMF sa 3 hodiny zahrieva na 60 °C. Potom sa zmes prefiltruje a filtrát sa odparí. Odparok sa rozpustí vo vode, roztok sa extrahuje dichlórmetánom, extrakt sa vysuší, odparí a odparok sa čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 99 : 1, čím sa získa 0,3 g výsledného produktu vo forme oranžovej tuhej látky s teplotou topenia 97 °C.

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

Medziprodukt 97

4-/2-(1,2,3,4-Tetrahydro-5,6-dimetoxy-2-izochinolinyl)-etyl/benzénamín

Roztok 0,3 g medziproduktu 96 v 20 ml etanolu sa hydrogenuje pri teplote miestnosti v prítomnosti 30 ml 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončení prijme vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí vo vákuu, čím sa získa 0,22 g výsledného produktu vo forme žltého oleja.

NMR zahŕňa signály pri δ 3,55 (2H, s, N-CH₂Ar), 3,65 - 3,85 (8H, OCH₃ a NH₂).

Medziprodukt 98

1,2,3,4-Tetrahydro-6,7,8-trimetoxy-2-/2-(4-nitrofenyl)-etyl/izochinolin

Zmes 0,34 g 1-(2-brómetyl)-4-nitrobenzenu, 0,33 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7,8-trimetoxyizochinolínu (J. Chem. Soc., D, (20), 1296 - 1297, 1970) a 0,5 g uhličitanu draselného v 20 ml DMF sa zahrieva 12 hodín na 50 °C. Potom sa zmes prefiltruje a filtrát sa odparí. Odparok sa rozpustí vo vode, roztok sa extrahuje dichlórmetánom, vysuší, odparí a odparok sa čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 99 : 1, čím sa získa 0,34 g výsledného produktu vo forme červenej tuhej látky s teplotou topenia 110 °C.

NMR zahŕňa signály pri δ 3,55 (2H, s, N-CH₂Ar), 3,70 (6H, s, OCH₃), 3,75 (3H, s, OCH₃).

Medziprodukt 99

4-/2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7,8-trimetoxy-2-izochinolinyl)-etyl/benzénamín

Roztok 0,34 g medziproduktu 98 v 10 ml etanolu sa hydrogenuje pri teplote miestnosti v prítomnosti 50 mg 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončení prijme vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí vo vákuu, čím sa získa 0,3 g produktu vo forme bielej tuhej látky s teplotou topenia 92 °C.

NMR zahŕňa signály pri δ 3,55 (2H, s, N-CH₂Ar), 3,7 - 3,75 (11H, OCH₃ a NH₂).

Medziprodukt 100

1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-/2-(4-nitrofenyl)etyl/izochinolin

Zmes 9,64 g 1-(2-brómetyl)-4-nitrobenzenu, 10,59 g 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxyizochinolinhydrochloridu a 17,38 g uhličitanu draselného v 150 ml izopropanolu sa 48 hodín zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. Potom sa zmes prefiltruje a filtrát sa odparí do sucha. Výsledný odparok sa rozpustí vo vode a roztok sa extrahuje dichlórmetánom. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší a odparí, čím sa získa olej, ktorý v zmesi 2-propanolu a dietyléteru kryštalizuje, čím sa získa 10,27 g výsledného produktu s teplotou topenia 118 až 119 °C.

Analýza pre C₁₉H₂₂N₂O₄

vypočítané C 66,65, H 6,48, N 8,18 %

nájdene C 66,48, H 6,48, N 8,14 %

Medziprodukt 101

4-/2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinolinyl)-etyl/benzénamín

Metóda a:

Roztok 20 g medziproduktu 100 v 300 ml etanolu sa hydrogenuje pri teplote miestnosti a za atmosférického tlaku v prítomnosti 2 g 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončení prijme vodíka sa katalyzátor odfiltruje a roztok sa odparí, čím sa získa 17,2 g produktu vo forme oleja, ktorý po rozotrení s hexánom tuhne.

Metóda b:

12,44 g práškoveho železa sa pridá po častiach pri teplote miestnosti k miešanému roztoku 14 g medziproduktu 100 v zmesi 150 ml metanolu a 150 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Zmes sa 45 minút zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom, potom sa zmes schladí, vleje sa do fadu, alkalizuje pridaním roztoku hydroxidu sodného, a potom sa zmes extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší a odparí, po prekryštalizovaní z etanolu sa získa výsledný produkt s teplotou topenia 128 °C.

Analýza pre $C_{19}H_{24}N_2O_2$

vypočítané C 73,05, H 7,74, N 8,97 %
nájdené C 72,77, H 7,80, N 9,17 %

Príklad 1

9,10-Dihydro-5-metoxi-9-oxo-N-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)etyl/fenyl/-4-akridínkarboxamid

Zmes 1,3 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxi-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,43 g 1-hydroxybenzotriazolu v 30 ml DMF sa mieša 10 minút pri teplote miestnosti. Potom sa pridá 1 g medziproduktu 2c) v 20 ml DMF, potom ešte 0,66 g dicyklohexylkarbodiimidu a zmes sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti, a potom sa prefiltruje. Filtrát sa odparí vo vákuu, pridá sa zriedený vodný roztok hydroxidu sodného, a potom sa zmes extrahuje dichlórmetánom. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší a odparí, čím sa získa odparok, ktorý sa čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 97 : 3, čím sa získa tuhá látka, ktorá sa nechá prekryštalizovať z izopropanolu a potom sa odfiltruje, čím sa získa 0,4 g produktu s teplotou topenia 215 až 225 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{33}N_3O_5$

vypočítané C 72,5, H 5,9, N 7,4 %
nájdené C 72,3, H 5,9, N 7,4 %

Príklad 2

9,10-Dihydro-5-metoxi-9-oxo-N-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/tio/fenyl/-4-akridínkarboxamid

Zmes 0,7 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxi-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,35 g 1-hydroxybenzotriazolu v 20 ml DMF sa 10 minút mieša pri teplote miestnosti. Potom sa pridá 0,9 g medziproduktu 2b) v 20 ml DMF, a potom ešte 0,5 g dicyklohexylkarbodiimidu, a potom sa zmes mieša 16 hodín pri teplote miestnosti, potom sa prefiltruje. Filtrát sa odparí vo vákuu, k odparku sa pridá zriedený roztok hydroxidu sodného a zmes sa extrahuje dichlórmetánom. Organické extrakty sa spoja a odparia na olej, ktorý sa čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 97 : 3. Výsledná tuhá látka sa nechá prekryštalizovať z acetonitrilu, a potom sa odfiltruje, čím sa získa 0,26 g produktu s teplotou topenia 199 °C.

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

vypočítané C 67,9, H 5,9, N 6,8, S 5,3 %
nájdené C 67,7, H 5,9, N 6,6, S 5,2 %

Príklad 3

9,10-Dihydro-5-metoxi-9-oxo-N-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propoxy/fenyl/-4-akridínkarboxamid

Zmes 1,5 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxi-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,5 g 1-hydroxybenzotriazolu v 30 ml DMF sa 10 minút mieša pri teplote miestnosti. Potom sa pridá roztok 1,27 g medziproduktu 2a) v 20 ml DMF, a

potom ešte 0,76 g dicyklohexánkarbodiimidu a zmes sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti, a potom sa prefiltruje. Filtrát sa odparí vo vákuu, pridá sa zriedený roztok hydroxidu sodného a zmes sa extrahuje dichlórmetánom. Organické extrakty sa spoja, vysušia a odparia na odparok, ktorý sa čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 97 : 3. Pevný produkt sa nechá prekryštalizovať z izopropanolu, a potom sa odfiltruje, čím sa získa 0,89 g výsledného produktu s teplotou topenia 190 °C.

Analýza pre $C_{35}H_{35}N_3O_6$

vypočítané C 68,6, H 6,1, N 6,9 %
nájdené C 68,6, H 5,9, N 6,8 %

Príklad 4

5-Fluór-9,10-dihydro-9-oxo-N-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/tio/fenyl/-4-akridínkarboxamid

Zmes 1 g kyseliny 5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,5 g 1-hydroxybenzotriazolu v 30 ml DMF sa mieša 10 minút pri teplote miestnosti. Potom sa pridá 1,4 g medziproduktu 2b) v 20 ml DMF, a potom ešte 0,8 g dicyklohexylkarbodiimidu a zmes sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti, a potom sa prefiltruje. Filtrát sa odparí vo vákuu, pridá sa zriedený roztok hydroxidu sodného a zmes sa extrahuje dichlórmetánom. Organické extrakty sa spoja, vysušia a odparia, čím sa získa odparok, ktorý sa čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 97 : 3. Pevný podiel sa nechá prekryštalizovať z izopropanolu a odfiltruje, čím sa získa 0,28 g produktu s teplotou topenia 162 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{32}FN_3O_4S$

vypočítané C 66,3, H 5,6, F 3,1, N 6,8, S 5,2 %
nájdené C 66,1, H 5,4, F 3,0, N 6,8, S 5,3 %

Obdobným spôsobom ako v príkladoch 1 až 4 je možné pripraviť aj nasledujúce zlúčeniny:

Príklad 5

9,10-Dihydro-5-metyl-9-oxo-N-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/tio/fenyl/-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,4 g medziproduktu 2b) sa po prekryštalizovaní z izopropanolu získa 0,45 g výsledného produktu s teplotou topenia 155 °C.

Analýza pre $C_{35}H_{35}N_3O_4S \cdot H_2O$

vypočítané C 68,7, H 6,1, N 6,8, S 5,2 %
nájdené C 68,8, H 5,9, N 6,8, S 5,2 %

Príklad 6

9,10-Dihydro-9-oxo-N-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/fenyl/-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,1 g medziproduktu 2a) sa po prekryštalizovaní z izopropanolu získa 0,27 g výsledného produktu s teplotou topenia 220 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{33}N_3O_5 \cdot 0,5 H_2O$

vypočítané C 71,3, H 6,0, N 7,3 %
nájdené C 71,4, H 5,9, N 7,3 %

Príklad 7

9,10-Dihydro-9-oxo-N-4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)etoxy/fenyl/-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,37 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,51 g medziproduktu 2a) sa po prekryštalizovaní z izopropanolu získa 0,27 g výsledného produktu s teplotou topenia 220 °C.

zovaní z izopropanolu získa 0,27 g výsledného produktu s teplotou topenia 154 °C.

Analýza pre $C_{33}H_{31}N_3O_5 \cdot 0,5 H_2O$
vypočítané C 70,9, H 5,8, N 7,5 %
nájdené C 70,4, H 5,7, N 7,5 %.

Príklad 8

9,10-Dihydro-9-oxo-N-4-/-3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/fenyl/-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej s 1 g medziproduktu 2b) sa po prekryštalizovaní z izopropanolu získa 0,04 g výsledného produktu s teplotou topenia 182 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{33}N_3O_4 \cdot 1,5 H_2O$
vypočítané C 67,3, H 5,9, N 6,9, S 5,3 %
nájdené C 67,3, H 5,9, N 6,9, S 5,25 %.

Príklad 9

9,10-Dihydro-5-metyl-9-oxo-N-4-/-4-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)butyl/fenyl/-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,34 g medziproduktu 2d) sa po prekryštalizovaní zo zmesi etanolu a acetónu získa 0,86 g výsledného produktu s teplotou topenia 140 °C.

Analýza pre $C_{36}H_{37}N_3O_4 \cdot H_2O$
vypočítané C 72,8, H 6,5, N 7,1 %
nájdené C 73,1, H 6,3, N 6,8 %.

Príklad 10

9,10-Dihydro-5-metoxy-9-oxo-N-4-/-3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/fenyl/-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,65 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,53 g medziproduktu 5b) sa po prekryštalizovaní z izopropanolu získa 0,3 g výsledného produktu s teplotou topenia 135 °C.

Analýza pre $C_{35}H_{35}N_3O_5 \cdot H_2O$
vypočítané C 70,6, H 6,3, N 7,05 %
nájdené C 70,9, H 6,0, N 6,7 %.

Príklad 11

9,10-Dihydro-5-metyl-9-oxo-N-4-/-3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/fenyl/-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,61 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,53 g medziproduktu 5b) sa po prekryštalizovaní z izopropanolu získa 0,45 g výsledného produktu s teplotou topenia 120 °C.

Analýza pre $C_{35}H_{35}N_3O_4 \cdot 0,5 H_2O$
vypočítané C 73,7, H 6,35, N 7,4 %
nájdené C 73,2, H 6,15, N 7,3 %.

