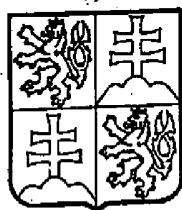


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 14.08.91

(32) 16.08.90

(31) 90/18044

(33) GB

(40) 18.03.92

(21) 02510-91.1

(13) A3

5(51) C 07 D 219/06,
A 61 K 31/435

(71) IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, London, GB

(72) Butlin Roger John, Macclesfield, GB
Glarvey Dickson, Macclesfield, GB

(54) Tricyklické heterocyklické deriváty, způsob jejich výroby a farmaceutické přípravky, které je obsahují

(57) Popisují se tricyklické, popřípadě substituované heterocyklické deriváty obecného vzorce I, kde A společně s přilehlou vinylenovou skupinou 4-oxo-1,4-dihydropyrid-1-ylového kruhu doplňuje benzenový nebo pyridinový kruh, R^1 a R^2 , které mohou být stejné nebo rozdílné, představují (C_{1-4}) alkyl nebo (C_{1-4}) alkoxyl a R^3 je vodík, (C_{1-4}) alkyl nebo (C_{1-4}) alkoxyl, jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo estery hydrolyzovatelné in vivo, které mají antikarcinogenní účinek.

03764	14. VIII 91	ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBYČEV
1		

Tricyklické heterocyklické deriváty, způsob jejich výroby a farmaceutické přípravky, které je obsahují

Oblast techniky

Vynález se týká nových tricyklických heterocyklických derivátů a jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo esterů hydrolyzovatelných in vivo, které mají antikarcinogenní účinek v důsledku interakce s jedním nebo více enzymy známými jako topoisomerasy. Vynález se též týká způsobů výroby těchto tricyklických heterocyklických derivátů a nových farmaceutických přípravků, které je obsahují. Vynález se dále též týká použití topoisomerasy ovlivňujícího množství těchto tricyklických heterocyklických derivátů k docílení antikarcinogenního účinku v lidském nebo zvířecím těle a použití těchto tricyklických heterocyklických derivátů pro výrobu léčiva k tomuto účelu.

Dosavadní stav techniky

Skupina enzymů známých jako topoisomerasy, ke kterým patří topoisomerasa-I a topoisomerasa-II, spolupůsobí při zlomu a znovuspojení jediného nebo dvojitého řetězce DNA. To může být zapotřebí například pro změnu topologie částí DNA během transkripce a replikace v pochodech jako je katenace a zauzlení, které jsou nezbytné pro přežití buňky. [Annual Reviews Biochem. 1981, 50, 879 a 1985, 54, 665].

Má se za to, že některé známé antikancerogenní prostředky působí v důsledku interakce s topoisomerasou. Tak například antikarcinogenní léčiva jako doxorubicin, emsakin, ellipticin, etoposid působí na topoisomerasu II [J. Biol. Chem., 1984a, 259, 9182; Cancer Res., 1986, 46, 2021]. Má se za to, že k poškození DNA rakovinných buněk dochází léčivem vyvolanou stabilizací komplexu topoisomerasa-DNA

během nutného zlomu řetězce DNA. Tím se zabrání znovuspojení řetězce DNA. Výsledkem je škodlivý zlom v řetězci DNA, který nakonec vede k odumření buňky.

S antikarcinogenními léky, jako je etoposid, bylo dosaženo slibných výsledků při léčbě různých druhů rakoviny u lidí, jako malobuněčného karcinomu plic, karcinomu varlat, lymfomů a leukemií (New England J. Med., 1985, 312, 692). Kromě toho se předpokládá, že tyto antikarcinogenní léky se v průběhu doby ukáží být účinné proti jiným karcinomům, jako karcinomu tlustého střeva, karcinomu močového měchýře, karcinomu prsu, karcinomu vaječníků, karcinomu jater, karcinomu prostaty, karcinomu štítné žlázy a karcinomu žaludku, jakož i proti jiným karcinomům plic než je malobuněčný karcinom plic.

Antikarcinogenní účinnost sloučenin jako je etoposid je možno stanovit in vitro zjištěním zlomů DNA-řetězce, které jsou způsobené jejich interakcí s topoisomerasou II, v buněčné kultuře jejich inhibičním účinkem na rakovinné buněčné linie, jako je buněčná linie N417A malobuněčného karcinomu plic a buněčná linie L1210 myší leukemie a in vivo u myši inhibicí růstu tumorů jako jsou xenografty N417A a L1210 vyvolané injekcí buněk N417A malobuněčného karcinomu plic anebo buněk L1210 myší leukemie.

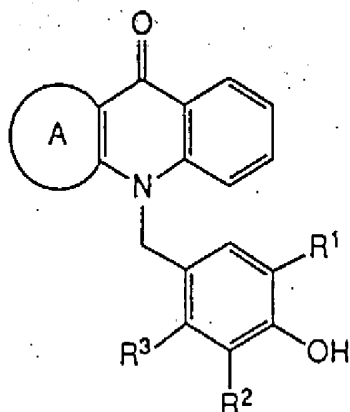
Jiné antikarcinogenní sloučeniny mohou proto být identifikovány a porovnány se známou antikarcinogenní sloučeninou pro použití v humánní medicíně etoposidem pokud se týká jejich schopnosti interakce s topoisomerasou II a jejich účinnosti in vitro a/nebo in vivo proti buněčné linii N417A malobuněčného karcinomu plic a/nebo proti buněčné linii L1210 myší leukemie.

Bylo nyní zjištěno, že tricyklické heterocyklické deriváty podle vynálezu vzájemně na sebe působí s topoisomerasou II, což vede ke zlomům DNA-řetězce, a inhibují růst buněčné linie N417A malobuněčného karcinomu plic a buněčné linie L1210 leukemie, takže jsou cennými antikancerogenními prostředky pro teplokrevné živočichy jako je člověk.

Některé tricyklické heterocyklické deriváty s podobnou strukturou, jako mají tricyklické heterocyklické deriváty podle vynálezu, jsou známé, ale tricyklické heterocyklické deriváty podle vynálezu jsou nové sloučeniny. Například některé deriváty 10-alkyl-9,10-dihydroakridin-9-onu, které mají mít protivirovou účinnost, jsou popsány v US patentu č. 4 244 954, různé deriváty 1-amino-10-alkyl-4-nitro-9,10-dihydroakridin-9-onu, které mají mít protinádorovou účinnost, jsou popsány v evropské patentové přihlášce č. 0145226 a 10-aryl-5,10-dihydropyrido[2,3-b][1,6]naftyridin-5-on je popsán v US patentu č. 4 810 708.

Podstata vynálezu

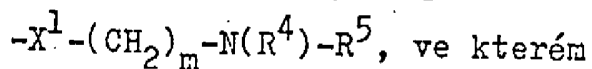
Předmětem vynálezu jsou tricyklické heterocyklické deriváty obecného vzorce I



(I),

ve kterém

A společně s přilehlou vinylenovou skupinou 4-oxo-1,4-dihydropyrid-1-ylového kruhu doplňuje benzenový nebo pyridinový kruh, který může obsahovat popřípadě jeden, dva nebo tři substituenty vybrané ze souboru zahrnujícího atom halogenu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, di-[(C₁₋₄)alkyl]aminoskupinu, piperidinovou skupinu, morfolinovou skupinu, piperazin-1-ylovou skupinu, 4-[(C₁₋₄)alkyl]piperazin-1-ylovou skupinu, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylthioskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkenylsulfinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkenylsulfonylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkylendioxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylthioskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylsulfinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylsulfonylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, skupinu obecného vzorce



X^1 je oxyskupina, thioskupina, sulfinylová skupina, sulfonylová skupina nebo iminoskupina,

m je celé číslo o hodnotě 2 až 4 a

R^4 a R^5 mají stejný nebo rozdílný význam a představují atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo

R^4 a R^5 tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému je každý z nich připojen, piperidinový,

X^1 morfolinový, piperazin-1-ylový nebo 4-
-[(C_{1-4})alkyl]piperazin-1-ylový kruh, nebo
je přímá vazba,
 m je celé číslo o hodnotě 1 až 4 a
 R^4 a R^5 mají shora uvedený význam,

fenyl(C_{1-4})alkylovou skupinu, fenyl(C_{1-4})alkoxy-
skupinu, fenyl-(C_{1-4})alkylthioskupinu, fenyl-(C_{1-4})al-
kylsulfinylovou skupinu a fenyl-(C_{1-4})alkylsulfony-
lovou skupinu, přičemž kterýkoliv z uvedených sub-
stituentů obsahujících fenylovou skupinu může být
popřípadě substituován atomem halogenu, alkylovou
skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy-
skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^1 a R^2 mají stejný nebo rozdílný význam a představují al-
kylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy-
skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R^3 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uh-
líku nebo alkoxy-
skupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo estery hydro-
lyzovatelné in vivo.

V tomto popisu používaný obecný výraz "alkyl" zahrnu-
je alkylové skupiny s přímým i s rozvětveným řetězcem. Po-
kud jsou však uváděny konkrétní alkylové skupiny, jako na-
příklad "propylové", týkají se pouze skupin s přímým ře-
tězcem, zatímco odkazy na konkrétní alkylové skupiny s roz-
větveným řetězcem, jako na "isopropylové skupiny", se týka-
jí pouze skupin s rozvětveným řetězcem. Analogická zásada
platí pro ostatní obecné výrazy.

Jako výhodné příklady tricyklického heterocyklického
zbytku, definovaného 4-oxo-1,4-dihydrochinolin-1-ylovým

kruhem a symbolem A, je možno jmenovat 9-oxo-9,10-dihydro-akridin-10-ylový zbytek, 5-oxo-5,10-dihydrobenzo[b][1,8]naftyridin-10-ylový zbytek, 5-oxo-5,10-dihydrobenzo[b][1,7]-naftyridin-10-ylový zbytek, 10-oxo-5,10-dihydrobenzo[b][1,6]-naftyridin-5-ylový zbytek nebo 10-oxo-5,10-dihydrobenzo[b][1,5]naftyridin-5-ylový zbytek.

Jako příklady vhodných substituentů, které mohou být přítomny na tricyklickém heterocyklickém zbytku, a vhodného substituentu na substituentu obsahujícím fenylovou skupinu je možno uvést:

pro halogen:	fluor, chlor, brom
pro alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku:	methyl, ethyl, propyl, iso-propyl, butyl, isobutyl
pro alkenylovou skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku:	vinyl, allyl
pro alkinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku:	ethinyl, 2-propinyl
pro alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku:	methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy
pro alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku:	methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino
pro di-[(C ₁₋₄)alkyl]amino:	dimethylamino a diethylamino
pro 4-[(C ₁₋₄)alkyl]piperazin-1-yl:	4-methylpiperazin-1-yl a 4-ethylpiperazin-1-yl
pro alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku:	methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, bu-

tylthio, isobutylthio, pentylthio, isopentylthio

pro alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku:

methylsulfinyl, ethylsulfinyl, propylsulfinyl, isopropylsulfinyl, butylsulfinyl, isobutylsulfinyl, pentylsulfinyl, isopentylsulfinyl

pro alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku:

methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, isobutylsulfonyl, pentylsulfonyl, isopentylsulfonyl

pro alkenylthioskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku:

vinylthio, allylthio

pro alkenylsulfinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku:

vinylsulfinyl, allylsulfinyl

pro alkenylsulfonylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku:

vinylsulfonyl, allylsulfonyl

pro alkylendioxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku:

methylenedioxy, ethylenedioxy

pro hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku:

hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl

pro hydroxyalkylthioskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku:

2-hydroxyethylthio, 3-hydroxypropylthio

pro hydroxyalkylsulfinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku:

2-hydroxyethylsulfinyl, 3-hydroxypropylsulfinyl

pro hydroxyalkylsulfonylo-
vou skupinu se 2 až 4 ato-
my uhlíku:

2-hydroxyethylsulfonyl,
3-hydroxypropylsulfonyl

pro fenyl-(C₁₋₄)alkylovou
skupinu:

benzyl, fenethyl, 3-fenyl-
propyl

pro fenyl-(C₁₋₄)alkoxy skupinu:

benzyloxy, 2-fenylethoxy,
3-fenylpropoxy,

pro fenyl-(C₁₋₄)alkylthio-
skupinu:

benzylthio, 2-fenylethyl-
thio, 3-fenylpropylthio

pro fenyl-(C₁₋₄)alkylsulfiny-
lovou skupinu:

benzylsulfinyl, 2-fenyl-
ethylsulfinyl, 3-fenylpro-
pylsulfinyl

pro fenyl-(C₁₋₄)alkylsulfonylo-
vou skupinu:

benzylsulfonyl, 2-fenyl-
ethylsulfonyl, 3-fenylpro-
pylsulfonyl.

Když substituentem na tricyklickém heterocyklickém
zbytku je skupina obecného vzorce $X^1-(CH_2)_m-N(R^4)-R^5$,
pak vhodným významem pro R^4 nebo R^5 , které mohou být stej-
né nebo rozdílné, když každý z nich představuje alkylovou
skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, je například methyl, ethyl,
propyl, isopropyl nebo butyl, a když R^4 a R^5 společně s a-
tomem dusíku, ke kterému je každý z nich připojen, definují
4-[(C₁₋₄)alkyl]piperazin-1-ylový kruh, pak vhodným významem
pro tuto (C₁₋₄)alkylovou skupinu je například methyl, ethyl
nebo propyl.

Výhodným významem pro R^1 , R^2 nebo R^3 , když každý z nich

představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, je například methyl, ethyl, propyl nebo isopropyl a když každý z nich představuje alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, je to například methoxy, ethoxy, propoxy nebo isopropoxy.

Vhodnou farmaceuticky přijatelnou solí tricyklického heterocyklického derivátu podle vynálezu je například adiční sůl tricyklického heterocyklického derivátu podle vynálezu s kyselinou, která je dostatečně bazická, například adiční sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou jako s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, sírovou, trifluoroctovou, citronovou nebo maleinovou, nebo například sůl tricyklického heterocyklického derivátu podle vynálezu, která je dostatečně kyselá, například sůl alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, jako sůl vápenatá, sůl hořečnatá, sůl amoniová nebo sůl s organickou bází, jako s methylaminem, dimethylaminem, trimethylaminem, piperidinem, morfolinem nebo tris-(2-hydroxyethyl)aminem.

Vhodným esterem tricyklického heterocyklického derivátu podle vynálezu hydrolyzovatelným in vivo, tj. farmaceuticky přijatelným esterem, který se hydrolyzuje v lidském nebo zvířecím těle na matečnou sloučeninu, je například ester, který se vytvoří reakcí fenolické hydroxyskupiny v tricyklickém heterocyklickém derivátu obecného vzorce I s vhodnou farmaceuticky přijatelnou kyselinou. Jako vhodné estrové skupiny hydrolyzovatelné in vivo lze uvést například alkanoyloxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, jako acetoxyskupinu, propionyloxyskupinu a pivaloyloxyskupinu, benzoyloxyskupinu, (C_{1-4}) alkoxykarbonyloxyskupiny, jako ethoxyskupinu, $N-(C_{1-4})$ alkylkarbamoyloxyskupiny, jako N -ethylkarbamoyloxyskupinu, nebo N,N -di $[(C_{1-4})$ alkyl]karbamoyloxyskupiny, jako N,N -dimethylkarbamoyloxyskupinu. Další vhodné estery hydrolyzovatelné in vivo je možno vytvořit reakcí fenolické hydroxyskupiny v tricyklickém derivátu obecného vzorce I

s vhodnou farmaceuticky přijatelnou anorganickou kyselinou, například s kyselinou sírovou nebo s kyselinou fosforečnou, nebo s její solí alkalického kovu nebo kovu alkalické zemi-ny nebo solí amonnou. Takové estery hydrolyzovatelné in vi-vo je možno identifikovat tak, že se ester podá pokusnému zvířeti například obvyklou orální, subkutánní nebo intrave-nózní cestou a pak se stanoví množství matečné sloučeniny v tělesných tekutinách testovaného zvířete, například v je-
ho krvi.

