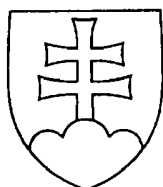


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 11. 8. 2000
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 99/10493
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 13. 8. 1999
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: FR
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 8. 10. 2002
Vestník ÚPV SR č.: 10/2002
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/FR00/02313
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO01/12632

(11), (21) Číslo dokumentu:

167-2002

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

**C07D471/16,
A61K 31/4375,
A61P 35/00
//(C07D471/16,
C07D221:00)**

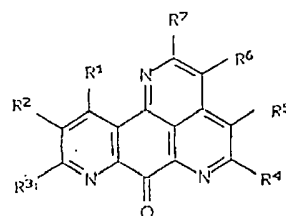
(71) Prihlasovateľ: **Laboratoire L. Lafon, Maisons Alfort, FR;**

(72) Pôvodca: **Delfourne Evelyne, Pollestres, FR;
Darro Francis, Bruxelles, BE;
Bastide Jean, Perpignan, FR;
Kiss Robert, Wauthier-Braine, BE;
Frydman Armand, Verrières-le-Buisson, FR;**

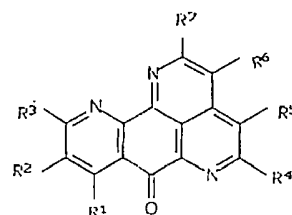
(74) Zástupca: **Tomeš Pavol, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Derivát ascididemínu, spôsob jeho prípravy a farmaceutický prostriedok, ktorý ho obsahuje**

(57) Anotácia:
Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (Ia), ich adičné soli s farmaceuticky prijateľnými kyselinami, ktoré majú cytotoxické vlastnosti, a preto sú vhodné na použitie na liečenie rakoviny. Ďalej sú opísané farmaceutické prostriedky s ich obsahom a spôsob ich prípravy.



(I)



(Ia)

DERIVÁT ASCIDIDEMÍNU, SPÔSOB JEHO PRÍPRAVY A FARMACEUTICKÝ PROSTRIEDOK, KTORÝ HO OBSAHUJE

Oblasť techniky

Vynález sa týka farmaceutických prostriedkov na báze polyaromatických zlúčenín, použiteľných najmä ako protinádorové liečivá.

Doterajší stav techniky

V roku 1999 sa použili cytotoxické liečivá (chemoterapia) na znižovanie veľkosti rakovinových nádorov a na zachytenie očakávaného vývoja nádorového procesu v málo prípadoch so zámerom potlačiť hromadenie rakovinových buniek a rizika metastáz v kombinácii skôr zavedených chemických látok s ďalšími látkami, ktoré sa používajú už niekoľko desaťročí. Napríklad 5-fluórouracil (5-FU), o ktorom sa vedelo pred 40 rokmi, že je najaktívnejším liekom pri rakovinách hrubého čreva a konečníka, môže byť nahradený niektorým zo špecifických inhibítorov topoizomerázy (irinotecan alebo topotecan), pokiaľ nádor už nie je na 5-FU citlivý. Liečebné možnosti, známe na liečenie nádorov hrubého čreva a konečníka, sa obohatili oxaliplatinom, čo je nový "donor" namiesto 5-FU alebo selektívne inhibítory syntetázy tymidylát. Táto koexistencia sa neobmedzuje na liečenie rakovín hrubého čreva a konečníka, pretože taktiež chemoterapia rakoviny prs, vaječníkov a pľúc sa zameriava teraz na deriváty taxánu (paclitaxel, docetaxel). Potreba účinnejších a lepšie znášaných liečiv, zlepšujúce prežitie a kvalitu života chorých, je naliehavá, pretože ak sa vezme iba príklad kolorektálnych nádorov, zistilo sa (S.L. Parker, T. Tong, S. Bolden a kol., CA Cancer J. Clin. 1997), že iba v Spojených Štátoch bolo diagnostikovaných viac ako 131 000 nových prípadov v roku 1997, z ktorých 54 000 viedlo k úmrtiam pacientov. Znalosť tejto situácie iniciovala vynálezcov zaujímať sa o rodinu polyaromatických zlúčenín ešte málo študovaných, identifikovaných v riasach Ascidií teplých morí na vyvinutie originálnej chémie liečiv určenej na izolovanie syntetických zlúčenín, majúcich cytotoxickú aktivitu významnú na liečenie.

More a oceány, ktoré zaberajú viac ako 70 % povrchu zeme, obsahujú morské

rastliny a huby, ktorých systematické progresívne farmakognostické štúdie ukazujú, že tieto živé organizmy môžu obsahovať komplexné alkaloidy majúce zaujímavé farmakologické vlastnosti.

Napríklad huby *Cryptotheca crypta* a *Halichondria okadai* sú predmetom prehĺbených štúdií od objavenia prítomnosti cytarabinu alebo halichondrinu B v ich bunkách. Rovnako je tomu u rodiny tunicierov od izolovania aplidínu tunicieru *Aplidium albicans*, ktorá žije pri Baleárskych ostrovoch (Španielsko). Alkaloidy s tetrahydroizochinolínovou štruktúrou boli izolované z riasy *Ecteinascidia turbinata*. Medzi nimi je predmetom prehĺbených predklinických štúdií ecteinascidin-743 (E. Igbicka a kol., Symposium NCI-EORTC práca 130, str. 34, 1998) aj klinické skúšky zamerané na definovanie jeho terapeutického potenciálu ako protirakovinového liečiva (A. Bowmann a kol., Symposium NCI-EORTC práca 452, str. 118, 1998; M. Villanova-Calero a kol., Symposium NCI-EORTC práca 453, str. 118, 1998; M.J.X. Hillebrand a kol., Symposium NCI-EORTC práca 455, str. 119, 1998; E. Citkovic a kol., Symposium NCI-EORTC práca 456, str. 119, 1998). Predmetom farmakochemických prác sú nové pentacyklické deriváty z rias (D.J. Hagan a kol., J. Chem. Soc. Perkin Transf. 1, str. 2739 až 2746, 1997).

Iný prírodný alkaloid morského pôvodu, ascididemín, bol extrahovaný z riasy *Didemnum sp.* (J. Kobayashi a kol., Tetrahedron Lett. 29, str. 1177 až 1180, 1988) a z ascidie *Cystodytes dellechiaiei* (I. Bonnard a kol., Anti-cancer Drug design 10, str. 333 až 346, 1995). Ascididemín má antiproliferačné vlastnosti objavené na modeli myšej leukémie (lína P388 alebo L1210) a opísal ich F. Schmitz a kol. (J. Org. Chem. 56, str. 804 až 808, 1991), B. Lindsay a kol. (Bioorg. Med. Chem. Lett. 5, str. 739 až 742, 1995) a J. Kobayashi a kol. (Tetrahedron Lett. 29, str. 1177 až 1180) a na modeli ľudskej leukémie, ktorý opísal I. Bonnard a kol. (Anti-cancer Drug Design 10, str. 333 až 346, 1995). Pripomína sa tiež 2-brómleptoclinidón, ktorý izoloval S. J. Bloor a kol. (J. Ann. Chem. Soc. 109, str. 6134 až 6136, 1989) z ascidie *Leptoclinides sp.*, a ktoré syntetizoval F. Bracher a kol. (Heterocycles 29, str. 2093 až 2095, 1989), potom M.E. Jung a kol. (Heterocycles 39: 2, str. 767 až 778, 1994). 2-Brómleptoclinidón predstavuje cytotoxicitu na bunkovom modeli leukémie s ED 50 0,4 µg/ml. Cytotoxické vlastnosti boli potvrdené F. Bracherom (Pharmazie 52, str. 57

až 60, 1997), ako *in vitro* - u 60 línií nádorových buniek v kultúre, tak *in vivo* na modeloch xenoinplantátov ľudských línií nádorových buniek (nádory hrubého čreva SW-620, HTC116, obličkový nádor A498 a melanóm LOX IM VI) implantovaných myšiam.

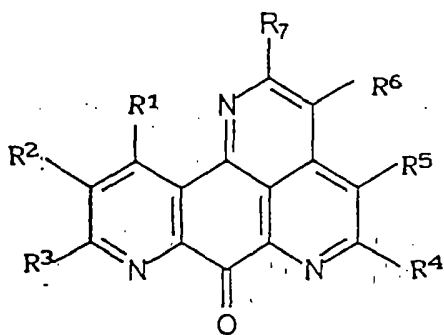
Z ostatných derivátov ascidemínu ako je 11-hydroxyascididemín, 11-metoxyascididemín, 11-fenylascididemín a 11-nitrofenylascididemín, 1-nitroascididemín, 3-nitroascididemín a neocaliactin sú opísané v chemickom pláne (podľa číslovania, ktoré zaviedol S. J. Bloor a kol. 1987), rôznymi skupinami ako je skupina F. J. Schmitze (J. Org. Chem. 56, str. 804 až 808, 1991) a Y. Kitahary a kol. (Heterocycles 36, str. 943 až 946, 1993, Tetrahedron Lett. 53, str. 17029 až 17038, 1997), G. Gellerman a kol. (Tetrahedron Lett. 34, str. 1827 až 1830, 1993), S. Nakahary a kol. (Heterocycles 36, str. 1139 až 1144, 1993), I. Spector a kol. (americký patentový spis číslo US 5 432172, 11. júla 1995).

Meridin je ďalším prírodným alkaloidom extrahovaným z ascídie *Aphicarpa meridiana* alebo z morskej huby *Corticum sp.* Meridin izoloval F. J. Schmitz a kol. (J. Org. Chem. 56, str. 804 až 808, 1991) a jeho antiproliferačné vlastnosti na modeli myšej leukémie (P388) a protihubové vlastnosti sú opísané v americkom patentovom spise číslo US 5 182 287 (Gunawardana a kol., 23. januára 1993). Správu o jeho cytotoxických vlastnostiach na dvoch ľudských bunkových líniách: bunkách nádoru hrubého čreva (HT-29) a rakoviny pľúc (A549) podal R.E. Longley a kol. (J. of Nat. Products 56, str. 915 až 920, 1993).

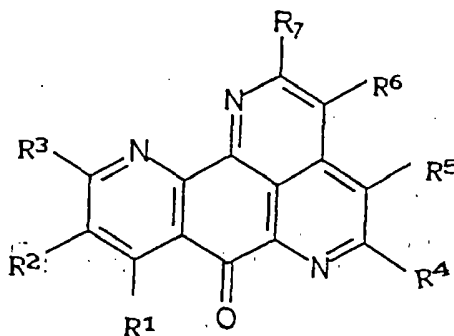
Medzi týmito zlúčeninami je možné tiež uviesť cystodamín, pentacyklický alkaloid izolovaný z ascídie *Cystodytes dellechiaiei* N. Bontempsom a kol. (Tetrahedron Lett. 35, str. 7023 až 7026, 1994), ktorý vykazuje cytotoxickú aktivitu na lymfoblastoch ľudskej leukémie.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je farmaceutický prostriedok obsahujúci účinné množstvá zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo Ia



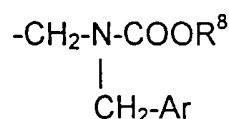
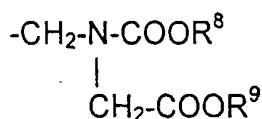
(I)



(Ia)

kde znamená

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxylovú skupinu -CHO, OR^8 , -COOH, -CN, -CO₂R⁸, -CONHR⁸, -CONR⁸R⁹, -NH₂, NHR⁸ a -N(R⁸)₂, -NH-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -NH-CH₂-CH₂-Cl, -NHCOR⁸, morfolinoskupinu, nitroskupinu, skupinu SO₃H,



kde znamená R^8 a R^9 skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, fenylylkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele a Ar arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka,

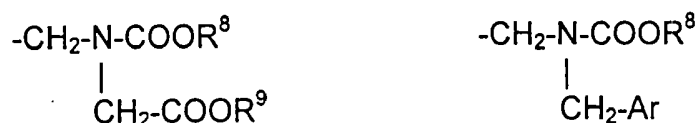
R^6 atóm vodíka, atóm halogénu, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu -(CH₂)_nR¹⁰, kde znamená R^{10} atóm halogénu, skupinu -OH, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu -O-CO-alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele a n 1 až 6, skupinu -CN, -CO₂Et, -COR¹¹, kde znamená R^{11} alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a fenylylkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovom podiele a skupinu -NR¹²R¹³, kde znamená R^{12} a R^{13} od seba nezávisle atóm vodíka alebo skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, fenylylkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu -(CH₂)_nR¹⁴, kde znamená R^{14} atóm halogénu, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo -N(CH₃)₂ a n 1 až 6,

R^7 atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, fenyalkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu $-NR^{15}R^{16}$, kde znamená R^{15} a R^{16} od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, fenyalkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovom podiele alebo skupinu $-(CH_2)_nR^{17}$, kde znamená R^{17} atóm vodíka, atóm halogénu, skupinu $-OH$, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a n 1 až 6,

a ich adičné soli s farmaceuticky prijateľnými kyselinami.

Vynález sa obzvlášť týka zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo Ia, kde znamená

R^1, R^2, R^3, R^4 a R^5 atóm vodíka, atóm halogénu, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxylovú, $-CHO$, $-OR^8$, $-COOH$, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-CONHR^8$, $-CONR^8R^9$, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$, $-NH-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-NHCOR^8$, morfolinoskupinu, nitroskupinu, skupinu SO_3H ,



kde znamená R^8 a R^9 skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka a Ar je skupina arylová so 6 až 14 atómami uhlíka.

Vynález sa obzvlášť týka zlúčenín všeobecného vzorca I a Ia, kde znamená

R^1, R^2, R^3, R^4 a R^5 atóm vodíka, atóm halogénu, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, skupinu $-OR^8$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$, $-NH-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-N-CH_2-CH_2-Cl$, $-NHCOR^8$, kde znamená

R^8 znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka.

R^6 atóm vodíka, skupinu $-(CH_2)_nR^{10}$, kde znamená R^{10} atóm halogénu, skupinu $-O-CO-CH_3$, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu $-NR^{12}R^{13}$, kde znamená R^{12} a R^{13} od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 6

atómami uhlíka, benzylovú, $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^{14}$, kde znamená R^{14} atóm halogénu, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ a n 1 až 6.

R^7 atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, benzylovú, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, kde, znamená R^{15} a R^{16} od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, benzylovú, $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^{17}$ kde znamená R^{17} atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxykupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a n 1 až 6

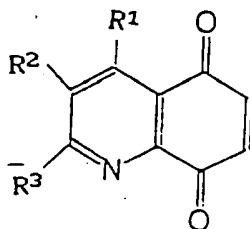
a ich adičné soli s farmaceuticky prijateľnými kyselinami.

Prednosť sa dáva zlúčeninám všeobecného vzorca I, kde aspoň jedna skupina $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ a R^5 znamená skupinu OR^8 .

“Adičné soli s farmaceuticky prijateľnými kyselinami” sú soli, ktoré majú biologické vlastnosti voľných zásad bez nežiaducich účinkov. Sú to soli s minerálnymi kyselinami, ako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, dusičná, fosforečná; kyslé kovové soli ako je dinátriumortofosfát a káliumhydrogensulfát a organické kyseliny.