Príklad 12

5-Fluór-9,10-dihydro-9-oxo-N-4-/-2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)etyl/fenyl/-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1 g kyseliny 5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej s 0,81 g medziproduktu 2c) sa po prekryštalizovaní zo zmesi acetonitrilu a izopropanolu v pomere 1 : 1 získa 0,2 g produktu s teplotou topenia 212 °C.

Analýza pre $C_{33}H_{30}FN_3O_4 \cdot H_2O$
vypočítané C 69,6, H 5,6, N 7,4 %
nájdené C 69,4, H 5,2, N 7,8 %.

Príklad 13

5-Fluór-9,10-dihydro-9-oxo-N-4-/-3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/fenyl/-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1 g kyseliny 5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,85 g medziproduktu 5b) sa po prekryštalizovaní z izopropanolu získa 0,4 g výsledného produktu s teplotou topenia 166 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{32}FN_3O_4 \cdot H_2O$
vypočítané C 69,9, H 5,8, N 7,2 %
nájdené C 70,3, H 5,4, N 7,2 %.

Príklad 14

9,10-Dihydro-5-metyl-9-oxo-N-4-/-2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)etyl/fenyl/-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,63 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,62 g medziproduktu 2c) sa po prekryštalizovaní z etanolu získa 0,2 g výsledného produktu s teplotou topenia 175 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{33}N_3O_4 \cdot H_2O$
vypočítané C 72,2, H 6,2, N 7,4 %
nájdené C 71,8, H 6,2, N 7,2 %.

Príklad 15

9,10-Dihydro-N-2-metoxy-4-/-3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/fenyl/-5-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Zmes 1 g 9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxylovej kyseliny a 0,53 g 1-hydroxybenzotriazolu v 30 ml DMF sa mieša 10 minút pri teplote miestnosti. Potom sa pridá 1,28 g medziproduktu 16a) v 20 ml DMF, a potom ešte 0,74 g dicyklohexylkarbodiimidu a zmes sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti, a potom sa prefiltruje. Filtrát sa odparí vo vákuu, pridá sa zriedený roztok hydroxidu sodného a zmes sa extrahuje dichlórmetánom. Organická vrstva sa potom premyje vodou, vysuší a odparí, čím sa získa odparok, ktorý sa čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 95 : 5, čím sa získa tuhá látka, ktorá sa nechá prekryštalizovať z éteru za vzniku 0,54 g tuhého produktu s teplotou topenia 174 °C.

Analýza pre $C_{36}H_{37}N_3O_5$
vypočítané C 73,1, H 6,3, N 7,1 %
nájdené C 72,9, H 6,3, N 7,4 %.

Príklad 16

9,10-Dihydro-5-metoxy-N-2-metoxy-4-/-3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/fenyl/-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Roztok 1,28 g medziproduktu 16a) a 0,74 g dicyklohexylkarbodiimidu v 20 ml DMF sa pridá k miešanej suspenzii 1 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,5 g 1-hydroxybenzotriazolu v 20 ml DMF. Výsledná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti, potom sa prefiltruje a odparí vo vákuu. Odparok sa rozpustí v dichlórmetáne a roztok sa postupne premyje zriedeným vodným roztokom hydroxidu sodného, a potom vodou. Organická vrstva sa potom vysuší a odparí, čím sa získa odparok, ktorý sa čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 9 : 1, čím sa získa tuhá látka, ktorá sa nechá kryštalizovať z éteru za vzniku 0,43 g tuhého produktu s teplotou topenia 188 °C.

Analýza pre $C_{36}H_{37}N_3O_6$
vypočítané C 71,15, H 6,1, N 6,9 %
nájdené C 70,9, H 6,4, N 7,0 %.

Obdobným spôsobom ako v príkladoch 15 a 16 je možné pripraviť aj nasledujúce zlúčeniny.

Príklad 17

5-Fluór-9,10-dihydro-N-/2-metoxo-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/fenyl/-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,31 g kyseliny 5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,4 g medziproduktu 8a) sa po prekryštalizovaní z izopropanolu získa 0,2 g výsledného produktu s teplotou topenia 152 °C.

Analýza pre $C_{35}H_{34}FN_3O_6 \cdot 1,5 H_2O$
vypočítané C 65,8, H 5,8, F 2,9, N 6,6 %
nájdené C 65,7, H 5,6, F 3,0, N 6,9 %.

Príklad 18

9,10-Dihydro-5-metoxo-N-/2-metyl-4-/3-(1,2,3,4-tertrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propoxy/fenyl/-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1,5 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-4-akridínkarboxylovej s 1,3 g medziproduktu 8b) sa po prekryštalizovaní zo zmesi izopropanolu a etanolu získa 0,53 g výsledného produktu s teplotou topenia 160 °C.

Analýza pre $C_{36}H_{37}N_3O_6 \cdot 0,5 H_2O$
vypočítané C 70,1, H 6,2, N 6,8 %
nájdené C 69,6, H 5,8, N 6,5 %.

Príklad 19

9,10-Dihydro-5-metyl-N-/2-metyl-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propoxy/fenyl/-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,4 g medziproduktu 8b) sa po prekryštalizovaní z acetónu získa 0,73 g výsledného produktu s teplotou topenia 160 °C.

Analýza pre $C_{36}H_{37}N_3O_6 \cdot H_2O$
vypočítané C 70,9, H 6,4, N 6,9 %
nájdené C 71,0, H 6,1, N 6,5 %.

Príklad 20

9,10-Dihydro-5-metoxo-N-/2-metyl-4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)etyl/fenyl/-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1,7 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,7 g medziproduktu 16c) sa po prekryštalizovaní z etanolu získa 0,21 g výsledného produktu s teplotou topenia 200 až 201 °C.

Analýza pre $C_{35}H_{35}N_3O_5 \cdot 0,5 H_2O$
vypočítané C 71,65, H 6,2, N 7,2 %
nájdené C 71,9, H 5,9, N 6,9 %.

Príklad 21

5-Fluór-9,10-dihydro-N-/2-metyl-4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)etyl/fenyl/-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1 g kyseliny 5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,25 g medziproduktu 16c) sa po prekryštalizovaní z etanolu získa 0,32 g výsledného produktu s teplotou topenia 210 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{32}FN_3O_4 \cdot 0,5 H_2O$
vypočítané C 71,1, H 5,8, F 3,3, N 7,3 %
nájdené C 71,2, H 5,9, F 3,4, N 7,4 %.

Príklad 22

9,10-Dihydro-N-/2-metoxo-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/fenyl/-5-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,7 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1 g medziproduktu 8a) sa po prekryštalizovaní z acetonitrilu získa 0,83 g výsledného produktu s teplotou topenia 183 až 184 °C.

Analýza pre $C_{36}H_{37}N_3O_6 \cdot 0,5 H_2O$
vypočítané C 70,1, H 6,2, N 6,8 %
nájdené C 70,2, H 6,1, N 6,8 %.

Príklad 23

N-/2-Etoxy-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,65 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,6 g medziproduktu 16b) sa po kryštalizácii zo zmesi izopropanolu a acetonitrilu v pomere 9 : 1 získa 0,22 g produktu s teplotou topenia 198 °C.

Analýza pre $C_{37}H_{39}N_3O_6$
vypočítané C 71,5, H 6,3, N 6,8 %
nájdené C 71,1, H 6,4, N 6,9 %.

Príklad 24

N-/2-Metoxo-4-/3-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metyl-amino/-propoxy/fenyl/-5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Zmes 1 g kyseliny 5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,5 g 1-hydroxybenzotriazolu v 30 ml DMF sa mieša 10 minút pri teplote miestnosti. Potom sa pridá roztok 1,2 g medziproduktu 22b) v 15 ml DMF, a potom ešte 0,8 g dicyklohexylkarbodiimidu a zmes sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti, a potom sa prefiltruje. Filtrát sa odparí vo vákuu, pridá sa zriedený roztok hydroxidu sodného a zmes sa extrahuje dichlórmetánom. Organické extrakty sa spoja, vysušia a odparia a odparok sa čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 97 : 3. Pevný podiel sa nechá prekryštalizovať z izopropanolu, čím sa získa 0,68 g produktu s teplotou topenia 108 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{34}FN_3O_6 \cdot H_2O$
vypočítané C 66,11, H 5,8, F 3,1, N 6,8 %
nájdené C 66,4, H 5,5, F 3,0, N 7,0 %.

Príklad 25

N-/2-Metyl-4-/3-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/-propoxy/fenyl/-5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Zmes 1 g kyseliny 5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,47 g 1-hydroxybenzotriazolu v 30 ml DMF sa mieša 10 minút pri teplote miestnosti. Potom sa pridá roztok 1,2 g medziproduktu 22a) v 15 ml DMF a potom ešte 0,7 g dicyklohexylkarbodiimidu a zmes sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti, a potom sa prefiltruje. Filtrát sa odparí vo vákuu, pridá sa zriedený roztok hydroxidu sodného a zmes sa extrahuje dichlórmetánom. Organické extrakty sa spoja, vysušia a odparia a odparok sa čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 98 : 2. Vzniknutý pevný podiel sa potom nechá prekryštalizovať z izopropanolu, čím sa získa 0,86 g výsledného produktu s teplotou topenia 130 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{34}FN_3O_5$
vypočítané C 69,97, H 6,87, F 3,2, N 7,2 %
nájdené C 69,93, H 5,89, F 3,2, N 7,3 %.

Príklad 26

N-/2-Metoxo-4-/3-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylami-
no/-propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-4-akridin-
dinkarboxamid

Zmes 1 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-4-
-akridinkarboxylovej a 0,62 g 1-hydroxybenzotriazolu v 30
ml DMF sa mieša 10 minút pri teplote miestnosti. Potom sa
pridá roztok 1 g medziproduktu 22b) v 20 ml DMF, a po-
tom ešte 0,62 g dicyklohexylkarbodiimidu a zmes sa mieša
16 hodín pri teplote miestnosti a potom sa prefiltruje. Filtrát
sa odparí vo vákuu, pridá sa zriedený roztok hydroxidu
sodného a zmes sa extrahuje metylénchloridom. Organické
extrakty sa spoja, vysušia a odparia a odparok sa čistí
chromatografiou na stĺpci silikagélu, ako elučné činidlo sa
použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 97 : 3.
Po prekryštalizovaní z izopropanolu sa získa 0,4 g výsled-
ného produktu s teplotou topenia 146 °C.

Analýza pre $C_{35}H_{37}N_3O_7$

vypočítané C 68,7, H 6,1, N 6,9 %

nájdené C 68,4, H 5,9, N 6,7 %

Obdobným spôsobom je možné pripraviť aj nasledujú-
ce zlúčeniny.

Príklad 27

N-/2-Metyl-4-/3-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylami-
no/-propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-4-akridin-
karboxamid

Väzbou 1 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-4-
-akridinkarboxylovej a 1,23 g medziproduktu 22a) sa po
kryštalizácii z izopropanolu získa 1,2 g výsledného pro-
duktu vo forme tuhej látky s teplotou topenia 146 °C.

Analýza pre $C_{35}H_{37}N_3O_5$

vypočítané C 72,5, H 6,4, N 7,2 %

nájdené C 72,5, H 6,5, N 7,1 %

Príklad 28

N-/2-Metyl-4-/3-/(3,4-dimetoxyfenyl)-metyl/metylami-
no/-propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridinkarboxamid

Väzbou 0,9 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-
-akridinkarboxylovej a 1,2 g medziproduktu 22a) sa po
kryštalizácii z izopropanolu získa 1,3 g výsledného pro-
duktu ako tuhá látka s teplotou topenia 145 až 150 °C.
NMR zahŕňa signály pri δ 2,2 a 2,3 (2sm 2 x 3H, N-CH₃ a
CH₃-Ar), 3,4 (s, 2h, CH₂-Ar), 3,7 (s, 6H, OCH₃), 6,6 - 8,5
(m, 13H, aromatické látky).

Príklad 29

N-/2-Metyl-4-/3-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylami-
no/-etoxo/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-4-akridin-
karboxamid

Väzbou 1,2 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-
-4-akridinkarboxylovej a 1,12 g medziproduktu 22d) sa po
prekryštalizovaní z etanolu získa 0,6 g výsledného pro-
duktu ako tuhá látka s teplotou topenia 178 až 179 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{35}N_3O_6$

vypočítané C 70,2, H 6,1, N 7,2 %

nájdené C 70,1, H 6,1, N 7,1 %

Príklad 30

N-/2-Etyl-4-/3-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylami-
no/-propoxy/fenyl/-5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridin-
karboxamid

Väzbou 1 g kyseliny 5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-
-akridinkarboxylovej s 1,2 g medziproduktu 22c) sa po
kryštalizácii z izopropanolu získa 0,95 g výsledného pro-
duktu vo forme tuhej látky s teplotou topenia 146 °C.