Konkrétními novými sloučeninami podle vynálezu jsou například tricyklické heterocyklické deriváty obecného vzor-ce I, ve kterém:

(a) tricyklickým heterocyklickým zbytkem definovaným 4-oxo-1,4-dihydrochinolin-1-ylovým kruhem a symbolem A je 9-oxo-9,10-dihydroakridin-10-ylový zbytek, 5-oxo-5,10-dihydrobenzo[b][1,8]naftyridin-10-ylový zbytek, 5-oxo-5,10-dihydrobenzo[b][1,7]naftyridin-10-ylový zbytek, 10-oxo-5,10-dihydrobenzo[b][1,6]naftyridin-5-ylový zbytek nebo 10-oxo-5,10-dihydrobenzo[b][1,5]naftyridin-5-ylový zbytek a pří-padné substituenty na tricyklickém heterocyklu R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,

(b) tricyklickým heterocyklickým zbytkem definovaným 4-oxo-1,4-dihydrochinolin-1-ylovým kruhem a symbolem A je 9-oxo-9,10-dihydroakridin-10-ylový zbytek nebo 5-oxo-5,10-dihydrobenzo[b][1,8]naftyridin-10-ylový zbytek a případné substituenty na tricyklickém heterocyklu R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,

(c) tricyklický heterocyklický zbytek obsahuje jeden nebo dva případné substituenty vybrané ze substituentů shora de-finovaných a tricyklický heterocyklický zbytek, R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam nebo

(d) R^1 a R^2 , které mohou mít stejný nebo rozdílný význam, představují methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu a R^3 představuje atom vodíku, přičemž tricyklický heterocyklický zbytek a jeho případné substituenty mají shora uvedený význam,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli a jejich estery hydrolyzovatelné in vivo.

Výhodná sloučenina podle vynálezu je tricyklický heterocyklický derivát obecného vzorce I, ve kterém

A společně s přilehlou vinylovou skupinou 4-oxo-1,4-dihydropyrid-1-ylového kruhu doplňuje benzenový nebo pyridinový kruh, který může popřípadě obsahovat jeden, dva nebo tři substituenty vybrané ze souboru zahrnujícího atom halogenu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, di-[(C_{1-4})alkyl]aminoskupinu, piperidinovou skupinu, morfolinovou skupinu, piperazin-1-ylovou skupinu, 4-[(C_{1-4})alkyl]piperazin-1-ylovou skupinu, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, (C_{1-4})alkylendioxyskupinu, skupinu vzorce $-X^1-(CH_2)_m-N(R^4)-R^5$, ve kterém

X^1 je oxyskupina, thioskupina, sulfinylová skupina, sulfonylová skupina nebo iminoskupina,

m je celé číslo o hodnotě 2 až 4 a

R^4 a R^5 mají stejný nebo rozdílný význam a představují atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo

R^4 a R^5 tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému je každý z nich připojen, piperidinový, morfolinový, piperazin-1-ylový nebo 4-[(C_{1-4})alkyl]piperazin-1-ylový kruh,

sulfonylovou skupinu, ethylsulfonylovou skupinu, vinylthioskupinu, vinylsulfinylovou skupinu, vinylsulfonylovou skupinu, methylenedioxykupinu, 2-hydroxyethyllovou skupinu, 2-hydroxyethylthioskupinu, 2-hydroxyethylsulfinylovou skupinu, 2-hydroxyethylsulfonylovou skupinu, skupinu obecného vzorce $-X^1-(CH_2)_m-N(R^4)-R^5$, ve kterém

X^1 je oxyskupina, thioskupina, sulfinylová skupina, sulfonylová skupina nebo iminoskupina,

m je celé číslo o hodnotě 2 nebo 3 a

R^4 a R^5 mají stejný anebo rozdílný význam a představují atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu nebo

R^4 a R^5 tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému je každý z nich připojen, piperidinový, morfolinový, piperazin-1-ylový nebo 4-methylpiperazin-1-ylový kruh, nebo

X^1 je přímá vazba,

m je celé číslo o hodnotě 1 až 3 a

R^4 a R^5 mají shora uvedený význam,

dále benzylovou skupinu, fenetylovou skupinu, benzyloxyskupinu a benzylthioskupinu, přičemž kterýkoliv z uvedených substituentů obsahujících fenylovou skupinu může být popřípadě substituován atomem fluoru, atomem chloru, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou,

R^1 a R^2 mají stejný nebo rozdílný význam a představují methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu a

R^3 je atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, methoxyskupina nebo ethoxyskupina,

a fenyl-(C₁₋₄)alkylovou skupinu, fenyl-(C₁₋₄)alkoxy-skupinu, fenyl-(C₁₋₄)alkylthioskupinu, fenyl-(C₁₋₄)alkylsulfinylovou skupinu a fenyl-(C₁₋₄)alkylsulfonylovou skupinu, přičemž kterýkoliv z uvedených substituentů obsahujících fenyllovou skupinu může být popřípadě substituován atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy-skupinou s 1 až 4 atomy uhlíků,

R¹ a R² mají stejný nebo rozdílný význam a představují alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R³ je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, a jeho farmaceuticky přijatelné soli anebo estery hydrolyzovatelné in vivo.

Výhodnou sloučeninou podle vynálezu je tricyklický heterocyklický derivát obecného vzorce I, ve kterém

A společně s přilehlou vinylenovou skupinou 4-oxo-1,4-dihydrochinolin-1-ylového kruhu doplňuje benzenový nebo pyridinový kruh, který může obsahovat popřípadě jeden, dva nebo tři substituenty vybrané ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, atom bromu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, vinylovou skupinu, ethinylovou skupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, methylaminoskupinu, ethylaminoskupinu, dimethylaminoskupinu, piperidinovou skupinu, morfolinovou skupinu, piperazin-1-ylovou skupinu, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinu, methylthioskupinu, ethylthioskupinu, propylthioskupinu, isopropylthioskupinu, isobutylthioskupinu, isopentylthioskupinu, methylsulfinylovou skupinu, ethylsulfinylovou skupinu, methyl-

a jeho farmaceuticky přijatelné soli anebo estery hydrolyzovatelné in vivo.

Další výhodnou sloučeninou podle vynálezu je tricyklický heterocyklický derivát obecného vzorce I, ve kterém

A společně s přilehlou vinylenovou skupinou 4-oxo-1,4-dihydrochinolin-1-ylového kruhu doplňuje benzenový nebo pyridinový kruh, přičemž takto definovaný tricyklický heterocyklický zbytek může popřípadě obsahovat jeden nebo dva substituenty vybrané ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, atom bromu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, methylaminoskupinu, ethylaminoskupinu, dimethylaminoskupinu, piperidinovou skupinu, morfolinovou skupinu, piperazin-1-ylovou skupinu, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinu, methylthioskupinu, ethylthioskupinu, propylthioskupinu, isopropylthioskupinu, isobutylthioskupinu, isopentylthioskupinu, methylsulfinylovou skupinu, ethylsulfinylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu, ethylsulfonylovou skupinu a methylenedioxyskupinu, dále skupinu obecného vzorce $-X^1-(CH_2)_m-N(R^4)-R^5$, ve kterém

X^1 je oxyskupina, thioskupina nebo iminoskupina,

m má hodnotu 2 a

R^4 a R^5 mají stejný nebo rozdílný význam a představují atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu nebo

R^4 a R^5 tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému je každý z nich připojen, piperidinový, morfolinový, piperazin-1-ylový nebo 4-methylpiperazin-1-ylový kruh,

a dále benzylovou skupinu, fenethyllovou skupinu, benzyloxyskupinu a benzylthioskupinu, přičemž kterýkoliv z uvedených substituentů obsahujících fenyllovou skupinu může být popřípadě substituován atomem fluoru, atomem chloru, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou,

R^1 a R^2 mají stejný nebo rozdílný význam a představují methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu a

R^3 je atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, methoxyskupina nebo ethoxyskupina,

a jeho farmaceuticky přijatelné soli anebo estery hydrolyzovatelné in vivo.

Výhodnou sloučeninou podle vynálezu je tricyklický heterocyklický derivát obecného vzorce I, ve kterém tricyklickým heterocyklickým zbytkem definovaným 4-oxo-1,4-dihydrochinolin-1-yllovým kruhem a symbolem A, je 9-oxo-9,10-dihydroakridin-10-yllový nebo 5-oxo-5,10-dihydrobenzo-[b][1,8]naftyridin-10-yllový zbytek, který může popřípadě obsahovat jeden nebo dva substituenty vybrané ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, methylthioskupinu, ethylthioskupinu, isopentylthioskupinu, methylsulfinylovou skupinu, ethylsulfinylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu, ethylsulfonylovou skupinu, methylenedioxyskupinu, 2-dimethylaminoethoxyskupinu, 2-dimethylaminoethylthioskupinu, 2-dimethylaminoethylaminoskupinu a benzylthioskupinu,

R^1 je methylová skupina, ethylová skupina, methoxyskupina nebo ethoxyskupina,

R^2 je methylová skupina, ethylová skupina, methoxyskupina nebo ethoxyskupina a

R^3 je atom vodíku,

nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl nebo ester hydrolyzovatelný in vivo.

Další výhodnou sloučeninou podle vynálezu je tricyklický heterocyklický zbytek obecného vzorce I, ve kterém tricyklickým heterocyklickým zbytkem, definovaným 4-oxo-1,4-dihydrochinolin-1-yllovým kruhem a symbolem A, je 9-oxo-9,10-dihydroakridin-10-yllový nebo 5-oxo-5,10-dihydrobenzo[b][1,8]naphthyridin-10-yllový zbytek, který může popřípadě obsahovat jeden nebo dva substituenty vybrané ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, atom bromu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, ethynylovou skupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, piperidinovou skupinu, morfolinovou skupinu, piperazin-1-yllovou skupinu, 4-methylpiperazin-1-yllovou skupinu, methylthioskupinu, ethylthioskupinu, isopentylthioskupinu, methylsulfinylovou skupinu, ethylsulfinylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu, ethylsulfonylovou skupinu, vinylthioskupinu, vinylsulfinylovou skupinu, vinylsulfonylovou skupinu, methylenedioxyskupinu, 2-hydroxyethylthioskupinu, 2-aminoethoxyskupinu, 2-dimethylaminoethoxyskupinu, 2-diethylaminoethoxyskupinu, 2-aminoethylthioskupinu, 2-dimethylaminoethylthioskupinu, 2-diethylaminoethylthioskupinu, 2-aminoethylsulfinylovou skupinu, 2-dimethylaminoethylsulfinylovou skupinu, 2-diethylaminoethylsulfonylovou skupinu, 2-aminoethylsulfonylovou skupinu, 2-dimethylaminoethylsulfonylovou skupinu, 2-diethylaminoethylsulfonylovou skupinu, 2-dimethylaminoethylaminoskupinu a benzylthioskupinu,

R¹ je methoxyskupina,
R² je methoxyskupina a
R³ je atom vodíku,

nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl nebo ester hydrolyzovatelný in vivo.

Zvláště výhodnou sloučeninou podle vynálezu je tricyklický heterocyklický derivát obecného vzorce I, ve kterém tricyklickým heterocyklickým zbytkem, definovaným 4-oxo-1,4-dihydrochinolin-1-ylovým kruhem a symbolem A je 9-oxo-9,10-dihydroakridin-10-ylový nebo 5-oxo-5,10-dihydrobenzo[b][1,8]-naftyridin-10-ylový zbytek, který může popřípadě obsahovat jeden substituent vybraný ze souboru zahrnujícího atom chloru, methylthioskupinu, methylenedioxy skupinu a 2-dimethylaminoethylthioskupinu,

- R^1 je methoxyskupina,
 R^2 je methoxyskupina a
 R^3 je atom vodíku,

nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

Další zvláště výhodnou sloučeninou podle vynálezu je tricyklický heterocyklický derivát obecného vzorce I, ve kterém tricyklickým heterocyklickým zbytkem definovaným 4-oxo-1,4-dihydrochinolin-1-ylovým kruhem a symbolem A, je oxo-9,10-dihydroakridin-10-ylový zbytek, který obsahuje jeden nebo dva substituenty vybrané ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, methylthioskupinu, methylsulfinylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu, methylenedioxy skupinu, 2-aminoethoxy skupinu, 2-aminoethylthioskupinu, 2-dimethylaminoethylthioskupinu, 2-aminoethylsulfonylovou skupinu a 2-dimethylaminoethylsulfonylovou skupinu,

- R^1 je methoxyskupina,
 R^2 je methoxyskupina a
 R^3 je atom vodíku,

nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

Další zvláště výhodnou sloučeninou podle vynálezu je tricyklický heterocyklický derivát obecného vzorce I, ve kterém tricyklickým heterocyklickým zbytkem definovaným 4-

-oxo-1,4-dihydrochinolin-1-ylovým kruhem a symbolem A je 9-oxo-9,10-dihydroakridin-10-ylový zbytek, který v poloze 3 obsahuje substituent vybraný ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, methylthioskupinu, 2-dimethylaminoethylthioskupinu, 2-aminoethoxyskupinu, 2-aminoethylsulfonylovou skupinu a 2-dimethylaminoethylsulfonylovou skupinu a 2,3-methylenedioxy-skupinu.

R¹ je methoxyskupina,

R² je methoxyskupina a

R³ je atom vodíku,

nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

Jako příklady zvláště výhodných sloučenin podle vynálezu je možno jmenovat následující tricyklické heterocyklické deriváty obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli:

3-chlor-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on,

10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-2,3-methylenedioxy-9,10-dihydroakridin-9-on,

10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-methylthio-9,10-dihydroakridin-9-on,

3-(2-dimethylaminoethylthio)-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on,

10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5,10-dihydrobenzo[b][1,8]naftyridin-5-on,

3-fluor-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on,

3-chlor-2-fluor-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on,

3-hydroxy-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on,

10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-(piperazin-1-yl)-9,10-dihydroakridin-9-on,

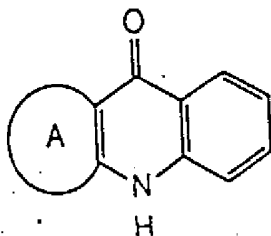
3-(2-dimethylaminoethylsulfonyl)-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on,

3-(2-aminoethoxy)-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on a

3-(2-aminoethylsulfonyl)-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on.

Sloučeniny podle vynálezu, to jest tricyklické heterocyklické deriváty obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery hydrolyzovatelné in vivo, je možno připravit libovolným známým postupem použitelným pro výrobu strukturně příbuzných sloučenin. Tyto postupy spadají též do rozsahu vynálezu a jsou ilustrovány následujícími příklady, ve kterých symboly A, R¹, R², R³, X¹, m, R⁴ a R⁵ mají shora uvedený význam, pokud není uvedeno něco jiného.

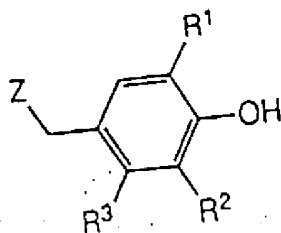
(a) Kondenzace sloučeniny obecného vzorce II



(II)

se sloučeninou obecného vzorce III

(III),



ve kterém Z je eliminovatelná skupina,

za předpokladu, že fenolická hydroxyskupina ve sloučenině obecného vzorce III a kterákoliv aminoskupina, alkylaminoskupina, piperazinylová skupina nebo jiná hydroxyskupina ve sloučeninách obecných vzorců II a III může být chráněna obvyklou chránicí skupinou anebo že kterákoliv z těchto skupin nemusí být chráněna, načež se uvedená chránicí skupina odstraní obvyklým způsobem.