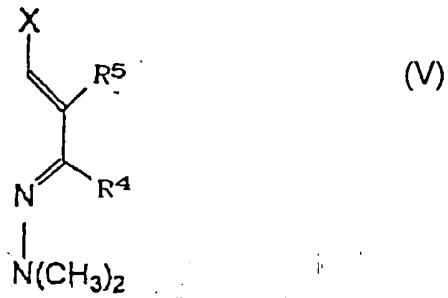
Všeobecne možno pripraviť zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a (Ia) nasledujúcim spôsobom:

a) nechá sa reagovať hetero Diels-Alderovou reakciou chinoleíndión všeobecného vzorca IV

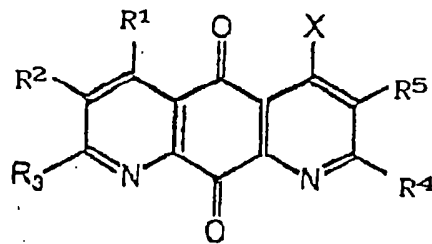


(IV)

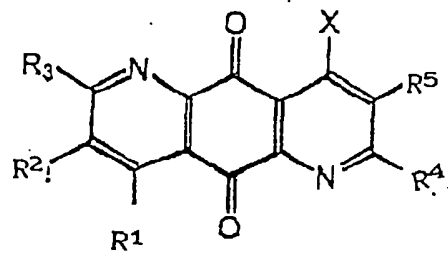
a azadién všeobecného vzorca V



kde znamená X metylovú skupinu, za získania zmesi zlúčenín všeobecného vzorca II a IIa

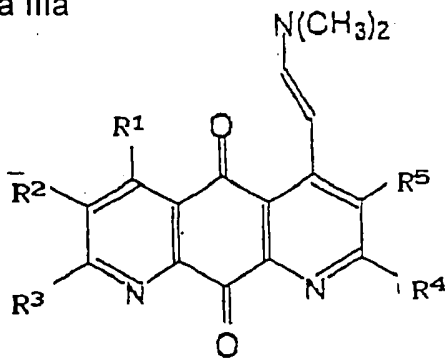


(II)

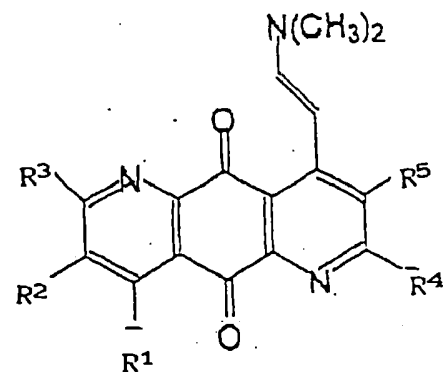


(IIa)

- b) zlúčeniny všeobecných vzorcov II a IIa sa prípadne oddelia
- c₁) nechá sa reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II a/alebo IIa s dimetylformamidom/dimetylacetátom za získania enamínu všeobecného vzorca III a IIIa



(III)



(IIIa)

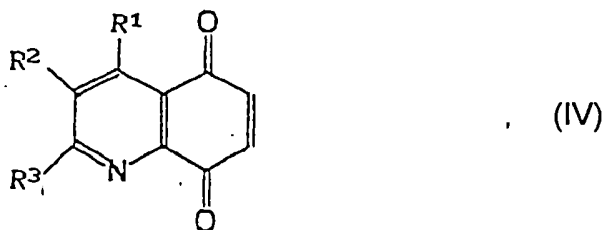
do enamínov sa zavádzajú substituenty R⁶ a R⁷ a produkty sa cyklizujú za získania zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo Ia, alebo

- c₂) sa súčasne zavádzajú substituenty a uskutočňuje sa cyklizácia za získania zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo Ia,

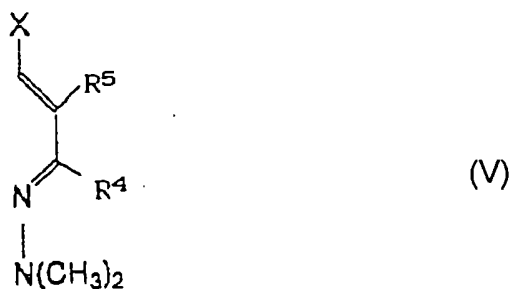
d) prípadne sa zlúčeniny I a Ia oddelia.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a/alebo Ia, kde znamená R^6 a R^7 atóm vodíka, sa môžu pripravovať tak, že

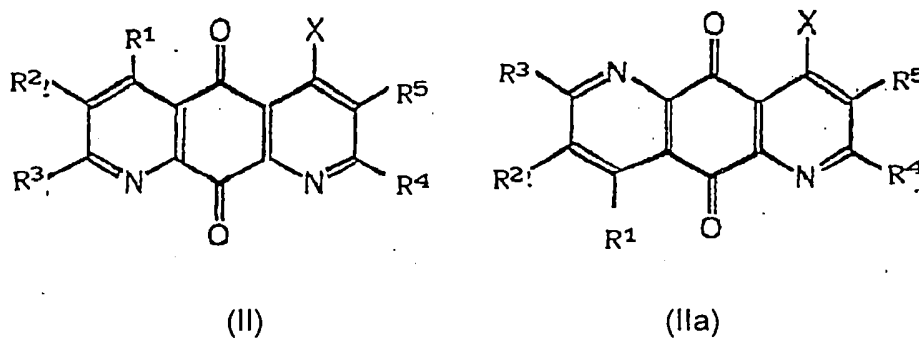
a) sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca IV



kde jednotlivé symboly majú vyššie uvedený význam, a azadién všeobecného vzorca V



kde znamená X skupinu $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-Boc}$ a ostatné symboly majú vyššie uvedený význam, za získania zmesi zlúčenín všeobecného vzorca II a IIa



kde jednotlivé symboly majú vyššie uvedený význam,

b) prípadne sa zlúčeniny všeobecných vzorcov II a IIa oddelia

- c) cyklizujú sa zlúčeniny všeobecných vzorcov II a IIa za získania zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo Ia,
- d) prípadne sa zlúčeniny všeobecného vzorca I a Ia oddelia.

Cyklizačná reakcia zlúčenín všeobecných vzorcov III a IIIa sa môže uskutočňovať za tepla v prítomnosti chloridu amónneho vo vhodnom rozpúšťadle.

Pokiaľ znamená X skupinu $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NHBoc}$, získajú sa zlúčeniny všeobecného vzorca I a Ia priamo v prítomnosti hydrogenuhličitanu sodného v prostredí kyseliny trifluóroctovej zo zlúčenín všeobecného vzorca II a IIa.

Zavádzanie substituentov R^6 je možné s použitím reaktívnych derivátov, ako sú R-COCl , ClCN , ClCO_2Et , ClCH_2OR , FCIO_3 alebo $\text{CH}_2 = \text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{I}^-$ (v CH_3COOH).

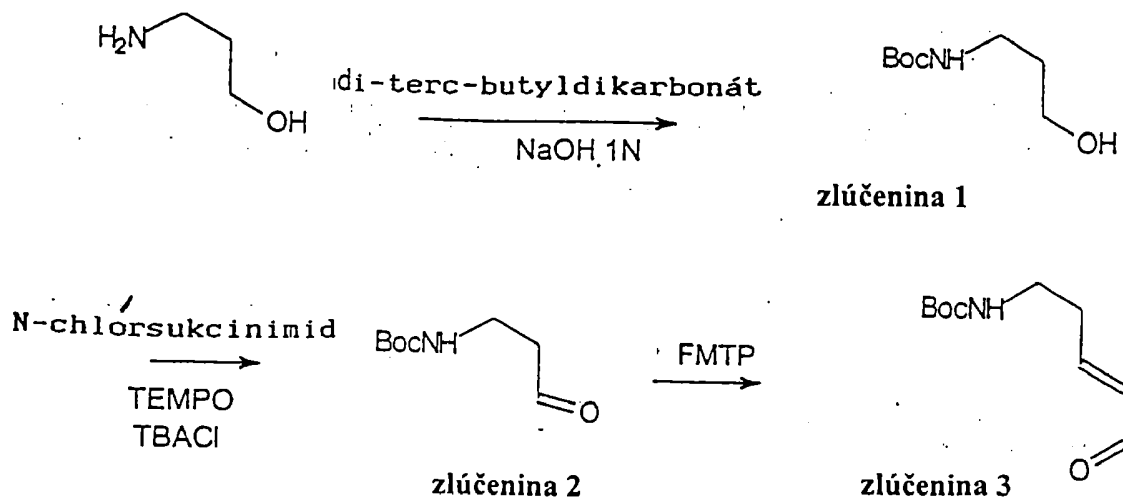
Zavádzanie substituentov R^7 je možné Mannichovou reakciou s aldehydom všeobecného vzorca $\text{R}^7\text{-CHO}$. V takomto prípade možno súčasnú cyklizáciu uskutočňovať v prítomnosti nadbytku chloridu amónneho v kyseline octovej.

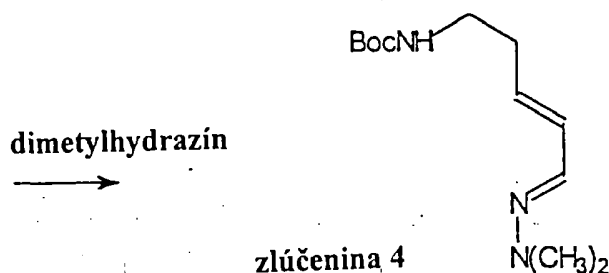
Napríklad možno pripraviť substituovaný azadién podľa nasledujúcej schémy (v schéme znamená

TEMPO = voľný radikál tetrametyl-1-piperidyloxy

TBACl = chlorid tetrabutyl amónny

FMTF = formylmetyléntrifenyfosforán)





Nasledujúce príklady objasňujú spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo Ia.

A - Príprava azadiénu (zlúčenina 4)

A -1- Príprava N-Boc-1-amino-2-hydroxypropánu (zlúčenina 1)

Do roztoku 2 ml (27 mmol) 3-amino-1-propanolu v zmesi 60 ml dioxánu, 30 ml vody a 30 ml 1N roztoku hydroxidu sodného sa pridá pri teplote 0 °C 4,2 g (29,7 mmol) di-*tert*-butyldikarbonátu. Reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote okolia a okyslí sa koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 1. Po niekoľkých extrakciách (3x50 ml) etylacetátom sa organické fázy sušia síranom horečnatým a skoncentrujú sa na rotačnej odparke, čím sa získa žiadaná zlúčenina v podobe žltého oleja. (Výt'azok 85 %).

^1H RMN (CDCl_3): 1,25 (s, 9H); 2,50 (m, 2H); 3,05 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 5,40 (s široké, 1H).

A-2- Príprava N-Boc-3-aminopropanalu (zlúčenina 2)

Suspenduje sa 18 g (103 mmol) zlúčeniny 1, 1,62 g (10,4 mmol) voľného radikálu tetrametyl-1-piperidinyloxy (TEMPO), 2,9 g (10,45 mmol) tetrabutylamóniumchloridu a 21 g (75,5 mmol) N-chlórsukcínimidu v 351 ml systému hydrogenuhličitan sodný / uhličitan sodný (0,05 N/0,05 N) a 351 ml chloroformu. Reakčná suspenzia sa intenzívne mieša 2 hodiny. Organická fáza sa dekantuje, suší sa síranom horečnatým a odparí sa na rotačnej odparke, čím sa získa žiadaný aldehyd vo forme čireho oranžového oleja. (Výt'azok 100 %).

^1H RMN (CDCl_3): 1,35 (s, 9H); 2,44 (d, 2H, J = 6,8 Hz); 3,21 (m, 2H); 4,90 (s široké,

1H); 6,04 (dd, 1H, J = 8 a 15,6 Hz); 6,74 (td, 1H, J = 6,8 a 15,6 Hz); 9,39 (d, 1H, J = 8 Hz).

A-3- Príprava N-Boc-5-amino-2-pentén-1-alu (zlúčenina 3)

V 350 ml benzénu sa rozpustí 11 g (66,7 mmol) zlúčeniny 2 a 24,3 g (80 mmol) formylmetyltrifenyfosforánu (FMTP) a reakčný roztok sa udržiava deväť hodín na teplote spätného toku. Po odparení rozpúšťadla na rotačnej odparke sa zvyšok prefiltruje najskôr na oxide kremičitom [(chloroform/heptán 1:1) potom chloroformom] kvôli odstráneniu trifenyfosfínu. Druhá filtrácia na oxide kremičitom (AcOEt/heptán 8:2) umožní získať 3,88 g zlúčeniny 3 v podobe žltoranžového oleja. (Výťažok 29 %).

^1H RMN (CDCl_3): 1,47 (s, 9H); 2,60 (m, 2H); 3,38 (m, 2H); 4,82 (s široké, 1H); 6,18 (dd, 1H); 6,88 (td, 1H); 9,55 (d, 1H).

A-4- Príprava dimetylhrazónu N-Boc-5-amino-2-pentén-1-alu (zlúčenina 4)

Do 1,47 ml (19,5 mmol) dimetylhrazínu a 8 kvapiek kyseliny octovej v 30 ml éteru sa pridá pri teplote 0 °C 3,88 g (19,5 mmol) zlúčeniny 3. Reakčná zmes sa mieša 10 minút, organická fáza sa dekantuje, premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou, potom nasýteným roztokom chloridu sodného. Po vysušení síranom horečnatým a po odparení rozpúšťadla na rotačnej odparke sa získa 4,4 g hrazónu (zlúčeniny 4) v podobe žltoranžového oleja. (Výťažok 94 %).

^1H RMN (CDCl_3): 2,30 (s, 9H); 2,3 (m, 2H); 2,82 (m, 2H), 4,52 (s široké, H); 5,70 (td, 1H, J = 6,8 a 15,6 Hz); 6,22 (ddd, 1H, J = 0,8 a 8,8 a 15,6 Hz); 6,96 (d, 1H, J = 8,8 Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3): 28,15; 33,05; 39,58; 42,51; 78,77; 130,84; 130,95; 135,54; 155,68.

B- Príprava zlúčenín všeobecného vzorca II a IIa

B-1- Príprava 4-metylpyrido[2,3-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt I-1b) a 4-

metylpyrido[3,2-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt II-1b)

Zmes 0,5 g (3,14 mmol) chinolín-5,8-diónu, 0,35 g (3,14 mmol) dimetylhydrazónkrotónaldehydu a 0,45 ml (4,76 mmol) acetanhydridu v 20 ml chloroformu sa spracuje v priebehu jednej hodiny v ultrazvukovom kúpeli. Po odparení rozpúšťadla na rotačnej odparke sa reakčná zmes prefiltruje na stĺpci oxidu kremičitého (chloroform), čím sa získa 0,428 g zmesi dvoch izomérov I-1a a II-1a v podobe fialového prášku. Tento prášok a 1,6 g (18,4 mmol) oxidu manganičitého sa suspenduje v 20 ml chloroformu a zmes sa udržiava dve hodiny na teplote spätného toku. Po prefiltrovaní cez celit sa filtrát skoncentruje na rotačnej odparke a po čistení okamžitou chromatografiou na stĺpci oxidu kremičitého (dichlórmetán/metanol 98:2) sa získa medziprodukt (I-1b): 4-metylpyrido[2,3-g]chinolín-5,10-dión (40 mg) (výťažok 6 %) v podobe hnedého prášku s teplotou topenia 220 °C.

^1H RMN (CDCl_3): 2,91 (s, 3H); 7,54 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); 7,75 (dd, 1H, $J = 4$ a 7,6 Hz); 8,67 (dd, 1H, $J = 2$ a 7,6 Hz); 8,91 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); 9,12 (dd, 1H, $J = 2$ a 4 Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3): 22,75; 127,93; 128,04; 129,32; 131,50; 135,50; 148,73; 149,26; 152,11; 153,68; 155,47; 181,47; 182,87.

IR (CHCl_3): 1689 cm^{-1} .

Medziprodukt (II-1b): 4-metylpyrido[3,2-g]chinolín-5,10-dión (160 mg) (výťažok 23 %) v podobe hnedého prášku s teplotou topenia 270 °C.

^1H RMN (CDCl_3): 2,94 (s, 3H); 7,52 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); 7,76 (dd, 1H, $J = 4,8$ a 8,4 Hz); 8,59 (dd, 1H, $J = 2$ a 8,4 Hz); 8,92 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); 9,11 (dd, 1H, $J = 2$ a 4,8 Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3): 22,81; 128,30; 128,39; 130,84; 131,55; 135,52; 147,90; 149,95; 151,74; 153,94; 155,35; 180,42; 184,02

IR (CHCl_3) 1672; 1700.