Analýza pre $C_{35}H_{36}FN_3O_5$

vypočítané C 70,3, H 6,1, F 3,1, N 7,0 %

nájdené C 70,3, H 6,1, F 3,2, N 7,0 %.

Príklad 31

N-/2-Metoxo-4-/3-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylami-
no/-propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-4-akridin-
karboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-4-
-akridinkarboxylovej a 1,14 g medziproduktu 22b) sa po
kryštalizácii z izopropanolu získa 0,4 g výsledného pro-
duktu ako tuhá látka s teplotou topenia 156 až 157 °C.

Analýza pre $C_{35}H_{37}N_3O_6$

vypočítané C 70,6, H 6,3, N 7,05 %

nájdené C 70,6, H 6,3, N 7,15 %

Príklad 32

N-/2-Metyl-4-/2-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylami-
no/-etyl/fenyl/-5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridin-
karboxamid

Väzbou 0,82 g kyseliny 5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-
-akridinkarboxylovej a 1,07 g medziproduktu 27a) sa po
kryštalizácii z etanolu získa 0,21 g výsledného produktu vo
forme žltej tuhej látky s teplotou topenia 125 °C.

Analýza pre $C_{33}H_{32}FN_3O_4 \cdot 1,5 H_2O$

vypočítané C 68,3, H 6,1, F 3,3, N 7,2 %

nájdené C 68,3, H 5,8, F 3,3, N 7,2 %

Príklad 33

N-/2-Metyl-4-/2-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylami-
no/-etyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-4-akridin-
karboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-4-
-akridinkarboxylovej a 1 g medziproduktu 27a) sa po kryš-
talizácii z etanolu získa 0,45 g výsledného produktu ako tu-
há látka s teplotou topenia 160 až 161 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{35}N_3O_4 \cdot 0,5 H_2O$

vypočítané C 73,1, H 6,5, N 7,5 %

nájdené C 73,4, H 6,3, N 7,5 %

Príklad 34

N-/2-Metoxo-4-/2-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylami-
no/-etyl/fenyl/-5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridin-
karboxamid

Väzbou 1 g kyseliny 5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-
-akridinkarboxylovej a 1,3 g medziproduktu 27b) sa po
kryštalizácii z etanolu získa 0,55 g výsledného produktu vo
forme tuhej látky s teplotou topenia 161 až 162 °C.

Analýza pre $C_{33}H_{32}FN_3O_5$

vypočítané C 69,6, H 5,6, N 7,4 %

nájdené C 69,3, H 5,8, N 7,5 %

Príklad 35

N-/2-Metyl-4-/3-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylami-
no/-propyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-4-akridin-
karboxamid

Väzbou 0,69 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-
-4-akridinkarboxylovej a 0,65 g medziproduktu 27c) sa po
kryštalizácii z izopropanolu získa 0,185 g výsledného pro-
duktu vo forme tuhej látky s teplotou topenia 154 °C.

Analýza pre $C_{35}H_{37}N_3O_5$

vypočítané C 72,5, H 6,4, N 7,25 %

nájdené C 72,65, H 6,4, N 7,0 %

Príklad 36

N-/2-Metyl-4-/3-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/-propyl/fenyl/-5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,5 g kyseliny 5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,59 g medziproduktu 27c) sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,26 g výsledného produktu vo forme tuhej látky s teplotou topenia 132 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{34}FN_3O_4$

vypočítané C 71,9, H 6,0, F 3,3, N 7,45 %

nájdene C 71,9, H 6,0, F 3,3, N 7,3 %.

Príklad 37

N-/2-Metoxo-4-/3-/(3,4-dimetoxy)metyl/metylamino/propyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,43 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,5 g medziproduktu 30 sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,16 g výsledného produktu vo forme tuhej látky s teplotou topenia 105 °C.

Analýza pre $C_{35}H_{37}N_3O_6$

vypočítané C 70,6, H 6,3, N 7,0 %

nájdene C 70,6, H 6,3, N 6,9 %.

Príklad 38

N-/2-Metoxo-4-/3-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/propyl/fenyl/-5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,4 g kyseliny 5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,5 g medziproduktu 3é sa po kryštalizácii zo zmesi etanolu a cyklohexánu získa 0,26 g výsledného produktu ako tuhá látka s teplotou topenia 170 až 190 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{34}FN_3O_5 \cdot H_2O$

vypočítané C 67,9, H 6,0, N 7,0 %

nájdene C 67,7, H 5,7, N 6,6 %.

Príklad 39

N-/4-/4-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/butyl/fenyl/-5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Zmes 0,42 g kyseliny 5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,27 g 1-hydroxybenzotriazolu v 30 ml DMF sa 10 minút mieša pri teplote miestnosti. Potom sa pridá roztok 0,55 g medziproduktu 33a) v 30 ml DMF, a potom ešte 0,34 g dicyklohexylkarbodiimidu a zmes sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti, a potom sa prefiltruje. Filtrát sa odparí vo vákuu, pridá sa zriedený roztok hydroxidu sodného a zmes sa extrahuje dichlórmetánom. Organické extrakty sa spoja, vysušia a odparia na olej, ktorý sa čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 95 : 5, získa sa olej, ktorý sa nechá kryštalizovať z etanolu, odfiltrovaním kryštálikov sa získa 0,32 g výsledného produktu s teplotou topenia 131 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{34}FN_3O_4$

vypočítané C 71,9, H 6,0, N 7,4 %

nájdene C 71,4, H 5,9, N 7,3 %.

Príklad 40

N-/4-/2-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/etyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Zmes 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,41 g 1-hydroxybenzotriazolu v 50 ml DMF sa 10 minút mieša pri teplote miestnosti. Potom sa

pridá roztok 0,9 g medziproduktu 33b) v 30 ml DMF a potom ešte 0,62 g dicyklohexylkarbodiimidu a zmes sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti a potom sa prefiltruje. Filtrát sa odparí vo vákuu, pridá sa zriedený roztok hydroxidu sodného a zmes sa extrahuje dichlórmetánom. Organické extrakty sa spoja, vysušia a odparia na olej, ktorý sa čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 95 : 5, čím sa získa tuhá látka, ktorá sa nechá kryštalizovať z izopropanolu. Kryštáliky sa odfiltrujú, čím sa získa 0,31 g výsledného produktu s teplotou topenia 172 °C.

Analýza pre $C_{33}H_{33}N_3O_5$

vypočítané C 71,8, H 6,0, N 7,6 %

nájdene C 71,3, H 6,0, N 7,35 %.

Príklad 41

N-/4-/4-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Zmes 4 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 2,83 g 1-hydroxybenzotriazolu v 50 ml DMF sa mieša 10 minút pri teplote miestnosti. Potom sa pridá roztok 5,5 g medziproduktu 33a) v 100 ml DMF a potom ešte 3,45 g dicyklohexylkarbodiimidu, zmes sa 16 hodín mieša pri teplote miestnosti a potom sa prefiltruje. Filtrát sa odparí vo vákuu, pridá sa zriedený roztok hydroxidu sodného a zmes sa extrahuje dichlórmetánom. Organické extrakty sa spoja, vysušia a odparia na olej, ktorý sa čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 95 : 5, čím sa získa pevný produkt. Tento produkt sa nechá kryštalizovať z metanolu a kryštáliky sa odfiltrujú, čím sa získa 3,2 g výsledného produktu s teplotou topenia 140 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{35}N_3O_4$

vypočítané C 74,3, H 6,4, N 7,6 %

nájdene C 74,3, H 6,5, N 7,7 %.

Príklad 42

N-/4-/2-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/etyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Zmes 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,56 g 1-hydroxybenzotriazolu v 50 ml DMF sa 10 minút mieša pri teplote miestnosti. Potom sa pridá roztok 1 g medziproduktu 33b) v 10 ml DMF a potom ešte 0,7 g dicyklohexylkarbodiimidu. Zmes sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti a potom sa prefiltruje. Filtrát sa odparí vo vákuu, pridá sa zriedený roztok hydroxidu sodného a zmes sa extrahuje dichlórmetánom. Organické extrakty sa spoja, vysušia a odparia na olej, ktorý sa čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 9 : 1, čím sa získa tuhá látka, ktorá sa nechá kryštalizovať z acetonitrilu. Kryštáliky sa odfiltrujú, získa sa 0,35 g výsledného produktu s teplotou topenia 172 °C.

Analýza pre $C_{32}H_{31}N_3O_4$

vypočítané C 73,7, H 6,0, N 8,1 %

nájdene C 73,6, H 6,0, N 8,0 %.

Obdobným spôsobom ako v príkladoch 30 až 42 je možné pripraviť aj nasledujúce zlúčeniny.

Príklad 43

N-/4-/3-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/propyl/tio/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,16 g medziproduktu 38d) sa po kryštalizácii z etanolu získa 0,28 g výsledného produktu s teplotou topenia 140 °C.

Analýza pre $C_{33}H_{33}N_3O_4S$

vypočítané C 69,8, H 5,9, N 7,4 %
nájdené C 69,7, H 5,7, N 7,5 %

Príklad 44

N-/4-/2-/(Fenylmetyl)metylamino/etoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1 g medziproduktu 36c) sa po kryštalizácii z etanolu získa 0,8 g výsledného produktu s teplotou topenia 173 °C.

Analýza pre C₃₀H₂₇N₃O₃
vypočítané C 75,45, H 5,7, N 8,8 %
nájdené C 75,5, H 5,6, N 8,8 %

Príklad 45

N-/4-/3-/(3,4-Dimetoxyfenyl)etyl/metylamino/propxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,44 g medziproduktu 38a) sa po kryštalizácii z etanolu získa 0,82 g produktu s teplotou topenia 140 °C.

Analýza pre C₃₄H₃₅N₃O₅
vypočítané C 72,2, H 6,2, N 7,4 %
nájdené C 71,7, H 6,3, N 7,4 %

Príklad 46

N-/4-/3-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/propxy/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 2 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 2,4 g medziproduktu 38c) sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 1,2 g výsledného produktu s teplotou topenia 180 °C.

Analýza pre C₃₄H₃₅N₃O₆
vypočítané C 70,2, H 6,1, N 7,2 %
nájdené C 70,1, H 6,1, N 7,2 %

Príklad 47

N-/4-/2-/(4-Metoxyfenyl)etyl/metylamino/etoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,9 g medziproduktu 36e) sa po kryštalizácii z etanolu získa 0,7 g výsledného produktu ako tuhá látka s teplotou topenia 165 °C.

Analýza pre C₃₄H₃₅N₃O₆
vypočítané C 70,2, H 6,1, N 7,2 %
nájdené C 70,1, H 6,1, N 7,2 %

Príklad 48

N-/4-/3-/(4-Metoxyfenyl)etyl/metylamino/propxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,94 g medziproduktu 38b) sa po kryštalizácii z etanolu získa 0,9 g výsledného produktu s teplotou topenia 160 °C.

Analýza pre C₃₃H₃₃N₃O₄
vypočítané C 74,0, H 6,2, N 7,8 %
nájdené C 73,9, H 6,2, N 7,8 %

Príklad 49

N-/4-/2-/(4-Metoxyfenyl)metyl/metylamino/etoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,6 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,72 g medziproduktu 36f) sa po kryštalizácii z etanolu získa 0,18 g výsledného produktu s teplotou topenia 146 °C.

Analýza pre C₃₁H₂₉N₃O₄

vypočítané C 73,35, H 5,8, N 8,3 %
nájdené C 73,5, H 5,8, N 8,1 %

Príklad 50

N-/4-/2-/(4-Metylfenyl)metyl/metylamino/etoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,7 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,78 g medziproduktu 36g) sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,23 g výsledného produktu s teplotou topenia 168 °C.

Analýza pre C₃₁H₂₉N₃O₃
vypočítané C 75,7, H 5,95, N 8,55 %
nájdené C 75,3, H 6,0, N 8,1 %

Príklad 51

N-/4-/2-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/etoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,25 g medziproduktu 36b) sa po kryštalizácii z etanolu získa 1,39 g výsledného produktu s teplotou topenia 140 °C.