Vhodnou eliminovatelnou skupinou Z je například atom halogenu, sulfonylová skupina nebo sulfonyloxyskupina, jako atom chloru, atom bromu, atom jodu, mesylová skupina, methansulfonyloxyskupina a toluen-p-sulfonyloxyskupina.

Kondenzační reakce se provádí s výhodou za přítomnosti vhodné báze, například uhličitanu alkalického kovu nebo uhličitanu kovu alkalické zeminy, alkoxidu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxidu nebo hydridu, například uhličitanu sodného, uhličitanu draselného, ethoxidu sodného, butoxidu draselného, hydroxidu sodného, hydroxidu draselného, hydridu sodného nebo hydridu draselného, nebo například organické aminové báze jako pyridinu, lutidinu, kolidinu, 4-dimethylaminopyridinu, triethylaminu, morfolinu nebo diazabicyklo[5,4,0]-undec-7-enu.

Kondenzační reakce se s výhodou provádí ve vhodném inertním rozpouštědle nebo ředidle, například N,N-dimethylformamidu, N,N-dimethylacetamidu, dimethylsulfoxidu, acetonu, 1,2-dimethoxyethanu nebo tetrahydrofuranu, a při teplotě v rozmezí například od -10 do 150°C , účelně přibližně při teplotě místnosti.

Kondenzační reakce se může též provádět za použití katalyzátoru pro transfer fází například tetra- (C_{1-4}) alkylamoniové soli jako tetrabutylamoniumhydroxidu nebo tetrabutylamoniumhydrogensulfátu, vhodného shora definovaného hydroxidu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy a vhodného rozpouštědla nebo ředidla například methylenchloridu nebo methylethylketonu a při teplotě v rozmezí od 10 do 140°C , účelně přibližně při 70°C .

Vhodnou chránicí skupinou pro fenolickou hydroxyskupinu ve sloučenině obecného vzorce III j například arylmethylová skupina (zejména benzylová), tri- (C_{1-4}) alkylsilylová skupina (zejména trimethylsilylová nebo terc.butyldimethylsilylová), aryldi- (C_{1-4}) alkylsilylová skupina (zejména dimethylfenylsilylová skupina), diaryl- (C_{1-4}) alkylsilylová skupina (zejména terc.butyldifenylsilylová skupina), alkyllová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku (zejména methylová skupina a isopropylová skupina), alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku (zejména allylová skupina), (C_{1-4}) alkoxymethylová skupina (zejména methoxymethylová skupina) nebo tetrahydropyranylová skupina (zejména tetrahydropyran-2-yllová skupina. Podmínky, za kterých se odstraní shora uvedené chránicí skupiny, jsou různé pro různé chránicí skupiny. Tak například arylmethylová skupina, jako benzylová skupina, se může odstranit například hydrogenací přes katalyzátor jako palladium na dřevěném uhlí. Trialkylsilylová skupina nebo aryldialkylsilylová skupina, jako terc.butyldimethylsilylová skupina nebo dimethylfenylsilylová skupina, se

může odstranit například působením vhodné kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové, sírové, fosforečné nebo trifluoroctové, nebo fluoridu alkalického kovu nebo amonia jako fluoridu sodného nebo s výhodou tetrabutylamoniumfluoridu. Alkylová skupina se může odstranit například působením (C_{1-4}) -alkylsulfidu alkalického kovu, jako thioethoxidu sodného, nebo například působením diarylfosfidu alkalického kovu, jako difenylfosfidu lithného, nebo například působením halogenidu boritého nebo hlinitého, jako bromidu boritého. Alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku se může odstranit například působením organokovového katalyzátoru, jako organopalladiového katalyzátoru, například tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0), za přítomnosti nukleofilního uhlíku, jako karbanionu vytvořeného ze slabé kyseliny, například Meldrumovy kyseliny. (C_{1-4}) alkoxymethylová skupina nebo tetrahydropyranylová skupina se může odstranit například působením vhodné kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny trifluoroctové.

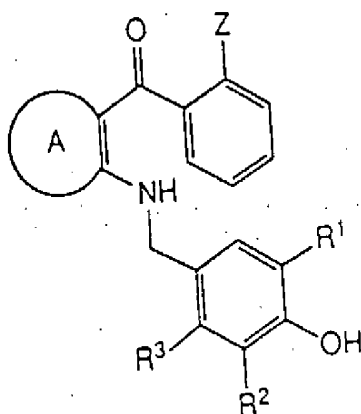
Vhodnou chránicí skupinou pro aminoskupinu, alkylaminoskupinu nebo piperazinylovou skupinu je například acylová skupina, například alkanoylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku (zejména acetylová skupina), (C_{1-4}) alkoxykarbonylová skupina (zejména methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina nebo terc.butoxykarbonylová skupina), arylmethoxykarbonylová skupina (zejména benzyloxykarbonylová skupina) nebo aroylová skupina (zejména benzoylová skupina). Podmínky pro odstranění shora uvedených chránicích skupin jsou samozřejmě různé pro různé chránicí skupiny. Tak například acylová skupina, jako alkanoylová skupina, alkoxykarbonylová skupina nebo aroylová skupina, se může odstranit hydrolýzou vhodnou bází, jako hydroxidem alkalického kovu, například hydroxidem sodným. Acylová skupina jako terc.butoxykarbonylová skupina se může též odstranit například působením vhodné kyseliny, jako kyseliny

chlorovodíkové, sírové, fosforečné nebo trifluoroctové, a arylmethoxykarbonylová skupina, jako benzyloxykarbonylová skupina, se může odstranit například hydrogenací přes katalyzátor jako palladium na dřevěném uhlí.

Vhodnou chránicí skupinou pro hydroxyskupinu je například acylová skupina, jako alkanoylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku (zejména acetylová skupina), aroylová skupina (zejména benzoylová skupina) nebo arylmethylová skupina (zejména benzylová skupina). Podmínky pro odstranění shora uvedených chránicích skupin budou samozřejmě různé pro různé chránicí skupiny. Tak například acylová skupina, jako alkanoylová skupina nebo aroylová skupina, se může odstranit například hydrolýzou vhodnou bází jako hydroxidem alkalického kovu, například hydroxidem lithným nebo sodným. Arylmethylová skupina jako benzylová skupina, se může odstranit například hydrogenací přes katalyzátor, jako palladium na dřevěném uhlí.

Výchozí látky obecných vzorců II a III se mohou získat obvyklými postupy organické chemie. Příprava těchto výchozích látek je popsána pouze za účelem ilustrace v dále uvedených příkladech provedení vynálezu, které však vynález neomezují. Potřebné výchozí látky lze též získat analogickými postupy nebo jejich modifikacemi, které jsou běžné odborníkům v organické chemii.

(b) Cyklizace sloučeniny obecného vzorce IV



(IV),

ve kterém Z je shora definovaná eliminovatelná skupina.

Cyklizační reakce se s výhodou provádí za přítomnosti vhodné báze, například (C_{1-4})alkoxidu, hydroxidu nebo hydridu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, jako et-hoxidu sodného, butoxidu draselného, hydroxidu sodného, hydroxidu draselného, hydridu sodného nebo hydridu draselného. Cyklizační reakce se s výhodou provádí ve vhodném inertním rozpouštědle nebo ředidle například N,N-dimethylformamidu, N,N-dimethylacetamidu, dimethylsulfoxidu, acetonu, 1,2-dimethoxyethanu nebo tetrahydrofuranu, a při teplotě v rozmezi například od -10 do 150°C , účelně přibližně při teplotě místnosti.

Výchozí sloučeninu obecného vzorce IV je možno získat obvyklými postupy organické chemie. Příprava těchto výchozích látek je popsána pouze za účelem ilustrace v dále uvedených příkladech provedení vynálezu, které však vynález neomezuji. Potřebné výchozí látky lze též získat analogickými postupy nebo jejich modifikacemi, které jsou běžné pro odborníky v organické chemii.

(c) Pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém tricyklický heterocyklický zbytek obsahuje hydroxylový nebo substituovaný hydroxylový substituent, aminosubstituent nebo substituovaný aminosubstituent nebo substituovaný merkaptosubstituent, eliminační reakce α sloučeniny obecného vzorce I, která obsahuje eliminovatelný substituent Z shora definovaný, s vhodným alkoholem, aminem nebo thiolem

Eliminační reakce se s výhodou provádí za přítomnosti vhodné báze shora definované a ve vhodném inertním rozpouštědle nebo ředidle, například N,N-dimethylformamidu, N,N-dimethylacetamidu, dimethylsulfoxidu, N-methylpyrrolidin-2-onu, acetonu, tetrahydrofuranu nebo ethanolu, a při teplotě v rozmezí například od 10 do 150°C , účelně přibližně

při teplotě místnosti.

(d) Pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém tricyklický heterocyklický zbytek obsahuje substituent vybraný ze souboru zahrnujícího sulfonylovou skupinu a sulfinylovou skupinu, oxidace sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém tricyklický heterocyklický zbytek má vhodný substituent obsahující thioskupinu

Vhodným oxidačním činidlem je například činidlo známé pro oxidaci thioskupiny na sulfinylovou skupinu nebo/a sulfonylovou skupinu, například peroxid vodíku, perkyselina (jako 3-chlorperoxybenzoová kyselina nebo peroxyoctová kyselina), peroxysíran alkalického kovu (jako peroxymonosíran draselný), oxid chromitý nebo plynný kyslík za přítomnosti platiny. Oxidace se obvykle provádí za co nejmírnějších podmínek a s potřebným stechiometrickým množstvím oxidačního činidla, aby se zamezilo nebezpečí přeoxidace a poškození ostatních funkčních skupin. Obvykle se reakce provádí ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle, jako methylenchloridu, chloroformu, acetonu, tetrahydrofuranu nebo terc.butylmethyletheru, a při teplotě například při teplotě místnosti, to znamená v rozmezí od 15 do 35 °C. Má-li být vyrobena sloučenina se sulfinylovou skupinou, je možno použít též slabšího oxidačního činidla, například metaperjodátu sodného nebo draselného, s výhodou v polárním rozpouštědle, například v kyselině octové nebo ethanolu. Pokud má být připravena sloučenina obecného vzorce I, obsahující sulfonylovou skupinu, může se též získat oxidací odpovídající sulfonylové sloučeniny jakož i odpovídající thiosloučeniny.

(e) Pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém tricyklický heterocyklický zbytek obsahuje substituent obecného vzorce $-X^1-(CH_2)_m-N(R^4)-R^5$ a X^1 je oxyskupina, thioskupina nebo iminoskupina, alkylace

sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém tricyklický heterocyklický zbytek obsahuje substituent obecného vzorce $-X^1-H$, sloučeninou obecného vzorce $Z-(CH_2)_m-N(R^4)-R^5$, ve kterém Z je eliminovatelná skupina

Alkylační reakce se s výhodou provádí za přítomnosti vhodné shora definované báze a ve vhodném inertním rozpouštědle nebo ředidle, například v N,N-dimethylformamidu, N,N-dimethylacetamidu, dimethylsulfoxidu, N-methylpyrrolidin-2-onu, acetonu nebo tetrahydrofuranu a při teplotě v rozmezí například od 10 do 150 °C, s výhodou přibližně při teplotě 60 °C.

(f) Pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém tricyklický heterocyklický zbytek obsahuje aminosubstituent, redukce sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém tricyklický heterocyklický zbytek obsahuje nitrosubstituent

Vhodným redukčním činidlem je například libovolné činidlo známé pro redukci nitroskupiny na aminoskupinu. Tak například může být redukce provedena hydrogenací roztoku nitrosloučeniny v inertním rozpouštědle nebo ředidle za přítomnosti vhodného kovového katalyzátoru, například jemného prášku kovové platiny (získaného redukcí oxidu platiny in situ). Vhodným inertním rozpouštědlem nebo ředidlem je například alkohol, jako methanol, ethanol nebo isopropanol, nebo ether, jako tetrahydrofuran.

Dalším vhodným redukčním činidlem je například aktivovaný kov jako aktivovaný cín, který se může získat například reakcí soli cínu, jako chloridu cínatého s redukčním činidlem, jako hydridem alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, například borohydridem sodným. Tak například může být redukce provedena tak, že se míchá směs nitrosloučeniny a aktivovaného kovu ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle,

jako alkoholu, například methanolu nebo ethanolu, při teplotě v rozmezí od 10 do 150 °C, s výhodou přibližně při teplotě místnosti.

Pokud má být vyrobena farmaceuticky přijatelná sůl nové sloučeniny obecného vzorce I, může se získat například reakcí této sloučeniny s vhodnou kyselinou nebo bází za použití obvyklého postupu.

Pokud má být vyroben ester nové sloučeniny obecného vzorce I hydrolyzovatelný in vivo, může se získat například reakcí uvedené sloučeniny s vhodným esterifikačním činidlem za použití obvyklého postupu.

Četné meziprodukty obecných vzorců II a III jsou nové a spadají též do rozsahu vynálezu.

Jak již bylo shora uvedeno, je tricyklický heterocyklický derivát obecného vzorce I schopen interakce s enzymem topoisomerasa-II a je proto hodnotným antikarcinogenním prostředkem pro lidský nebo zvířecí organismus, u kterého je takový způsob léčby indikován. Screeningové metody in vitro i in vivo pro antikarcinogenní prostředky s použitím lidských nebo zvířecích rakovinových buněčných linií jsou dobře známé odborníkům v tomto oboru a jsou běžně používány při výzkumných pracech týkajících se nových karcinogenních prostředků. Jako příklady takových screeningových metod lze uvést test in vivo týkající se leukémie L1210, který je popsán v evropské patentové přihlášce č. 0165592, a test in vivo týkající se myší leukémie P388 jakož i testy in vitro týkající se buněčných linií různých nádorů, které jsou popsány v evropské patentové přihlášce č. 0329108. Účinky interakce tricyklického heterocyklického derivátu obecného vzorce I s topoisomerasou-II mohou být prokázány použitím jednoho nebo více dále uvedených zkušebních postupů:

(a) Test in vitro, kterým se stanoví schopnost testované sloučeniny interakce s enzymem topoisomerasou-II, získanou v částečně vyčištěné formě z vykultivovaných lidských buněk karcinomu čípku HeLa.

Alikvotní podíly takto získané topoisomerasy-II se přidávají ke směsi plazmidové DNA [0,5 ng linearizovaného plazmidu pUC18 značeného [32 P]-ATP], testované sloučeniny rozpuštěné v dimethylsulfoxidu a obvyklého roztoku pufru obsahujícího nezbytné soli, hovězí sérový albumin, ATP, EDTA a 2-merkaptoethanol. Směs se inkubuje 10 minut při teplotě 30 °C. Postupně se přidává dodecylsulfát sodný a proteinasa K, aby se dosáhlo konečné koncentrace 1 % hmot./obj. dodecylsulfátu sodného a 2 mg/ml proteinasy K, načež se směs zahřívá na 45 °C k docílení proteolýzy. Výsledná směs se analyzuje elektroforézou na polyakrylamidovém gelu při pH 8,3 a 450 volttech jednu hodinu. Potom se gel fixuje, vysuší a autordiografuje, aby se stanovil rozsah fragmentace DNA.

(b) Test, kterým se stanoví schopnost testované sloučeniny inhibovat růst buněčné linie N417A malobuněčného karcinomu plic v buněčné kultuře.

Tento test je podobný testu podle T. Mosmann, J. Immunol. Meths., 1983, 65, 55-63, ale s použitím metody podle J. Carmichael a spol., J. Cancer Res., 1987, 47, 936-942 s tetrazoliovou solí ke stanovení redukční schopnosti živých buněk.

(c) Test, kterým se stanoví schopnost testované sloučeniny inhibovat růst buněčné linie L1210 myší leukémie v buněčné kultuře.

Tento test je podobný testům popsáním v patentovém spisu UK č. 2065653B a v J. Med. Chem., 1985, 28, 1468.