B-2: Príprava 9-metoxy-4-metylpyrido[2,3-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt I-2b) a 6-metoxy-4-metylpyrido[3,2-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt II-2b)

Zmes 0,5 g (2,8 mmol) 4-metoxychinolín-5,8-diónu, 0,32 g (2,87 mmol) dimetylhydrazónkrotónaldehydu a 0,4 ml (4,23 mmol) acetanhydridu v 8 ml chloroformu sa udržiava jednu hodinu na teplote spätného toku. Po odparení rozpúšťadla na rotačnej odparke sa reakčná zmes prefiltruje cez oxid kremičitý (dichlórmetán/metanol 98:2) a získa sa 0,48 g zmesi dvoch izomérov I-2a a II-2a v podobe fialového prášku. Tento prášok a 2,3 g (26,45 mmol) oxidu manganičitého sa suspenduje v 26 ml chloroformu a zmes sa udržiava dve hodiny na teplote spätného toku. Po prefiltrovaní cez celit sa filtrát skoncentruje na rotačnej odparke a po čistení okamžitou chromatografiou na stĺpci oxidu kremičitého (dichlórmetán/metanol 98:2) sa získa medziprodukt (I-2b): 9-metoxy-4-metylpyrido[2,3-g]chinolín-5,10-dión (57 mg) (výťažok 8 %) v podobe červeného prášku.

^1H RMN (CDCl_3): 2,84 (s, 3H); 4,06 (s, 3H); 7,18 (d, 1H, $J = 6$ Hz); 7,46 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz); 8,87 (d, 1H, $J = 6$ Hz); 8,87 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz).

Medziprodukt (II-2b): 6-metoxy-4-metylpyrido[3,2-g]chinolín-5,10-dión (293 mg) (výťažok 40 %) v podobe oranžového prášku.

^1H RMN (CDCl_3): 2,80 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 7,2 (d, 1H, $J = 6$ Hz); 7,48 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); 8,85 (d, 1H, $J = 6$ Hz); 8,88 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3): 21,75; 43,41; 112,74; 119,72; 130,93; 131,04; 148,32; 149,22; 150,26; 151,60; 152,80; 155,11; 181,44; 184,53.

IR (CHCl_3): 1675; 1700 cm^{-1} .

B-3: Príprava 9-nitro-4-metylpyrido[2,3-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt I-5b) a 6-nitro-4-metylpyrido[3,2-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt II-5b)

Zmes 0,8 g (3,92 mmol) 4-nitrochinolín-5,8-diónu, 0,65 g (5,8 mmol) dimetylhydrazónkrotónaldehydu a 0,55 ml (5,8 mmol) acetanhydridu v 10,5 ml chloroformu sa spracuje v priebehu 30 minút v ultrazvukovom kúpeli. Po odparení rozpúšťadla na rotačnej odparke sa reakčná zmes prefiltruje na stĺpci oxidu kremičitého (dichlórmetán/etanol 98:2), čím sa získa 0,7 g zmesi dvoch izomérov I-5a a II-5a a v podobe fialového prášku. Tento prášok a 2,9 g (33,4 mmol) oxidu

manganičitého sa suspenduje v 29 ml chloroformu a zmes sa udržiava dve hodiny na teplote spätného toku. Po prefiltrovaní cez celit sa filtrát skoncentruje na rotačnej odparke a po vyčistení okamžitou chromatografiou na stĺpci oxidu kremičitého (dichlórmétán/metanol 98:2) sa získa medziprodukt (I-5b): 9-nitro-4-metylpyrido[2,3-g]chinolín-5,10-dión 110 mg (výťažok 11 %) v podobe prášku.

^1H RMN (CDCl_3): 2,98 (s, 3H); 7,19 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz); 7,54 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); 8,79 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz); 8,94 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz).

IR (HCCl_3): 1703 cm^{-1} .

Medziprodukt (II-5b): 6-nitro-4-metylpyrido[3,2-g]chinolín-5,10-dión (165 mg) (výťažok 16 %) v podobe žltého prášku.

^1H RMN (CDCl_3): 2,85 (s, 3H); 7,6 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); 7,74 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); 8,99 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); 9,33 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz).

B-4: Príprava 9-dimetylamino-4-metylpyrido[2,3-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt I-3b) a 6-dimetylamino-4-metylpyrido[3,2-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt II-3b)

V 2,1 ml dimetylformamidu sa rozpustí 150 mg (0,588 mmol) nitrovaného tricyklu I-5a a II-5a a 0,4 ml (1,95 mmol) N,N-dimetylformamid-dietylacétálu a reakčná zmes sa udržiava jednu hodinu na teplote $130\text{ }^\circ\text{C}$. Po odparení rozpúšťadla s použitím vývevy sa získa medziprodukt II-3a a II-3b, ktoré sa použijú priamo v ďalšom stupni:

Medziprodukt II-3b: 6-dimetylamino-4-metylpyrido[3,2-g]chinolín-5,10-dión (výťažok 94 %).

^1H RMN (CDCl_3): 2,77 (s, 3H); 3,05 (s, 6H); 6,89 (d, 1H, $J = 6$ Hz); 7,39 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); 8,42 (d, 1H, $J = 6$ Hz); 8,74 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz).

B-5: Príprava 9-chlór-4-(N-Boc-1-aminoetán-5,10-dihydropyrido[2,3-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt I-7b) a 6-chlór-4-(N-Boc-1-aminoetán-5,10-dihydropyrido[3,2-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt II-7b)

Zmes 0,6 g (3,1 mmol) 4-chlórchinolín-5,8-diónu, 0,75 g (3,1 mmol) dimetylhydrazónu 4 a 0,45 ml (4,76 mmol) acetanhydridu v 8,5 ml chloroformu sa spracuje v priebehu 30 minút v ultrazvukovom kúpeli. Po odparení rozpúšťadla na rotačnej odparke sa do reakčnej zmesi pridá 2,7 g (31,1 mmol) oxidu manganičitého a 22 ml chloroformu a zmes sa udržiava dve hodiny na teplote spätného toku. Po prefiltrovaní cez celit sa filtrát skoncentruje na rotačnej odparke pričom sa čistí okamžitou chromatografiou na stĺpci oxidu kremičitého (dichlórmetán/metanol 98:1), čím sa získa medziprodukt I-7b: 9-chlór-4-(N-Boc-1-aminoetán-5,10-dihydropyrido[2,3-g]chinolín-5,10-dión -70 mg (výťažok 6 %) v podobe hnedého prášku.

^1H RMN (CDCl_3): 1,35 (s, 9H); 3,45-3,52 (m, 4H); 4,86 (s široké, 1H); 7,56 (d, 1H $J = 4,0$ Hz); 7,74 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz); 8,90 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz); 8,94 (d, 1H, $J = 4$ Hz);

^{13}C RMN (CDCl_3): 28,37; 35,32; 40,30; 79,47; 126,84; 128,04; 130,88; 131,17; 145,78; 150,34; 150,98; 152,29; 154,05; 154,36; 155,88; 179,76; 182,32.

IR (CHCl_3): 1695 cm^{-1}

Medziprodukt II-7b: 6-chlór-4-(N-Boc-1-aminoetán-5,10-dihydropyrido[3,2-g]chinolín-5,10-dión v podobe hnedého prášku (200 mg) (výťažok 17 %).

^{13}C RMN (CDCl_3): 28,24; 34,96; 40,33; 79,47; 128,46; 130,15; 131,06; 131,59; 145,20; 148,76; 149,71; 151,74; 153,88; 153,92; 155,84; 179,76; 183,20.

B-6: Príprava 3-metoxy-4-metylpyrido[2,3-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt I-8b) a 3-metoxy-4-metylpyrido[3,2-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt II-8b)

Zmes 1 g (6,28 mmol) chlórchinolín-5,8-diónu, 1,78 g (12,57 mmol) dimetylhydrazón-2-metoxy-2-butenalu v 25 ml chloroformu sa mieša 5 hodín pri teplote miestnosti. Po odparení rozpúšťadla na rotačnej odparke sa reakčná zmes prefiltruje cez oxid kremičitý (dichlórmetán/metanol 95:5), čím sa získa 1,55 g zmesi dvoch izomérov, I-8a a II-8 a v podobe fialového prášku. Tento prášok a 1 g (11,5 mmol) oxidu manganičitého sa suspenduje v 30 ml chloroformu a zmes sa mieša jednu hodinu pri teplote miestnosti. Po prefiltrovaní cez celit sa filtrát skoncentruje na

rotačnej odparke a čistí sa okamžitou chromatografiou na stĺpci oxidu kremičitého (dichlórmetán/metanol 99:1), čím sa získa medziprodukt I-8b: 3-metoxy-4-metylpyrido[2,3-g]chinolín-5,10-dión 110 mg (výťažok 7 %) v podobe hnedého prášku s teplotou topenia > 260 °C.

^1H RMN (CDCl_3): 2,79 (s, 3H); 4,11 (s, 3H); 7,72 (dd, 1H, $J = 4,8$ a $8,1$ Hz); 8,66 (s, 1H); 8,67 (dd, 1H, $J = 8,1$ a $1,9$ Hz); 9,10 (dd, 1H, $J = 4,8$ a $1,9$ Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3): 13,03; 56,87; 127,88; 129,50; 129,95; 135,50; 136,64; 139,26; 142,56; 149,33; 155,11; 157,24; 180,63; 183,56.

IR (CHCl_3): 1684 cm^{-1} .

Medziprodukt II-8b: 3-metoxy-4-metylpyrido[3,2-g]chinolín-5,10-dión (190 mg) (výťažok 12 %) v podobe hnedého prášku.

^1H RMN (CDCl_3): 2,77 (s, 3H); 4,12 (s, 3H); 7,74 (dd, 1H, $J = 4,6$ a $9,0$ Hz); 8,60 (dd, 1H, $J = 8,0$ a $1,6$ Hz); 8,68 (s, 1H); 9,12 (dd, 1H, $J = 4,6$ a $1,6$ Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3): 12,98; 56,93; 127,99; 129,06; 131,27; 135,53; 136,84; 138,81; 143,27; 148,16; 155,20; 157,16; 179,69; 184,59.

IR (CHCl_3): 1670 ; 1692 cm^{-1} .

B-7: Príprava 3,9-dimetoxy-4-metylpyrido[2,3-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt I-9a) a 3,6-dimetoxy-4-metylpyrido[3,2-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt II-9b)

Do roztoku 4-metoxychinolíndiónu (1,33 g, 7 mmol) v 30 ml chloroformu sa prikvapká 2-metoxy-2-butenaldimetylhydrazón (1 g, 7,1 mmol) v 15 ml chloroformu. Reakčná zmes sa mieša päť hodín pri teplote okolia v prostredí dusíka bez prístupu svetla. Po odparení rozpúšťadla na rotačnej odparke sa získaný produkt čistí okamžitou chromatografiou na oxide kremičitom (chloroform, potom chloroform/metanol 98:2, potom 95:5) za získania prvej frakcie F_1 obsahujúcej nearomatický produkt a druhej frakcie F_2 obsahujúcej žiadaný produkt. Pridá sa 1 g oxidu manganičitého do frakcie F_1 a 30 ml chloroformu. Mieša sa 90 minút. Po filtrácii na celite a po premytí zrazeniny chloroformom plus metanolom sa skoncentruje na rotačnej odparke za získania frakcie F_1' . Frakcie F_1' a F_2 sa spoja a čistia sa

okamžitou chromatografiou (chloroform, potom chloroform/metanol 97:3) za získania dvoch žiadaných zlúčenín I-9a a II-9b v podobe hnedého prášku. Medziprodukt II-9b: 3,6-dimetoxy-4-metylpyrido[3,2-g]chinolín-5,10-dión (výťažok 11%), (210 mg), teplota topenia > 260 °C.

^1H RMN (CDCl_3): 2,68 (s, 3H); 4,09 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 7,18 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz); 8,60 (s, 1H); 8,88 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3): 12,85; 56,81; 56,84; 111,14; 121,32; 130,95; 136,43; 137,79; 141,95; 150,31; 155,44; 157,33; 165,97; 180,13; 184,24.

IR (CHCl_3): 1678, 1692 cm^{-1} .

B-8 Príprava 3-metoxy-4-metyl-9-chlórpyrido[2,3-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt I-10b) a 3-metoxy-4-metyl-6-chlórpyrido[3,2-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt II-10b)

Do roztoku 4-chlórchinolíndiónu (1,37 g, 7,1 mmol) v 30 ml chloroformu sa prikvapká 2-metoxy-2-butenaldimetylhydrazónu (1 g, 7,1 mmol) v 15 ml chloroformu. Reakčná zmes sa mieša päť hodín pri teplote okolia v prostredí dusíka bez prístupu svetla. Po odparení rozpúšťadla na rotačnej odparke sa získaný produkt čistí okamžitou chromatografiou na oxide kremičitom (chloroform, potom chloroform/metanol 98:2) za získania prvej frakcie F_1 obsahujúcej nearomatický produkt. Do tejto frakcie F_1 sa pridá 1 g oxidu manganičitého a 30 ml chloroformu. Reakčná zmes sa mieša 60 minút pri teplote okolia. Po filtrácii na celite a po premytí zrazeniny chloroformom a metanolom sa reakčná zmes skoncentruje na rotačnej odparke. Získaný produkt sa čistí okamžitou chromatografiou na oxide kremičitom (97:3) za získania dvoch žiadaných zlúčenín I-10b a II-10b v podobe žltého prášku.

Medziprodukt II-10b: 3-metoxy-4-metyl-6-chlórpyrido[2,3-g]chinolín-5,10-dión (výťažok 5 %), (100 mg), teplota topenia >260 °C.

^1H RMN (CDCl_3): 2,68 (s, 3H); 4,11 (s, 3H); 7,71 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz); 8,64 (s, 1H); 8,90 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3): 12,96; 56,97; 128,92; 130,72; 130,98; 136,95; 138,12; 141,93; 145,06; 150,21; 153,85; 157,55; 179,31; 183,67.

IR (CHCl₃): 1696; 1684 cm⁻¹.

B-9 Príprava 3-metoxo-4-metyl-9-dimetylamínopyrido[2,3-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt I-11b) a 3-metoxo-4-metyl-6-dimetylamínopyrido[3,2-g]-chinolín-5,10-diónu (medziprodukt II-11b).

Roztok I-10b alebo II-10b (90 mg, 0,31 mmol) dimetylamóniumchloridu (127 mg, 1,56 mmol) a hydroxidu sodného (63 mg, 1,56 mmol) v zmesi tetrahydrofurán/voda (4 ml : 2 ml) sa udržiava jednu hodinu na teplote spätného toku. Po odparení rozpúšťadla sa produkt vyberie do 50 ml zmesi dichlórmetán/metanol 95:5. Organická fáza sa získa, suší sa síranom horečnatým, odparí sa na rotačnej odparke a získaný produkt sa čistí okamžitou chromatografiou na oxide kremičitom (dichlórmetán/metanol 95:5) za získania žiadanej zlúčeniny I-11b a II-11b v podobe žltého prášku.

Medziprodukt II-11b: 3-metoxo-4-metyl-6-dimetylamínopyrido[3,2-g]-chinolín-5,10-dión (80 mg) (výťažok 87 %), teplota topenia > 260 °C.

¹H RMN (CDCl₃): 2,64 (s, 3H); 3,06 (s, 6H); 4,08 (s, 3H); 6,95 (d, 1H, J = 5,9 Hz); 8,53 (d, 1H, J = 5,9 Hz); 8,56 (s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃): 12,62; 43,40; 56,80; 112,39; 120,50; 132,23; 135,90; 136,08; 141,86; 150,53; 151,70; 155,04; 157,19; 180,67; 185,45.