Analýza pre C₃₂H₃₁N₃O₃
vypočítané C 71,5, H 5,8, N 7,8 %
nájdené C 71,7, H 6,2, N 7,7 %

Príklad 52

N-/4-/2-/(4-Metyltio)fenyl/metyl/metylamino/etoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1 g medziproduktu 36h) sa po prekryštalizovaní z etanolu získa 0,75 g výsledného produktu s teplotou topenia 150 °C.

Analýza pre C₃₁H₂₉N₃O₃S
vypočítané C 71,1, H 5,6, N 8,0, S 6,1 %
nájdené C 71,1, H 5,6, N 7,9, S 5,8 %

Príklad 53

N-/4-/2-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/etoxy/fenyl/-9,10-dihydro-2-(metyltio)-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,7 g medziproduktu 39 a 0,81 g medziproduktu 36b) sa po kryštalizácii z etanolu získa 0,45 g výsledného produktu s teplotou topenia 170 °C.

Analýza pre C₃₃H₃₃N₃O₅S
vypočítané C 67,9, H 5,7, N 7,2, S 5,5 %
nájdené C 68,1, H 5,65, N 7,0, S 5,4 %

Príklad 54

N-/4-/2-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/etoxy/fenyl/-9,10-dihydro-7-(metyltio)-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,7 g kyseliny 9,10-dihydro-7-(metyltio)-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,71 g medziproduktu 36b) sa po kryštalizácii z acetonitrilu získa 0,14 g výsledného produktu s teplotou topenia 160 °C.

Analýza pre C₃₃H₃₃N₃O₅S
vypočítané C 67,9, H 5,7, N 7,2, S 5,5 %
nájdené C 67,8, H 5,8, N 7,1, S 5,4 %

Príklad 55

N-/4-/2-/(3,4-Dimetoxyfenyl)etyl/metylamino/etoxy/fenyl/-9,10-dihydro-2-(metyltio)-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g medziproduktu 39 a 0,93 g medziproduktu 36a) sa po kryštalizácii z etanolu získa 0,46 g výsledného produktu s teplotou topenia 150 °C.

Analýza pre C₃₄H₃₅N₃O₅S
vypočítané C 68,3, H 5,9, N 7,0, S 5,4 %

nájdené C 68,0, H 5,8, N 7,0, S 5,1 %.

Príklad 56

N-/4-/2-//2-(3,4-Dimetoxyfenyl)etyl/metylamino/etoxy/fenyl/-9,10-dihydro-10-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,72 g kyseliny 9,10-dihydro-10-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,9 g medziproduktu 36a) sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,8 g výsledného produktu s teplotou topenia 139 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{33}N_3O_5$

vypočítané C 72,2, H 6,2, N 7,4 %

nájdené C 72,25, H 6,2, N 7,4 %.

Príklad 57

N-/4-/2-//2-(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/etoxy/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,94 g medziproduktu 36b) sa po kryštalizácii z etanolu získa 0,25 g výsledného produktu s teplotou topenia 184 °C.

Analýza pre $C_{33}H_{33}N_3O_6$

vypočítané C 69,8, H 5,9, N 7,4 %

nájdené C 69,9, H 6,0, N 7,4 %.

Príklad 58

N-/4-/2-//2-(3,4-Dimetoxyfenyl)etyl/metylamino/etoxy/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,98 g medziproduktu 36a) sa po kryštalizácii z etanolu získa 0,25 g výsledného produktu s teplotou topenia 190 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{33}N_3O_6$

vypočítané C 70,2, H 6,1, N 7,2 %

nájdené C 70,0, H 6,1, N 7,3 %.

Príklad 59

N-/4-/3-//3(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/propxy/fenyl-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,4 g medziproduktu 38c) sa po kryštalizácii z etanolu získa 0,8 g výsledného produktu s teplotou topenia 130 °C.

IR-spektrum zahŕňa signály pri 1650 (CONH), 1620 (CO) a 3350 (NH) cm^{-1} .

Príklad 60

N-/4-/3-//3(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/propxy/fenyl/-5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 5-fluór-9-10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1 g medziproduktu 38c) sa po kryštalizácii z etanolu získa 0,52 g výsledného produktu s teplotou topenia 150 °C.

Analýza pre $C_{33}H_{32}FN_3O_5$

vypočítané C 69,6, H 5,7, F 3,3, N 7,4 %

nájdené C 69,9, H 5,7, F 3,25, N 7,3 %.

Príklad 61

N-/4-/2-//2-(3,4-Dimetoxyfenyl)etyl/metylamino/etyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,76 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1 g medziproduktu 33e) sa po kryštalizácii z acetonitrilu získa 0,7 g výsledného produktu s teplotou topenia 180 °C.

Analýza pre $C_{33}H_{33}N_3O_4$

vypočítané C 74,0, H 6,2, N 7,8 %

nájdené C 73,5, H 6,1, N 7,9 %.

Príklad 62

N-/4-/4-//4-(Metyltio)fenyl/metyl/metylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1 g medziproduktu 33j) sa po kryštalizácii z acetonitrilu získa 0,64 g výsledného produktu s teplotou topenia 135 °C.

Analýza pre $C_{33}H_{33}N_3O_2S$

vypočítané C 74,0, H 6,2, N 7,8, S 6,0 %

nájdené C 73,7, H 6,2, N 7,9, S 5,7 %.

Príklad 63

N-/4-/4-//4-(4-Fluórfenyl)metyl/metylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,7 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,86 g medziproduktu 33i) sa po kryštalizácii získa 0,43 g výsledného produktu s teplotou topenia 151 °C.

Analýza pre $C_{32}H_{30}FN_3O_2$

vypočítané C 75,7, H 5,9, F 3,7, N 8,3 %

nájdené C 75,9, H 6,0, F 3,7, N 8,25 %.

Príklad 64

N-/4-/3-//3(4-Metoxyfenyl)metyl/metylamino/propyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,72 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,85 g medziproduktu 33g) sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,64 g výsledného produktu s teplotou topenia 155 °C.

Analýza pre $C_{32}H_{31}N_3O_3$

vypočítané C 76,0, H 6,2, N 8,3 %

nájdené C 76,2, H 6,1, N 7,9 %.

Príklad 65

N-/4-/4-//2-(4-Metoxyfenyl)etyl/metylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1 g medziproduktu 33h) sa po kryštalizácii z acetonitrilu získa 0,53 g výsledného produktu s teplotou topenia 143 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{35}N_3O_3$

vypočítané C 76,5, H 6,6, N 7,9 %

nájdené C 76,4, H 6,6, N 7,8 %.

Príklad 66

N-/4-/3-//2-(3,4-Dimetoxyfenyl)etyl/metylamino/propxyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1 g medziproduktu 33d) sa po rozotrení s éterom získa 0,88 g produktu s teplotou topenia 114 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{35}N_3O_4$

vypočítané C 74,3, H 6,4, N 7,6 %

nájdené C 74,2, H 6,35, N 7,55 %.

Príklad 67

N-/4-/4-//2-(3,4-Dimetoxyfenyl)etyl/metylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,72 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1 g medziproduktu 33c) sa po kryštalizácii z acetonitrilu získa 0,12 g výsledného produktu s teplotou topenia 120 °C.

Analýza pre $C_{35}H_{37}N_3O_4$

vypočítané C 74,6, H 6,6, N 7,45 %

nájdené C 74,2, H 6,5, N 7,6 %.

Príklad 68

N-/4-/3-//2-(4-Metoxifyfenyl)etyl/metylamino/etyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,95 g medziproduktu 33k) sa po kryštalizácii z acetonitrilu získa 0,4 g výsledného produktu s teplotou topenia 179 °C.

Analýza pre C₃₂H₃₁N₃O₃

vypočítané C 76,0, H 6,2, N 8,3 %

nájdené C 76,0, H 6,1, N 8,1 %

Príklad 69

N-/4-/3-//2-(3,4-Dimetoxifyfenyl)etyl/metylamino/propyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1 g medziproduktu 33f) sa po kryštalizácii z acetonitrilu získa 1 g výsledného produktu s teplotou topenia 112 °C.

Analýza pre C₃₃H₃₃N₃O₄

vypočítané C 74,0, H 6,2, N 7,8 %

nájdené C 74,1, H 6,2, N 7,7 %

Príklad 70

N-/4-/5-//3(3,4-Dimetoxifyfenyl)etyl/metylamino/pentyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,15 g medziproduktu 33(1) sa po rozotrení s éterom získa 0,41 g výsledného produktu s teplotou topenia 110 °C.

Analýza pre C₃₅H₃₇N₃O₄

vypočítané C 74,6, H 6,6, N 7,45 %

nájdené C 74,3, H 6,6, N 7,4 %

Príklad 71

N-/4-/4-//2-(3,4-Dimetoxifyfenyl)etyl/metylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-7-metoxi-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1 g kyseliny 9,10-dihydro-7-metoxi-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,3 g medziproduktu 33c) sa po kryštalizácii z etanolu získa 0,85 g výsledného produktu s teplotou topenia 155 °C.

Analýza pre C₃₆H₃₉N₃O₅

vypočítané C 72,8, H 6,6, N 7,1 %

nájdené C 72,7, H 6,9, N 7,05 %

Príklad 72

N-/4-/4-//2-(3,4-Dimetoxifyfenyl)etyl/metylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxi-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxi-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,98 g medziproduktu 33a) sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,12 g výsledného produktu s teplotou topenia 157 °C.

Analýza pre C₃₅H₃₇N₃O₅

vypočítané C 72,5, H 6,4, N 7,25 %

nájdené C 71,9, H 6,4, N 7,2 %

Príklad 73

N-/4-/3-//3(3,4-Dimetoxifyfenyl)etyl/metylamino/propyl/fenyl/-5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,72 g kyseliny 5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,9 g medziproduktu 33f) sa po kryštalizácii z etanolu získa 0,89 g výsledného produktu s teplotou topenia 158 °C.

Analýza pre C₃₃H₃₂FN₃O₄

vypočítané C 71,65, H 5,8, F 3,4, N 7,6 %

nájdené C 71,9, H 6,1, F 3,25, N 7,7 %

Príklad 74

N-/4-/2-//3(3,4-Dimetoxifyfenyl)etyl/metylamino/etyl/fenyl/-5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1 g kyseliny 5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,2 g medziproduktu 33b) sa po kryštalizácii z etanolu získa 0,78 g výsledného produktu s teplotou topenia 175 °C.

Analýza pre C₃₂H₃₀FN₃O₄ · 0,5 H₂O

vypočítané C 70,1, H 5,7, F 3,5, N 7,65 %

nájdené C 69,9, H 5,5, F 3,1, N 7,45 %

Príklad 75

N-/4-/2-//3(3,4-Dimetoxifyfenyl)etyl/metylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-nitro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,6 g kyseliny 9,10-dihydro-5-nitro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,7 g medziproduktu 33a) sa po kryštalizácii z acetonitrilu získa 0,35 g výsledného produktu s teplotou topenia 174 °C.

Analýza pre C₃₄H₃₄N₄O₆

vypočítané C 68,7, H 5,8, N 9,4 %

nájdené C 68,6, H 5,7, N 9,5 %

Príklad 76

N-/4-/2-//3(3,4-Dimetoxifyfenyl)etyl/metylamino/etyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-nitro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,6 g kyseliny 9,10-dihydro-5-nitro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,63 g medziproduktu 33b) sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,45 g výsledného produktu s teplotou topenia 197 °C.

Analýza pre C₃₂H₃₀N₄O₆

vypočítané C 67,8, H 5,3, N 9,9 %

nájdené C 67,4, H 5,3, N 9,7 %

Príklad 77

N-/4-/5-//3(3,4-Dimetoxifyfenyl)etyl/metylamino/pentyl/fenyl/-5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1 g medziproduktu 33(1) sa po kryštalizácii z acetonitrilu získa 0,29 g výsledného produktu s teplotou topenia 130 °C.

Analýza pre C₃₅H₃₆FN₃O₄

vypočítané C 72,3, H 6,2, F 3,3, N 7,2 %

nájdené C 71,9, H 6,2, F 3,2, N 7,1 %

Príklad 78

N-/4-/4-//2-(4-Metoxifyfenyl)etyl/metylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxi-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxi-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,93 g medziproduktu 33h) sa po rozotrení s éterom získa 0,31 g výsledného produktu s teplotou topenia 182 °C.