(d) Test, kterým se stanoví schopnost testované sloučeniny dosáhnout in vivo antikarcinogenního účinku projevujícího se zpožděním růstu nádorů vyvolaných ve dvou skupinách myší injekcí buněk N417A malobuněčného karcinomu plic. V jedné skupině, která slouží jako kontrolní skupina, je sledována rychlost růstu takto vyvolaných nádorů. Druhé skupině myší se podá testovaná sloučenina. Srovnání rychlostí růstu nádorů v obou skupinách myší umožňuje prokázat antikarcinogenní účinek testované sloučeniny.

(e) Test, kterým se stanoví schopnost testované sloučeniny dosáhnout in vivo antikarcinogenního účinku projevujícího se prodloužením doby přežití myší, kterým byly inokulovány buňky LL210 myší leukémie.

Ačkoliv se farmakologické vlastnosti sloučenin obecného vzorce I podle očekávání mění se změnou struktury, lze účinnost sloučenin obecného vzorce I prokázat obecně při následujících koncentracích nebo dávkách v jednom nebo více ze shora uvedených testů (a) až (e):

- Test (a) : výrazná účinnost přibližně při 100 μM , která odpovídá účinnosti etoposidu při koncentraci například v rozmezí 10 až 200 μM ;
- Test (b) : IC_{50} například v rozmezí 0,1 až 40 μM ;
- Test (c) : IC_{50} například v rozmezí 0,1 až 50 μM ;
- Test (d) : zpoždění růstu dosažené při dávce například v rozmezí 1 až 200 mg/kg/den;
- Test (e) : prodloužení doby přežití při dávce například v rozmezí 1 až 200 mg/kg/den.

Tak například sloučenina 3-chlor-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on projevuje významnou

účinnost v testu (a) při 100 μM , která odpovídá účinnosti etoposidu při 25 μM , a má IC_{50} 0,4 μM vůči buněčné linii N417A malobuněčného karcinomu plic [Test (b)].

Sloučenina 10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5,10-dihydrobenzo[b][1,8]naftyridin-5-on projevuje významnou účinnost v testu (a) při 100 μM , která odpovídá účinnosti etoposidu při 50 μM a má IC_{50} 3,7 μM v testu (b).

Sloučenina 3-(2-dimethylaminoethylsulfonyl)-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on projevuje významnou účinnost v testu (a) při 100 μM , která odpovídá účinnosti etoposidu při 100 μM , a má IC_{50} 0,8 μM v testu (b).

Předmětem vynálezu jsou dále též farmaceutické přípravky obsahující tricyklický heterocyklický derivát obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo jeho ester hydrolyzovatelný in vivo v kombinaci s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

Tyto přípravky mohou být ve formě vhodné pro perorální podání například jako tablety nebo tobolky nebo zejména pro parenterální podání, a to jak intravenózní, subkutánní, intramuskulární, intravaskulární nebo infuzí, jako sterilní roztok, suspenze nebo emulze, nebo pro místní aplikaci například jako mast nebo krém nebo konečně pro rektální podání jako čípky.

Obecně lze shora uvedené přípravky vyrobit obvyklým způsobem použitím obvyklých nosičů.

Tricyklický heterocyklický derivát obecného vzorce I se bude normálně podávat teplokrevným živočichům v jednotlivých dávkách po 50 až 5 000 mg/m^2 tělesného povrchu živo-

čicha, tj. přibližně 1 až 100 mg/kg, což normálně zajišťuje terapeuticky účinnou dávku. Froma jednotkové dávky jako tableta nebo tobolka bude obvykle obsahovat například 1 až 250 mg účinné složky. S výhodou se používá dávky v rozmezí 1 až 100 mg/kg. Denní dávka bude však samozřejmě různá v závislosti na pacientovi, který bude léčen, na použitém způsobu podání a na vážnosti choroby, která je léčena. Optimální dávkování tedy stanoví lékař, který ošetřuje příslušného pacienta.

Shora uvedená antikancerogenní léčba může být použita jako taková nebo může zahrnovat kromě tricyklického heterocyklického derivátu obecného vzorce I jednu nebo více jiných antikancerogenních látek vybraných například ze skupiny zahrnující inhibitory mitózy například vinblastin, alkylační prostředky například cis-platinu, karboplatin a cyklofosfamid, antimetabolity například 5-fluoruracil, cytosin, arabinosid a hydroxymočovinu, inhibitory thymidylátové synthasy například takové, které jsou popsány v patentu UK č. 2188319B, přídatná antibiotika například adriamycin a bleomycin, enzymy například asparaginasa, jiné inhibitory topoisomerasy například etoposid a modifikátory biologické odpovědi například interferon. Takto kombinovanou léčbu lze uskutečnit současným, postupným nebo odděleným podáváním jednotlivých složek léčby. Podle tohoto význaku vynálezu obsahuje farmaceutický přípravek tricyklický heterocyklický derivát obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo ester hydrolyzovatelný in vivo a další shora definovanou protinádorovou látku pro kombinovanou léčbu rakoviny.

Dalším předmětem vynálezu je použití tricyklického heterocyklického derivátu obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo esteru hydrolyzovatelného in vivo při způsobu léčebného ošetření lidského nebo zvířecího organismu.

Do rozsahu vynálezu spadá dále též použití tricyklického heterocyklického derivátu obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo esteru hydrolyzovatelného in vivo pro výrobu léčiva k dosažení antikancerogenního účinku v lidském nebo zvířecím organismu.

Dále spadá do rozsahu vynálezu způsob dosažení antikancerogenního účinku v lidském nebo zvířecím organismu, u kterého je takový způsob léčby indikován. Tento způsob spočívá v tom, že se uvedenému organismu podává topoisomerasu ovlivňující množství tricyklického heterocyklického derivátu obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo esteru hydrolyzovatelného in vivo.

Tricyklický heterocyklický derivát obecného vzorce I je účinný proti široké paletě nádorů. Antikancerogenní prostředek etoposid ovlivňuje, jak známo, topoisomerasu-II a dosahuje se s ním slibných výsledků při léčbě různých druhů rakoviny u lidí, jako malobuněčného karcinomu plic, karcinomu varlat, lymfomů a leukémií. Lze tedy oprávněně očekávat, že tricyklické heterocyklické deriváty obecného vzorce I budou účinné proti těmto karcinomům. Kromě toho lze očekávat, protože rakovinná tkáň bezpodmínečně potřebuje fungující topoisomerasy pro pokračování růstu, že sloučenina, která je schopna vyvolat zlomy řetězce DNA, bude účinná proti jiným druhům rakoviny, jako karcinomu tlustého střeva, karcinomu močového měchýře, karcinomu prsní žlázy, karcinomu vaječníků, karcinomu jater, karcinomu prostaty a karcinomu žaludku, jakož i proti jiným karcinomům plic než je malobuněčný karcinom plic.

Vynález bude dále objasněn v následujících příkladech, které vynález neomezuje a ve kterých, pokud není uvedeno něco jiného, :

(i) odpařování bylo prováděno rotačním způsobem ve vakuu a konečné zpracování bylo prováděno po odfiltrování zbyvajících pevných produktů;

(ii) jednotlivé operace byly prováděny při teplotě místnosti, tj. v rozmezí 18 až 25 °C, a v atmosféře inertního plynu, například argonu;

(iii) sloupcová chromatografie (ultrarychlým procesem) a středotlaká kapalinová chromatografie (MPLC) byla prováděna na oxidu křemičitém Kieselgel Merck (Art. 9385) nebo na oxidu křemičitém Lichroprep. RP-18 Merck (Art. 9303) pro chromatografii s obrácenými fázemi, dodávaným firmou E. Merck, Darmstadt, Německo;

(iv) výtěžky jsou uváděny pouze pro ilustraci a nepředstavují nutně vždy maximálně dosažitelné hodnoty;

(v) výsledné produkty obecného vzorce I mají vyhovující výsledky mikroanalýzy a jejich struktura byla potvrzena technikou NMR a hmotnostní spektroskopie;

(vi) meziprodukty nejsou obvykle plně charakterizovány a čistota byla stanovena chromatografií na tenké vrstvě, analýzou infračerveného nebo NMR spektra;

(vii) teploty tání nejsou korigovány a byly stanovovány v automatickém přístroji na stanovení teploty tání Mettler SP62 nebo v přístroji s olejovou lázní; teploty tání u konečných produktů obecného vzorce I byly stanovovány po překrystalování z obvyklého organického rozpouštědla jako ethanolu, methanolu, acetonu, etheru nebo hexanu samotného nebo v kombinaci;

(viii) bylo použito následujících zkratk:
THF = tetrahydrofuran, DMSO = dimethylsulfoxid, DMF = N,N-dimethylformamid, DMA = N,N-dimethylacetamid.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

K suspenzi 4,145 g 9-akridonu v 40 ml DMF, která byla chlazená ve studené vodní lázni, se přidalo 0,876 g 60%ní disperze hydridu sodného v minerálním oleji (hmot./hmot.) a směs se míchala 45 minut. Přidalo se 7 g 4-terc. butyldi-methylsilyloxy-3,5-dimethoxybenzylchloridu a směs se míchala 20 hodin při teplotě místnosti. Pak se směs nalila na vodu a extrahovala se ethylacetátem. Organická fáze se promyla vodou, vysušila se síranem hořečnatým a odpařila. Odparek se vyčistil sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 3 : 1 jako eluentu. Tímto způsobem se získalo 7,86 g 10-(4-terc. butyldi-methylsilyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-onu ve výtěžku 78 % ve formě světle žlutého pevného produktu o teplotě tání 209 až 210 °C.

NMR (CDCl₃): 0,1(s, 6H), 1,0(s, 9H), 3,6(s, 6H), 5,5(s, 2H), 6,4(s, 2H), 7,3(t, 2H), 7,4(d, 2H), 7,6(m, 2H), 8,6(m, 2H)

Část (2,3 g) takto získaného materiálu se rozpustila v 100 ml THF, roztok se ochladil na -70 °C a přidalo se 4,5 ml tetrabutylamoniumfluoridu (1M v THF). Směs se během 1 hodiny nechala ohřát na -25 °C a na této teplotě se udržovala po dobu 30 minut. Reakční směs se potom nalila na nasycený vodný roztok chloridu amonného a extrahovala se 3 x ethylacetátem. Organické vrstvy se promyly 2 x vodou a 1 x solankou, vysušily se síranem hořečnatým a odpařily. Odparek se vyčistil sloupcovou chromatografií s použitím směsi hexanu a ethylacetátu o stoupající polaritě jako eluentu. Získalo se tak v 68% výtěžku 1,38 g 10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-onu jako žlutého pevného

produktu o teplotě tání 217 °C (rozklad).

NMR (d_6 -DMSO): 3,7(s, 6H), 5,75(s, 2H), 6,55(s, 2H), 7,4
(m, 2H), 7,8(s, 2H), 7,85(m, 2H), 8,4(s,
0,8H), 8,4(široký s, 1H), 8,45(m, 2H)

Analýza:

Pro $C_{22}H_{19}NO_4$ · 0,8 $CHCl_3$ vypočteno: 59,9 % C, 4,4 % H,
3,1 % N

nalezeno: 60,2 % C, 4,0 % H,
2,9 % N

Výchozí materiál 4-terc.butyldimethylsilyloxy-3,5-
dimethoxybenzylchlorid byl připraven následovně:

K roztoku 10,5 g 3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzaldehydu
v 25 ml DMF se přidalo postupně 9,11 g imidazolu a 9,11 g
terc.butyldimethylsilylchloridu a směs se míchala 6 hodin
při teplotě místnosti. Přidala se další část (0,3 g) terc.
butyldimethylsilylchloridu a směs se míchala 20 hodin. Pak
se reakční směs rozdělila mezi vodu a diethylether. Orga-
nické extrakty se promyly vodou a solankou, vysušily se sí-
ranem hořečnatým a odpařily, čímž se získalo 17,5 g suro-
vého 4-terc.butyldimethylsilyloxy-3,5-dimethoxybenzaldehydu
ve formě pevného produktu. Takto získaný produkt se rozpu-
stil ve 150 ml methanolu a během 20 minut se přidalo 1,3 g
borohydridu sodného, přičemž se roztok chladil na 0 °C.
Směs se míchala dalších 20 minut při 0 °C, načež se rozpou-
štědlo odpařilo. Odparek se zpracoval s 5% vodnou kyselinou
octovou (hmot./obj.). Výsledný roztok se extrahoval diethyl-
etherem. Organická fáze se vysušila síranem hořečnatým a
odpařila se, čímž se získalo 17,2 g 4-terc.butyldimethylsi-
lyloxy-3,5-dimethoxybenzylalkoholu.

NMR ($CDCl_3$): 0,1(s, 6H), 1,0(s, 9H), 1,7(s, 1H), 3,8(s, 6H),
4,6(s, 2H), 6,5(s, 2H)

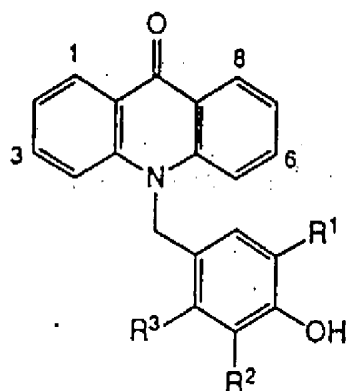
K roztoku 17,2 g 4-terc.butyldimethylsilyloxy-3,5-dimethoxybenzylalkoholu v 220 ml dichlormethanu, který se chladil na -10°C , se přidal roztok 4,6 ml thionylchloridu v 10 ml dichlormethanu. Reakční směs se nechala během 20 minut ohřát na 0°C . Pak se směs vlila do vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahovala se dichlormethanem. Organické extrakty se promyly vodou, vysušily se síranem hořečnatým a odpařily. Tímto způsobem se získalo 18,0 g požadovaného výchozího materiálu 99%ním výtěžku ve formě pevného produktu o teplotě tání 38 až 39°C .

NMR (CDCl_3): 0,1(s, 6H), 1,0(s, 9H), 3,8(s, 6H), 4,5(s, 2H), 6,5(s, 2H)

Příklad 2

Podobným způsobem, jaký byl popsán v příkladu 1, byly připraveny sloučeniny popsané v tabulce I. Uvedené výsledky představují celkový výtěžek v dvoustupňovém postupu.

Tabulka I



Příkl.2 slouč. č.	Substituent	R ¹	R ²	R ³	teplo- ta tání (°C)	výtě- žek (%)
1 ^a	3-chlor	OMe	OMe	H	223-225	30
2 ^b	1-chlor	OMe	OMe	H	215 rozkl.	2
3 ^c	2,3-methylenedioxy	OMe	OMe	H	248 rozkl.	8
4 ^{d,e}	1-fluor	OMe	OMe	H	205 rozkl.	41
5 ^f	1-fluor-6,7- methylenedioxy	OMe	OMe	H	300 rozkl.	3
6 ^g	2-fluor	OMe	OMe	H	230 rozkl.	3
7 ^h	-	Me	Me	H	253 rozkl.	1

Poznámky

a) Potřebný výchozí materiál 3-chlor-9,10-dihydroakridin-9-on byl připraven následovně:

Směs 19,1 g 2,4-dichlorbenzoové kyseliny, 14 g uhličitanu draselného, 1 g měděného bronzu a přebytek anilinu (100 ml) se zahřívala 2,5 hodin pod zpětným chladičem k varu. Přebytek anilinu se odstranil destilací s vodní parou, čímž se získalo 12,3 g 2-anilino-4-chlorbenzoové kyseliny v 50%ním výtěžku, teplota tání 198 až 202 °C. Takto získaný materiál se zahříval po dobu 3 hodin na parní lázni se 100 ml oxychloridu fosforečného, načež se směs odpařila a získal se 3,9-dichlorakridin. K tomuto surovému produktu se přidala 2N vodná kyselina chlorovodíková a směs se zahřívala 3 hodiny pod zpětným chladičem k varu. Rozpouštědlo se odpařilo a získalo se 8,5 g potřebného výchozího materiálu v 75%ním výtěžku.