IR (CHCl₃): 1693; 1654 cm⁻¹.

B-10: Príprava 3,7-dimetoxo-4-metylpyrido[2,3-g]-chinolín-5,10-diónu (medziprodukt I-12b) a 3,8-dimetoxo-4-metylpyrido[3,2-g]-chinolín-5,10-diónu (medziprodukt II-12b)

1. Príprava 2-metoxychinolín-5,8-diónu

Suspenzia 5,8-dioxokarbostyrilu (3,1 g, 17,7 mmol), uhličitanu strieborného (10,2 g, 37 mmol) a metyljodidu (31 ml, 498 mmol) v 1,2 l chloroformu sa mieša v tme 90 hodín pri teplote okolia. Zrazenina sa prefiltruje a filtrát sa skoncentruje na rotačnej odparke. Získaný produkt sa čistí filtráciou na oxide kremičitom (chloroformom), čím sa získa žiadaný chinón v podobe žltej pevnej látky (2,2 g),

(výťažok 66 %), teplota topenia 196 °C.

^1H RMN (CDCl_3): 4,14 (s, 3H); 6,95 (d, 1H, $J = 10,3$ Hz); 7,02 (d, 1H, $J = 10,3$ Hz); 7,06 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 8,25 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3): 54,70; 116,68; 124,32; 136,83; 137,54; 138,21; 146,58; 167,14; 183,48; 184,31.

2. Príprava 3,7-dimetoxy-4-metylpyrido[2,3-g]-chinolín-5,10-diónu (medziprodukt I-12b) a 3,8-dimetoxy-4-metylpyrido[3,2-g]-chinolín-5,10-diónu (medziprodukt II-12b)

Do roztoku metoxychinolíndiónu (1,0 g, 5,3 mmol) v 60 ml tetrahydrofuránu sa prikvapká roztok 2-metoxy-2-butenaldimetylhydrazónu (0,75 g, 5,3 mmol) v 10 ml tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa mieša 40 hodín pri teplote okolia v prostredí dusíka bez prístupu svetla. Po odparení rozpúšťadla na rotačnej odparke sa získaný produkt rozpustí v 80 ml chloroformu a pridá sa oxid manganičitý 85 % (5,4 g, 53 mmol). Reakčná zmes sa mieša dve hodiny a prefiltruje sa cez celit. Po skoncentrovaní na rotačnej odparke sa získaný produkt čistí okamžitou chromatografiou na oxide kremičitom (chloroformu), čím sa získajú zlúčeniny I-12b a II-12b v podobe hnedého prášku.

Medziprodukt II-12b: 3,8-dimetoxy-4-metylpyrido[3,2-g]-chinolín-5,10-dión (výťažok 8 %), (120 mg). Teplota topenia > 260 °C.

^1H RMN (CDCl_3): 2,74 (s, 3H); 4,09 (s, 3H); 4,20 (s, 3H); 7,09 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 8,41 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 8,63 (s, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3).

IR (CHCl_3): 1667, 1693 cm^{-1} .

B-11: Príprava 8-etoxykarbonyl-6-(2'-N-Boc-aminoetyl)pyrido[2,3-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt I-13b) a 7-etoxykarbonyl-6-(2'-N-Boc-aminoetyl)pyrido-[3,2-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt II-13b)

Do roztoku 3-etylchinolínkarboxylát-5,8-diónu (1,05 g, 4,54 mmol) a

acetanhydridu (4,6 ml) v 75 ml acetonitrilu sa prikvapká roztok N-Boc-5-amino-2-pentén-1-aldimetylhydrazónu (1,1 g, 4,56 mmol) v 15 ml acetonitrilu. Reakčná zmes sa mieša 24 hodín pri teplote okolia v prostredí dusíka bez prístupu svetla. Po odparení rozpúšťadla na rotačnej odparke sa pridá do získaného produktu 5 g oxidu manganičitého a 150 ml chloroformu. V miešaní sa pokračuje počas 1,5 hodiny pri teplote okolia. Po prefiltrovaní cez celit a premytí zrazeniny chloroformom potom metanolom sa reakčná zmes skoncentruje na rotačnej odparke. Získaný produkt sa čistí najskôr filtráciou cez oxid kremičitý (dichlórmetán/metanol 99:1, potom 97:3) potom okamžitou chromatografiou na oxide kremičitom (99:1), čím sa získajú zlúčeniny I-13b a II-13b v podobe hnedého prášku.

Medziprodukt II-13b: 7-etoxykarbonyl-6-(2'-N-Boc-aminoetyl)pyrido-[3,2-g]chinolín-5,10-dión (výťažok 3 %), (60 mg). Teplota topenia 170 °C.

^1H RMN (CDCl_3): 1,36 (s, 9H); 1,47 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz); 3,52 (m, 4H); 4,51 (q, 2H, $J = 7,4$ Hz); 4,78 (s široký, 1H); 7,57 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz); 8,99 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz); 9,17 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz); 9,64 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3): 14,33; 28,40; 35,74; 40,22; 62,62; 79,63; 128,65; 130,33; 130,49; 131,83; 137,30; 149,60; 150,23; 152,72; 154,23; 155,72; 155,98; 163,52; 179,69; 183,38.

IR (CHCl_3): 3457; 1726; 1705; 1677 cm^{-1} .

B-12: Príprava 7-hydroxy-4-(2'-N-Boc-aminoetyl)pyrido[2,3-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt I-14b) a 8-hydroxy-4-(2'-N-Boc-aminoetyl)pyrido-[3,2-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt II-14 b)

Do roztoku 5,8-dioxokarbostyrlu (0,98 g, 5,59 mmol) a acetanhydridu (5,8 ml) v 100 ml acetonitrilu sa prikvapká roztok N-Boc-5-amino-2-pentén-1-aldimetylhydrazónu (1,49 g, 6,15 mmol) v 30 ml acetonitrilu. Reakčná zmes sa mieša 16 hodín pri teplote okolia v prostredí dusíka bez prístupu svetla. Po odparení rozpúšťadla na rotačnej odparke sa pridá do získaného produktu 7 g (80,5 mmol) oxidu manganičitého a 180 ml chloroformu. V miešaní sa pokračuje počas 1,5 hodiny pri teplote okolia. Po prefiltrovaní cez celit a premytí zrazeniny chloroformom, potom

metanolom sa reakčná zmes skoncentruje na rotačnej odparke. Získaný produkt sa čistí filtráciou na oxide kremičitom (dichlórmetán/metanol 98:2, potom 95:5), čím sa získajú zlúčeniny I-14b a II-14b v podobe hnedého prášku.

Medziprodukt II-14b: 8-hydroxy-4-(2'-N-Boc-aminoetyl)pyrido[3,2-g]chinolín-5,10-dión (výťažok 12 %), (230 mg). Teplota topenia 252 °C.

^1H RMN (CDCl_3): 1,56 (s, 9H); 3,49 (m, 4H); 4,73 (s široké, 1H); 6,94 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz); 7,54 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); 8,10 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz); 8,89 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); 9,66 (s široké, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3): 28,29; 35,53; 40,24; 117,01; 127,87; 128,62; 132,29; 136,18; 138,04; 148,25; 152,26; 153,33; 155,86; 176,36; 181,35.

IR (CHCl_3): 3457; 3340; 1693; 1663 cm^{-1} .

B-13: Príprava 7-hydroxy-4-metylpyrido[2,3-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt I-15b) a 8-hydroxy-4-metylpyrido[3,2-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt II-15b)

Do roztoku 5,8-dioxokarbostyrilu (1 g, 5,71 mmol) a acetanhydridu (6,2 ml) v 220 ml acetonitrilu sa prikvapká roztok 2-butenaldimetylhydrazónu (0,703 g, 6,28 mmol) v 20 ml acetonitrilu. Reakčná zmes sa mieša 16 hodín pri teplote okolia v prostredí dusíka bez prístupu svetla a zahrievaním sa udržiava počas 6 hodín na teplote spätného toku. Po odparení rozpúšťadla na rotačnej odparke sa získaný produkt čistí filtráciou na oxide kremičitom (dichlórmetán/metanol 98:2) za získania prvej frakcie obsahujúcej žiadaný nearomatický produkt. Do reakčnej zmesi sa pridajú 3 g oxidu manganičitého a 65 ml chloroformu a zmes sa mieša cez noc pri teplote okolia. Po prefiltrovaní cez celit a premytí zrazeniny chloroformom, potom metanolom sa reakčná zmes skoncentruje na rotačnej odparke. Získaný produkt sa čistí okamžitou chromatografiou na oxide kremičitom (99:1) za získania žiadaných zlúčenín I-15b a II-15b v podobe béžového prášku.

Medziprodukt II-15b: 8-hydroxy-4-metylpyrido[3,2-g]chinolín-5,10-dión (výťažok 12 %). Teplota topenia > 260 °C.

^1H RMN (DMSO- d_6): 2,79 (s, 3H); 6,82 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz); 7,73 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz); 8,05 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz); 8,85 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz); 12,27 (široké, 1H).

^{13}C RMN (DMSO- d_6): 21,92; 114,30; 122,66; 127,30; 131,52; 135,94; 148,60; 149,80; 152,48 (2C); 176,41; 182,13 (2C).

IR (CHCl_3): 1684; 1664 cm^{-1} .

B-14: Príprava 7-metoxy-4-metylpyrido[2,3-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt I-16b) a 8-metoxy-4-metylpyrido[3,2-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt II-16b)

Zmes zlúčenín I-15b alebo II-15b (70 mg, 0,29 mmol), metyljodidu (1 ml, 15,8 mmol) a Ag_2CO_3 (170 mg, 0,62 mmol) v 100 ml chloroformu sa mieša 14 hodín bez prístupu svetla pri teplote okolia, pričom sa udržiava päť hodín na teplote 56 °C. Po skoncentrovaní na rotačnej odparke sa získaný produkt čistí okamžitou chromatografiou na oxide kremičitom (dichlórmetán/metanol 99,5:0,5), čím sa získajú zlúčeniny I-16b a II-16b v podobe béžovohnedého prášku.

Medziprodukt II-16b: 8-metoxy-4-metylpyrido[3,2-g]chinolín-5,10-dión (výťažok 41 %), (30 mg). Teplota topenia 128 °C.

^1H RMN (CDCl_3): 4,14 (s, 3H); 7,07 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 7,44 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); 8,37 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 8,85 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3): 54,92; 117,58; 126,24; 128,09; 131,30; 137,73; 147,31; 150,00; 151,34; 153,38; 167,39; 180,44; 183,70.

IR (CHCl_3): 1765; 1698; 1667; 1603 cm^{-1} .

B-15: Príprava 7,9 dichlór-4-metylpyrido[2,3-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt I-17b) a 6,8-dichlór-4-metylpyrido[3,2-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt II-17b)

1. Príprava 2,4-dichlórchinolín-5,8-diónu

Do roztoku 2,4-dichlór-5,8-dimetoxychinolínu (2,85 g, 11,04 mmol) v zmesi acetonitril/voda (150 ml/75 ml) sa po častiach pridá cériumamóniumnitrát (CAN 21,4 g, 39,03 mmol). Reakčná zmes sa mieša 40 minút pri teplote okolia. Po odparení acetonitrilu sa pridá 50 ml vody a 200 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu

sodného. Vodná fáza sa extrahuje dichlórmetánom (5x200 ml). Po vysušení síranom horečnatým sa rozpúšťadlo odparí na rotačnej odparke za získania žiadanej zlúčeniny v podobe hnedého prášku (1,9 g). (Výťažok 75 %). Teplota topenia: 161 °C.

^1H RMN (CDCl_3): 7,03 (d, 1H, $J = 10,6$ Hz); 7,11 (d, 1H, $J = 10,6$ Hz); 7,74 (s, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3): 124,43; 131,10; 136,91; 139,52; 146,69; 148,96; 156,16; 180,53; 182,01.

IR (CHCl_3): 1687; 1676 cm^{-1} .

2. Príprava 7,9-dichlór-4-metylpyrido[2,3-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt I-17b) a 6,8-dichlór-4-metylpyrido[3,2-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt II-17b)

Do roztoku 2,4-dichlórchinolín-5,8-diónu (0,6 g, 2,63 mmol) a acetanhydridu (5 ml) v 100 ml acetonitrilu sa prikvapká roztok 2-buténaldimetylhydrazónu (0,325 g, 2,89 mmol) v 20 ml acetonitrilu. Reakčná zmes sa mieša 20 hodín pri teplote okolia v prostredí dusíka bez prístupu svetla. Po odparení rozpúšťadla na rotačnej odparke sa získaný produkt vyberie do 140 ml chloroformu. Pridá sa 3,65 g oxidu manganičitého a reakčná zmes sa mieša 56 hodín pri teplote miestnosti. Po prefiltrovaní cez celit a premytí zrazeniny chloroformom, potom metanolom sa roztok skoncentruje na rotačnej odparke. Získaný produkt sa čistí okamžitou chromatografiou na oxide kremičitom (dichlórmetán) za získania žiadaných zlúčenín I-17b a II-17b v podobe hnedého prášku.

Medziprodukt II-17b: 6,8-dichlór-4-metylpyrido[3,2-g]chinolín-5,10-dión (výťažok 41 %), (314 mg). Teplota topenia 177 °C.

^1H RMN (CDCl_3): 2,87 (s, 3H); 7,56 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); 7,79 (s, 1H); 8,93 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3): 22,41; 125,44; 127,84; 131,13; 131,30; 147,44; 149,81; 150,62; 151,90; 154,30; 156,58; 179,12; 180,66.

IR (CHCl_3): 1706; 1683 cm^{-1}

B-16: Príprava 7,9-dimetoxy-4-metylpyrido[2,3-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt I-

18b) a 6,8-dimetoxy-4-metylpyrido[3,2-g]chinolín-5,10-diónu (medziprodukt II-18b)

Zmes zlúčenín I-17b alebo II-17b (80 mg, 0,27 mmol), metylátu sodného (300 mg sodíka vo 40 ml metanolu, 13,04 mmol) v 40 ml metanolu sa udržiava 17 hodín na teplote spätného toku. Reakčná zmes sa odparí do sucha a pridá sa 50 ml vody. Po neutralizácii 25 % kyselinou chlorovodíkovou sa roztok extrahuje dichlórmetánom (3x50 ml). Po vysušení síranom horečnatým a odparení na rotačnej odparke sa získajú kvantitatívne zlúčeniny I-18b a II-18b.

Medziprodukt II-18b: 6,8-dimetoxy-4-metylpyrido[3,2-g]chinolín-5,10-dión. Teplota topenia 219 °C.

^1H RMN (CDCl_3): 2,88 (s, 1H); 4,03 (s, 3H); 4,07 (s, 3H); 6,53 (s, 1H); 7,45 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); 8,83 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3): 22,64; 54,73; 56,80; 97,79; 117,61; 129,55; 131,46; 148,67; 149,41; 150,73; 152,96; 167,95; 168,00; 180,91; 183,41.

IR (CHCl_3): 1701; 1668 cm^{-1} .

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8293) a 7H-pyrido[4,3,2-de]-[1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8294)

V prostredí dusíka sa udržiava jednu hodinu na teplote 120 °C 63 mg (2,81 mmol) zlúčeniny I-1b a 1,7 ml (9,84 mmol) dimetylformamid-dietylacetátu v 4,5 ml dimetylformamidu. Po odparení rozpúšťadla s použitím vývevy sa pridá 3,5 g (65 mmol) chloridu amónneho a 60 ml absolútného etanolu. Reakčná zmes sa udržiava 30 minút na teplote spätného toku. Po odparení etanolu na rotačnej odparke sa do zvyšku pridá 50 ml vody a extrahuje sa dichlórmetánom (3x50 ml). Po vysušení síranom horečnatým a po odparení rozpúšťadla sa získa 0,6 g CRL 8294 v podobe zelenkavého prášku.