Analýza pre C₃₅H₃₇N₃O₅

vypočítané C 74,6, H 6,6, N 7,5 %

nájdené C 74,2, H 6,6, N 7,8 %

Príklad 79

N-/4-/2-//2-(3,4-Dimetoxifyfenyl)etyl/metylamino/etyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxi-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxi-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,94 g medziproduktu 33e) sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,17 g výsledného produktu s teplotou topenia 179 °C.

Analýza pre C₃₄H₃₅N₃O₅

vypočítané C 72,2, H 6,2, N 7,4 %

nájdené C 72,3, H 6,0, N 7,8 %

Príklad 80

N-/4-/4-//2-(3,4-Dimetoxyfenyl)etyl/metylamo/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-5-nitro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1 g medziproduktu 33c) sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,12 g produktu s teplotou topenia 170 °C.

IR-spektrum má signály pri 1645 (CONH), 1620 (CO) a 3300 (NH) cm^{-1} .

Príklad 81

N-/4-/3-//3(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/propyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-nitro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-5-nitro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,88 g medziproduktu 33f) sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,29 g výsledného produktu s teplotou topenia 192 °C.

Analýza pre $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$

vypočítané C 68,3, H 5,6, N 9,65 %

nájdené C 67,8, H 5,6, N 9,4 %

Príklad 82

N-/4-/3-//3(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/propyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,93 g medziproduktu 33 sa po kryštalizácii z etanolu získa 0,27 g výsledného produktu s teplotou topenia 180 °C.

Analýza pre $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5$

vypočítané C 72,2, H 6,2, N 7,4 %

nájdené C 72,0, H 6,1, N 7,6 %

Príklad 83

N-/4-/2-/(Fenylmetyl)etylamo/etoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,9 g medziproduktu 36i) sa po kryštalizácii z etanolu získa 0,34 g výsledného produktu s teplotou topenia 157 °C.

Analýza pre $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$

vypočítané C 75,7, H 5,9, N 8,5 %

nájdené C 75,3, H 5,9, N 8,4 %

Príklad 84

N-/4-/4-//3(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-10-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-10-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,04 g medziproduktu 33a) sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,65 g výsledného produktu s teplotou topenia 142 °C.

IR-spektrum má signály pri 1675 (CONH), 1610 (CO) a 3250 (NH) cm^{-1} .

Príklad 85

N-/4-/2-//3(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/etyl/fenyl/-9,10-dihydro-10-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,87 g kyseliny 9,10-dihydro-10-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1 g medziproduktu 33b) sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,42 g výsledného produktu s teplotou topenia 182 °C.

Analýza pre $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$

vypočítané C 74,0, H 6,2, N 7,8 %

nájdené C 73,5, H 6,1, N 7,8 %

Príklad 86

N-/4-/4-//3(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-7-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-7-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,97 g medziproduktu 33a) sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,17 g výsledného produktu s teplotou topenia 172 °C.

Analýza pre $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$

vypočítané C 71,4, H 6,5, N 7,1 %

nájdené C 71,5, H 6,4, N 6,9 %

Príklad 87

N-/4-/2-//3(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/etyl/tio/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,7 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1 g medziproduktu 36d) sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,26 g výsledného produktu s teplotou topenia 113 °C.

Analýza pre $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$

vypočítané C 69,4, H 5,6, N 7,6, S 5,8 %

nájdené C 69,3, H 5,5, N 7,4, S 5,8 %

Príklad 88

N-/4-/3-//3(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/propyl/tio/fenyl/-9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,09 g medziproduktu 38d) sa po kryštalizácii z etanolu získa 50 mg výsledného produktu s teplotou topenia 158 °C.

Analýza pre $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$

vypočítané C 69,1, H 6,1, N 7,1, S 5,4 %

nájdené C 69,4, H 5,9, N 6,9, S 5,6 %

Príklad 89

N-/4-/3-//3(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/propyl/tio/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,28 g medziproduktu 38d) sa po kryštalizácii z acetonitrilu získa 0,37 g výsledného produktu s teplotou topenia 184 až 186 °C.

Analýza pre $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$

vypočítané C 68,3, H 5,9, N 7,0, S 5,4 %

nájdené C 68,1, H 5,9, N 6,8, S 5,2 %

Príklad 90

N-/4-/3-//3(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/propyl/tio/fenyl/-9,10-dihydro-5-fluór-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,9 g kyseliny 9,10-dihydro-5-fluór-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,1 g medziproduktu 38d) sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,5 g výsledného produktu s teplotou topenia 120 až 130 °C.

Analýza pre $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$

vypočítané C 66,6, H 5,6, F 3,2, N 7,1, S 5,4 %

nájdené C 66,6, H 5,6, F 3,1, N 6,9, S 5,3 %

Príklad 91

N-/4-/2-//3(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/etyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-metyltio-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,7 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metyltio-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,74 g medziproduktu 33b) sa po kryštalizácii z etanolu získa 0,3 g výsledného produktu s teplotou topenia 190 °C.

Analýza pre $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$

vypočítané C 68,7, H 5,9, N 7,3 %

nájdené C 68,5, H 6,1, N 7,2 %.

Príklad 92

N-/4-/2-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/etyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1,27 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,5 g medziproduktu 33b) sa po kryštalizácii zo zmesi izopropanolu a diizopropyléru získa 0,3 g výsledného produktu s teplotou topenia 119 °C.

Analýza pre $C_{33}H_{33}N_3O_4$

vypočítané C 74,0, H 6,2, N 7,8 %

nájdené C 73,5, H 6,2, N 7,6 %.

Príklad 93

N-/4-/3-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,3 g medziproduktu 38c) sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,9 g výsledného produktu s teplotou topenia 160 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{35}N_3O_5$

vypočítané C 72,2, H 6,3, N 7,5 %

nájdené C 72,3, H 6,3, N 7,5 %.

Príklad 94

N-/4-/2-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/etyl-amino/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1,4 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,4 g medziproduktu 43 sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,2 g výsledného produktu s teplotou topenia 196 °C.

Analýza pre $C_{33}H_{34}N_4O_5$

vypočítané C 69,9, H 6,1, N 9,9 %

nájdené C 69,8, H 6,3, N 10,0 %.

Príklad 95

N-/4-/2-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/etyl/fenyl/-9,10-dihydro-5,8-dimetoxy-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-5,8-dimetoxy-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,67 g medziproduktu 33b) sa po kryštalizácii z etanolu získa 0,15 g výsledného produktu s teplotou topenia 196 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{35}N_3O_6 \cdot 0,5 H_2O$

vypočítané C 69,13, H 6,14, N 7,11 %

nájdené C 68,99, H 5,76, N 7,18 %.

Príklad 96

N-/4-/2-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/etyl/fenyl/-9,10-dihydro-6,7-dimetoxy-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1,4 g medziproduktu 44 a 1,2 medziproduktu 33b) sa po kryštalizácii z etanolu získa 0,25 g výsledného produktu s teplotou topenia vyššou ako 260 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{35}N_3O_6$

vypočítané C 70,20, H 6,06, N 7,22 %

nájdené C 70,09, H 6,35, N 7,01 %.

Príklad 97

N-/4-/2-/(3,5-dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/etyl/fenyl/-9,10-dihydro-6,7,8-trimetoxy-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,6 g medziproduktu 45 a 0,6 g medziproduktu 33b) sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,4 g výsledného produktu s teplotou topenia 158 °C.

Analýza pre $C_{35}H_{37}N_3O_7$

vypočítané C 68,72, H 6,10, N 6,87 %

nájdené C 68,69, H 6,32, N 6,40 %.

Príklad 98

N-/4-/3-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/amino/propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Zmes 0,5 g medziproduktu 40 a 0,5 g 3,4-dimetoxybenzénmetánamínu sa 1 hodinu zahrieva na teplotu 140 °C. Potom sa pridá voda a zmes sa extrahuje dichlórmetánom. Organická fáza sa vysuší a odparí na tuhú látku, ktorá sa čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu 9 : 1. Výsledná tuhá látka sa nechá kryštalizovať z benzénu, čím sa získa 50 mg výsledného produktu s teplotou topenia 138 až 139 °C.

Analýza pre $C_{32}H_{31}N_3O_5 \cdot 0,5 H_2O$

vypočítané C 70,3, H 5,9, N 7,7 %

nájdené C 70,1, H 5,9, N 7,5 %.

Príklad 99

Oxalát N-/4-/4-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Roztok 0,55 g produktu z príkladu 41 a 0,126 g dihydrátu kyseliny šťaveľovej v 10 ml etanolu sa 2 minúty varí. Po schladení a rozotrení začne produkt kryštalizovať. Kryštáliky sa odfiltrujú a sušia, čím sa získa 0,55 g výsledného produktu s teplotou topenia 155 až 160 °C.

Analýza pre $C_{36}H_{37}N_3O_8 \cdot 0,5 H_2O$

vypočítané C 66,6, H 5,9, N 6,4 %

nájdené C 66,3, H 5,9, N 6,3 %.

Príklad 100

Maleát N-/4-/4-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Roztok 0,55 g produktu z príkladu 41 a 1,130 g kyseliny maleinovej v 50 ml etanolu sa 2 minúty varí. Po schladení a rozotrení začne produkt kryštalizovať. Kryštáliky sa odfiltrujú a sušia, čím sa získa 0,5 g výsledného produktu s teplotou topenia 205 °C.

Analýza pre $C_{38}H_{39}N_3O_8$

vypočítané C 68,5, H 5,9, N 6,3 %

nájdené C 68,2, H 5,9, N 6,2 %.

Príklad 101

Hydrochlorid N-/4-/4-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamidu

Horúci roztok 0,55 g produktu z príkladu 41 v 50 ml etanolu sa mieša s malým prebytkom éterového roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Potom sa roztok koncentruje, čím vznikne pena, ktorá sa rozotrie s izopropanolom, získa sa 0,4 g produktu vo forme kryštalickej tuhej látky s teplotou topenia 165 °C.

Analýza pre $C_{34}N_3ClN_3O_4 \cdot H_2O$

vypočítané C 67,5, H 6,4, N 7,0 %

nájdené C 67,6, H 6,3, N 7,0 %.

Príklad 102

(L+)-laktát N-/4-/4-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/butyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Roztok 0,55 g produktu z príkladu 41 a 0,95 g kyseliny (L+)-mliečnej v 30 ml izopropanolu sa 2 minúty varí. Po schladení a rozotrení začne produkt kryštalizovať. Kryštáliky sa odfiltrujú a usušia, čím sa získa 0,45 g výsledného produktu s teplotou topenia 120 °C.

Analýza pre $C_{37}H_{41}N_3O_7$

vypočítané C 69,4, H 6,6, N 6,5 %

nájdené C 69,5, H 6,5, N 6,6 %.

Príklad 103

Oxalát N-/3-/3-/(3,4-dimetoxyfenylyl)metyl/metylamino/propyl/fenyl/-5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamidu

Zmes 1 g kyseliny 5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,63 g 1-hydroxybenzotriazolu v 30 ml DMF sa mieša 10 minút pri teplote miestnosti. Potom sa pridá roztok 1,23 g medziproduktu 51 v 3,9 ml DMF, a potom ešte 0,8 g dicyklohexylkarbodiimidu a zmes sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti, a potom sa prefiltruje. Filtrát sa odparí vo vákuu, pridá sa zriedený roztok hydroxidu sodného a zmes sa extrahuje metylénchloridom. Extrakt sa spoja, vysušia a odparia na olej, ktorý sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu, ako elučné činidlo sa použije zmes metylénchloridu a metanolu v pomere 99 : 1, čím sa získa 1,1 g produktu s teplotou topenia 126 °C.

Analýza pre $C_{33}H_{32}F_1N_3O_4 \cdot C_2H_2O_4(H_2O)$
vypočítané C 63,5, H 5,5, F 2,9, N 6,3 %
nájdené C 63,9, H 5,4, F 2,8, N 6,2 %.

Obdobným spôsobom ako v príklade 103 je možné pripraviť aj nasledujúce zlúčeniny.

Príklad 104

N-/3-/3-/(3,4-Dimetoxyfenylyl)metyl/metylamino/propoxy/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1,5 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,22 g medziproduktu 48b) sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,47 g výsledného produktu ako tuhá látka s teplotou topenia 124 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{35}N_3O_6$
vypočítané C 70,2, H 6,1, N 7,2 %
nájdené C 70,1, H 6,1, N 7,05 %.