NMR (d_6 -DMSO): 7,2 až 7,3(m, 2H), 7,5 až 7,6(m, 2H), 7,7 až 7,8(m, 1H), 8,2 až 8,25(d, 2H)

b) Výchozí materiál 1-chlor-9,10-dihydroakridin-9-on je popsán v US patentu č. 4 244 954 .

c) Příprava 2,3-methylenedioxy-9,10-dihydroakridin-9-onu je popsána v Annalen, 1966, 691, 134.

d) Produkt byl vyčištěn překrystalováním ze směsi methanolu, dichlormethanu a hexanu.

e) Příprava 1-fluor-9,10-dihydroakridin-9-onu je popsána v J. Chem. Soc., 1947, 759.

f) U produktu byly zjištěny následující hodnoty

NMR (d_6 -DMSO): 3,6(s, 6H), 5,6(s, 2H), 6,1(s, 2H), 6,4(s, 2H), 7,0(m, 1H), 7,1(s, 1H), 7,4(d, 1H), 7,6 až 7,7(m, 2H)

Příprava 1-fluor-6,7-methylenedioxy-9,10-dihydroakridin-9-onu byla následující:

Směs 3,02 g 2-chlor-6-fluorbenzoové kyseliny, 2,37 g 3,4-methylenedioxyanilinu, 3,4 g octanu draselného, 2,41 ml triethylaminu a 0,1 g octanu měďnatého v 100 ml isopropanolu se zahřívala 23 hodin pod zpětným chladičem k varu. Odpařením rozpouštědla se získal tmavý zbytek, který se rozdělil mezi 1N vodnou kyselinu chlorovodíkovou a ethylacetát. Po odpaření organického extraktu se získalo v 76%ním výtěžku 3,6 g 2-fluor-6-(3,4-methylenedioxyanilino)benzoové kyseliny ve formě tmavě hnědého produktu.

Směs částí (2,5 g) takto získané kyseliny a 27 g kyseliny polyfosforečné se zahřívala 1 hodinu na teplotu 140 °C. Směs se pak vlila do 150 ml horké vody, nechala se ochladit na 25 °C a pH se upravilo na hodnotu 5 přidávkem vodného roztoku hydroxidu sodného (15% hmot./obj.). Sraženina se odfiltrovala, promyla vodou a vysušila. Tímto způsobem se získalo v 33%ním výtěžku 0,78 g 1-fluor-6,7-methylenedioxy-9,10-dihydroakridin-9-onu ve formě tmavého práškovitého pevného produktu.

NMR (d_6 -DMSO): 6,2(s, 2H), 6,85(m, 1H), 6,9(s, 1H), 7,2(d, 1H), 7,4(s, 1H), 7,6(m, 1H)

g) Příprava 2-fluor-9,10-dihydroakridin-9-onu je popsána v Liebigs Ann. Chem., 1976, 946.

h) Příprava 4-hydroxy-3,5-dimethylbenzylchloridu byla provedena přímou chlorací 4-hydroxy-3,5-dimethylbenzylalkoholu

thionylchloridem použitím postupu podle posledního odstavce části příkladu 1, která se týká přípravy výchozích materiálů.

Příklad 3

Postup popsany v příkladu 1 byl zopakován s tou výjimkou, že se použilo 5,10-dihydrobenzo[b][1,8]naftyridin-5-onu místo 9-akridonu a 3,4,5-trimethoxybenzylchloridu místo 4-terc.butylldimethylsilyloxy-3,5-dimethoxybenzylchloridu. Získal se tak v 25%ním výtěžku 10-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5,10-dihydrobenzo[b][1,8]naftyridin-5-on o teplotě tání 198 až 201 °C.

K roztoku 150 mg 10-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5,10-dihydrobenzo[b][1,8]naftyridin-5-onu v 20 ml dichlormethanu, který byl chlazen na 0 °C, se přidalo 4,5 ml 1M roztoku chloridu boritého v dichlormethanu. Směs se nechala ohřát na teplotu místnosti a míchala se 24 hodin. Pak se směs prudce ochladila nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahovala se třikrát vždy 25 ml ethylacetátu. Organické extrakty se promyly dvakrát vždy 25 ml vody a solankou, vysušily se síranem hořečnatým a odpařily. Odparek se překrystaloval ze směsi ethylacetátu a hexanu. Tímto způsobem se získalo v 28%ním výtěžku 32 mg 10-(4-hydroxy-3,4-dimethoxybenzyl)-5,10-dihydrobenzo[b][1,8]naftyridin-5-onu ve formě světle hnědého pevného produktu o teplotě tání 225 až 228 °C.

NMR (d_6 -DMSO): 3,59(s, 6H), 5,98(s, 2H), 6,48(s, 2H), 7,3 až 7,5(m, 2H), 7,75(m, 2H), 8,3(šíroký s, 1H), 8,3(m, 1H), 8,7(m, 1H), 8,9(m, 1H)

Příprava 5,10-dihydrobenzo[b][1,8]naftyridin-5-onu je popsána v J. Med. Chem., 1977, 20, 1242.

Příklad 4

Směs 230 mg 3-chlor-9,10-dihydroakridin-9-onu, 2 ml 2-butanonu, 2 ml 50%ního vodného roztoku hydroxidu sodného (hmot./obj.) a 20 mg benzyltriethylamoniumchloridu se zahřívala na teplotu 70 °C za současného intenzivního míchání. Přidalo se 320 mg 4-terc.butyldimethylsilyloxy-3,5-dimethoxybenzylchloridu a směs se zahřívala 3 hodiny na teplotu 70 °C. Pak se směs prudce ochladila vodou a extrahovala se třikrát vždy 20 ml ethylacetátu. Spojené extrakty se vysušily síranem hořečnatým a odpařily. Odparek se vyčistil sloupcovou chromatografií za použití směsí hexanu a ethylacetátu o stoupající polaritě jako eluentu. Takto získaný produkt se překrystaloval ze směsi acetonu a hexanu a získalo se v 17%ním výtěžku 68 mg 3-chlor-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-onu ve formě světle žlutého pevného produktu o teplotě tání 223 až 225 °C.

NMR (CDCl₃): 3,75(s, 6H), 5,47(s, 2H), 5,5(s, 1H), 6,4
(s, 2H), 7,25(m, 4H), 7,65(m, 1H), 8,52
(d, 1H), 8,6(m, 1H)

Analýza:

Pro C₂₂H₁₈ClNO₄ · 0,5 H₂O vypočteno: 65,3 % C, 4,7 % H,
3,5 % N

nalezeno: 65,2 % C, 4,3 % H,
3,2 % N

Příklad 5

Postup popsany v příkladu 4 byl zopakován s tou výjimkou, že reakčními složkami byly 6-chlor-2-methoxy-9,10-dihydroakridin-9-on a 3,4,5-trimethoxybenzylchlorid. Získal se tak 6-chlor-2-methoxy-10-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on v 22%ním výtěžku.

Demethylace 4-methoxyskupiny byla provedena za použití postupu popsaného ve druhém odstavci příkladu 3. Získal se tak v 63%ním výtěžku 6-chlor-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-2-methoxy-9,10-dihydroakridin-9-on o teplotě tání 300 °C.

NMR (d_6 -DMSO): 3,6(s, 6H), 3,9(s, 3H), 5,6(s, 2H), 6,4(s, 2H), 7,3(m, 1H), 7,4(m, 1H), 7,7(m, 3H), 8,4(m, 2H)

Akridinonový výchozí materiál je popsán v Synthesis, 1982, 493.

Příklad 6

Roztok 160 mg 3-chlor-10-(4-terc.butyldimethylsilyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-onu ve 2 ml 1-methylpyrrolidin-2-onu se míchal při teplotě místnosti a přidalo se 100 mg methanthiolátu sodného. Směs se míchala dvě hodiny při teplotě místnosti. Pak se reakční směs prudce ochladila vodou a extrahovala třikrát vždy 25 ml ethylacetátu. Spojené extrakty se promyly třikrát vždy 25 ml vody a solankou, vysušily se síranem hořečnatým a odpařily. Výsledný surový produkt se vyčistil sloupcovou chromatografií za použití směsi dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 49 : 1 jako eluentu. Tímto způsobem se získalo v 15%ním výtěžku 20 mg 10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-methylthio-9,10-dihydroakridin-9-onu o teplotě tání 204 až 207 °C.

NMR ($CDCl_3$): 2,46(s, 3H), 3,77(s, 6H), 5,47(s, 3H), 6,42(s, 2H), 7,15(m, 2H), 7,3(m, 2H), 7,6(m, 1H), 8,84(d, 1H), 8,6(m, 1H)

Příklad 7

Podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 6 s tou výjimkou, že bylo použito 2-dimethylaminoethanthiolátu sodného [připraveného z hydridu sodného a 2-dimethylaminoethanthiolu v DMF (1 ml)] místo methanthiolátu sodného, byl získán v 40%ním výtěžku 3-(2-dimethylaminoethylthio)-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on o teplotě tání 156 až 160 °C.

NMR (CDCl₃): 2,6(s, 6H), 2,9(t, 2H), 3,4(t, 2H), 3,8(s, 6H), 5,65(s, 2H), 6,5(s, 2H), 7,2(m, 4H), 7,6(m, 1H), 8,4(d, 1H), 8,5(m, 1H)

Příklad 8

10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-1-methylthio-9,10-dihydroakridin-9-on byl připraven následujícím postupem podobným postupu popsanému v příkladu 6 s následujícími výjimkami:

1-chlor-10-(4-terc.butyldimethylsilyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on byl použit místo 3-chlor-10-(4-terc.butyldimethylsilyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-onu, použitým rozpouštědlem byl DMF, reakční směs se ochladila nejprve na 0 °C a pak se nechala ohřát na teplotu místnosti a protože se terc.butyldimethylsilylová skupina za těchto reakčních podmínek neodstranila, byl použit desilylační postup popsaný ve druhém odstavci příkladu 1.

Získal se produkt v 11%ním výtěžku jako pevná látka o teplotě tání 206 až 209 °C a byly získány následující hodnoty

NMR (CDCl₃): 2,5(s, 3H), 3,8(s, 6H), 5,45(s, 2H), 5,5(s, 1H), 6,4(s, 2H), 7,1(d, 2H), 7,3(m, 2H), 7,5(t, 1H), 7,6(m, 1H), 8,6(m, 1H).

Příklad 9

K suspenzi 3-methylbutanthiolátu sodného (připravené z 55 mg 60%ní disperze hydridu sodného v minerálním oleji a 0,2 ml 3-methylbutanthiolu v 2 ml DMF), která byla ochlazená na 0 °C, se za současného míchání přidalo 150 mg 3-chlor-10-(4-terc.butyldimethylsilyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-onu. Reakční směs se míchala 30 minut při 0 °C. Směs se pak rozdělila mezi ethylacetát (3x 20 ml) a vodu. Organická fáze se promyla dvakrát vodou vždy 20 ml a solankou, vysušila se síranem hořečnatým a odpařila, čímž se získal 10-(4-terc.butyldimethylsilyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-isopentylthio-9,10-dihydroakridin-9-on, který se použil bez dalšího čištění. Shora uvedený produkt se desilyloval za použití postupu popsaného ve druhém odstavci příkladu 1. Tímto způsobem se získalo v 56%ním výtěžku 76 mg 10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-isopentylthio-9,10-dihydroakridin-9-onu ve formě žlutého pevného produktu o teplotě tání 139 až 140 °C.

NMR (CDCl₃): 0,8(d, 6H), 1,4(m, 2H), 1,6(m, 1H), 3,0(t, 2H), 3,4(s, 6H), 5,7(s, 2H), 6,5(s, 2H), 7,2(m, 1H), 7,3(m, 2H), 7,6(m, 1H), 7,7(m, 1H), 8,2(d, 1H), 8,4(m, 1H)

Příklad 10

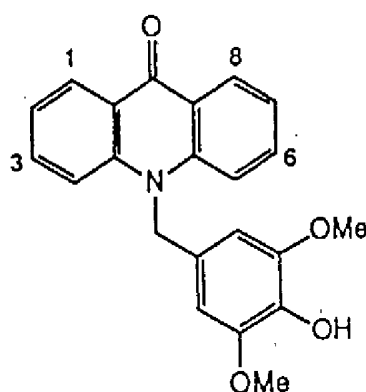
Stejným způsobem, jaký je popsán v příkladu 9 s výjimkou toho, že místo 3-methylbutanthiolu byl použit fenylmethanthiol, byl připraven v 14%ním výtěžku 3-benzylthio-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on o teplotě tání 182 až 187 °C.

NMR (CDCl₃): 3,7(s, 6H), 4,1(s, 2H), 5,3(s, 2H), 5,4(s, 1H), 6,3(s, 2H), 7,1 až 7,3(m, 9H), 7,5(m, 1H), 8,3(d, 1H), 8,5(m, 1H)

Příklad 11

Stejným způsobem, jaký byl popsán v příkladu 1, byly připraveny sloučeniny popsané v tabulce II. Uvedené výsledky představují celkový výtěžek v dvoustupňovém postupu.

Tabulka II



Příklad 11 sloučenina č.	Substituent	Teplota tání (°C)	Výtěžek (%)
1	2-methoxy	181-183	9
2 ^a	2-hydroxy	215-218	17
3 ^b	3-brom	olej	5

Poznámky

- a) Výchozí materiál 2-terc.butylldimethylsilyloxy-9,10-dihydroakridin-9-on byl připraven následovně:

Suspenze 5,19 g 2-methoxy-9,10-dihydroakridin-9-onu v 175 ml 48%ní vodné bromovodíkové kyseliny (hmot./obj.) se zahřívala 12 hodin pod zpětným chladičem k varu. Směs se pak ochladila na teplotu místnosti a přidalo se 400 ml vody. Výsledná sraženina se promyla vodou a vysušila ve vakuu. Získalo se 4,4 g 2-hydroxy-9,10-dihydroakridin-9-onu, který se použil bez dalšího čištění.

Směs částí (0,377 g) takto získaného materiálu, 0,330 g terc.butyl dimethylsilylchloridu, 0,303 g imidazolu a 5 ml DMF se míchala 24 hodin při teplotě místnosti. Směs se pak rozdělila mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyla postupně 2N vodnou kyselinou chlorovodíkovou, vodou a solankou, vysušila se síranem hořečnatým a odpařila. Tímto způsobem se získalo 0,062 g požadovaného výchozího materiálu, který se použil bez dalšího čištění.

b) Produkt měl následující charakteristické hodnoty

NMR (CD_3SOCD_3): 3,48(s, 6H), 5,55(s, 2H), 6,35(s, 2H),
7,26(m, 1H), 7,36(d, 1H), 7,60(d, 1H),
7,69(m, 1H), 7,79(d, 1H), 8,17(d, 1H),
8,25(m, 1H)

Použitý výchozí materiál 3-brom-9,10-dihydroakridin-9-on se získal následovně:

Směs 12,75 g 2-chlor-4-brombenzoové kyseliny, 30 ml anilinu, 8,5 g uhličitanu draselného a 0,3 g měďného bronzu se zahřívala 3 hodiny na teplotu 140 °C. Přebytek anilinu se oddestiloval s vodní parou. Odparek se přefiltroval a filtrát se okyselil přidavkem 10 ml koncentrované vodné kyseliny chlorovodíkové. Pevný produkt se izoloval a vysušil. Získalo se 10,3 g 2-anilino-4-brombenzoové kyseliny.

Směs částí (8 g) takto získaného produktu a 50 g polyfosforečné kyseliny se zahřívala 3 hodiny na 140 °C, načež

se nalila na směs ledu a zředěného vodného roztoku hydroxi-
du amonného. Takto získaná sraženina se promyla nasyceným
roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodou a pak se vysu-
šila. Tímto způsobem se získalo 7,4 g 3-brom-9,10-dihydro-
akridin-9-onu.