7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8293) (výťažok 90 %), teplota topenia: 240 °C.

^1H RMN (CDCl_3): 7,68 (dd, 1H, J = 4,4 a 8 Hz); 7,87 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 8,02 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 8,77 (dd, 1H, J = 1,6 a 8 Hz); 9,11 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 9,16 (dd, 1H, J = 1,6 a 4,4 Hz); 9,19 (d, 1H, J = 5,6 Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3): 120,95; 124,40; 126,14; 129,32; 136,78; 139,09; 147,45; 148,58; 148,82; 148,96; 150,66; 152,00; 155,73; 181,96.

7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8294)

Opísaným spôsobom sa z medziproduktu II-1b, získa 72 mg zlúčeniny CRL 8294 v podobe žltého prášku. (Výťažok 80 %).

^1H RMN (CDCl_3): 7,76 (dd, 1H, J = 4,4 a 8 Hz); 7,80 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 7,99 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 8,93 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 9,05 (dd, 1H, J = 1,6 a 4,4 Hz); 9,17 (dd, 1H, J = 1,6 a 8 Hz); 9,19 (d, 1H, J = 5,2 Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3): 119,39; 120,01; 123,85; 128,15; 132,87; 133,80; 138,65; 147,54; 147,74; 148,93; 149,49; 149,99; 152,97; 180,73.

Príklad 2

8-Metoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8363) a 11-metoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8364)

Udržiava sa 74 mg (2,92 mmol) zlúčeniny I-2b, 2 ml (11,8 mmol) dimetylformamiddiacetátu v 5,2 ml dimetylformamidu v prostredí dusíka jednu hodinu pri teplote 120 °C. Po odparení rozpúšťadla s použitím vývevy sa pridá 4,5 g (83,6 mmol) chloridu amónneho a 67 ml absolútneho etanolu. Reakčná zmes sa udržiava 30 minút pri teplote spätného toku. Po odparení etanolu na rotačnej odparke sa do zvyšku pridá 50 ml vody a zmes sa extrahuje dichlórmetánom (3x50 ml). Po vysušení organických fáz síranom horečnatým a po odparení rozpúšťadla na rotačnej odparke sa zvyšok čistí okamžitou chromatografiou na stĺpci oxidu kremičitého (chloroform/metanol 98:2), čím sa získa 0,28 g CRL 8363 v podobe oranžového

prášku.

8-metoxi-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8363) (Výtťažok 37 %)

^1H RMN (CDCl_3): 4,20 (s, 3H); 7,13 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 7,82 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 7,94 (d, 1H, J = 6 Hz); 8,92 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 9,07 (d, 1H, J = 6 Hz); 9,13 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 9,19 (d, 1H, J = 5,2 Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3): 56,77; 109,26; 119,70; 120,47; 123,09; 138,50; 147,85; 148,25; 148,69; 150,66; 154,08; 155,68; 167,54; 180,40.

11-metoxi-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8364) (Výtťažok 50 %).

^1H RMN (CDCl_3): 4,15 (s, 3H); 7,26 (d, 1H, J = 6 Hz); 7,70 (d, 1H, J = 6 Hz); 7,96 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 8,85 (d, 1H, J = 6 Hz); 8,97 (d, 1H, J = 6 Hz); 9,15 (d, 1H, J = 5,6 Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3): 57,05; 111,33; 118,72; 119,61; 122,12; 124,29; 138,56; 146,71; 147,10; 148,69; 149,81; 150,96; 153,13; 165,83; 180,82.

Príklad 3

8-(Dimetylamino)-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8800) a 11-(dimetylamino)-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8367)

Udržiava sa 80 mg (0,3 mmol) tricyklickej zlúčeniny I-3b alebo tricyklickej zlúčeniny II-3b a 0,21 ml (1,05 mmol) dimetylformamididietylacetátu v 1,2 ml dimetylformamidu jednu hodinu pri teplote 120 °C v prostredí dusíka. Po odparení rozpúšťadla s použitím vývevy sa pridá 0,5 g (9,3 mmol) chloridu amónneho a 80 ml absolútneho etanolu. Reakčná zmes sa udržiava 40 minút pri teplote spätného toku. Po odparení etanolu na rotačnej odparke sa do zvyšku pridá 5 ml vody a zmes sa extrahuje dichlórmetánom (3x5 ml). Organická fáza sa suší síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odstráni na rotačnej odparke, čím sa získajú kvantitatívne dve tetracyklické zlúčeniny v podobe červeného prášku.

11-(dimetylamino)-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8367)

^1H RMN (CDCl_3): 3,00 (s, 6H); 7,09 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 7,57 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 7,90 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 8,54 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 8,89 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 9,11 (d, 1H, J =

5,6 Hz)

Príklad 4

8-Hydroxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8802) a 11- hydroxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8388)

Rozpustí sa 50 mg (0,126 mmol) tricyklickej zlúčeniny I-7b alebo tricyklickej zlúčeniny II-7b v 0,5 ml TFA, pričom sa reakčný roztok mieša 24 hodín. TFA sa odparí na rotačnej odparke a pridáva sa nasýtený roztok hydrogenuhličitanu sodného až na dosiahnutie hodnoty pH 9-10. Reakčná zmes sa extrahuje dichlórmetánom (3x3 ml). Po vysušení síranom horečnatým a odparení rozpúšťadla na rotačnej odparke sa získa 20 mg tetracyklickej zlúčeniny v podobe žltého prášku.

11-hydroxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8388) (Výťažok 62 %).
Teplota topenia 260 °C.

^1H RMN (CDCl_3): 7,20 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 7,83 (d, 1H, J = 6 Hz); 8,00 (d, 1H, J = 6 Hz); 8,72 (d, 1H, J = 6 Hz); 8,76 (d, 1H, J = 6 Hz); 9,24 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 14,65 (s, 1H).

^{13}C RMN (DMSO, d_6): 116,22; 116,35; 118,61; 120,24; 124,06; 138,09; 143,61; 148,04; 148,99; 149,41; 152,61; 153,01; 165,80; 179,55.

Príklad 5

8-Chlór-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8396) a 11-chlór-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8801)

Rozpustí sa 260 mg (0,67 mmol) tricyklickej zlúčeniny I-7b alebo tricyklickej zlúčeniny II-7b v 2,6 ml TFA a reakčný roztok sa mieša 64 hodín. TFA sa odparí na rotačnej odparke a pridáva sa 200 ml systému dichlórmetán/metanol 95:5 a nasýtený roztok hydrogenuhličitanu sodného až k dosiahnutiu hodnoty pH 10. Získaná organická fáza sa premyje vodou. Po vysušení síranom horečnatým a odparení rozpúšťadla na rotačnej odparke sa získa 40 mg tetracyklickej zlúčeniny v podobe

hnedého prášku, ktorý sa premyje éterom.

8-chlór-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8396) (Výtťažok 28 %).

Teplota topenia > 260 °C.

¹H RMN (CDCl₃): 7,68 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 7,89 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 8,01 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 8,96 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 9,14 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 9,19 (d, 1H, J = 5,5 Hz).

¹³C RMN (DMSO, d₆): 119,87; 120,88; 123,61; 126,31; 129,01; 138,56; 146,87; 147,37; 148,46; 148,94; 149,76; 153,85; 153,96; 179,87.

Príklad 6

4-Metoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8400) a 4-metoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8401)

Udržiava sa 100 mg (0,39 mmol) tricyklickej zlúčeniny I-8b alebo tricyklickej zlúčeniny II-8b a 0,27 ml (1,37 mmol) dimetylformamidetylacetátu v 0,7 ml dimetylformamidu jednu hodinu pri teplote 120 °C v prostredí dusíka. Po odparení rozpúšťadla s použitím vývevy sa pridá 0,6 g (11,7 mmol) chloridu amónneho a 90 ml absolútneho etanolu. Reakčná zmes sa udržiava 30 minút pri teplote spätného toku. Po odparení rozpúšťadla sa do zvyšku pridá 10 ml vody a extrahuje sa dichlórmetánom (3x10 ml). Po vysušení síranom horečnatým a odparení rozpúšťadla sa na rotačnej odparke a po čistení filtráciou na oxide kremičitom (dichlórmetán/metanol 95:5) sa získajú zlúčeniny CRL 8400 a CRL 8401 v podobe hnedého prášku.

4-metoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8400) (Výtťažok 83 %, 85 mg). Teplota topenia > 260 °C.

¹H RMN (CDCl₃): 4,27 (s, 3H); 7,65 (dd, 1H, J = 4,8 a 8 Hz); 8,15 (d, 1H, J = 6 Hz); 8,70 (s, 1H); 8,78 (dd, 1H, J = 8 a 1,9 Hz); 9,10 (d, 1H, J = 6 Hz); 9,13 (dd, 1H, J = 1,9 a 4,8 Hz).

¹³C RMN (DMSO, d₆): 56,97; 115,63; 120,81; 125,52; 129,02; 129,16; 130,22; 136,24; 139,81; 147,37; 149,31; 151,65; 153,07; 154,81; 180,34.

IR (CHCl₃): 1674 cm⁻¹.

4-metoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8401) (Výtťažok 59 %).

Teplota topenia > 260 °C.

^1H RMN (CDCl_3): 4,27 (s, 3H); 7,74 (dd, 1H, $J = 4,4$ a 8,1 Hz); 8,08 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz); 8,72 (s, 1H); 8,93 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz); 9,05 (dd, 1H, $J = 1,9$ a 4,4 Hz); 9,19 (dd, 1H, $J = 1,9$ a 8,1 Hz).

^{13}C RMN (DMSO, d_6): 57,03; 115,16; 119,70; 127,69; 129,48; 130,15; 132,86; 133,74; 140,82; 146,80; 147,98; 148,63; 152,81; 152,98; 179,84.

IR (CHCl_3): 1679 cm^{-1} .

Príklad 7

4,8-Dimetoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8803) a 4,11-dimetoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8440)

Roztok zlúčeniny I-9b alebo II-9b (100 mg, 0,35 mmol) a N,N-dimetylformamididietylacetátu (0,24 ml, 1,23 mmol) v 1 ml dimetylformamidu sa udržiava 90 minút na teplote 120 °C. Reakčná zmes sa skoncentruje vo vákuu kvôli odstráneniu dimetylformamidu a zvyšok sa zriedi v 100 ml absolútneho etanolu. Po pridaní 0,6 g chloridu amónneho sa reakčná zmes udržiava 30 minút pri teplote spätného toku. Po skoncentrovaní na rotačnej odparke sa pridá 30 ml vody a zmes sa extrahuje chloroformom (3x75 ml). Organické fázy sa sušia síranom horečnatým a skoncentrujú sa. Získaný produkt sa čistí chromatografiou na oxide kremičitom (chloroform/metanol 95:5), čím sa získajú žiadané zlúčeniny v podobe žltého prášku. 4,11-dimetoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8440) (Výtťažok 26 %, 27 mg). Teplota topenia > 260 °C.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 4,08 (s, 3H); 4,26 (s, 3H); 7,54 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz); 7,98 (d, 1H, 5,9 Hz); 8,77 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz); 8,83 (s, 1H); 8,94 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz).

^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 57,41; 58,07; 112,43; 113,75; 119,84; 122,13; 129,60; 130,54; 140,17; 146,81; 150,17; 150,62; 153,03; 153,35; 166,06; 179,30.

IR (CHCl_3): 1682; 1608; 1572 cm^{-1} .

MS: m/z 293 (34); 292 (42); 220 (19); 192 (30); 165 (22).

Príklad 8

4-Metoxy-8-dimetylamino-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8804) a 4-metoxy-11-dimetylamino-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8441)

Roztok zlúčeniny I-11b alebo II-11b (80 mg, 0,27 mmol) a N,N-dimetylformamid-dietylacetátu (0,18 ml, 0,94 mmol) v 2 ml dimetylformamidu sa udržiava tri hodiny pri teplote 120 °C. Reakčná zmes sa skoncentruje vo vákuu kvôli odstráneniu dimetylformamidu a zvyšok sa zriedi v 90 ml absolútneho etanolu. Po pridaní 0,4 g chloridu amónneho sa reakčná zmes udržiava 30 minút pri teplote spätného toku. Reakčná zmes sa odparí na rotačnej odparke. Pridá sa 30 ml vody, pričom sa roztok extrahuje dichlórmetánom (3x50 ml). Organické fázy sa sušia síranom horečnatým a skoncentrujú sa. Získaný produkt sa čistí okamžitou chromatografiou na oxide kremičitom (dichlórmetán/metanol 95:5), čím sa získajú žiadané tetracyklické zlúčeniny v podobe červenohnedého prášku.

4-metoxy-11-dimetylamino-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8441)

(Výťažok 40 %, 33 mg). Teplota topenia za rozkladu.

^1H RMN (CDCl_3): 3,02 (s, 6H); 4,23 (s, 3H); 7,08 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz); 7,87 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz); 8,54 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz); 8,65 (s, 1H); 8,90 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3): 44,28; 56,94; 112,14; 113,63; 119,38; 119,73; 129,31; 129,99; 140,20; 145,81; 150,31; 150,63; 151,41; 152,99; 156,77; 180,57.

IR (CHCl_3): 1682 cm^{-1} .

MS: m/z 306 (52); 305 (32); 291 (100); 290 (66); 276 (24); 248 (9); 220 (13); 193 (21).

Príklad 9

4,10-Dimetoxi-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8805) a 4,9-dimetoxi-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8479)

Roztok zlúčeniny I-12b alebo II-12b (100 mg, 0,35 mmol) a N,N-dimetylformamid-dietylacetátu (0,24 ml, 1,23 mmol) v 1 ml dimetylformamidu sa udržiava jednu hodinu pri teplote 120 °C. Reakčná zmes sa skoncentruje vo vákuu kvôli odstráneniu dimetylformamidu a zvyšok sa rozpustí vo vode 100 ml absolútneho etanolu. Po pridaní 0,54 g chloridu amónneho sa reakčná zmes udržiava 30 minút pri

teplote spätného toku a skoncentruje sa na rotačnej odparke. Pridá sa 20 ml vody, roztok sa extrahuje chloroformom (3x30 ml). Organické fázy sa sušia síranom horečnatým a skoncentrujú sa. Získaný produkt sa čistí okamžitou chromatografiou na oxide kremičitom (chloroform), čím sa získajú žiadané tetracyklické zlúčeniny v podobe zeleného prášku.

4,9-dimetoxi-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8479)

(Výťažok 36 %, 37 mg). Teplota topenia >260 °C.

^1H RMN (DMSO- d_6): 4,21 (s, 3H); 4,24 (s, 3H); 7,16 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 7,98 (d, 1H, 5,6 Hz); 8,69 (s, 1H); 8,85 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz); 9,00 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz).

^{13}C RMN (DMSO- d_6): 54,44; 56,92; 114,04; 117,17; 118,86; 127,74; 129,43; 129,99; 136,29; 141,16; 146,36; 146,72; 149,38; 152,94; 165,80; 179,70.

IR (CHCl_3): 1679 cm^{-1} .

MS: m/z 293 (44); 248 (100); 220 (12).

Príklad 10

9-Etoxykarbonyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8805) a 10-etoxykarbonyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8482)

Roztok zlúčeniny I-13b alebo II-13b (30 mg, 0,07 mmol) a kyseliny trifluóroctovej (0,27 ml, 3,5 mmol) v 15 ml dichlórmetánu sa mieša 64 hodín. Po skoncentrovaní na rotačnej odparke sa reakčná zmes alkalizuje 10 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje sa chloroformom (2x30 ml). Organické fázy sa sušia síranom horečnatým a skoncentrujú sa na rotačnej odparke. Získaný zvyšok sa čistí filtráciou na oxide kremičitom, čím sa získajú žiadané tetracyklické zlúčeniny v podobe žltého prášku.