Príklad 105

Oxalát N-/3-/3-/(3,4-dimetoxyfenylyl)metyl/metylamino/propyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1,26 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,23 g medziproduktu 51 sa získa 1,13 g výsledného produktu s teplotou topenia 112 až 114 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{35}N_3O_5 \cdot C_2H_2O_4(0,5 H_2O)$
vypočítané C 65,0, H 5,8, N 6,3 %
nájdené C 65,2, H 6,2, N 6,2 %.

Príklad 106

Fumarát N-/3-/2-/(3,4-dimetoxyfenylyl)metyl/metylamino/etyl/fenyl/-5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,34 g kyseliny 5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,4 g medziproduktu 48a) sa získa 0,3 g produktu s teplotou topenia 155 °C.

Príklad 107

Fumarát N-/3-/2-/(3,4-dimetoxyfenylyl)metyl/metylamino/etyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,36 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,4 g medziproduktu 48a) sa získa 0,13 g výsledného produktu s teplotou topenia 140 °C.

Príklad 108

N-/4-/4-/(3,4-Dimetoxyfenylyl)metyl/metylamino/butyl/-2-metoxyfenylyl/-9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,38 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,5 g medziproduktu 55 sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,36 g výsledného produktu vo forme tuhej látky s teplotou topenia 114 až 115 °C.

Analýza pre $C_{36}H_{39}N_3O_6$
vypočítané C 70,92, H 6,45, N 6,89 %
nájdené C 70,89, H 6,19, N 6,79 %.

Príklad 109

9,10-Dihydro-5-metoxy-9-oxo-N-/4-//2-(1,2,3,4-tetrahydro)-6,7-dimetoxy-2-izochinolinylyl)etyl/amino/fenyl/-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,99 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,2 g medziproduktu 59 sa po kryštalizácii z acetonitrilu získa 1,3 g výsledného produktu s teplotou topenia 228 až 234 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{34}N_4O_5 \cdot 0,5 H_2O$
vypočítané C 69,48, H 6,00, N 9,50 %
nájdené C 69,27, H 5,87, N 9,37 %.

Príklad 110

N-/4-/2-(2,3-Dihydro-5,6-dimetoxy-1H-izindol-2-yl)-etyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,54 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,6 g medziproduktu 60 sa po kryštalizácii z etanolu získa 0,3 g výsledného produktu s teplotou topenia 215 až 225 °C.

NMR zahŕňa signály pri δ 2,85 (4H, s, N-(CH₂)₂-Ph), 3,7 (6H, s, 2 x OMe), 3,8 (3H, s, OMe), 3,9 (4H, s, 2 x N-CH₂-Ph).

Príklad 111

9,10-Dihydro-5,8-dimetoxy-N-/2-metoxy-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinolinylyl)propyl/fenyl/-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,7 g kyseliny 9,10-dihydro-5,8-dimetoxy-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,83 g medziproduktu 16a) sa po kryštalizácii z etanolu získa 0,1 g výsledného produktu s teplotou topenia 140 °C.

Analýza pre $C_{37}H_{39}N_3O_7 \cdot H_2O$
vypočítané C 67,77, H 6,30, N 6,40 %
nájdené C 67,77, H 6,30, N 6,40 %.

Príklad 112

9,10-Dihydro-5-metoxy-N-/4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinolinylyl)-1-hydroxyetyl/fenyl/-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,49 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,5 g medziproduktu 63 sa po kryštalizácii z acetonitrilu získa 0,8 g výsledného produktu s teplotou topenia 160 až 165 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{33}N_3O_6 \cdot H_2O$
vypočítané C 68,33, H 5,90, N 7,09 %
nájdené C 68,51, H 5,74, N 7,25 %.

Príklad 113

9,10-Dihydro-5-metoxy-9-oxo-N-/4-//2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinolinylyl)etyl/metylamino/metyl/fenyl/-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,53 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,7 g medziproduktu 67 sa zrážaním zo zmesi metylénchloridu a dietyléteru získa 0,5 g výsledného produktu s teplotou topenia 202 °C.

Analýza pre $C_{36}H_{39}N_4O_5 \cdot 1,25 H_2O$
vypočítané C 68,71, H 6,48, N 8,90 %

nájdene C 68,68, H 6,27, N 8,52 %.

Príklad 114

N-/4-//2-/(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/etyl/metylamino/metyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1,1 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,43 g medziproduktu 70 sa po kryštalizácii z metanolu získa 0,75 g výsledného produktu vo forme žltých kryštálikov s teplotou topenia 170 °C.

Analýza pre $C_{35}H_{38}N_4O_5 \cdot 0,5 H_2O$
vypočítané C 69,63, H 6,51, N 9,28 %
nájdene C 69,69, H 6,30, N 9,10 %.

Príklad 115

5-Fluór-9,10-dihydro-N-/2-metoxy-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-

-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/fenyl/-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,5 g kyseliny 5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,63 g medziproduktu 16a) sa po kryštalizácii z etanolu získa 0,3 g výsledného produktu s teplotou topenia 128 °C.

NMR zahŕňa signály pri δ 3,6 (3H, s, OMe), 3,8 (6H, s, 2 x OMe), 9,15 (1H, s, NHCO), 11,35 (1H, s, NH akridónu).

Príklad 116

N-/4-//3-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/propyl/tio/fenyl/-9,10-dihydro-5-(metyltio)-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,3 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metyltio-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,36 g medziproduktu 38d) sa po kryštalizácii z metanolu získa 0,13 g produktu s teplotou topenia 142 °C.

NMR zahŕňa signály pri δ 2,2 (3H, s, SMe), 2,45 (3H, s, NMe), 3,7 (6H, s, 2 x OMe).

Príklad 117

N-/4-//3-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/propyl/-2-metoxyfenyl/-9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,75 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1 g medziproduktu 30 sa po kryštalizácii z metanolu získa 0,1 g výsledného produktu s teplotou topenia 111 °C.

NMR zahŕňa signály pri δ 2,18 (3H, s, NCH₃), 2,55 (3H, s, CH₃ aktidónu), 3,42 (2H, s, N-CH₂-Ph), 3,9 (9H, 3s, 3 x OMe).

Príklad 118

N-/2-Etoxy-4-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/fenyl/-5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1 g kyseliny 5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,86 g medziproduktu 16b) sa po kryštalizácii z acetonitrilu získa 0,4 g výsledného produktu s teplotou topenia 200 °C.

NMR zahŕňa signály pri δ 1,4 (2H, t, CH₃-CH₂), 3,7 (6H, s, 2 x OMe).

Príklad 119

N-/4-//4-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/-2-butetyl/fenyl/-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 154 mg kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 210 mg medziproduktu 72 sa po kryštalizácii z etanolu získa 80 mg produktu s teplotou topenia 140 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{33}N_3O_4$

vypočítané C 74,55, H 6,07, N 7,67 %
nájdene C 74,17, H 6,08, N 7,61 %.

Príklad 120

N-/4-//3-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/-1-propenyl/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,95 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,1 g medziproduktu 74 sa po kryštalizácii z etanolu získa 0,7 g výsledného produktu s teplotou topenia 200 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{33}N_3O_5$
vypočítané C 72,45, H 5,90, N 7,45 %
nájdene C 72,46, H 6,04, N 7,61 %.

Príklad 121

5-Metoxy-9-oxo-N-/4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-2-izochinoliny)etyl/fenyl/-9,10-dihydro-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,5 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,48 g medziproduktu 76 sa po kryštalizácii zo zmesi pyridínu a vody získa 0,4 g výsledného produktu s teplotou topenia 260 °C.

Analýza pre $C_{33}H_{31}N_3O_4$
vypočítané C 74,28, H 5,86, N 7,87 %
nájdene C 74,29, H 6,06, N 8,02 %

Príklad 122

5-Fluór-9,10-dihydro-9-oxo-N-/3-/3-(1,2,3,3-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/fenyl/-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1 g kyseliny 5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,3 g medziproduktu 79 sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,25 g výsledného produktu s teplotou topenia 128 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{32}FN_3O_4$ (1,5 H₂O)
vypočítané C 68,90, H 5,95, F 3,20, N 7,09 %
nájdene C 68,84, H 5,67, F 3,01, N 6,88 %

Príklad 123

9,10-Dihydro-5-metoxy-9-oxo-N-/3-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/fenyl/-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1,2 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,2 g medziproduktu 79 sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,5 g výsledného produktu s teplotou topenia 138 až 140 °C.

Analýza pre $C_{35}H_{35}N_3O_5$ (H₂O)
vypočítané C 70,56, H 6,26, N 7,05 %
nájdene C 70,55, H 6,25, N 7,06 %.

Príklad 124

N-/4-//3-/(3,4-Dimetoxyfenyl)metyl/metylamino/-2-hydroxypropoxy/fenyl/-9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxy-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,3 g medziproduktu 81 sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,7 g výsledného produktu s teplotou topenia 175 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{35}N_3O_7$
vypočítané C 68,33, H 5,90, N 7,03 %
nájdene C 68,38, H 5,82, N 6,86 %.

Príklad 125

9,10-Dihydro-5-metoxo-9-oxo-N-4-3-/(3,4,5-trimetoxyfenylyl)metyl/metylamino/proproxy/fenylyl-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1,5 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,3 g medziproduktu 83 sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 1,3 g výsledného produktu s teplotou topenia 186 °C.

Analýza pre $C_{35}H_{37}N_3O_7$

vypočítané C 68,72, H 6,10, N 6,87 %

nájdene C 68,82, H 6,08, N 6,83 %

Príklad 126

Fumarát 5-fluór-9,10-dihydro-N-2-metoxo-5-2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinolinylyl)etyl/fenylyl-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1 g kyseliny 5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1,2 g medziproduktu 86 sa získa 0,5 g výsledného produktu s teplotou topenia 166 až 168 °C.

Analýza pre $C_{38}H_{36}FN_3O_9$ (H_2O)

vypočítané C 63,76, H 5,35, N 5,87 %

nájdene C 63,78, H 5,15, N 6,10 %

Príklad 127

9,10-Dihydro-9-oxo-N-4-3-(1,2,3,4-tetrahydro-2-izochinolinylyl)proproxy/fenylyl-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,9 g medziproduktu 88 sa po kryštalizácii z etanolu získa 0,3 g výsledného produktu s teplotou topenia 182 °C.

Analýza pre $C_{32}H_{26}N_3O_5$. 0,5 H_2O

vypočítané C 74,98, H 5,90, N 8,20 %

nájdene C 74,88, H 5,81, N 8,16 %

Príklad 128

9,10-Dihydro-5-metoxo-9-oxo-N-4-2-(1,2,3,4-tetrahydro-7-metoxo-2-izochinolinylyl)etyl/fenylyl-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,7 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,7 g medziproduktu 90 sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,65 g výsledného produktu s teplotou topenia 213 až 216 °C.

Analýza pre $C_{33}H_{31}N_3O_4$. 0,5 H_2O

vypočítané C 73,04, H 5,94, N 7,74 %

nájdene C 73,27, H 5,94, N 7,82 %

Príklad 129

9,10-Dihydro-5-metoxo-9-oxo-N-3-2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinolinylyl)etyl/fenylyl-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,5 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,57 g medziproduktu 92 sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,15 g výsledného produktu s teplotou topenia 152 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{33}N_3O_5$. 0,5 H_2O

vypočítané C 71,30, H 5,98, N 7,33 %

nájdene C 71,33, H 5,77, N 7,16 %

Príklad 130

5-Fluór-9,10-dihydro-9-oxo-N-3-2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinolinylyl)etyl/fenylyl-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,5 g kyseliny 5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,57 g medziproduktu 92 sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,35 g výsledného produktu s teplotou topenia 178 °C.

Analýza pre $C_{33}H_{30}FN_3O_4$. 0,5 H_2O

vypočítané C 70,70, H 5,57, F 3,38, N 7,49 %

nájdene C 70,80, H 5,36, F 3,34, N 7,34 %

Príklad 131

Fumarát N-5-2-/(3,4-dimetoxyfenylyl)metyl/metylamino/etyl-2-metoxofenylyl-5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,8 g kyseliny 5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 1 g medziproduktu 95 sa získa 0,5 g výsledného produktu s teplotou topenia 140 až 142 °C.

Analýza pre $C_{37}H_{36}FN_3O_9$. 1,5 H_2O

vypočítané C 62,35, H 5,5, N 5,9 %

nájdene C 62,4, H 5,1, N 5,8 %

Príklad 132

9,10-Dihydro-5-metoxo-9-oxo-N-4-2-(1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimetoxy-2-izochinolinylyl)etyl/fenylyl-4-akridínkarboxamid

Väzbou 1,19 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,22 g medziproduktu 97 sa po kryštalizácii zo zmesi pyridínu a vody získa 0,32 g výsledného produktu s teplotou topenia 235 až 237 °C.