NMR ($\text{CD}_3\text{SOCD}_3 + \text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$): 7,2(t, 1H), 7,3(d, 1H), 7,5(d, 1H),
7,7(t, 2H), 8,1(d, 1H), 8,2(d, 1H)

Příklad 12

Roztok 0,435 g 10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-
-chlor-9,10-dihydroakridin-9-onu v 10 ml 1-methylpyrrolidin-
-2-onu se míchal při teplotě místnosti a po částech se při-
dalo 0,098 g ethanthiolátu sodného. Směs se míchala jednu
hodinu při teplotě místnosti, načež se rozdělila mezi di-
chlormethan a vodu. Organická fáze se promyla vodou a solan-
kou, vysušila se síranem hořečnatým a odpařila. Odparek se
vyčistil sloupcovou chromatografií za použití nejprve di-
chlormethanu a potom směsí dichlormethanu a ethylacetátu
se stoupající polaritou jako eluentu. Získalo se tak 0,145 g
10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-ethylthio-9,10-dihyd-
roakridin-9-onu ve formě oleje.

Roztok 0,04 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) v
1 ml THF se přidal ke směsi takto získaného produktu, 0,13 g
2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu(Meldrumovy kyseliny) a
2 ml DMF. Směs se míchala dvě hodiny při teplotě místnosti,
načež se rozdělila mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze
se promyla vodou a solankou, vysušila se síranem hořečnatým
a odpařila. Odparek se vyčistil sloupcovou chromatografií
za použití směsí dichlormethanu a ethylacetátu se stoupají-
cí polaritou jako eluentu. Tímto způsobem se získalo v 52% -
ním výtěžku 0,07 g 3-ethylthio-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-
benzyl)-9,10-dihydroakridin-9-onu o teplotě tání 195 až
198 °C.

NMR (CDCl_3): 1,29(t, 3H), 2,93(q, 2H), 3,76(s, 6H),
5,46(s, 3H), 6,42(s, 2H), 7,15(m, 2H),
7,3(d, 1H), 7,38(d, 1H), 7,6(m, 1H),
8,4(d, 1H), 8,58(m, 1H)

Výchozí materiál 10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-
-3-chlor-9,10-dihydroakridin-9-on byl získán následovně :

Směs 0,516 g 3-chlor-9,10-dihydroakridin-9-onu, 2 ml
2-butanonu, 2 ml 50%ního vodného roztoku hydroxidu sodného
(hmot./obj.), 0,6 g 4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzylchloridu
a 0,03 g benzyltriethylamoniumchloridu se zahřívala tři
hodiny k varu pod zpětným chladičem za současného inten-
zivního míchání. Pak se směs ochladila na teplotu místnos-
ti a přidalo se 10 ml vody. Vysrážený produkt se izoloval
a vysušil. Tímto způsobem se získalo v 35%ním výtěžku
0,344 g požadovaného výchozího materiálu o teplotě tání
227 °C (po překrystalování ze směsi hexanu a dichlormethanu).

Shora použitý 4-allyl-3,5-dimethoxybenzylchlorid se
získal následovně :

Směs 25 g 3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzaldehydu, 15 ml
allylbromidu, 25 g uhličitanu draselného a 100 ml DMF se
míchalo 16 hodin při teplotě místnosti. Směs se rozdělila
mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyla vodou a
solankou, vysušila se síranem hořečnatým a odpařila. Tímto
způsobem se získalo 33,8 g 4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzal-
dehydu.

Takto získaný produkt se rozpustil ve 200 ml methanolu
a roztok se ochladil na 0 °C. Po částech se přidalo 3,75 g
borohydridu sodného a směs se míchala při 0 °C 30 minut a
při teplotě místnosti jednu hodinu. Pak se směs odpařila
a odparek se rozdělil mezi ethylacetát a 5%ní vodnou kyse-
linu octovou (obj./obj.). Organická fáze se promyla vodou

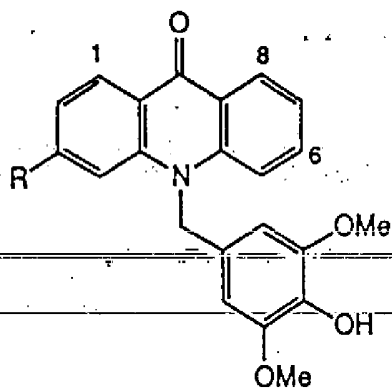
a solankou, vysušila se síranem hořečnatým a odpařila. Získalo se tak 31,2 g 4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzylalkoholu.

Roztok 14 ml thionylchloridu v 30 ml dichlormethanu se přidal po kapkách k roztoku takto získaného benzylalkoholu v 200 ml dichlormethanu, který byl ochlazen na -5°C . Směs se míchala jednu hodinu při -5°C , načež se vli-la do směsi ledu a nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlí-čitanu sodného a míchala se 30 minut. Směs se extrahovala dichlormethanem, organické extrakty se promyly vodou a so-lankou, vysušily se síranem hořečnatým a odpařily. Získalo se tak 30 g požadovaného výchozího materiálu ve formě oleje.

Příklad 13

Stejným způsobem, jaký byl popsán v příkladu 12, byly připraveny sloučeniny v tabulce III. Příslušný thiolát sod-ný byl připraven přidavkem odpovídajícího thiolu k míchané suspenzi hydridu sodného (60%ní disperze v minerálním oleji) v 1-methylpyrrolidin-2-onu. Uvedané výtěžky představují cel-kový výtěžek ve dvoustupňovém postupu.

Tabulka III



Příklad 13 sloučenina č.	R	teplo- ta tání (°C)	výtě- žek (%)
1 ^a	2-hydroxyethylthio	175-179	13
2	2-aminoethylthio	149-152	35
3	2-diethylaminoethylthio	152-154	25
4 ^b	2-dimethylaminoethoxy	198-201	29
5 ^b	2-diethylaminoethoxy	153-156	45
6 ^b	3-dimethylaminopropoxy	145-146	49
7 ^b	methoxy	206-209	62
8 ^c	hydroxy	204-207	50
9 ^d	2-dimethylaminoethylamino	159-162	25
10 ^d	4-methylpiperazin-1-yl	199-202	28

Poznámky

- a) Reakční směs se zahřívala dvě hodiny na 100 °C k dokončení eliminační reakce.
- b) Směs ekvimolárních množství odpovídajícího alkoholu a terc.butoxidu draselného byla použita místo ethanthiolátu sodného. Směs se zahřívala jednu hodinu na 85 °C.
- c) Jako odpovídající alkohol byl použit allylalkohol a výsledný 3-allyloxy-10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on dal po reakci s 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionem a tetrakis(trifenylfosfin)palladiem(0) požadovaný 3-hydroxy-9,10-dihydroakridin-9-on.
- d) Místo ethanthiolátu byl použit odpovídající amin. Reakční směs se zahřívala 24 hodin na 140 °C.

Příklad 14

K roztoku 0,375 g 2-[N-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-amino]-2',4-dichlor-5-fluorbenzofenonu v 8 ml DMF se přidalo 0,375 g 80%ní disperze hydridu sodného v minerálním oleji (hmot./obj.) a směs se míchala 30 minut při teplotě místnosti. Přidalo se 50 ml vody a směs se extrahovala dichlormethanem. Organická fáze se promyla vodou, vysušila se síranem hořečnatým a odpařila. Odparek se překrystaloval ze směsi hexanu a dichlormethanu. Tímto způsobem se získalo v 61%ním výtěžku 0,25 g 10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-chlor-2-fluor-9,10-dihydroakridin-9-onu o teplotě tání 241 až 243 °C.

Takto získaný produkt se zpracoval 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionem a tetrakis(trifenylfosfin)palladiem(0) za použití postupu popsaného ve druhém odstavci příkladu 12. Získal se tak ve 20%ním výtěžku 3-chlor-2-fluor-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on, teplota tání >250 °C (rozklad).

Výchozí 2-[N-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)amino]-2',4-dichlor-5-fluorbenzofenon se získal následovně:

Směs 4-chlor-5-fluoranthranilové kyseliny (J.Het. Chem., 1986, 23, 1801), 1,98 g 4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzylchloridu, 0,56 g uhličitanu draselného, 0,1 g jodidu draselného a 12 ml vody se míchala 90 minut při teplotě místnosti a pak zahřívala 30 minut pod zpětným chladičem k varu. Směs se ochladila na teplotu místnosti, sraženina se izolovala, promyla se vodou a vysušila. Tímto způsobem se získalo v 55%ním výtěžku 1,8 g 2-[N-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)amino]-4-chlor-5-fluorbenzoové kyseliny o teplotě tání 176 až 179 °C (po překrystalování ze směsi hexanu a ethylacetátu).

K suspenzi takto získaného produktu a 0,65 g uhličitanu sodného v 15 ml vody se přidal za intenzivního míchání roztok 1,29 g di-(trichlormethyl)karbonátu v 15 ml toluenu. Směs se míchala 3 hodiny při teplotě místnosti, načež se rozdělila mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyla vodou a solankou, vysušila se síranem hořečnatým a odpařila. Odparek se překrystaloval ze směsi hexanu a ethylacetátu, čímž se získalo v 70%ním výtěžku 1,28 g oranžového produktu o teplotě tání 126 až 128 °C.

K roztoku 0,205 ml 2-chlorbrombenzenu ve 100 ml THF, který byl ochlazen na -75 °C, se přidalo po kapkách 1,09 ml 1,6M roztoku n-butyllithia v hexanu. Přidal se roztok části (0,736 g) shora připraveného produktu v 2 ml THF a směs se míchala dvě hodiny při -70 °C a pak se nechala ohřát na 0 °C. Směs se rozdělila mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu amonného. Organická fáze se promyla vodou a solankou, vysušila se síranem hořečnatým a odpařila. Odparek se vyčistil sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 6 : 1 jako eluentu. Tímto

způsobem se získalo v 73%ním výtěžku 0,628 g 2-[N-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)amino]-2',4-dichlor-5-fluorbenzofenonu o teplotě tání 121 až 123 °C (po překrytlování ze směsi hexanu a dichlormethanu).

Příklad 15

Za použití podobného postupu, jaký je popsán v příkladu 12, se nechal reagovat 10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-chlor-2-fluor-9,10-dihydroakridin-9-on s methan-thiolátem sodným a z výsledného produktu se odštěpila allylová skupina, čímž se získal v 50%ním výtěžku 2-fluor-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-methylthio-9,10-dihydroakridin-9-on, teplota tání > 220 °C (rozklad).

NMR (CDCl₃): 3,8(s, 6H), 5,5(s, 2H), 6,4(s, 2H), 7,0(d, 1H),
7,3(t, 1H), 7,4(d, 1H), 7,7(m, 1H), 8,6(m, 1H)
8,1(d, 1H)

Příklad 16

Za použití podobného postupu, jaký je popsán v prvním odstavci příkladu 1, se nechal reagovat 3-fluor-9,10-dihydroakridin-9-on s 4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzylchloridem, čímž se získal v 70%ním výtěžku 10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-fluor-9,10-dihydroakridin-9-on o teplotě tání 207 až 209 °C (po překrytlování ze směsi hexanu a dichlormethanu).

Allyloxyskupina se odštěpila za použití podobného postupu, jaký je popsán ve druhém odstavci příkladu 12. Tímto způsobem byl získán v 35%ním výtěžku 3-fluor-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on o teplotě tání 210 až 213 °C.

Výchozí 3-fluor-9,10-dihydroakridin-9-on se získal následovně:

Směs 8,75 g 2-chlor-4-fluorbenzoové kyseliny a 0,2 g měděného bronzu se zahřívala 3 hodiny na 140 °C. Přbytek anilinu se oddestiloval s vodní parou. Odparek se přefiltroval a filtrát se okyselil přídatkem 10 ml koncentrované vodné kyseliny chlorovodíkové. Pevný produkt se izoloval a vysušil, čímž se získalo 9,5 g 2-anilino-4-fluorbenzoové kyseliny o teplotě tání 185 až 191 °C.

Směs částí (2 g) takto získaného produktu a 25 g polyfosforečné kyseliny se zahřívala 3 hodiny na 140 °C. Směs se nalila na směs ledu a zředěného vodného roztoku hydroxidu amonného. Získaná sraženina se promyla nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodou a pak se vysušila. Získalo se tak v 87%ním výtěžku 1,6 g 3-fluor-9,10-dihydroakridin-9-onu.

Příklad 17

Za použití podobného postupu, jaký je popsán v příkladu 12, se nechal reagovat 10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-1-fluor-9,10-dihydroakridin-9-on s allylalkoholem a terc.butoxidem draselným zahříváním reakční směsi na 85 °C po dobu jedné hodiny. Získal se tak 1-allyloxy-10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on v 82%ním výtěžku.

Allyloxyskupiny se odštěpily za použití podobného postupu, jaký je popsán ve druhém odstavci příkladu 12. Získal se tak ve 27%ním výtěžku 1-hydroxy-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on, teplota tání > 210 °C (rozklad).

NMR (CD₃SOCD₃): 3,6(s, 6H), 5,6(s, 2H), 6,4(s, 2H), 6,7(d, 1H), 7,0(d, 1H), 7,4(m, 1H), 7,7(m, 2H), 7,8(m, 1H), 8,4(m, 1H), 14,5(s, 1H)

Výchozí 10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-1-fluor-9,10-dihydroakridin-9-on se získal následovně:

Za použití podobného postupu, jaký je popsán v prvním odstavci části příkladu 12, který se týká přípravy výchozích materiálů, se nechal reagovat 1-fluor-9,10-dihydroakridin-9-on s 4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzylchloridem.

Příklad 18

Zopakoval se postup, popsáný v prvním odstavci příkladu 6 s výjimkou toho, že se reakce prováděla jednu hodinu při 0 °C místo dvě hodiny při teplotě místnosti. Získal se tak 10-(4-terc.butyldimethylsilyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-methylthio-9,10-dihydroakridin-9-on v 66%ním výtěžku.

Směs části (0,14 g) takto získaného materiálu, 0,15 g 3-chlorperoxybenzoové kyseliny a 15 ml dichlormethanu se míchala dvě hodiny při teplotě místnosti, načež se zalkalisovala přidávkem nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se promyla vodou a solankou, vysušila se síranem hořečnatým a odpařila. Odparek se vyčistil sloupcovou chromatografií za použití směsi dichlormethanu a ethylacetátu v objemovém poměru 4 : 1 jako eluentu. Získalo se tak v 54%ním výtěžku 0,08 g 10-(4-terc.butyldimethylsilyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-methylsulfonyl-9,10-dihydroakridin-9-onu.

K odštěpení silylové skupiny se použil postup popsáný ve druhém odstavci příkladu 1. Získalo se tak v 8%ním výtěžku 0,005 g 10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-methylsulfonyl-9,10-dihydroakridin-9-onu ve formě pevného produktu.

NMR (CDCl_3): 3,0(s, 3H), 3,8(s, 6H), 5,5(s, 1H), 5,6(s, 2H), 6,4(s, 2H), 7,4(m, 1H), 7,5(d, 1H), 7,7(m, 2H), 8,1(s, 1H), 8,6(m, 1H), 8,8(d, 1H)

Příklad 19

Roztok peroxysíranu draselného (0,35 g) v 2 ml vody se přidal k roztoku 0,132 g 10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-(2-diethylaminoethylthio)-9,10-dihydroakridin-9-onu v 5 ml ethanolu a směs se míchala dvě hodiny při teplotě místnosti. Pak se směs odpařila a odparek se rozdělil mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyla vodou a solankou, vysušila se síranem hořečnatým a odpařila. Odparek se vyčistil sloupcovou chromatografií za použití směsi dichlormethanu a ethylacetátu v objemovém poměru 10 : 3 jako eluentu. Tímto způsobem se získalo 0,08 g 10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-(2-diethylaminoethylsulfonyl)-9,10-dihydroakridin-9-onu.