10-etoxykarbonyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8482)

(Výťažok 53 %, 11,3 mg). Teplota topenia 246 °C.

^1H RMN (CDCl_3): 1,49 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz); 4,53 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz); 7,85 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz); 8,03 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz); 8,98 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz); 9,22 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz); 9,56 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz); 9,73 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3): 14,32; 62,29; 119,61; 120,39; 124,04; 129,94; 132,60; 135,46;

138,77; 147,74; 148,78; 149,17; 149,46; 153,23; 164,15; 180,20 (1C nepozorované)

IR (CHCl₃): 1726, 1694 cm⁻¹.

MS: m/z 305 (92); 260 (7); 232 (93); 204 (25).

Príklad 11

10-Hydroxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]-fenantrolín-7-ón (CRL 8809) a 9-hydroxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]-fenantrolín-7-ón (CRL 8483)

Roztok zlúčeniny I-14b alebo II-14b (tricyklická zlúčenina 56) (50 mg, 0,135 mmol) a kyseliny trifluóroctovej (0,54 ml, 7 mmol) v 30 ml dichlórmetánu sa mieša 48 hodín. Po skoncentrovaní na rotačnej odparke sa rekčná zmes alkalizuje 13 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje sa dichlórmetán (7x30 ml). Organické fázy sa sušia síranom horečnatým a skoncentrujú sa na rotačnej odparke. Získaný zvyšok sa čistí okamžitou chromatografiou (dichlórmetán/metanol 97:2), čím sa získajú žiadané tetracyklické zlúčeniny v podobe oranžového prášku.

9-Hydroxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]-fenantrolín-7-ón (CRL 8483)

(Výťažok 50 %, 16,8 mg). Teplota topenia >260 °C.

¹H RMN (CDCl₃): 7,06 (d, 1H, J = 9,5 Hz); 7,72 (d, 1H, J = 5,9 Hz); 8,02 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 8,70 (d, 1H, J = 9,5 Hz); 8,87 (d, 1H, J = 5,9 Hz); 9,19 (d, 1H, J = 5,5 Hz).

IR (CHCl₃): 1690; 1667; 1602 cm⁻¹.

MS: m/z 249 (100); 221 (77,6); 193 (99,2).

Príklad 12

10-Metoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8810) a 9-metoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8484)

Roztok zlúčeniny I-16b alebo II-16b (200 mg, 0,786 mmol) a N,N-dimetylformamididietylacetálu (0,47 ml, 2,73 mmol) v 3,2 ml dimetylformamidu sa udržiava dve hodiny pri teplote spätného toku. Reakčná zmes sa skoncentruje vo vákuu kvôli odstráneniu dimetylformamidu a zvyšok sa rozpustí v 200 ml absolútneho etanolu. Po pridaní 1,4 g (26,2 mmol) chloridu amónneho sa reakčná zmes udržiava

30 minút pri teplote spätného toku. Po skoncentrovaní na rotačnej odparke sa pridá 50 ml vody, pričom sa roztok extrahuje dichlórmetánom (5x40 ml). Organické fázy sa sušia síranom sodným a skoncentrujú sa. Získaný produkt sa čistí okamžitou chromatografiou na oxide kremičitom (dichlórmetán/metanol 99:1), čím sa získajú žiadané tetracyklické zlúčeniny v podobe hnedého prášku.

9-metoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8484) (Výtťažok 10 %, 20 mg). Teplota topenia >260 °C.

¹H RMN (CDCl₃): 4,14 (s, 3H); 7,11 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 7,63 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 7,87 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 8,77 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 8,91 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 9,09 (d, 1H, J = 5,5 Hz).

¹³C RMN (CDCl₃): 53,41; 117,66; 118,54; 118,93; 123,70; 127,73; 136,29; 138,52; 145,95; 147,45; 148,03; 148,83; 150,19; 165,86; 180,55.

IR (CHCl₃): 1686 cm⁻¹.

MS: m/z 263 (8,2); 233 (25,1); 204 (35,4).

Príklad 13

8,10-Dimetoxi-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8811) a 9,11-dimetoxi-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8485)

Pri teplote spätného toku sa udržiava 1,5 hodín roztok zlúčeniny I-18b alebo zlúčeniny II-18b (105 mg, 0,37 mmol) a N,N-dimetylformamid-dietylacetál (0,22 ml, 1,29 mmol) v 1,5 ml dimetylformamidu. Reakčná zmes sa skoncentruje vo vákuu kvôli odstráneniu dimetylformamidu a zvyšok sa rozpustí v 95 ml absolútneho etanolu. Po pridaní 0,7 g chloridu amónneho (13,08 mmol) sa reakčná zmes udržiava 30 minút pri teplote spätného toku. Po skoncentrovaní na rotačnej odparke sa pridá 50 ml vody, pričom sa roztok extrahuje dichlórmetánom (5x40 ml). Organické fázy sa sušia síranom horečnatým a skoncentrujú sa. Získaný produkt sa čistí okamžitou chromatografiou na oxide kremičitom (dichlórmetán/metanol 99:1), čím sa získajú žiadané tetracyklické zlúčeniny v podobe žltlooranžového prášku.

9,11-dimetoxi-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8485).

(Výtťažok 9 %, 10 mg). Teplota topenia > 260 °C.

¹H RMN (CDCl₃): 4,12 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 6,65 (s, 1H); 7,64 (d, 1H, J = 5,5 Hz);

7,92 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 8,93 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 9,14 (d, 1H, J = 5,5 Hz).

¹³C RMN (CDCl₃): 54,39; 57,02; 98,26; 117,89; 118,64; 118,86; 124,16; 138,50; 146,93; 147,09; 148,29; 148,62; 151,50; 166,32; 167,73; 180,65.

IR (CHCl₃): 1688 cm⁻¹.

MS: m/z 293 (15); 292 (28); 233 (24); 204 (13); 165 (10).

Príklad 14

8-Dimetylamino-10-chlór-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8812) a 9-chlór-11-dimetylamino-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8486)

Roztok zlúčeniny I-17b alebo II-17b (110 mg, 0,375 mmol) a N,N-dimetylformamiddietylacetátu (0,23 ml, 1,31 mmol) v 1,1 ml dimetylformamidu sa udržiava 1,5 hodinu pri teplote spätného toku. Reakčná zmes sa skoncentruje vo vákuu kvôli odstráneniu dimetylformamidu a zvyšok sa rozpustí v 95 ml absolútneho etanolu. Po pridaní 0,7 g chloridu amónneho (13,08 mmol) sa reakčná zmes udržiava 30 minút pri teplote spätného toku, pričom sa skoncentruje na rotačnej odparke. Pridá sa 50 ml vody a roztok sa extrahuje dichlórmetánom (5x40 ml). Organické fázy sa sušia síranom horečnatým a skoncentrujú sa. Získaný produkt sa čistí okamžitou chromatografiou na oxide kremičitom (dichlórmetán/metanol 99:1), čím sa získajú žiadané tetracyklické zlúčeniny v podobe červenofialového prášku.

9-chlór-11-dimetylamino-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8486)

(Výťažok 3 %, 3,3 mg). Teplota topenia 246 °C.

¹H RMN (CDCl₃): 3,04 (s, 6H); 7,11 (s, 1H); 7,61 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 7,92 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 8,90 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 9,14 (d, 1H, J = 5,5 Hz).

¹³C RMN (CDCl₃): 44,39; 113,57; 117,60; 119,00; 119,37; 123,99; 138,50; 146,51; 146,77; 148,83; 150,68; 150,89; 153,68; 158,21; 180,05.

IR (CHCl₃): 1698 cm⁻¹.

MS: m/z 311 (19); 309 (11); 296 (89); 294 (100); 269 (4); 267 (1); 204 (66).

Príklad 15

4-Hydroxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón dijódhydrát (CRL 8813) a 4-

hydroxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón dijódhdrát (CRL 8487)

Do suspenzie zlúčeniny CRL 8400 alebo zlúčeniny CRL 8401 (50 mg, 0,19 mmol) v kyseline octovej (4 ml) sa pridá kyselina jodovodíková (57 % vo vode: 10 ml, 44,6 mmol). Zmes sa udržiava 21 hodín pri teplote 100 °C. Po vychladnutí a prefiltrovaní sa dijódhdrát žiadaných zlúčenín izoluje v podobe fialového prášku.

4-hydroxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón dijódhdrát (CRL 8487)

(Výťažok 85 %, 82 mg). Teplota topenia > 260 °C.

¹H RMN (DMSO-d₆): 6,75 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 7,42 (s šir, 1H); 7,63 (dd, 1H, J = 8,4 a 4,4 Hz); 8,20 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 9,07 (m, 2H).

IR (CHCl₃) 3037; 1647; 1635; 1617; 1604 cm⁻¹.

Príklad 16

4-Chlór-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8806) a 4-chlór-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8480)

Roztok zlúčeniny CRL 8813 alebo zlúčeniny CRL 8487 (45 mg, 0,14 mmol) v oxychloride fosforečnom (3,5 ml) sa udržiava dve hodiny pri teplote spätného toku. Po odparení na rotačnej odparke sa reakčná zmes alkalizuje na hodnotu pH 8 roztokom hydrogenuhličitanu sodného 1N (10 ml) a extrahuje sa zmesou 5 % metanolu/chloroformu (2x20 ml). Organické fázy sa sušia síranom horečnatým a odparia sa na rotačnej odparke. Zvyšok sa čistí okamžitou chromatografiou (dichlórmetán/metanol 99:1), čím sa získajú žiadané zlúčeniny v podobe hnedého prášku.

4-chlór-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8480)

(Výťažok 4 %, 2 mg). Teplota topenia > 260 °C.

¹H RMN (CDCl₃): 7,78 (dd, 1H, J = 4,4 a 8,1 Hz); 8,08 (d, 1H, 5,9 Hz); 9,03 (d, 1H, J = 5,9 Hz); 9,07 (dd, 1H, J = 4,4 a 1,8 Hz); 9,18 (s, 1H); 9,19 (dd, 1H, J = 1,8 a 8,1 Hz).

¹³C RMN (CDCl₃): 116,63; 119,80; 128,25; 132,64; 134,05; 137,03; 145,92; 147,56; 147,78 (2C); 148,47; 149,93; 153,31; 180,08;.

IR (CHCl₃): 1692; 1608 cm⁻¹.

MS: m/z 269 (34); 267 (100); 232 (60); 204 (29).

Príklad 17

4-Dimetylamino-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8807) a 4-dimetylamino-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8481)

Roztok zlúčeniny CRL 8806 alebo zlúčeniny CRL 8480 (14 mg, 0,052 mmol) v chlórhydráte dimetylamínu (24 mg, 0,29 mmol) a uhličitanu sodného (13 mg, 0,32 mmol) v zmesi tetrahydrofurán/voda (2 ml/1 ml) sa udržiava 1,5 hodiny pri teplote spätného toku. Po odparení na rotačnej odparke sa reakčná zmes vyberie do 15 ml vody. Po extrakcii chloroformom (3x20 ml) sa organické fázy sušia síranom horečnatým a odparia sa na rotačnej odparke. Získaný zvyšok sa čistí okamžitou chromatografiou (chloroform/metanol 95:5), čím sa získajú žiadané zlúčeniny v podobe červeného prášku.

4-dimetylamino-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8481)

(Výťažok 63 %, 9 mg). Teplota topenia > 260 °C.

¹H RMN (CDCl₃): 3,34 (s, 6H); 7,71 (dd, 1H, J = 4,4 a 8,1 Hz); 7,96 (d, 1H, 6,0 Hz); 8,62 (s, 1H); 8,83 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 9,04 (dd, 1H, J = 1,5 a 4,4 Hz); 9,19 (dd, 1H, J = 1,5 a 8,1 Hz).

¹³C RMN (CDCl₃): 44,06 (2C); 117,89; 120,40; 127,22; 129,69; 132,59; 133,68; 135,30; 138,51; 144,67; 146,98; 148,14; 149,16; 152,66; 179,55.

IR (CHCl₃): 1666 cm⁻¹.

MS m/z 276 (100); 249 (11); 204 (1).

Príklad 18

3-Acetoxymetyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8825) a 3-acetometyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8824)

Roztok zlúčeniny I-1b a zlúčeniny II-1b (0,11 mg, 0,5 mmol) a dimetylformamidetylacetálu (1,5 mmol) v dimetylformamide (3 ml) sa udržiava jednu hodinu pri teplote 120 °C v prostredí dusíka. Po vychladnutí sa reakčná zmes

skoncentruje vo vákuu za získania žiadaného derivátu v pevnej forme. Uvedený pevný derivát (125 mg, 0,45 mmol) sa vyberie do dimetylformamidu a pridá sa 13 mg (0,7 mmol) Eschenmoserovej soli. Zmes sa udržiava 30 minút pri teplote 115 °C v prostredí dusíka. Po vychladnutí sa pridá chlorid amónny (10 mmol) a kyselina octová (75 ml) v prostredí udržovanom 30 minút pri teplote 115 °C. Po vychladnutí sa reakčná zmes vleje do ľadu, alkalizuje sa 10 % roztokom hydroxidu draselného a extrahuje sa chloroformom. Organické fázy sa sušia síranom horečnatým a odparia sa a skoncentrujú sa na rotačnej odparke. Zvyšok sa čistí okamžitou chromatografiou na oxide kremičitom.

Uvedeným spôsobom sa pripravia zlúčeniny:

3-acetyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8815) a

3-acetyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8814)

3-kyano-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8817) a

3-kyano-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8816)

3-etoxykarbonyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8819) a

3-etoxykarbonyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8818)

3-metoxymetyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8821) a

3-metoxymetyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8820)

3-fluór-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8823) a

3-fluór-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8822)

3-acetoxymetyl-9-metoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]-fenantrolín-7-ón (CRL 8825) a

3-acetoxymetyl-9-metoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]-fenantrolín-7-ón (CRL 8824).

Príklad 19

2-Metyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8827) a 2-metyl-7H-

pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8826).

Zmes zlúčenín I-1b a II-1b (80 mg, 0,4 mmol) sa rozpustí v kyseline octovej (10 ml) s chloridom amónnym (64 mg, 12 mmol) a zmes sa za miešania zahreje na teplotu 70 °C. Prikvapká sa acetaldehyd (88 mg, 2 mmol) v kyseline octovej (10 ml). Zmes sa udržiava 45 minút pri teplote spätného toku v prostredí dusíka, potom sa ochladí. Po pridaní vody sa zmes alkalizuje hydroxidom amónnym a extrahuje sa dichlórmetánom. Po vysušení síranom horečnatým sa zvyšok čistí okamžitou chromatografiou na oxide kremičitom.

Uvedeným spôsobom sa pripraví zlúčeniny:

2-benzyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8829) a

2-benzyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8828)

2-(2'-chlóretyl)-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8831) a

2-(2'-chlóretyl)-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8830).

2-(2'-Metoxymetyl)-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón (CRL 8833) a

2-(2'-metoxymetyl)-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón (CRL 8832).

Ďalej uvedené výsledky farmakologických štúdií *in vitro* a *in vivo* dokladajú cytotoxické vlastnosti zlúčenín všeobecného vzorca I a Ia vrátane maximálnych tolerovaných dávok (DMT).

1) Cytotoxická aktivita na nádorových bunkových líniach v kultúre (test MTT)

Vplyv zlúčenín všeobecného vzorca I a Ia na nádorové bunky sa vyhodnocuje kolorimetrickou skúškou (MTT) (T. Mosman, J. Immunol. Methods 65, str. 55 až 63, 1983; J. Carmichael a kol., Cancer Res. 47, str. 936 až 942, 1987).

Princíp testu MTT je založený na mitochondriálnej redukcii živými metabolicky

aktívnymi bunkami produktu MTT (bromid 3-(4,5-dimetyltiazol-2-yl)-2,5-difenylnitrazolu) žltej farby na produkt farby modrej formazán. Množstvo takto získaného formazánu je priamo úmerné množstvu živých buniek obsiahnutých v kultivačných jamkách. Toto množstvo formazánu sa meria spektrofotometrom.