NMR zahŕňa signály pri δ 2,6 - 3,0 (8H, m, 2 x N-(CH_2)₂-Ar), 3,6- (2H, s, N- CH_2 -Ar), 3,75 (6H, bs, OCH₃), 4,0 (3H, s, OCH₃), 6,5 - 8,5 (12H, m, aromatické látky).

Analýza pre $C_{34}H_{33}N_3O_5$

vypočítané C 72,45, H 5,90, N 7,45 %

nájdene C 72,38, H 5,80, N 7,41 %

Príklad 133

9,10-Dihydro-5-metoxo-9-oxo-N-4-2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7,8-trimetoxy-2-izochinolinylyl)etyl/fenylyl-4-akridínkarboxamid

Väzbou 0,26 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 0,3 g medziproduktu 99 sa po kryštalizácii z izopropanolu získa 0,3 g výsledného produktu s teplotou topenia 222 až 226 °C.

NMR zahŕňa signály pri δ 2,4 - 2,9 (8H, m, 2xN-(CH_2)₂-Ar), 3,45 (2H, s, N- CH_2 -Ar), 3,7 (9H, bs, OCH₃), 3,9 (3H, s, OCH₃), 6,2 - 8,4 (11H, m, aromatické látky).

Analýza pre $C_{33}H_{33}N_3O_6$. 0,5 H_2O

vypočítané C 69,75, H 6,02, N 6,97 %

nájdene C 69,46, H 6,14, N 6,84 %

Príklad 134

5-Amino-N-4-4-/(3,4-dimetoxyfenylyl)metyl/metylamino/butyl/fenylyl-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

Suspenzia 0,15 g produktu z príkladu 75 v 40 ml etanolu sa hydrogenuje pri teplote miestnosti v prítomnosti 70 mg 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po ukončení prijíma vodíka sa zmes zriedi 50 ml metylénchloridu. Katalyzátor sa odfiltruje a roztok sa odparí vo vákuu, čím sa získa 85 g výsledného produktu vo forme žltej tuhej látky s teplotou topenia 250 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{36}N_4O_4$

vypočítané C 72,31, H 6,42, N 9,92 %

nájdene C 72,38, H 6,69, N 9,06 %

Príklad 135

9,10-Dihydro-5-metoxo-9-oxo-N-4-2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinolinylyl)etyl/fenylyl-4-akridínkarboxamid

22,76 g dicyklohexylkarbodiimidu v 50 ml DMF sa po kvapkách pridá k miešanej zmesi 28,9 g kyseliny 9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-4-akridínkarboxylovej a 15,66 g hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu v 300 ml DMF, v priebehu pridávania sa teplota udržuje na 0 °C, súčasne sa potom pridá ešte 33,5 g produktu 101 v 150 ml DMF. Po 4 hodinách pri teplote 0 °C, a potom dvoch dňoch pri teplote

miestnosti sa zmes prefiltruje, filtrát sa odparí vo vákuu a odparok sa rozpustí v 1N roztoku hydroxidu sodného a roztok sa extrahuje dichlórmetánom. Organická vrstva sa potom premyje vodou, vysuší a odparí, čím sa získa pevný odparok, ktorý sa rozpustí v 500 ml horúceho pyridínu a roztok sa vyčerí filtráciou. Číry roztok sa zriedí 10 ml vody a produkt sa nechá schladnutím skryštalizovať, čím sa získa 52,82 g výsledného produktu s teplotou topenia 215 až 225 °C.

NMR zahŕňa signály pri δ 2,60 - 2,95 (m, 8H, CH₂), 3,58 (s, 2H, N-CH₂-Ph), 3,72 (s, 6H, OMe), 4,05 (s, 3H, OMe akridónu), 6,78 (2s, 2H, H₁ a H₈ izochinolínu), 7,20 - 7,88 (m, 8H, Ar), 8,48 (t, 2H, H₁ a H₈ akridónu), 10,60 (s, 1H, CONH), 12,32 (s, 1H, NH akridónu).

Analýza pre C₃₄H₃₃N₃O₅

vypočítané C 72,45, H 5,90, N 7,45 %

nájdene C 72,07, H 5,96, N 7,35 %

Príklad 136

Maleát 0,10-dihydro-5-metoxi-9-oxo-N-4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)etyl/fenyl/4-akridínkarboxamid

100 mg produktu z príkladu 135 sa rozpustí v 50 ml zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 1 : 1 a pridá sa 22 mg kyseliny maleínovej. Zmes sa varí tak dlho, až vznikne číry roztok, ktorý sa potom odparí vo vákuu. Odparok sa rozpustí v horúcom metanole a roztok sa nechá schladnúť, čím sa získa 90 mg výsledného produktu vo forme žltých ihličkovitých kryštálikov s teplotou topenia 171 až 187 °C.

Obdobným spôsobom je možné pripraviť aj nasledujúce soli produktu z príkladu 135.

fumarát teplota topenia 170 - 203 °C

sukcinát teplota topenia 135 - 143 °C

L-(+)-tartrát teplota topenia 165 až 180 °C

Príklad 137

Hydrochlorid 9,10-dihydro-5-metoxi-9-oxo-N-4-/2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)etyl/fenyl/4-akridínkarboxamid

100 mg produktu z príkladu 135 sa rozpustí v zmesi metanolu a dichlórmetánu v pomere 4 : 1 a pridá sa prebytok metanolového roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Získa sa solvát, z ktorého sa po pridaní dietyléru a po filtrácii získa približne 100 mg výsledného produktu, ktorý márne pri teplote 225 °C za postupnej straty rozpúšťadla.

Príklad 138

Cytotoxicita inhibitorov MDR *in vitro* na bunkách vaječnika čínskeho škrečka

Bunková línia CH^RC5 vaječnikových buniek čínskeho škrečka (CHO), odolná proti veľkému počtu účinných látok bola získaná od Dr. V. Ling, Princess Margaret Hospital, Toronto Kanada, a potom bola línia udržiavaná v súvislej vrstve v minimálnom esenciálnom živnom prostredí, doplnenom thimidinom, adenosinom, 10 % fetálneho tefacieho séra, 2mM L-glutamínu (Flow), 100 jednotkami/ml penicilínu a 100 mg/ml vlhkostou, obsahujúcou 95 % vzduchu a 5 % oxidu uhličitého. Bunky boli preočkované do fliaš dvakrát týždenne po disociácii pôsobením EDTA.

Bunky CH^SC5 boli naočkované s hustotou 10⁴ buniek na jedno vyhlbenie mikrotitračnej dosky. Po 24 hodinách bolo živné prostredie odstránené a nahradené 0,1 ml čerstvého prostredia, obsahujúceho postupne vždy dvojnásobné riedenie inhibítora MDR. Každý inhibítor MDR bol skúšaný v dvojito opakovaní pri vždy dvojnásobnom riedení v rozmedzí 1250 až 20 nM. Posledné vyhlbenie v každom

stĺpci bolo použité na overenie netoxicity pri najvyššej dávke inhibítora MDR v neprítomnosti doxorubicínu. Na každej doske boli skúšané aj kontrolné podmienky, a to v jednom vyhlbení samotnej bunky, v siedmich vyhlbeniach samotný doxorubicín a amiodaron vždy v dvojnásobnom riedení začiatkom od 5 nM, vždy dve vyhlbenia na jedno riedenie, bolo pridané 0,1 ml roztoku doxorubicínu s obsahom 10 mg/ml tejto látky a po 72 hodinách inkubácie bola stanovená životnosť buniek na základe redukcie 3-/4,5-dimetyltiazol-2-yl/-2,5-difenyltetrazoliumbromidu (MTT, Sigma) na tmavomodrý formazánový produkt. Do každého vyhlbenia bolo pridaných 20 ml roztoku MTT vo fyziologickom roztoku s fosfátovým pufróm pri obsahu 5 mg/ml uvdencj látky. Po 4 hodinách inkubácie pri teplote 37 °C bolo prostredie odsaté a nahradené 0,1 ml dimetylsulfoxidu. Po dôkladnom pretrepaní bolo stanovené množstvo vytvoreného formazánového produktu stanovením optickej hustoty pri 550 nm. Zistená absorbancia je priamo úmerná počtu prežívajúcich buniek v jednotlivých vyhlbeniach.

Výpočet cytotoxicity bol v každom prípade stanovený ako priemer z dvoch vyhlbení. Koncentrácia každého inhibítora MDR, pri ktorej došlo k 50 % zníženiu optickej hustoty buniek v porovnaní s bunkami v prítomnosti doxorubicínu, bolo považované za hodnotu EC₅₀.

Výsledky

Pri uvedených skúškach boli hodnoty pre zlúčeniny na uvedených príkladoch pre EC₅₀ v rozmedzí 0,018 až 0,72 mM. Napríklad EC₅₀ pre zlúčeninu z príkladu 1 je 0,02 mM, to znamená, že zlúčenina je aspoň stokrát účinnejšia ako prototypy inhibitorov MDR vrátane amiodaronu, ktorého EC₅₀ je 3 mM, a verapamilu, ktorého EC₅₀ je 3 mM.

Pri podávaní zlúčeniny z príkladu 1 perorálne myšiam nedošlo pri jednotlivých dávkach až do veľkosti 300 mg/kg k žiadnym pozorovateľným toxickým účinkom.

Ďalej budú uvedené príklady farmaceutických prostriedkov, obsahujúcich zlúčeniny podľa vynálezu. Pod pojmom "účinná zložka" sa rozumie zlúčenina podľa vynálezu, napríklad zlúčenina z príkladu 1.

Príklad A

Tableta na perorálne podanie zložka	mg
účinná zložka	50,0
mikrokryštalická celulóza	110,0
laktóza	67,5
sodná soľ glykolátu škrobu	20,0
stearan horečnatý	2,5
spolu	250,0

Účinná zložka sa pretlačí sitom 250 mm a práškové materiály sa dôkladne premiešajú v miešacom zariadení a potom sa lisujú v tabletovacom stroji s raznicou s priemerom 9,5 mm na tablety na perorálne podanie.

Príklad B

Kapsuly na perorálne podanie

zložka	mg
účinná zložka	50,0
mikrokryštalická celulóza	66,5
laktóza USP	66,5
sodná soľ glykolátu škrobu	15,0
stearan horečnatý	2,0
spolu	200,0

Účinná zložka sa pretlačí sitom 259, mm a potom sa práškové materiály dôkladne premiešajú v miešacom zaria-

dení, a potom sa plnia do kapsúl z tvrdej želatíny č. 2 na automatickom plniacom zariadení.

Príklad C

Roztok na vnútrožilové podanie s obsahom 10 mg účinnej látky v 10 ml roztoku

účinná zložka	0,1 % hmotn.
protirakovinová látka	podľa potreby
voda na injekčné podanie	do 100,0 % hmotn.
zriedená HCl	do pH 3,0

Účinná zložka a prípadne protirakovinová látka sa rozpustia za miešania vo vode na injekčné podanie, a potom sa pomaly pridáva kyselina až do pH 3,0. Potom sa roztok nechá prebublávať dusíkom a sterilizuje sa filtráciou prechodom cez filter s veľkosťou pórov 0,22 mikrometrov. Tento sterilný roztok sa potom za aseptických podmienok uloží do ampuliek a sterilná ampulka sa zataví plameňom.