Allyloxyskupina se odštěpila za použití podobného postupu, jaký je popsán ve druhém odstavci příkladu 12. Získalo se tak v 23%ním výtěžku 0,015 g 10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-(2-diethylaminoethylsulfonyl)-9,10-dihydroakridin-9-onu o teplotě tání 164 až 166 °C (za rozkladu).

Příklad 20

10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-(2-dimethylaminoethylthio)-9,10-dihydroakridin-9-on se zoxidoval peroxymonosíranem draselným za použití postupu popsaného v příkladu 19 s tou výjimkou, že bylo vynecháno chromatografické čištění. Produkt byl rozpuštěn v acetonitrilu a vysrážel se po přidavku 5 ml nasyceného roztoku dimethylaminu v acetonitrilu. Tímto způsobem se získal v 94%ním výtěžku 10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-(2-dimethylaminoethylsul-

fonyl)-9,10-dihydroakridin-9-on o teplotě tání 149 až 151 °C (po překrystalování ze směsi dichlormethanu a ethanolu).

Allyloxyskupina se odštěpila za použití podobného postupu, jaký je popsán ve druhém odstavci příkladu 12. Získal se tak v 50%ním výtěžku 3-(2-dimethylaminoethylsulfonyl)-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on o teplotě tání 184 až 185 °C (po překrystalování ze směsi dichlormethanu a ethanolu).

Výchozí 10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-(2-dimethylaminoethylthio)-9,10-dihydroakridin-9-on se získal následovně:

K suspenzi 1,21 g 2-dimethylaminoethanthiolhydrochloridu v 25 ml 1-methylpyrrolidin-2-onu se za současného míchání přidalo po částech 0,7 g 65%ní disperze hydridu sodného v minerálním oleji a směs se míchala jednu hodinu při teplotě místnosti. Pak se přidal roztok 3,24 g 10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-fluor-9,10-dihydroakridin-9-onu v 20 ml 1-methylpyrrolidin-2-onu a směs se míchala 16 hodin při teplotě místnosti, načež se rozdělila mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyla vodou a solankou, vysušila se síranem hořečnatým a odpařila. Takto získaný olej se rozetřel pod směsí hexanu a ethylacetátu. Tímto způsobem se získaly v 70%ním výtěžku 3 g 10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-(2-dimethylaminoethylthio)-9,10-dihydroakridin-9-onu o teplotě tání 152 až 153 °C.

Příklad 21

Směs 0,16 g 3-(2-dimethylaminoethylthio)-10-(4-terc. butyldimethylsilyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-onu, 0,121 g 3-chlorperoxybenzoové kyseliny a 20 ml dichlormethanu se míchala jednu hodinu při teplotě

místnosti. Směs se zneutralizovala přidavkem nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a míchala se 30 minut při teplotě místnosti. Pak se organická fáze oddělila a spojila s dichlormethanovými extrakty (3 x 20 ml) vodné fáze. Spojené organické roztoky se promyly vodou a solankou, vysušily se síranem hořečnatým a odpařily. Odparek se vyčistil sloupcovou chromatografií za použití směsí dichlormethanu a ethylacetátu o stoupající polaritě jako eluentu. Získalo se tak v 33%ním výtěžku 0,05 g 10-(4-terc.butyldimethylsilyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-vinylsulfonyl-9,10-dihydroakridin-9-onu.

K odštěpení silylové skupiny se použil postup popsaný v druhém odstavci příkladu 1. Získalo se tak v 63%ním výtěžku 0,026 g 10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-vinylsulfonyl-9,10-dihydroakridin-9-onu ve formě pevného produktu.

NMR (CDCl₃): 3,75(s, 6H), 5,5(s, 1H), 5,55(s, 2H), 6,0(d, 1H), 6,4(s, 2H), 6,5 až 6,65(m, 2H), 7,4(t, 1H), 7,5(d, 1H), 7,7(m, 2H), 8,05(s, 1H), 8,6(m, 1H), 8,7(d, 1H).

Výchozí 3-(2-dimethylaminoethylthio)-10-(4-terc.butyldimethylsilyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on se získal reakcí 3-fluor-10-(4-terc.butyldimethylsilyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-onu (získaného reakcí 3-fluor-9,10-dihydroakridin-9-onu s 4-terc.butyldimethylsilyloxy-3,5-dimethoxybenzylchloridem za použití podobného postupu, jaký je popsán v prvním odstavci příkladu 1) s 2-dimethylaminoethanthiolátem sodným za použití podobného postupu, jaký je popsán v příkladech 6 a 7 s tou výjimkou, že se reakční směs míchala 15 hodin při teplotě místnosti.

Příklad 22

Roztok 2 g peroxymonosíranu draselného v 15 ml vody se přidal k roztoku 1 g 10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-methylthio-9,10-dihydroakridin-9-onu v 20 ml ethanolu a směs se míchala 16 hodin při teplotě místnosti. Přidalo se 50 ml dichlormethanu a směs se přefiltrovala. Filtrát se promyl vodou a solankou, vysušil se síranem hořečnatým a odpařil. Odparek se vyčistil sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 1 : 1 jako eluentu. Získalo se tak 0,27 g 10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-methylsulfinyl-9,10-dihydroakridin-9-onu.

Ke směsi části (0,1 g) získaného produktu, 0,09 g 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu a 2 ml DMF se přidal roztok 0,012 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) v 0,25 ml THF. Směs se míchala dvě hodiny při teplotě místnosti, načež se přidal 1 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a směs se rozdělila mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyla vodou a solankou, vysušila se síranem hořečnatým a odpařila. Zbytek se rozetřel pod ethylacetátem. Získalo se tak 0,04 g 10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-methylsulfinyl-9,10-dihydroakridin-9-onu o teplotě tání 221 až 223 °C.

Výchozí 10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-methylthio-9,10-dihydroakridin-9-on se získal následovně:

Roztok 2 g 10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-fluor-9,10-dihydroakridin-9-onu v 20 ml 1-methylpyrrolidin-2-onu se míchal při teplotě místnosti a po částech se přidalo 0,67 g methanthiolátu sodného. Směs se pak míchala jednu hodinu při teplotě místnosti, přidalo se 150 ml vody a směs se míchala dalších 30 minut. Vytvořená sraženina se oddělila, promyla vodou a vysušila. Získalo se tak 2,11 g potřebného výchozího materiálu o teplotě tání 182 až 184 °C.

Příklad 23

Použitím podobného postupu, jaký je popsán v příkladu 19, se zoxidovalo 0,077 g 10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-(2-aminoethylthio)-9,10-dihydroakridin-9-onu peroxy-monosíranem draselným. Získalo se tak v 14%ním výtěžku 0,01 g 3-(2-aminoethylsulfonyl)-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-onu ve formě pevného produktu.

NMR (CD_3SOCD_3): 2,75(t, 2H), 3,55(t, 2H), 3,6(s, 6H), 5,75(s, 2H), 6,52(s, 2H), 7,4(m, 1H), 7,8(m, 3H), 8,2(d, 1H), 8,4(m, 1H), 8,6(d, 1H)

Příklad 24

Za použití podobného postupu, jaký je popsán v příkladu 12, se nechalo reagovat 0,057 g 10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-chlor-2-fluor-9,10-dihydroakridin-9-onu s 2-dimethylaminoethanthiolátem sodným (připraveným z hydridu sodného a 2-dimethylaminoethylthiolu v 1 ml DMF), čímž se získalo v 69%ním výtěžku 0,045 g 10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-(2-dimethylaminoethylthio)-2-fluor-9,10-dihydroakridin-9-onu o teplotě tání 169 až 170 °C.

Z výsledného produktu se odštěpila allylová skupina postupem, který je též popsán v příkladu 12, čímž se získalo v 27%ním výtěžku 0,01 g 3-(2-dimethylaminoethylthio)-2-fluor-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-onu, teplota tání > 170 °C (rozklad).

NMR (CD_3SOCD_3): 2,1(s, 6H), 2,5(t, 2H), 3,1(t, 2H), 3,6(s, 6H), 5,7(s, 2H), 6,5(s, 2H), 7,4(m, 2H), 7,7(m, 2H), 7,9(d, 1H), 8,3(s, 1H), 8,35(m, 1H)

Příklad 25

Směs 0,31 g 10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-fluor-9,10-dihydroakridin-9-onu, 1 ml 2-aminoethanolu, 0,18 g terc.butoxidu draselného a 5 ml DMF se zahřívala jednu hodinu na 50 °C za současného míchání. Po přidání 10 ml vody se směs extrahovala ethylacetátem. Organická fáze se promyla vodou a solankou, vysušila se síranem hořečnatým a odpařila. Zbytek se překrystaloval ze směsi hexanu a ethylacetátu. Získalo se tak 0,19 g 10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-(2-aminoethoxy)-9,10-dihydroakridin-9-onu.

Za použití podobného postupu, jaký je popsán ve druhém odstavci příkladu 12, se odštěpila allylová skupina. Tímto způsobem se získalo v 6%ním výtěžku 0,01 g 3-(2-aminoethoxy)-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-onu, teplota tání 171 °C (rozklad).

NMR (CD_3SOCD_3): 3,0(t, 2H), 3,6(s, 6H), 4,1(t, 2H), 5,6(s, 2H), 6,5(s, 2H), 7,0(m, 2H), 7,3(t, 1H), 7,7(m, 2H), 8,3(d, 1H), 8,4(m, 1H)

Příklad 26

Směs 0,57 g 9-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-nitro-9,10-dihydroakridin-9-onu, 1,63 g chloridu cínatého a 20 ml ethanolu se zahřívala za současného míchání na teplotu 60 °C. Po kapkách se přidal roztok 0,028 g borohydridu sodného v 1 ml ethanolu a výsledná směs se míchala jednu hodinu při teplotě 60 °C, načež se přidalo 20 ml vody a oddestiloval se ethanol. Směs se zalkalizovala přidávkou 2N roztokem hydroxidu sodného a extrahovala se dichlormethanem (4 x 50 ml). Spojené extrakty se vysušily síranem hořečnatým a odpařily. Zbytek se překrystaloval ze směsi hexanu s dichlormethanem. Získalo se tak v 55%ním výtěžku 0,29 g

10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-amino-9,10-dihydroakridin-9-onu o teplotě tání 230 °C. Za použití podobného postupu, jaký je popsán ve druhém odstavci příkladu 12, se odštěpila allylová skupina. Získal se tak v 36%ním výtěžku 3-amino-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on o teplotě tání 199 až 201 °C (rozklad).

NMR (CD_3SOCD_3): 3,6(s, 6H), 5,4(s, 2H), 6,46(s, 2H), 6,5(d, 1H), 6,6(m, 1H), 7,3(t, 1H), 7,4(d, 1H), 7,6(m, 1H), 8,0(d, 1H), 8,3(m, 1H)

Výchozí 10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-nitro-9,10-dihydroakridin-9-on se získal následovně:

Směs 20 g 2-anilino-4-nitrobenzoové kyseliny (J.Chem. Soc., 1936, 1614) a 300 g polyfosforečné kyseliny se zahřívala dvě hodiny při teplotě 140 °C. Pak se směs nalila na směs vody a ledu a výsledná sraženina se oddělila. Získalo se tak 11 g 3-nitro-9,10-dihydroakridin-9-onu.

Směs části (9,5 g) takto získaného produktu, 12,5 g 4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzylchloridu, 45 ml 2-butanonu, 45 ml 50%ního vodného roztoku hydroxidu sodného (hmot./obj.) a 0,5 g benzyltriethylamoniumchloridu se zahřívala 2,25 hodin pod zpětným chladičem k varu za současného intenzivního míchání. Pak se směs ochladila na teplotu místnosti a přidalo se 45 ml vody, načež se směs extrahovala dichlormethanem (3 x 40 ml). Spojené organické extrakty se promyly vodou a solankou, vysušily se síranem hořečnatým a odpařily. Odparek se vyčistil sloupcovou chromatografií za použití směsi dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 99 : 1 jako eluentu. Tímto způsobem se získalo v 18%ním výtěžku 3,1 g potřebného výchozího materiálu o teplotě tání 224 až 225 °C (po překrystalování ze směsi hexanu a dichlormethanu).

Příklad 27

Směs 1 g 10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-fluor-9,10-dihydroakridin-9-onu, 2,05 g piperazinu a 20 ml 1-methylpyrrolidin-2-onu se zahřívala 20 hodin na teplotu 140 °C za současného míchání, načež se ochladila na teplotu místnosti a rozdělila mezi methylacetát a vodu. Organická fáze se promyla vodou a solankou, vysušila se síranem hořečnatým a odpařila. Odparek se vyčistil sloupcovou chromatografií za použití směsi dichlormethanu, methanolu a triethylaminu v objemovém poměru 18 : 1 : 1 jako eluentu. Získalo se tak v 80%ním výtěžku 0,98 g 10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-piperaziny-9,10-dihydroakridin-9-onu o teplotě tání 185 až 186 °C.

Roztok 0,034 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) v 0,5 ml THF se přidal ke směsi části (0,48 g) takto získaného produktu, 0,29 g Meldrumovy kyseliny a 5 ml DMF. Směs se míchala jednu hodinu při teplotě místnosti, načež se rozdělila mezi dichlormethan a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se promyla vodou, vysušila se síranem hořečnatým a odpařila. Zbytek se vyčistil sloupcovou chromatografií za použití směsi dichlormethanu, methanolu a triethylaminu v objemovém poměru 18 : 1 : 1 jako eluentu. Získalo se tak v 22%ním výtěžku 0,095 g 10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-piperaziny-9,10-dihydroakridin-9-onu o teplotě tání 205 až 207 °C.

NMR (CDCl₃): 2,9(t, 4H), 3,2(t, 4H), 3,7(s, 6H), 5,5(s, 2H), 6,5(s, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,25(t, 1H), 7,5(d, 1H), 7,65(m, 1H), 8,3(d, 1H), 8,4 (m, 1H)

Analýza:

Pro $C_{26}H_{27}N_3O_4 \cdot 0,25H_2O$ vypočteno: 68,6 % C, 6,2 % H,
9,2 % N

nalezeno : 68,8 % C, 6,1 % H,
9,3 % N

Příklad 28

Použitím podobného postupu, jaký je popsán v příkladu 27, se nechal reagovat 10-(4-allyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-fluor-9,10-dihydroakridin-9-on s morfolinem a z výsledného produktu se odštěpila allylová skupina, čímž se získal v 7,5%ním výtěžku 10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-morfolino-9,10-dihydroakridin-9-on o teplotě tání 207 až 208 °C.

NMR. ($CDCl_3 + CD_3SOCD_3$): 3,28(t, 4H), 3,75(s, 6H), 3,8(t, 4H),
5,46(s, 2H), 6,46(s, 2H), 6,62(s,
1H), 6,9(m, 1H), 7,3(t, 1H), 7,42
(d, 1H), 7,65(m, 1H), 8,4(d, 1H),
8,55(m, 1H)

Analýza:

Pro $C_{26}H_{26}N_2O_5 \cdot 0,25H_2O$ vypočteno: 69,2 % C, 5,9 % H,
6,2 % N

nalezeno : 69,3 % C, 5,9 % H,
6,1 % N

Příklad 29

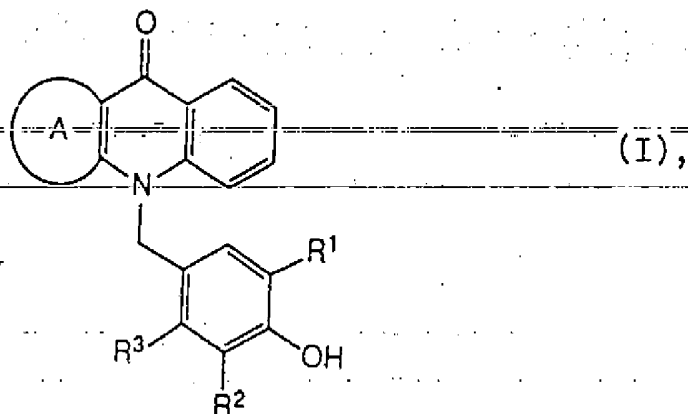
Ke směsi 0,364 g 3-brom-10-(4-terc.butyldimethylsilyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-onu, 0,013 g jodidu měďného, 0,37 ml triethylaminu a 10 ml THF se přidalo postupně 0,1 ml (trimethylsilyl)acetylenu a 0,023 g bis-(trifenylfosfin)palladium(II)chloridu. Směs se míchala 24

hodin při teplotě místnosti, načež se rozdělila mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyla vodou a solankou, vysušila se síranem hořečnatým a odpařila. Odparek se vyčistil sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanu s ethylacetátem v objemovém poměru 4 : 1 jako eluentu. Tímto způsobem se získalo v 35%ním výtěžku 0,13 g 10-(4-terc.butyldimethylsilyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-trimethylsilyl-ethynyl-9,10-dihydroakridin-9-onu.