Bunkové línie sa udržiujú v jednovrstvovej kultúre pri teplote 37 °C v kultivačných, zátokou uzavretých fľaštičkách obsahujúcich zásadité prostredie MEM25MM HEPES (Minimum Essential Medium). Toto prostredie je prispôbené pre rast pásma rôznych cicavčích buniek diploidných alebo primárnych. Do tohto prostredia sa pridá:

- 5 % SVF (teľacie zárodočné sérum) čistené pri teplote 56 °C v priebehu jednej hodiny,
- 0,6 mg/ml L-glutamínu,
- 200 IU/ml penicilínu,
- 200 mg/ml streptomycínu,
- 0,1 mg/ml gentamicínu.

Od American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD USA) sa získa 12 bunkových línií. Tými sú:

- U-373MG (code ATCC:HTB-17) a U-87MG (code ATCC:HTB-14), čo sú 2 glioblastómy,
- SW1088 (code ATCC:HTB-12) čo je astrocytóm,
- A549 (code ATCC:CCL-185) a A-427 (code ATCC:HTB-53, čo sú dve nemalé bunky rakoviny pľúc,
- HCT-15 (code ATCC:CCL-225) a LoVo (code ATCC:CCL-229) čo sú 2 kolorektálne rakovinové bunky,
- T-47D (code ATCC:HTB-133) a MCF7 (code ATCC:HTB-22), čo sú dve bunky rakoviny prs,
- J82 (code ATCC:HTB-1) a T24 (code ATCC:HTB-4), čo sú 2 bunky rakoviny močového mechúra,
- PC-3 (code ATCC: CRL-1435) čo je bunka rakoviny prostaty.

Plán testov: 100 µl bunkovej suspenzie obsahujúcej 20 000 až 50 000 (podľa

použitého bunkového typu) buniek/ml sa naočkuje na 96-jamkové titračné doštičky s plochými jamkami na inkubáciu pri teplote 37 °C v prostredí s 5 % oxidu uhličitého a so 70 % vlhkosťou. Po 24-hodinovej inkubácii sa kultivačné prostredie nahradí čerstvým 100 µl prostredím obsahujúcim buď rôzne testované zlúčeniny s koncentráciou 10^{-5} až 10^{-10} M alebo rozpúšťadlo slúžiace na uvedenie testovaných produktov do roztoku (kontrolná vzorka). Po 72 hodinách inkubácie za uvedených podmienok sa kultivačné prostredie nahradí 100 µl žltkavého roztoku MTT rozpusteného na dosiahnutie 1 mg/ml v RPMI 1640. Mikrodoštičky sa znova inkubujú tri hodiny pri teplote 37 °C, potom sa 10 minút odstreďujú pri 400 g. Žltkavý roztok MTT sa eliminuje a modré kryštály formazánu, vytvorené na hladine buniek, sa rozpustia v 100 µl DMSO. Mikrodoštičky sa podrobia 5 minút miešaniu. Intenzita modrého zafarbenia, pochádzajúceho z transformácie produktu MTT žltého na modrý formazán ešte žijúcimi bunkami, sa podľa skúsenosti kvantifikuje spektrometricky prístrojom DYNATECH IMMUNOASSAY SYSTEM na dlhých vlnách 570 nm a 630 nm zodpovedajúcich vlnovým dĺžkam maximálnej absorbancie formazánu a šumu pozadia. Integrovaná logika spektrometra vypočíta stredné hodnoty optickej hustoty podľa hodnôt odchýlok od štandardu (Dev. Std.) a stredné chyby voči priemeru (ESM).

Inhibičná aktivita bunkového rastu zlúčenín všeobecného vzorca I a Ia pri rôznych bunkových nádorových líniách sa porovnáva s aktivitou prírodného produktu. Ako príklad sú v nasledujúcej tabuľke I uvedené hodnoty koncentrácií obsahujúce získané IC_{50} na rôznych bunkových líniách.

Súbor študovaných zlúčenín vykazuje významnú inhibičnú aktivitu bunkovej proliferácie 12 rakovinových ľudských línií: U-87MG, U-373MG, SW 1088, T24, J82, HCT-15, LoVo, MCF7, T-47D, A549, A427 a PC-3 s jednou C150, ktorá môže byť medzi 10^{-5} až 10^{-9} podľa zloženia testovaných rakovinových buniek.

2) Stanovenie maximálnej tolerovanej dávky (DMT)

Maximálne tolerovaná dávka sa vyhodnocuje na myšiach B6D2F1/Jico starých

4 až 6 týždňov. Zlúčeniny sa podávajú intraperitoneálne v zvyšujúcich sa dávkach od 2,5 do 160 mg/kg. Hodnota DMT (vyjadrená v mg/kg) sa stanoví sledovaním hodnoty prežitia zvierat 14 dní po podaní jednej dávky testovaného produktu. Sledujú sa taktiež hmotnostné prírastky zvierat v priebehu testovaného časového úseku. Ak je dávka DMT väčšia ako 160 mg/kg, považuje sa za prípustnú dávku 160 mg/kg. Výsledky stanovenia maximálnej tolerovanej dávky (DMT) sú v tabuľke II.

Tabuľka II - Maximálne tolerované dávky

Zlúčenina CRL	DMT mg/kg
CRL 8388 (príklad 4)	10
CRL 8293 (príklad 1)	10
CRL 8294 (príklad 1)	10
CRL 8363 (príklad 2)	10
CRL 8364 (príklad 2)	5
CRL 8367 (príklad 3)	10
CRL 8396 (príklad 5)	20
CRL 8400 (príklad 6)	> 160
CRL 8401 (príklad 6)	> 160
CRL 8440 (príklad 7)	20
CRL 8441 (príklad 8)	> 160

Produkty tejto rodiny vykazujú buď určitú priamu toxicitu alebo jej môžu byť zbavené a môžu sa používať *in vivo* vo zvýšených tkanivových koncentráciách teda vo väčších dávkach.

3- Protinádorová aktivita *in vivo*

Štúdie sa uskutočňujú na nasledujúcich modeloch:

- karcinóm prsníka u myši MXT hormón-necitlivých (MXT-HI).
- adenokarcinóm prsníka myši MXT hormón-necitlivých (MXT-HS).

- lymfóm L 1210.

Model adenokarcinómu prsníka myši MXT, ktorý opísal Watson a kol. (Cancer Res. 37, str. 3344 až 48, 1997) sa uskutočňuje na naočkovaných myšiach B6D2F1/Jlco vo veku 4 až 6 týždňov je odvodený z galaktofórnych kanálikov prsnej žľazy. Najskôr hormón-citlivý (model MXT-HS), diferencovaný tumor sa vyvíja oproti tumoru hormón-necitlivému nediferencovanému (model MXT HI). Testujú sa činidlá, ktorých protinádorová aktivita bola doložená na klinickom pláne predlžujúcim prežitie zvierat s tumormi MXT-HI a tumormi MXT-HS. To je prípad napríklad cyklofosfamidu, etopsidu a tiež adriamycínu.

Model lymfómu L 1210 je modelom buniek leukémie L 1210 myšieho pôvodu zavedených myšiam subkutánne. V 100 % prípadov vybudí rýchlo rastúci pevný subkutánný tumor (L 1210). Keď bola hodnota DMT určitého produktu stanovená, je jeho protinádorová aktivita *in vivo* charakterizovaná dávkami DMT/2, DMT/4 a DMT/8 na modeloch adenokarcinómu prsníka myšieho pôvodu MXT-HS, karcinómu prsníka myšieho pôvodu MXT-HI a na modeli subkutánneho lymfómu L 1210.

Vo všetkých skôr uvedených príkladoch, akéhokoľvek modelu, sa vyznačuje kontrolovaný stav súborom 9 až 15 myší, ktorým je podané v priebehu 3 týždňov v rámci 3 podaní (v pondelok, v stredu a v piatok) za týždeň objem 0,2 ml fyziologického séra obsahujúceho rozpúšťadlo použité na rozpustenie rôznych použitých zlúčenín všeobecného vzorca I a Ia.

V priebehu štúdie sa stanoví ako rast nádoru, tak miera prežitia myší.

I) Nádorový rast sa stanoví meraním dvakrát týždenne (v utorok a v piatok) povrchu naočkovaných nádorov MXT-HS, MXT-HI alebo L 1210. Tento povrch sa vypočíta ako súčin dvoch najväčších navzájom kolmých osí nádoru. Hodnota týchto osí sa zmeria pomocou posuvného meradla.

ii) Miera prežitia myší sa vypočíta z pomeru T/C, kde

(počet dní

(priemer

(počet myší uhynutých v dňoch,

$$T = \frac{\text{prežitia myši z priemeru ošetrených myši} + (\text{počet myši uhynutých v rovnaký deň ako stredná ošetrená myš})}{\text{ošetrených myši} - (\text{ktoré predchádzali dňu ošetrenia myši})}$$

$$C = \frac{(\text{počet dní prežitia myši z priemeru ošetrených myši}) + (\text{priemer ošetrených myši})}{(\text{počet myši uhynutých v rovnaký deň ako stredné kontrolné myši}) - (\text{počet myši uhynutých v dňoch, ktoré predchádzali dňu ošetrenia myši})}$$

Tento pomer vyjadruje stredný čas prežitia súboru myši ošetrených v pomere ku strednému času prežitia strednej myši kontrolného súboru myši. Tak jedna zavedená molekula spôsobí významné zvýšenie ($P < 0,05$) prežitie zvierat, ak pomer T/C presiahne 130 %. Naopak predstavuje toxický účinok, pokiaľ je táto hodnota pomeru T/C nižšia ako 70 %.

3.1) Karcinóm prsníka u myši (MXT-HI)

Ako príklad sa uvádza vplyv dvoch prostriedkov CRL 8293 a CRL 8294 na rast nádorov MXT-HI. Každá skupina myši s naočkovanými nádormi MXT-HI je závislá od daného experimentálneho stavu zahrnujúcom 15 zvierat.

Ošetrovanie 1

Produkt CRL 8293 sa podáva intraperitoneálne. Prvá injekcia produktu sa uskutoční 7. dňa po naočkovaní (deň 7) s radom troch injekcií za týždeň (pondelok, streda a piatok) v priebehu troch po sebe nasledujúcich týždňov dávkou 5 mg/kg.

Ošetrovanie 2

Produkt CRL 8294 sa podáva intraperitoneálne. Prvá injekcia produktu sa uskutoční 7. dňa po naočkovaní (deň 7) s radou troch injekcií za týždeň (pondelok, streda a piatok) v priebehu troch po sebe nasledujúcich týždňov dávkou 5 mg/kg.

V nasledujúcej tabuľke III sú v percentách udané zmenšenia (-) alebo zväčšenia (+) povrchu nádorov MXT-HI zavedených ošetrením 1 a 2 voči kontrolnému stavu 21. dňa po nádorovom očkovaní po šiestich podaniach produktu CRL 8293 alebo produktu CRL 8294. 21. dňa po očkovaní žije 100 % kontrolovaných zvierat.

Tabuľka III

Ošetrovanie	Povrch nádoru (v %)
1 (CRL 8293)	- 33
2 (CRL 8294)	- 36

Tieto výsledky dokladajú, že ako CRL 8293 tak CRL 8294 vyvolávajú významné spomalenie rastu nádorov MXT-HI. Tieto výsledky ukazujú, že produkty všeobecného vzorca I a Ia podané *in vivo* a na tomto modeli vykazujú zaujímavé protinádorové pôsobenie.

3.2) Adenokarcinóm prsníka u myší (MXT-HS)

Ako príklad sa uvádza vplyv CRL 8293 a CRL 8294 na rast nádorov MXT-HS. Každá skupina myší s naočkovaným nádorom MXT-HS a vo vzťahu k daným experimentálnym podmienkam zahŕňa 9 zvierat.

Ošetrovanie 10

Produkt CRL 8293 sa podáva intraperitoneálne. Prvá injekcia produktu sa uskutoční 7. dňa po naočkovaní (deň 7) s radom troch injekcií za týždeň (pondelok, streda a piatok) v priebehu troch po sebe nasledujúcich týždňov dávkou 5 mg/kg.

Ošetrovanie 20

Produkt CRL 8294 sa podáva intraperitoneálne. Prvá injekcia produktu sa

uskutoční 7. dňa po naočkovaní (deň 7) s radom troch injekcií za týždeň (pondelok, streda a piatok) v priebehu troch po sebe nasledujúcich týždňov dávkou 5 mg/kg.

V nasledujúcej tabuľke IV sú v percentách udané zmenšenia (-) alebo zväčšenia (+) povrchu nádorov MXT-HS zavedených ošetrením 10 a 20 voči kontrolnému stavu 31. dňa po nádorovom očkovaní po 9 podaniach produktu CRL 8293 alebo produktu CRL 8294. 31. dňa po naočkovaní žije 100 % kontrolovaných zvierat.

Tabuľka IV

Ošetrovanie	Povrch nádoru (v %)
1 (CRL 8293)	- 45
2 (CRL 8294)	- 64

Tieto výsledky dokladajú, že CRL 8293 a CRL 8294 vyvolávajú veľmi výrazné významné spomalenie rastu nádorov MXT-HI. Tieto výsledky ukazujú, podobne ako v prípade MXT-HI, že produkty všeobecného vzorca I a Ia podané *in vivo* a na modeli MXT-HS vykazujú veľmi zaujímavé protinádorové pôsobenie.

3.3) Lymfóm L1210

Ako príklad sa uvádza vplyv produktu CRL 8294 na čas prežitia myši (tabuľka V). Každá skupina myši s naočkovaným lymfómom L1210 a vo vzťahu k daným experimentálnym podmienkam zahŕňa 9 zvierat.

Ošetrovanie 100

Produkt CRL 8294 sa podáva samotný intraperitoneálne. Prvá injekcia produktu sa uskutočňuje 7. dňa po naočkovaní (deň 7) s radom troch injekcií za týždeň (pondelok, streda a piatok) v priebehu troch po sebe nasledujúcich týždňov dávkou 1,25 mg/kg.

Tabuľka V

Ošetrovanie	T/C (v %)
10 (CRL 8294)	136

Na subkutánnom modeli lymfómu L1210 vykazuje prostriedok CRL 8294 všeobecného vzorca I protinádorové pôsobenie, ktoré sa prejavuje s významným predĺžením stredného času prežitia skupiny myši takto ošetrovaných oproti strednému času prežitia kontrolných zvierat.

4) Pomery cytotoxickej tolerancie/aktivity

V tabuľke VI sú výsledky stredných IC_{50} (v nM) (vypočítaných z cytotoxickej aktivity pri 12 študovaných nádorových líniiach a pomery DMT/ IC_{50} (pomery sú vypočítané, pri čom pomery DMT a IC_{50} sú vyjadrené bezrozmernými číslami.

Tabuľka VI

Zlúčenina CRL	IC_{50} (nM)	DMT/ IC_{50}	DMT/ IC_{50}^x
CRL 8388 (príklad 4)	6200	0,0016	1
CRL 8293 (príklad 1)	1250	0,008	5
CRL 8294 (príklad 1)	1450	0,007	4,4
CRL 8363 (príklad 2)	500	0,02	12,5
CRL 8364 (príklad 2)	270	0,019	12
CRL 8367 (príklad 3)	1650	0,006	3,8
CRL 8396 (príklad 5)	600	0,033	20,6
CRL 8400 (príklad 6)	380	0,42	262
CRL 8401 (príklad 6)	53	3	1870
CRL 8440 (príklad 7)	10	0,42	1240
CRL 8441 (príklad 8)	5000	3	19,8

* pomer DMT/IC₅₀ rôznych zlúčenín je stanovený voči referenčnému pomeru 1 pre CRL 8388.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a Ia vykazujú významnú protinádorovú aktivitu ako *in vitro*, tak *in vivo* za opísaných experimentálnych podmienok. *In vitro* inhibujú rast nádorových buniek, ako to dokladajú výsledky kolorimetrických skúšok MTT. *In vivo* inhibujú významným spôsobom rast nádorov MXT-HI a MXT-HS a predlžujú významnou mierou stredný čas prežitia myši v skupine taktiež ošetrenej a naočkovanej lymfómom L 1210 oproti strednému času prežitia strednej myši zo skupiny myši kontrolných.