Príklad D

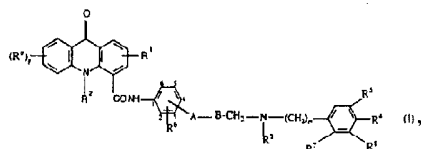
Sírup na perorálne podanie

účinná zložka	2,0 g/100 ml
protirakovinová látka	podľa potreby
zriedená HCl	do pH 3,0
roztok sorbitolu	60 ml/100 ml
chuťové prísady	podľa potreby
destilovaná voda	do 100 ml

Účinná zložka a protirakovinová látka v prípade potreby sa rozpustia za miešania v podiele vody a postupne sa pridáva kyselina chlorovodíková až do 3,0. Potom sa pridá roztok sorbitolu, chuťová látka a zvyšok vody a pH sa znovu upraví na 3,0. Potom sa sirup vyčerí filtráciou.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Akridínové deriváty všeobecného vzorca (I)



kde

R^0 znamená atóm vodíka, atóm halogénu, alkyl, alkoxy alebo alkyltioskupinu vždy s 1 až 4 atómami uhlíka, aminoskupinu alebo nitroskupinu,

p znamená 1 alebo v prípade, že R^0 znamená alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, tiež 2 alebo 3,

R^1 znamená atóm vodíka, atóm halogénu, alkyl, alkoxy alebo alkyltioskupinu vždy s 1 až 4 atómami uhlíka,

R^2 znamená atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka,

A znamená atóm kyslíka alebo síry, priamu väzbu alebo skupinu vzorca $(CH_2)_1NR^9$, kde 1 znamená celé číslo 0 alebo 1 a R^9 znamená atóm vodíka alebo metyllovú skupinu, B znamená alkylénový zvyšok s 1 až 4 atómami uhlíka, prípadne substituovaný hydroxylovou skupinou za predpokladu, že hydroxylová skupina a skupina A nemôžu byť viazané na rovnaký atóm uhlíka v prípade, že A znamená atóm kyslíka alebo síry, alebo skupinu vzorca $(CH_2)_1NR^9$,

alebo v prípade, že A znamená priamu väzbu, môže B znamenať aj alkylénový zvyšok s 2 až 4 atómami uhlíka, R^3 znamená atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka,

m znamená celé číslo 1 alebo 2,

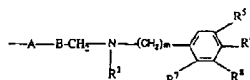
R^4 znamená atóm vodíka, atóm halogénu, alkyl, alkoxy alebo alkyltioskupinu vždy s 1 až 4 atómami uhlíka,

R^5 znamená atóm vodíka alebo alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

R^6 znamená atóm vodíka, alkyl alebo alkoxykupinu vždy s 1 až 4 atómami uhlíka,

R^7 znamená atóm vodíka alebo tvorí R^3 a R^7 spoločne skupinu $-(CH_2)_n-$, v ktorej n znamená celé číslo 1 alebo 2,

R^8 znamená atóm vodíka alebo alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a skupina



je viazaná na benzénový kruh v polohe 3 alebo 4 vzhľadom na karboxamidový substituent za predpokladu, že v prípade, že je táto skupina na benzénový kruh viazaná v polohe 3, musí byť substituent R^6 na benzénový kruh viazaný v polohe 6,

ako aj soli a solváty týchto zlúčenín.

2. Akridínové deriváty podľa nároku 1, v ktorých R^0 znamená atóm vodíka alebo fluóru, alkoxykupinu, alkyllovú skupinu alebo alkyltioskupinu vždy s 1 až 4 atómami uhlíka a R^1 znamená atóm vodíka.

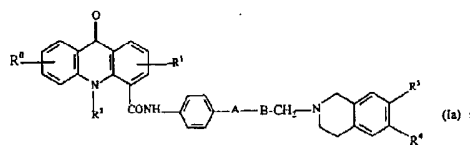
3. Akridínové deriváty podľa nároku 1 alebo 2, v ktorých R^0 je viazaný v polohe 5 akridínovej molekuly.

4. Akridínové deriváty podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, v ktorých R^2 znamená atóm vodíka.

5. Akridínové deriváty podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v ktorých R^4 a R^5 znamenajú alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a R^8 znamená atóm vodíka.

6. Akridínové deriváty podľa nároku 1 až 5, v ktorých $m = 1$ a R^3 a R^7 spoločne tvoria skupinu $-(CH_2)_2-$.

7. Akridínové deriváty podľa nároku 1 všeobecného vzorca (Ia)



kde

R^0 znamená atóm vodíka, atóm halogénu, alkyl, alkoxykupinu alebo alkyltioskupinu vždy s 1 až 4 atómami uhlíka alebo nitroskupinu,

R^1 znamená atóm vodíka, atóm halogénu alebo alkyl, alkoxykupinu alebo alkyltioskupinu vždy s 1 až 4 atómami uhlíka,

R^2 znamená atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka,

A znamená atóm kyslíka alebo síry, alebo priamu väzbu, B znamená nesubstituovaný alkylénový reťazec s 1 až 4 atómami uhlíka,

R^4 a R^5 znamenajú nezávisle alkoxykupiny s 1 až 4 atómami uhlíka,

ako aj soli a solváty týchto zlúčenín, prijateľné z fyziologického hľadiska.

8. Akridínové deriváty podľa nároku 7, v ktorých R^0 znamená atóm vodíka alebo fluóru alebo alkoxylovú alebo

alkylovú skupinu vždy s 1 až 4 atómami uhlíka, R¹ a R² znamenajú atómy vodíka a R⁴ a R⁵ znamenajú alkoxykupiny s 1 až 4 atómami uhlíka.

9. Akridínové deriváty podľa nároku 8, v ktorých je skupina R⁰ viazaná v polohe 5 akridínovej molekuly.

10. Akridínové deriváty podľa nároku 1, a to 9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-N-4-2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)etyl/fenyl-4-akridínkarboxamid a jeho fyziologicky prijateľné soli a solváty.

11. Akridínové deriváty podľa nároku 1 zo skupiny 9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-N-4-3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/tio/fenyl-4-akridínkarboxamid

5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-N-4-3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/tio/fenyl-4-akridínkarboxamid

9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-N-4-3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/fenyl-4-akridínkarboxamid

9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-N-4-3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/tio/fenyl-4-akridínkarboxamid

9,10-dihydro-5-metoxo-N-2-metoxo-4-3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/fenyl-9-oxo-4-akridínkarboxamid

9,10-dihydro-N-2-metoxo-4-3-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-2-izochinoliny)propyl/fenyl-5-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxamid,

ako aj soli a solváty týchto zlúčenín, prijateľné z fyziologického hľadiska.

12. Akridínové deriváty podľa nároku 1 zo skupiny:

N-4-4-3-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/butyl/fenyl-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

N-4-2-2-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/etyl/fenyl-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

N-4-4-3-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/butyl/fenyl-5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

N-4-2-2-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/etyl/fenyl-9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-4-akridínkarboxamid

N-4-3-3-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/propyl/fenyl-5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

N-4-2-2-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/etyl/fenyl-5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

N-4-3-3-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/propyl/tio/fenyl-9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-4-akridínkarboxamid

N-4-3-3-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/propyl/tio/fenyl-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

N-4-4-3-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/butyl/fenyl-9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-4-akridínkarboxamid

N-4-3-2-(3,4-dimetoxyfenyl)etyl/metylamo/propyl/fenyl-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

N-4-2-2-(3,4-dimetoxyfenyl)etyl/metylamo/etoxy/fenyl-9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-4-akridínkarboxamid

N-4-3-3-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/propxy/fenyl-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

N-4-3-3-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/propxy/fenyl-5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

N-4-2-2-(3,4-dimetoxyfenyl)etyl/metylamo/etyl/fenyl-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

N-4-5-3-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/pentyl/fenyl-5-fluór-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

N-4-3-3-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/propyl/fenyl-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

N-4-2-2-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/etylami-
no/fenyl-9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-4-akridínkar-
boxamid

N-4-3-3-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/pro-
pyl/tio/fenyl-9,10-dihydro-5-fluór-9-oxo-4-akridínkar-
boxamid

N-4-2-2-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/etyl/fenyl-9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxamid

N-4-2-2-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/etyl/fenyl-9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-4-akridínkarboxamid a

N-4-3-3-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/pro-
pxy/fenyl-9,10-dihydro-5-metyl-9-oxo-4-akridínkar-
boxamid

N-4-2-2-(3,4-dimetoxyfenyl)etyl/metylamo/etyl/fenyl-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid

N-4-4-2-(3,4-dimetoxyfenyl)etyl/metylamo/butyl/fenyl-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid,

N-4-2-2-(4-metoxofenyl)etyl/metylamo/etyl/fenyl-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid,

N-4-2-2-(3,4-dimetoxyfenyl)etyl/metylamo/etoxy/fenyl-9,10-dihydro-2-(metyl-
tio)-9-oxo-4-akridínkarboxamid,

N-4-3-2-(3,4-dimetoxyfenyl)etyl/metylamo/pro-
pxy/fenyl-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid,

N-4-2-2-(4-metoxofenyl)etyl/metylamo/etoxy/fenyl-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid,

N-4-2-2-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/etoxy/fenyl-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid,

N-4-3-3-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylamo/pro-
pxy/fenyl-9,10-dihydro-5-metoxo-9-oxo-4-akridín-
karboxamid a

N-4-2-2-(3,4-dimetoxyfenyl)metyl/metylami-
no/etyl/tio/fenyl-9,10-dihydro-9-oxo-4-akridínkarboxamid,

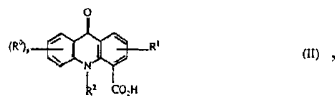
ako aj soli a solváty týchto zlúčenín, prijateľné z fyziologického hľadiska.

13. Akridínové deriváty podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 12 na použitie na liečebné účely.

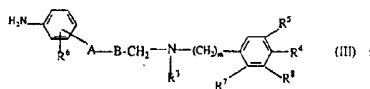
14. Akridínové deriváty podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 12 na použitie na liečenie cicavcov trpiacich zhubnými nádormi, na zlepšenie účinnosti protinádorových látok alebo na zvýšenie alebo obnovenie citlivosti nádoru na protinádorovú látku, alebo na zníženie alebo odstránenie odolnosti nádoru proti protinádorovej látke.

15. Spôsob výroby akridínových derivátov podľa nároku 1, **v y z n a e ť u j ú c i s a t ý m**, že sa

A) uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca (II)

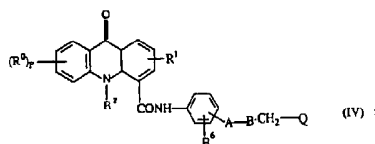


kde jednotlivé symboly majú význam, uvedený v nároku 1, so zlúčeninou všeobecného vzorca (III)



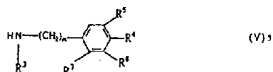
kde jednotlivé symboly majú význam uvedený v nároku 1, v prítomnosti kopulačného činidla alebo sa

B) uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca (IV)



kde

Q znamená atóm halogénu a ostatné symboly majú význam, uvedený v nároku 1,
so zlúčeninou všeobecného vzorca (V)



kde jednotlivé symboly majú význam, uvedený v nároku 1, alebo so soľou tejto zlúčeniny v prítomnosti látky, ktorá viaže kyselinu, potom sa prípadne produkt, získaný v stupni A alebo B, prevedie na svoju soľ.

16. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že ako svoju účinnú zložku obsahuje akridínový derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 12 spolu s aspoň jedným fyziologicky prijateľným nosičom alebo pomocnou látkou.

17. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje účinné množstvo akridínového derivátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 12 na liečenie cicavcov, trpiacich zhubným nádorom, na zvýšenie alebo zlepšenie účinnosti protinádorovej látky, na zvýšenie alebo obnovenie citlivosti nádoru na protinádorovú látku alebo na zníženie alebo odstránenie odolnosti nádoru proti protinádorovej látke.

18. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 17, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že ako svoju účinnú zložku obsahuje akridínový derivát podľa nároku 10.

19. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 17 a 18, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že má formu, vhodnú na perorálne, bukálné, parenterálne alebo rektálne podanie.

20. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 17 až 19, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že je spracovaný na liekovú formu s obsahom jednotlivej dávky.

21. Použitie akridínových derivátov podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 12 na výrobu farmaceutických prostriedkov na liečenie cicavcov, ktorí trpia zhubnými nádormi, na zlepšenie účinnosti protinádorových látok alebo na zvýšenie, alebo obnovenie citlivosti nádoru na protinádorovú látku, alebo na zníženie, alebo odstránenie odolnosti nádoru proti protinádorovej látke.

22. Kombinovaný prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje akridínový derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 12 a protinádorovú látku na súčasné, oddelené alebo postupné použitie pri liečení zhubného nádoru.

23. Akridínový derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 12, spolu s protinádorovou látkou na použitie na liečenie zhubného nádoru v ľudskom tele alebo v tele iného živočicha.

24. Kombinovaný prostriedok podľa nároku 22, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa protinádorová látka volí zo skupiny Vinca alkaloidy, antracyklíny, taxol a jeho deriváty, podofylotoíny, mitoxantron, aktinomycín, kolchicín, gramidicín D, amsakrín alebo akákoľvek iná účinná látka so skříženou odolnosťou vzhľadom na uvedené látky, ktorá je charakteristickou známkou takzvaného MDR-fenotypu.

Koniec dokumentu