K odštěpení silylových skupin byl použit postup popsaný ve druhém odstavci příkladu 1. Získalo se tak v 61%ním výtěžku 0,03 g 3-ethynyl-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-onu o teplotě tání 157 až 159 °C (po překrystalování ze směsi hexanu s chloroformem).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Tricyklické heterocyklické deriváty obecného vzor- ce I



ve kterém

- A společně s přilehlou vinylenovou skupinou 4-oxo-1,4-dihydropyrid-1-ylového kruhu doplňuje benzenový nebo pyridinový kruh, který může obsahovat popřípadě jeden, dva nebo tři substituenty vybrané ze souboru zahrnujícího atom halogenu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, di-[(C₁₋₄)alkyl]aminoskupinu, piperidinovou skupinu, morfolinovou skupinu, piperazin-1-ylovou skupinu, 4-[(C₁₋₄)alkyl]piperazin-1-ylovou skupinu, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfínylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylthioskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkenylsulfínylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkenylsulfonylovou skupinu se 2 až 4

atomy uhlíku, alkylendioxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylthioskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylsulfinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylsulfonylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, skupinu obecného vzorce $-X^1-(CH_2)_m-N(R^4)-R^5$, ve kterém

X^1 je oxyskupina, thioskupina, sulfinylová skupina, sulfonylová skupina nebo iminoskupina,

m je celé číslo o hodnotě 2 až 4 a

R^4 a R^5 mají stejný nebo rozdílný význam a představují atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo

R^4 a R^5 tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému je každý z nich připojen, piperidinový, morfolinový, piperazin-1-ylový nebo 4- $[(C_{1-4})alkyl]piperazin-1-yl$ ový kruh, nebo

X^1 je přímá vazba,

m je celé číslo o hodnotě 1 až 4 a

R^4 a R^5 mají shora uvedený význam,

fenyl- $(C_{1-4})alkylovou$ skupinu, fenyl- $(C_{1-4})alkoxyskupinu$, fenyl- $(C_{1-4})alkylthioskupinu$, fenyl- $(C_{1-4})alkylsulfinylovou$ skupinu a fenyl- $(C_{1-4})alkylsulfonylovou$ skupinu, přičemž kterýkoliv z uvedených substituentů obsahujících fenylovou skupinu může být popřípadě substituován atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^1 a R^2 mají stejný nebo rozdílný význam a představují alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R^3 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo estery hydrolyzovatelné in vivo.

2. Tricyklické heterocyklické deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterém

A společně s přilehlou vinylenovou skupinou 4-oxo-1,4-dihydrochinolin-1-ylového kruhu doplňuje benzenový nebo pyridinový kruh, který může obsahovat popřípadě jeden, dva nebo tři substituenty vybrané ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, atom bromu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, vinylovou skupinu, ethinylovou skupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, methyleminoskupinu, ethyleminoskupinu, dimethylaminoskupinu, piperidinovou skupinu, morfolinovou skupinu, piperazin-1-ylovou skupinu, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinu, methylthioskupinu, ethylthioskupinu, propylthioskupinu, isopropylthioskupinu, isobutylthioskupinu, isopentylthioskupinu, methylsulfinylovou skupinu, ethylsulfinylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu, ethylsulfonylovou skupinu, vinylthioskupinu, vinylsulfinylovou skupinu, vinylsulfonylovou skupinu, methylenedioxy skupinu, 2-hydroxyethylovou skupinu, 2-hydroxyethylthioskupinu, 2-hydroxyethylsulfinylovou skupinu, 2-hydroxyethylsulfonylovou skupinu, skupinu obecného vzorce

$-X^1-(CH_2)_m-N(R^4)-R^5$, ve kterém

X^1 je oxyskupina, thioskupina, sulfinylová skupina, sulfonylová skupina nebo iminoskupina,

m je celé číslo o hodnotě 2 nebo 3 a

R^4 a R^5 mají stejný, anebo rozdílný význam a představují atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu nebo

R^4 a R^5 tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému je každý z nich připojen, piperidinový, morfolinový, piperazin-1-ylový nebo 4-methylpiperazin-1-ylový kruh, nebo

X^1 je přímá vazba,

m je celé číslo o hodnotě 1 až 3 a

R^4 a R^5 mají shora uvedený význam,

dále benzylovou skupinu, fenetylovou skupinu, benzyloxyskupinu a benzylthioskupinu, přičemž kterýkoliv z uvedených substituentů obsahujících fenylovou skupinu může být popřípadě substituován atomem fluoru, atomem chloru, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou,

R^1 a R^2 mají stejný nebo rozdílný význam a představují methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu a

R^3 je atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, methoxyskupina nebo ethoxyskupina,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli anebo estery hydrolyzovatelné in vivo.

3. Tricyklické heterocyklické deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterém

A společně s přilehlou vinylenovou skupinou 4-oxo-1,4-dihydrochinolin-1-ylového kruhu doplňuje benzenový nebo pyridinový kruh, přičemž takto definovaný tricyklický heterocyklický zbytek může popřípadě obsahovat jeden nebo dva substituenty vybrané ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, atom bromu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, me-

thylaminoskupinu, ethylaminoskupinu, dimethylemino-
skupinu, piperidinovou skupinu, morfolinovou skupi-
nu, piperazin-1-ylovou skupinu, 4-methylpiperazin-
-1-ylovou skupinu, methylthioskupinu, ethylthiosku-
pinu, propylthioskupinu, isopropylthioskupinu, iso-
butylthioskupinu, isopentylthioskupinu, methylsulfi-
nylovou skupinu, ethylsulfinylovou skupinu, methyl-
sulfonylovou skupinu, ethylsulfonylovou skupinu a
methylendioxyskupinu, dále skupinu obecného vzorce

$-X^1-(CH_2)_m-N(R^4)-R^5$, ve kterém

X^1 je oxyskupina, thioskupina nebo iminosku-
pina,

m má hodnotu 2 a

R^4 a R^5 mají stejný nebo rozdílný význam a předsta-
vují atom vodíku, methylovou skupinu nebo
ethylovou skupinu nebo

R^4 a R^5 tvoří společně s atomem dusíku, ke které-
mu je každý z nich připojen, piperidinový,
morfolinový, piperazin-1-ylový nebo 4-me-
thylpiperazin-1-ylový kruh,

a dále benzylovou skupinu, fenethylovou skupinu,
benzyloxyskupinu a benzylthioskupinu, přičemž kte-
rýkoliv z uvedených substituentů obsahujících fe-
nylovou skupinu může být popřípadě substituován a-
tomem fluoru, atomem chloru, methylovou skupinou
nebo methoxyskupinou,

R^1 a R^2 mají stejný nebo rozdílný význam a představují me-
thylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxyskupi-
nu nebo ethoxyskupinu a

R^3 je atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupi-
na, methoxyskupina nebo ethoxyskupina,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli anebo estery hydro-
lyzovatelné in vivo.

4. Tricyklické heterocyklické deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterém tricyklickým heterocyklickým zbytkem, definovaným 4-oxo-1,4-dihydrochinolin-1-yllovým kruhem a symbolem A, je 9-oxo-9,10-dihydroakridin-10-yllový zbytek nebo 5-oxo-5,10-dihydrobenzo[b][1,8]naftyridin-10-yllový zbytek, který může popřípadě obsahovat jeden nebo dva substituenty vybrané ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, atom bromu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, ethynylovou skupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, piperidinovou skupinu, morfolinovou skupinu, piperazin-1-yllovou skupinu, 4-methylpiperazin-1-yllovou skupinu, methylthioskupinu, ethylthioskupinu, isopentylthioskupinu, methylsulfinylovou skupinu, ethylsulfinylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu, ethylsulfonylovou skupinu, vinylthioskupinu, vinylsulfinylovou skupinu, vinylsulfonylovou skupinu, methylendioxyskupinu, 2-hydroxyethylthioskupinu, 2-aminoethoxyskupinu, 2-dimethylaminoethoxyskupinu, 2-diethylaminoethoxyskupinu, 2-aminoethylthioskupinu, 2-dimethylaminoethylthioskupinu, 2-diethylaminoethylthioskupinu, 2-aminoethylsulfinylovou skupinu, 2-dimethylaminoethylsulfinylovou skupinu, 2-diethylaminoethylsulfinylovou skupinu, 2-aminoethylsulfonylovou skupinu, 2-dimethylaminoethylsulfonylovou skupinu, 2-diethylaminoethylsulfonylovou skupinu, 2-dimethylaminoethylaminoskupinu a benzylthioskupinu,

R¹ je methoxyskupina,

R² je methoxyskupina a

R³ je atom vodíku,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli anebo estery hydrolyzovatelné in vivo.

5. Tricyklické heterocyklické deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterém tricyklickým heterocyklickým zbytkem definovaným 4-oxo-1,4-dihydrochinolin-1-yllovým kru-

hem a symbolem A je 9-oxo-9,10-dihydroakridin-10-ylový zbytek nebo 5-oxo-5,10-dihydrobenzo[b][1,8]naftyridin-10-ylový zbytek, který může popřípadě obsahovat jeden substituent vybraný ze souboru zahrnujícího atom chloru, methylthioskupinu, methyldioxyskupinu a 2-dimethylaminoethylthioskupinu,

R^1 je methoxyskupina,

R^2 je methoxyskupina a

R^3 je atom vodíku,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

6. Tricyklické heterocyklické deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterém tricyklickým heterocyklickým zbytkem definovaným 4-oxo-1,4-dihydrochinolin-1-ylovým kruhem a symbolem A, je 9-oxo-9,10-dihydroakridin-10-ylový zbytek, který obsahuje jeden nebo dva substituenty vybrané ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, methylthioskupinu, methylsulfonylovou skupinu, methyldioxyskupinu, 2-aminoethoxyskupinu, 2-aminoethylthioskupinu, 2-dimethylaminoethylthioskupinu, 2-aminoethylsulfonylovou skupinu a 2-dimethyleminoethylsulfonylovou skupinu,

R^1 je methoxyskupina,

R^2 je methoxyskupina a

R^3 je atom vodíku,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

7. Tricyklické heterocyklické deriváty obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 1 vybrané ze souboru zahrnujícího:

3-chlor-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on,

10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-2,3-methyldioxy-9,10-di-

hydroakridin-9-on,

10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-methylthio-9,10-dihydroakridin-9-on,

3-(2-dimethylaminoethylthio)-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on,

10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-[1,8]naftyridin-5-on,

3-fluor-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on,

3-chlor-2-fluor-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on,

3-hydroxy-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on,

10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-3-(piperazin-1-yl)-9,10-dihydroakridin-9-on,

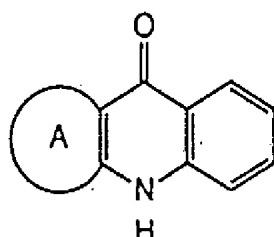
3-(2-dimethylaminoethylsulfonyl)-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on,

3-(2-aminoethoxy)-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on a

3-(2-aminoethylsulfonyl)-10-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-9,10-dihydroakridin-9-on.

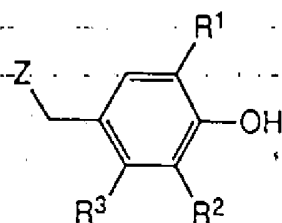
8. Způsob výroby tricyklických heterocyklických derivátů obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo esterů hydrolyzovatelných in vivo podle nároku 1, vyznačující se tím, že se

(a) kondenzuje sloučenina obecného vzorce II



(II)

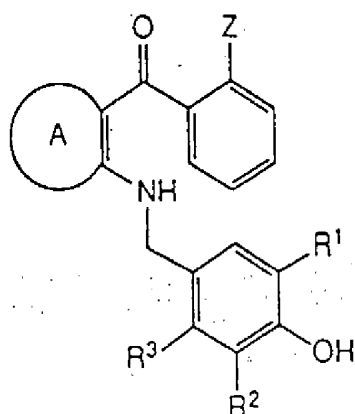
se sloučeninou obecného vzorce III



(III),

ve kterém Z je eliminovatelná skupina, za předpokladu, že fenolická hydroxyskupina ve sloučenině obecného vzorce III a kterákoliv aminoskupina, alkylaminoskupina, piperazinylová skupina nebo jiná hydroxyskupina ve sloučeninách obecných vzorců II a III může být chráněna obvyklou chránicí skupinou anebo že kterákoliv z těchto skupin nemusí být chráněna, načež se uvedená chránicí skupina odstraní obvyklým způsobem,

(b) cyklizuje sloučenina obecného vzorce IV



(IV),

ve kterém Z je shora uvedená eliminovatelná skupina,

(c) pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém tricyklický heterocyklický zbytek obsahuje hydroxysubstituent nebo substituovaný hydroxysubstituent, aminosubstituent nebo substituovaný aminosubstituent nebo substituovaný merkaptosubstituent, provede eliminační reakce u sloučeniny obecného vzorce I, která obsahuje eliminovatelný shora definovaný substituent Z, s vhodným alkoholem, aminem nebo thiolem,

(d) pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém je tricyklický heterocyklický zbytek substituován substituentem obsahujícím sulfinylovou nebo sulfonylovou skupinu, oxiduje sloučenina obecného vzorce I, ve kterém je tricyklický heterocyklický zbytek substituován vhodným substituentem obsahujícím thioskupinu,

(e) pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém tricyklický heterocyklický zbytek obsahuje substituent obecného vzorce $-X^1-(CH_2)_m-N(R^4)-R^5$ a X^1 je oxyskupina, thioskupina nebo iminoskupina, alkyluje sloučenina obecného vzorce I, ve kterém tricyklický heterocyklický zbytek obsahuje substituent obecného vzorce $-X^1-H$, sloučeninou obecného vzorce $Z-(CH_2)_m-N(R^4)-R^5$, ve kterém Z je eliminovatelná skupina, nebo

(f) pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém tricyklický heterocyklický zbytek je substituován aminoskupinou, redukuje sloučenina obecného vzorce I, ve kterém tricyklický heterocyklický zbytek je substituován nitroskupinou,

a je-li požadována farmaceuticky přijatelná sůl nové sloučeniny obecného vzorce I, získá se reakcí uvedené sloučeniny s vhodnou kyselinou nebo bází použitím obvyklého postupu

a je-li požadován ester nové sloučeniny obecného vzorce I hydrolyzovatelný in vivo, získá se reakcí uvedené sloučeniny s vhodným esterifikačním činidlem použitím obvyklého postupu.

9. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje tricyklický heterocyklický derivát obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo ester hydrolyzovatelný in vivo podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

10. Použití tricyklického heterocyklického derivátu obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo esteru hydrolyzovatelného in vivo podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7 pro výrobu léčiva vhodného k docílení antikanцерогenního účinku v lidském nebo zvířecím těle.

Z a s t u p u j e :