Vďaka svojim cytotoxickým vlastnostiam sú opísané zlúčeniny všeobecného vzorca I a Ia prípadne vo forme svojich solí alebo solvátov farmaceuticky znášateľné a môžu slúžiť ako účinné látky liečiv na liečenie rakovinových nádorov a ich metastáz.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a Ia sa zvyčajne podávajú v dávkovacích jednotkách stanovených podľa m² povrchu tela alebo podľa telesnej hmotnosti v kg. Výhodne sú dávkovacie jednotky podávania v podobe farmaceutických prostriedkov, v ktorých je účinná látka zmiešaná s aspoň jedným farmaceutickým excipientom.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a Ia sa môžu použiť podľa rakovinovej patológie liečeného pacienta v dávkach 0,05 až 350 mg/m² povrchu tela, výhodne v dávkach 0,5 až 50 mg/m² a deň na liečbu v jej ostrej fáze v závislosti od cyklov každej kúry. Na liečenie sa použijú výhodne zlúčeniny všeobecného vzorca I a Ia v dávkach 0,05 až 25 mg/m²/deň, výhodne 0,1 až 1,5 mg/m²/deň podľa počtu cyklov liečebnej kúry. Dávky môžu byť spojené s protinádorovými liečivami používanými podľa overených protokolov intenzívnej polychemickej terapie.

Vo farmakologických prostriedkoch podľa vynálezu na orálne alebo intravenózne podanie môžu byť účinné látky podávané v jednotnej forme podania, v zmesi s klasickými farmaceutickými nosičmi prijateľnými pri liečbe ľudí. Jednotková forma podania zahŕňa formy orálnou cestou, ako sú prípadne deliteľné alebo želatínové kapsuly, implantáty a formy na intravenózne podanie.

Na parenterálne podanie (intravenózná perfúzia konštantnou dávkou) sa použijú sterilné vodné suspenzie, soľankové izotonické sterilné roztoky alebo roztoky sterilné a injektovateľné, ktoré obsahujú dispergačné a/alebo solubilizačné farmaceuticky kompatibilné činidlá, napríklad propylénglykol, polyetylénglykol a β -cyklodextrín.

Na prípravu injektovateľného vodného roztoku na intravenózne podávanie počas 1 až 24 hodín je možné použiť korozpúšťadlo, napríklad alkohol ako je etanol, glykol ako je polyetylénglykol alebo propylénglykol a tenzioaktívne hydrofilné činidlo ako je Tween 80.

Ak sa pripravuje prostriedok v pevnej forme, ako tablety, je možné pridať účinnú látku prípadne rozomletú, zmäkčovadlo ako je laurylsulfát sodný a všetko zmiešať s farmaceutickým nosičom, ako sú oxid kremičitý, želatína, škrob, laktóza, stearát horečnatý, mastenec, arabská živica alebo ich analógy. Tablety je možné doplniť sacharózou, rôznymi polymérmi alebo inými vhodnými látkami napríklad dodávajúcimi predĺžený alebo oneskorený účinok alebo uvoľňujúcimi kontinuálne stanovené množstvo účinnej látky.

V prípade želatínových kapsúl sa zmieša účinná látka s riedidlom, ako je glykol alebo ester glycerolu na vnesenie získanej zmesi do mäkkých alebo tvrdých kapsúl.

Účinná látka môže byť formulovaná tiež vo forme mikrokapsúl alebo mikrogulôčok, prípadne s jedným alebo s niekoľkými nosičmi alebo prísadami.

Účinná látka môže byť obsiahnutá tiež vo forme komplexu s cyklodextrínom, ako je napríklad s α -, β - alebo gama-cyklo-dextrín, 2-hydroxypropyl- β -cyklodextrín alebo metyl- β -cyklodextrín.

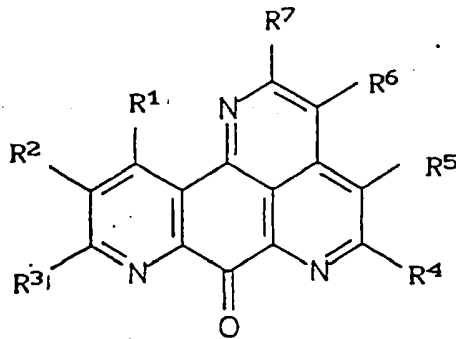
Pre cytotoxickú aktivitu sa zlúčeniny všeobecného vzorca I používajú na liečenie väčšiny pevných nádorov, najmä na liečenie mozgových nádorov, rakoviny pľúc, nádorov vaječníka, nádorov prsníka, rakoviny maternice, kolorektálnej rakoviny, rakoviny prostaty a nádorov semenníkov.

Priemysel'ná využitelnosť

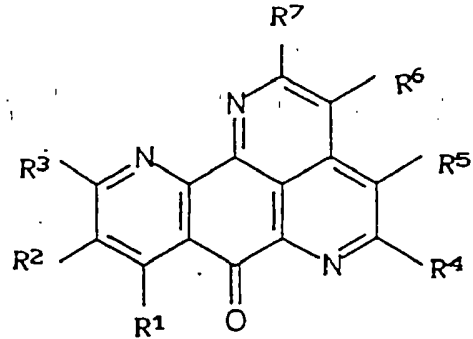
Derivát ascididemínu, jeho soli a solváty na výrobu farmaceutických prostriedkov na liečenie väčšiny pevných nádorov, najmä rakoviny mozgu, pľúc, vaječníkov, prsníka, maternice, kolorektálneho systému, prostaty a semenníkov.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Derivát ascididemínu všeobecného vzorca I alebo Ia



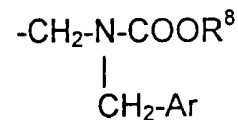
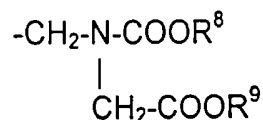
(I)



(Ia)

kde znamená

R^1, R^2, R^3, R^4 a R^5 atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxylovú skupinu, skupinu $-CHO$, OR^8 , $-COOH$, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-CONHR^8$, $-CONR^8R^9$, $-NH_2$, NHR^8 a $-N(R^8)_2$, $-NH-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-NH-CH_2-CH_2-Cl$, $-NHCOR^8$, morfolinoskupinu, nitroskupinu, skupinu SO_3H .



kde znamená R^8 a R^9 skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, fenylylkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele a Ar arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka,

R^6 atóm vodíka, atóm halogénu, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu $-(CH_2)_nR^{10}$, kde znamená R^{10} atóm halogénu, skupinu $-OH$, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu $-O-CO$ -alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele a n 1 až 6, skupinu $-CN$, $-CO_2Et$, $-COR^{11}$, kde znamená R^{11} alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a fenylylkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovom podiele a skupinu $-NR^{12}R^{13}$, kde znamená R^{12} a R^{13} od seba nezávisle atóm vodíka alebo skupinu alkylovú s 1

až 6 atómami uhlíka, fenylalkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^{14}$, kde znamená R^{14} atóm halogénu, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ a n 1 až 6,

R^7 atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, fenylalkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, kde znamená R^{15} a R^{16} od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, fenylalkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovom podiele alebo skupinu $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^{17}$, kde znamená R^{17} atóm vodíka, atóm halogénu, skupinu $-\text{OH}$, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a n 1 až 6,

a jeho adičné soli s farmaceuticky prijateľnými kyselinami.

2. Derivát ascididemínu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I alebo Ia, kde znamená

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 atóm vodíka, atóm halogénu, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxylovú, $-\text{CHO}$, $-\text{OR}^8$, $-\text{COOH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CONHR}^8$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^8$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOR}^8$, morfolinoskupinu, nitroskupinu, skupinu SO_3H ,



kde znamená R^8 a R^9 skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka a Ar je skupina arylová s 6 až 14 atómami uhlíka,

a jeho adičné soli s farmaceuticky prijateľnými kyselinami.

3. Derivát ascididemínu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I alebo Ia, kde znamená

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 atóm vodíka, atóm halogénu, skupiny alkylovú s 1 až 6 atómami

uhlíka, hydroxyskupinu, skupinu $-\text{OR}^8$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^8$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$, $-\text{NHCOR}^8$, kde znamená

R^8 znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka.

R^6 atóm vodíka, skupinu $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^{10}$, kde znamená R^{10} atóm halogénu, skupinu $-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$, alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, kde znamená R^{12} a R^{13} od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, benzylovú, $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^{14}$, kde znamená R^{14} atóm halogénu, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ a n 1 až 6.

R^7 atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, benzylovú, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, kde znamená R^{15} a R^{16} od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, benzylovú, $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^{17}$ kde znamená R^{17} atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a n 1 až 6,

a jeho adičné soli s farmaceuticky prijateľnými kyselinami.

4. Derivát ascididemínu podľa nároku 2 všeobecného vzorca I alebo Ia, kde aspoň jedna skupina R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 znamená skupinu OR^8 a ostatné symboly majú v nároku 3 uvedený význam, a jeho adičné soli s farmaceuticky prijateľnými kyselinami.

5. Derivát ascididemínu podľa nároku 3 všeobecného vzorca I alebo Ia, kde znamená

R^1 atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxyskupinu, metoxyskupinu, nitroskupinu, skupinu $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$, $-\text{NHCOCH}_3$,

R^2 atóm vodíka,

R^3 a R^5 atóm vodíka, hydroxyskupinu alebo metoxyskupinu,

a ostatné symboly majú v nároku 3 uvedený význam
a jeho adičné soli s farmaceuticky prijateľnými kyselinami.

6. Derivát ascididemínu podľa nároku 3 všeobecného vzorca I vybraný zo súboru zahrnujúceho

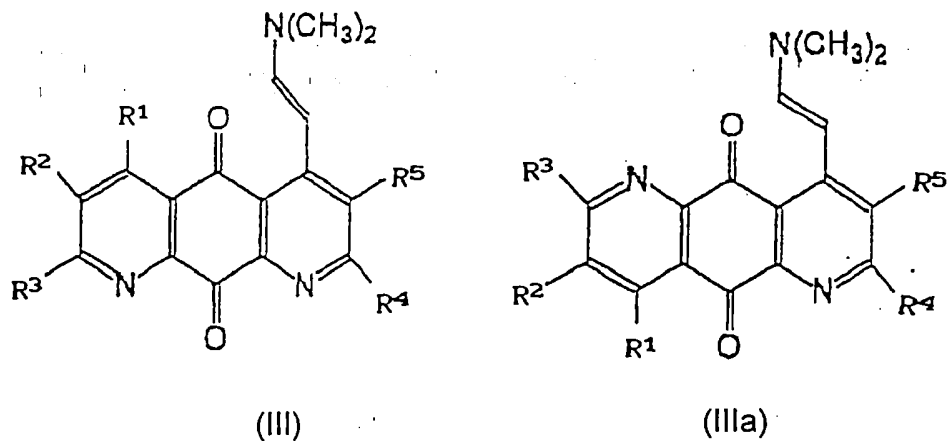
11-metoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón,
11-chlór-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón,
4-metoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón,
4,11-dimetoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón,
4,9-dimetoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón,
9-metoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón,
9,11-dimetoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón,
3-acetoxymetyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón,
3-acetoxymetyl-9-metoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón,
2-(2-chlóretyl)-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]fenantrolín-7-ón
a ich adičné soli s farmaceuticky prijateľnými kyselinami.

7. Derivát ascididemínu podľa nároku 3 všeobecného vzorca Ia vybraný zo súboru zahrnujúceho

8-metoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón,
8-chlór-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón,
4-metoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón,
4,8-dimetoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón,
4,10-dimetoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón,
10-metoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón,
8,10-dimetoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón,
3-acetoxymetyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón,
3-acetoxymetyl-9-metoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón,
2-(2-chlóretyl)-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]fenantrolín-7-ón
a ich adičné soli s farmaceuticky prijateľnými kyselinami.

8. Farmaceutický prostriedok, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje účinné

- b) zlúčeniny všeobecných vzorcov II a IIa sa prípadne oddelia
 c₁) nechá sa reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II a/alebo IIa s dimetylformamidom/dimetylacetátom za získania enamínu všeobecného vzorca III a IIIa

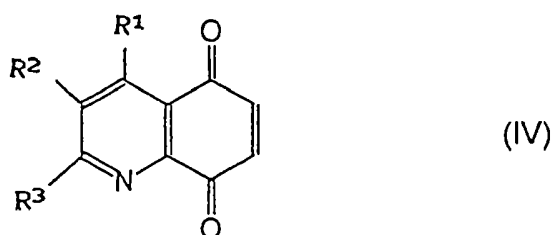


do enamínov sa zavádzajú substituenty R^6 a R^7 a produkty sa cyklizujú za získania zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo Ia alebo

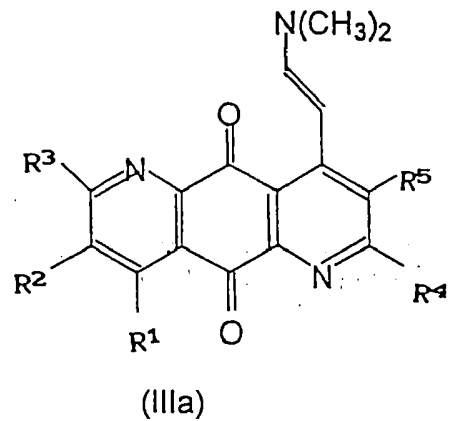
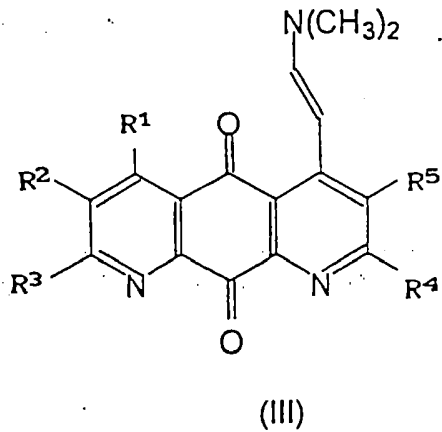
- c₂) sa súčasne zavádzajú substituenty a uskutočňuje sa cyklizácia za získania zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo Ia,
 d) prípadne sa zlúčeniny I a Ia oddelia.

11. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I a Ia kde znamená R^6 a R^7 atóm vodíka, vyznačujúci sa tým, že

- a) sa nechá reagovať Diels-Alderovou reakciou zlúčenina všeobecného vzorca IV

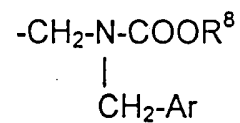
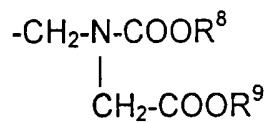


kde jednotlivé symboly majú vyššie uvedený význam, a azadién všeobecného vzorca V



kde znamená

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxylovú skupinu, skupinu $-CHO$, OR^8 , $-COOH$, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-CONHR^8$, $-CONR^8R^9$, $-NH_2$, NHR^8 a $-N(R^8)_2$, $-NH-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-NH-CH_2-CH_2-Cl$, $-NHCOR^8$, morfolinoskupinu, nitroskupinu, skupinu SO_3H ,



kde znamená R^8 a R^9 skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, fenylalkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele a Ar arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka.