

415607



30 MAR 1974

415607

P.- 54.492

Case 1/457

F.C. 25-5-75

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl. 2: C07D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN y DR. KARL THOMAE GMBH

entidades: alemanas

establecidas en D-6507 Ingelheim am Rhein y D-7950 Biberach
an der Riss, respectivamente, ambas en la
República Federal Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 3,6-BIS-
-(AMINOACILAMINO)-ACRIDINAS".
(Clase Internacional C07d)

25.3.74

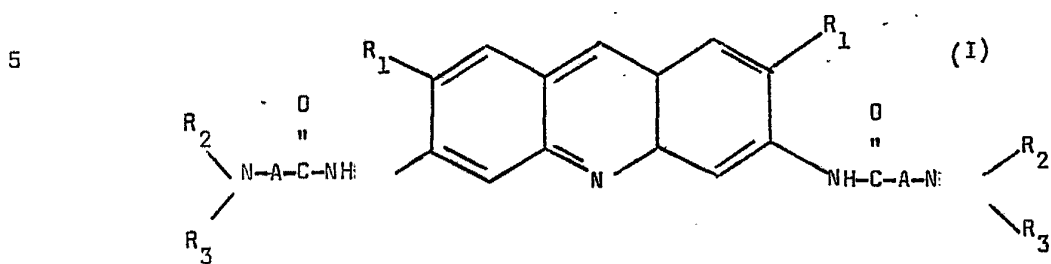
- 1 -

30



415607

El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevas 3,6-bis-(aminoacilamino)-acridinas de la fórmula general



10

y a sus sales por adición de ácido.

En la fórmula precedentemente indicada:

R_1 significa hidrógeno o el radical metilo;

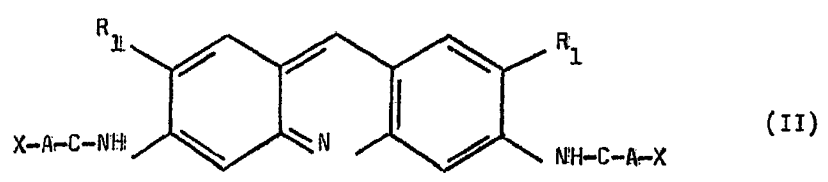
15 R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno, alcohol inferior de cadena recta o ramificada, hidroxialcohol inferior, alcoholamino inferior, alcohol inferior, cicloalcohol, aralcohol, arilo o, juntamente con el átomo de nitrógeno, un sistema de anillo heterocíclico saturado o insaturado, que eventualmente puede contener otros heteroátomos;

20 A significa alcoholeno o aralcoholeno inferiores de cadena recta o ramificada, y de sus sales por adición de ácido el cual consiste en que se hace reaccionar una halógenoacilaminoacridina de la fórmula general

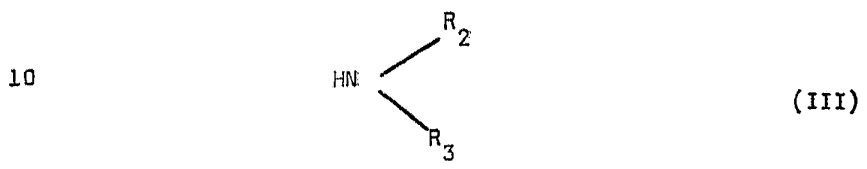
25



415607



5 en donde R_1 y A poseen los significados arriba indicados y X significa un átomo de cloro, bromo o yodo, con una amina de la fórmula general



en donde R_2 y R_3 poseen los significados arriba indicados.

15 La reacción transcurre a la temperatura ambiente o a temperatura elevada, en caso necesario añadiendo una base tal como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, lejía de sosa, trietilamina, etc., eventualmente en presencia de uno o varios disolventes. En calidad de disolventes entran en consideración por ejemplo, alcoholes, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc. Caso de que la amina de la fórmula

20 la III propiamente dicha sea líquida, es innecesaria en ciertos casos la utilización de un disolvente.

25 Eventualmente los productos finales de la fórmula general I preparados de este modo pueden ser transformados de manera de por sí conocida en sus sales por adición de ácido. Para

415607



esta reacción entran en consideración los ácidos que proporcionan sales fisiológicamente inocuas, por ejemplo ácidos halohídricos, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido ortofosfórico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido acético, ácido metansulfónico, ácido succínico, etc.

Las sustancias de partida de la fórmula general II pueden ser preparadas, por ejemplo, mediante acilación de un correspondiente derivado de acridina con grupo amino libre bajo las condiciones usuales de una reacción de acilación, por ejemplo por reacción con un halogenuro de acilo o un anhídrido de acilo, preferiblemente bajo calentamiento.

De acuerdo con el procedimiento arriba explicado pueden obtenerse, por ejemplo, los siguientes productos finales, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácido:

3,6-bis-[(N,N-dimetilamino)-acetilamino]-acridina;

3,6-bis-[(N-etilamino)-acetilamino]-acridina;

3,6-bis-[(N,N-dietilamino)-acetilamino]-acridina;

3,6-bis-[(N,N-dietilamino)-acetilamino]-2,7-dimetil-acridina;

3,6-bis-[3-(N,N-dietilamino)-propionilamino]-acridina;

3,6-bis-[2-(N,N-dietilamino)-propionilamino]-acridina;

3,6-bis-[4-(N,N-dietilamino)-butirilamino]-acridina;

3,6-bis-[(N,N-dietilamino)-ter-butirilamino]-acridina;

3,6-bis-[5-(N,N-dietilamino)-valerilamino]-acridina;

415607



- 3,6-bis- \int (N-metil-N-2-hidroxi-etilamino)-acetilamino \int -acridina;
- 3,6-bis- \int (N,N-di-etilamino)-fenilacetamido \int -acridina;
- 5 3,6-bis- \int (N,N-di-propilamino)-acetilamino \int -acridina;
- 3,6-bis- \int (N,N-di-isopropilamino)-acetilamino \int -acridina;
- 3,6-bis- \int (N,N-di-n-butilamino)-acetilamino \int -acridina;
- 3,6-bis- \int (N,N-di-n-hexilamino)-acetilamino \int -acridina;
- 3,6-bis- \int (N,n-propilamino)-acetilamino \int -acridina;
- 10 3,6-bis- \int (N-isopropilamino)-acetilamino \int -acridina;
- 3,6-bis- \int (N-n-butilamino)-acetilamino \int -acridina;
- 3,6-bis- \int (N-n-hexilamino)-acetilamino \int -acridina;
- 3,6-bis- \int (N,N-di-alilamino)-acetilamino \int -acridina;
- 3,6-bis- \int (N-etil-N-2-hidroxi-etilamino)-acetilamino \int -acridina;
- 15 3,6-bis- \int (N,N-di-2-hidroxi-etilamino)-acetilamino \int -acridina;
- 3,6-bis- \int (N-(N', N'-di-etilamino)-propilamino \int -acetilamino)-acridina;
- 20 3,6-bis- \int (N-metil-N-(N', N'-di-etilamino)-propilamino \int -acetilamino)-acridina;
- 3,6-bis- \int (N-ciclohexilamino)-acetilamino \int -acridina;
- 3,6-bis- \int (N-metil-N-ciclohexilamino)-acetilamino \int -acridina;
- 25



415607

- 3,6-bis- \int (N-etil-N-ciclohexilamino)-acetilamino \int -
acridina;
- 3,6-bis- \int (N-n-propil-n-ciclohexilamino)-acetilamino \int -
-acridina;
- 5, 3,6-bis- \int (N-isopropil-N-ciclohexilamino)-acetilamino
 \int -acridina;
- 3,6-bis- \int (N-n-butil-N-ciclohexilamino)-acetilamino \int -
-acridina;
- 3,6-bis- \int (N,N-diclohexilamino)-acetilamino \int -acridina;
- 10, 3,6-bis- \int (N-etil-N-ciclopentilamino)-acetilamino \int -
-acridina;
- 3,6-bis- \int (N-n-propil-N-ciclopentilamino)-acetilamino
 \int -acridina;
- 3,6-bis- \int (N-n-butil-N-ciclopentilamino)-acetilamino \int -
-acridina;
- 15, 3,6-bis- \int (N-bencilamino)-acetilamino \int -acridina;
- 3,6-bis- \int (N-metil-N-bencilamino)-acetilamino \int -acridina;
- 3,6-bis- \int (N,N-dibencilamino)-acetilamino \int -acridina;
- 3,6-bis- \int 2-(N-metil-N-ciclohexilamino)-propionilamino
20 \int -acridina;
- 3,6-bis- \int (-metil-N-fenilamino)-propionilamino \int -acridina;
- 3,6-bis-(pirrolidinil)-acetilamino)-acridina;
- 3,6-bis- \int 2-(piperidino)-propionilamino \int -acridina;
- 3,6-bis- \int (3'-metilpiperidino)-acetilamino \int -acridina;
- 25, 3,6-bis- \int (2'-metilpiperidino)-acetilamino \int -acridina;



415607

3,6-bis- \int (4'-metilpiperidino)-acetilamino \int -acridina;
3,6-bis- \int (3'-hidroxipiperidino)-acetilamino \int -acridi-
na;

5

3,6-bis- \int (4'-etoxicarbonilpiperidino)-acetilamino \int -
-acridina;

3,6-bis- \int (4'-hidroximetilpiperidino)-acetilamino \int -
-acridina;

3,6-bis-(1,2,5,6-tetrahidropiridil-acetilamino)-acridi-
na;

10

3,6-bis-(hexametenimino-acetilamino)-acridina;

3,6-bis- \int (4'- β -hidroxietilpiperazinil)-acetilamino \int -
acridina;

3,6-bis-(morfolino-acetilamino)-acridina;

3,6-bis- \int (N-tiomorfolino)-acetilamino \int -acridina;

15

3,6-bis- \int (N-tiomorfolino-S-óxido)-acetilamino \int -acridina;

3,6-bis- \int (N-tiomorfolino-S,S-dióxido)-acetilamino \int -
-acridina;

3,6-bis-(piperidinoacetilamino)-acridina;

20

Los nuevos compuestos son capaces de inducir "in vitro" e
"in vivo" la formación de interferona.

25

La interferona es una proteína que es formada en animales
vertebrados, cuando sus células son infectadas con un virus. Esta
comunica protección a células no infectadas durante un largo perío-
do de tiempo contra infecciones de virus e inhibe la reproducción
de los virus. La actividad de una interferona no es específica para

30



415607

virus y es específica para la correspondiente especie de animales.

5 Dado que hasta ahora no existe ninguna medida profiláctica ni terapéutica directa contra las diferentes infecciones de virus, desde hace tiempo se buscan medios que sean capaces de estimular la formación de interferona. A este respecto ya se han propuesto numerosos medios, por ejemplo virus vivos o muertos, endotoxina, fitohemaglutina, tracomas o complejos de doble cadena de ácido polinucleosídico y ácido policitidílico. No obstante, en estas sustancias la aptitud para la utilización para el tratamiento de infecciones de virus está fuertemente limitada por importantes defectos, por ejemplo una baja actividad.

10 Los compuestos de acuerdo con el invento, por el contrario, se han mostrado como intensos inductores de interferona y por lo tanto pueden ser empleados tanto por vía oral como también por vía parenteral.

15 Se han de hacer resaltar especialmente los compuestos de la fórmula general I, en donde R_1 significa un átomo de hidrógeno, R_2 y R_3 significan los grupos metilo o etilo, el radical piperidino o ciclohexilo, y A significa una cadena alcohólica inferior.

20 La intensidad de la formación de interferona provocada por los compuestos de acuerdo con el invento se desprende de las siguientes investigaciones:

25 A grupos cada uno de 3 a 5 ratones SPF de aproximada-



415607

5 mente 20 g de pso se administraron las sustancias por vía peroral con ayuda de una sonda de garganta. Las sustancias fueron disueltas para ello o bien en agua o bien en ácido acético al 20%, o (en el caso de compuestos insolubles) fueron administradas en forma de una suspensión, después de haber añadido 0,4% de Methocel. La dosi-
10 ficación fue de 250 y 50 mg/kg. Tras haber transcurrido 24 horas después de la administración se tomó la sangre de los animales de ensayo después de haber abierto el torax mediante punción del co- razón, la sangre de cada grupo fue almacenada y recogida, y se preparó el suero.

15 Los sueros fueron investigados en cultivo de tejidos en cuanto a su contenido de interferona. Para ello, cultivos de capa única de células de ratón de la línea L-929 fueron incubados du- rante 24 horas con la muestra a investigar. Cada suero fue ensa-
20 yado en cinco etapas de dilución y cada etapa de dilución fue re- petida tres veces. Después de ello, los cultivos fueron infectados con virus de estomatitis vesicular y la reproducción de los virus fue determinada 48 horas más tarde por recuento de las placas for- madas después de colorear la capa de células con violeta de gencia-
na.

25 El compuesto, con el que se estableció una inhibición del 50% del número de placas en relación con los testigos, fue determi- nado gráficamente y contenía por definición una unidad biológica. Con el fin de poder comparar entre sí diferentes ensayos, se ensa- yó conjuntamente siempre un patrón de interferona de ratón y se co-

415607



regirieron eventuales desviaciones desde el valor nominal.

Tabla.

	Sustancia	Unidades biológicas/ml de suero	
		250 mg/kg	50 mg/kg
5	3,6-bis- \int (N,N-dietilamino)- -acetilamino \int -acridina	410	22
	3,6-bis- \int 2-(N,N-dietilamino)- -propionilamino \int -acridina	330	8
	3,6-bis- \int (piperidino)-aceti- lamino \int -acridina	690	83
10	3,6-bis- \int (N-metil-N-ciclohexi- lamino)-acetilamino \int -acridina	310	13

Suero de animales no tratados: 0 - máximo 6 unidades/ml

Los compuestos de acuerdo con el invento por razón de su efecto intenso inductor de interferona deben ser utilizados para la profilaxia y la terapia de infecciones de virus. Pueden combatirse virus tales como virus de arbo, virus de picorna, virus de herpes, virus de viruela, mixovirus, etc.

Dado que la interferona, no obstante, es también activa en cierto grado contra agentes patógenos de enfermedades que no son virus, tales como por ejemplo contra clamidias y protozoos (por ejemplo, el agente de patógeno de la psitacosis, el agente TRIC, Toxoplasma gondii, Plasmodium berghei), los inductores de interferona de acuerdo con el invento son propuestos también para emplearse contra infecciones que no son del tipo de virus, así como también para combatir tumores no provocados por virus.



415607

Como dosis para la administración de los nuevos compuestos de la fórmula general I se proponen las de 100 a 1000 mg, preferiblemente de 250 a 500 mg por dosis.

5 Los compuestos que pueden obtenerse de acuerdo con el invento pueden administrarse por sí solos o en combinación con otras sustancias activas de acuerdo con el invento. Formas de administración apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, zumos, emulsiones o polvos dispersables. Tabletadas adecuadas pueden obtenerse, por ejemplo, mezclando
10 do la o las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como fécula de maíz o ácido algínico, agentes aglutinantes, tales como almidón o gelatinas, agentes lubricantes tales como
15 estearato de magnesio o talco, y/o agentes para lograr un efecto de liberación retardadas, tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli (acetato de vinilo).

Las tabletas pueden consistir también en varias capas.

20 De modo correspondiente, pueden prepararse grageas revistiendo núcleos, preparados de modo análogo a las tabletas, con agentes usualmente utilizados en revestimientos para grageas, por ejemplo coloidón o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de liberación retardada o
25 para evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también

415607



en varias capas. De igual modo también la envolvente de grageas puede consistir en varias capas con el fin de lograr un efecto de liberación retardada, pudiendo utilizarse las sustancias auxiliares arriba citadas en el caso de las tabletas.

5 Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas de acuerdo con el invento pueden contener adicionalmente también un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas, tales como vainillina o extracto
10 de naranjas. Pueden contener también, además de ello, sustancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como para-hidroxibenzoatos.

15 Las soluciones para inyección son preparadas de modo usual, por ejemplo añadiendo agentes de conservación, tales como para-hidroxibenzoatos o agentes estabilizadores, tales como sales de metal alcalino o ácido etilendiaminotetraacético y son cargadas en frascos para inyección o en ampollas.

20 Las cápsulas que contienen la o las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulándolas dentro de cápsulas de gelatina.

25 Supositorios apropiados pueden prepararse, por ejemplo,

415607



mezclando las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas previstas para ello con agentes excipientes usuales, tales como grasas neutras o polietilenglicol o derivados de éste.

5

Ejemplo 1.

Triclorhidrato de 3,6-bis-(morfolinoacetilamino)-acridina dihidratado

10

Una mezcla de 35 g de 3,6-bis-(cloroacetilamino)-acridina (preparada de modo usual a partir de proflavina y cloruro de cloroacetilo o anhídrido de ácido cloroacético) y 35 g de morfolina es calentada sobre baño María durante 2 horas en 600 ml de dimetilformamida. El residuo obtenido después de haber evaporado la amina y el disolvente en exceso es purificado por cristalización repetida en ácido acético/agua, etanol/agua y alcohol/agua que contiene vestigios de ácido clorhídrico.

15

Rendimiento: 15 g; p. de f. 300°C.

Ejemplo 2.

Triclorhidrato de 3,6-bis-(N,N-dietilamino)-acetilamino-acridina

20

Una mezcla de 18,2 g de 3,6-bis-(cloroacetilamino)-acridina y 36,5 g de dietilamina en 100 ml de dimetilformamida es agitada durante 4 horas a 100°C; después de esto la mezcla de reacción es dejada reposar a la temperatura ambiente durante la noche. Luego se agregan 100 ml de acetato de etilo y se separa por filtración el clorhidrato de dietilamina precipitado. El producto filtrado es acidificado con ácido clorhídrico etéreo saturado y el precipitado es

25

415607



5 filtrado, lavado con éter y cristalizado en metanol con utilización de carbón animal. Los cristales son extraídos en un aparato Soxhlet con una mezcla de cloroformo/metanol (9:1), los extractos son concentrados por evaporación hasta sequedad y el residuo es
10 recristalizado en metanol. El compuesto del título cristaliza con medio mol de metanol; el punto de fusión se encuentra en 287°C (con descomposición).

Ejemplo 3

10 Triclorhidrato de 3,6-bis-[(N,N-dimetilamino)-acetilamino]-acridina

15 En un recipiente de presión se mezclan 1,85 g de clorhidrato de 3,6-bis-(cloroacetilamino)-acridina y 3,0 g de dimetilamina con 10 ml de dimetilformamida. La mezcla es calentada a 100°C durante 2 horas y es llevada a la temperatura ambiente durante la
20 noche. Luego, la mezcla de reacción es mezclada con 20 ml de acetato de etilo y el precipitado que se forma es separado por filtración. Al producto filtrado se añade un exceso de ácido clorhídrico etéreo, los cristales que se forman son separados por filtración y recristalizados una vez en metanol/agua y dos veces en dioxano/agua.

Rendimiento: 900 mg; p. de f. : > 300°C (con descomposición).

Ejemplo 4.

25 Triclorhidrato de 3,6-bis-[(N-etilamino)-acetilamino]-acridina

En un recipiente de presión se mezclan 1,82 g de clorhi-

415607



drato de 3,6-bis-(cloroacetilamino)-acridina y 3 g de etilamina con 10 ml de dimetilformamida. La mezcla es calentada a 100°C durante 2 horas y es llevada a la temperatura ambiente durante la noche. La amina en exceso es eliminada en vacío, y por adición de ácido clorhídrico etanólico al residuo se forma el clorhidrato, que es recristalizado tres veces en dioxano/agua.

Rendimiento: 1.1 g; p. de f. : 280°C (con descomposición).

Ejemplo 5.

Triclorhidrato de 3,6-bis-[3-(N,N-dietilamino)-propionilamino]-acridina dihidratado

A una suspensión de 2,1 g de clorhidrato de 3,6-bis-(3-cloropropionilamino)-acridina (preparado del modo usual a partir de proflavina y cloruro de 3-cloropropionilo) en 20 ml de dimetilformamida se añaden 3,6 g de dietilamina. La solución obtenida es calentada a 95°C sobre baño María durante 2 horas y es concentrada por evaporación en vacío para formar un aceite espeso. A este aceite se añade agua, se separa por filtración el precipitado obtenido y se cristaliza dos veces en acetonitrilo. La base es disuelta en cloroformo y tratada con ácido clorhídrico gaseoso. La sal es separada por filtración, lavada y secada.

P. de f. ; 239-241°C. ; rendimiento: 1,1 g.

Ejemplo 6.

Triclorhidrato de 3,6-bis-[3-(N,N-dietilamino)-propionilamino]-acridina hemihidratada.



415607

Una mezcla de 1,8 g de clorhidrato de 3,6-bis-(cloroacetilamino)-acridina y 3,0 g de di-n-propilamina en 10 ml de dimetilformamida es calentada durante 3 horas sobre baño María. Después de esto se evapora la amina en exceso y a la mezcla se
5 añade ácido clorhídrico etéreo. El aceite obtenido es disuelto en cloroformo, filtrado sobre carbón animal y precipitado con acetato de etilo. Después de disolver en isopropanol y precipitar con acetato de etilo, el precipitado es tratado con acetonitrilo caliente, separado por filtración, lavado y secado.

10 Rendimiento: 0,9 g; p. de f. : 190-210°C (con descomposición).

Ejemplo 7.

Triclorhidrato de 3,6-bis-[2-(N,N-dietilamino)-propionilamino]-acridina dihidratado.

15 A una solución de 2,4 g de 3,6-bis-(α -bromopropionilamino)-acridina (preparada de modo usual a partir de proflavina y bromuro de 2-bromopropionilo) en dimetilformamida se añaden 3,6 g de dietilamina. La solución obtenida es calentada a 95°C sobre
20 baño María durante 2 horas y a continuación es espesada en vacío para formar un aceite. Tras añadir agua se obtiene una masa sólida, que es filtrada, lavada, secada y cristalizada en etanol. Por tratamiento de una solución de los cristales en cloroformo con un exceso de ácido clorhídrico etéreo 2 N se obtiene el clorhidrato, el cual es disuelto en alcohol isopropílico caliente, tratado con carbón animal y precipitado con acetato de etilo.
25



415607

Rendimiento: 1,0 g; p. de f. : 250-255°C.

Ejemplo 8.

Trimaleato de 3,6-bis- \int (N-metil-N-2-hidroxi-etilamino)-acetilamino
 \int -acridina hidratada.

5 Una mezcla de 4,35 g de 3,6-bis-(cloroacetilamino)-
acridina, 5,5 g de carbonato de potasio y 1,88 g de N-metil-N-
hidroxi-etilamina en 50 ml de dimetilsulfóxido es agitada a la
temperatura ambiente durante la noche. Después de esto la mezcla
es vertida sobre hielo, el precipitado es filtrado, lavado y cris-
10 talizado en etanol/éter.

Rendimiento: 2,4 g; p. de f. : 183-185°C.

A una suspensión agitada de 500 mg de la base libre
recristalizada dos veces en acetona se agrega una solución de
530 mg de ácido maleico en 5 ml de acetona. La mezcla es agitada
15 durante la noche, el precipitado es filtrado, lavado y secado.

Rendimiento: 720 mg; p. de f. : 145-146°C.

Ejemplo 9

Trimaleato de 3,6-bis- \int (α - N,N-dietilamino)-fenilacetamido \int -
-acridina hemihidratada.

20 Una solución de 2,6 g de 3,6-bis- α -clorofenilaceta-
mido)-acridina (preparada de modo usual a partir de cloruro de α
-clorofenilacetilo y proflavina) en 15 ml de dimetilformamida es
mezclada con 3,6 g de dietilamina. La mezcla es calentada en baño
María a 95°C durante 2 horas y luego es concentrada para formar un
25 aceite espeso. A éste se agregan 50 ml de acetato de acetilo y a

415607



continuación ácido clorhídrico etéreo. El precipitado que se forma es filtrado, disuelto en agua y la base -puesta en libertad con amoníaco - es separada por filtración y recristalizada tres veces en etanol.

5 Rendimiento: 1,8 g; p. de f. 106-108°C.

290 mg de la base son disueltos en 4 ml de acetona y tratados con una solución de 180 mg de ácido maleico en 2ml de acetona. La mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante la noche. Los cristales amarillos que se forman son separados por filtración y recristalizados en etanol.

10

Rendimiento: 310 mg; p. de f. : 119°C.

Ejemplo 10

Trimaleato de 3,6-bis- \int (N-etil-N-2-hidroxi-etilamino)-acetilamino \int -acridina.

15 Una mezcla de 3,0 g de 3,6-bis-(cloroacetilamino)-acridina y 15 ml de N-etil-N-hidroxi-etilamina es agitada a la temperatura ambiente durante 4 horas. La solución siruposa transparente obtenida es diluída con 500 ml de cloroformo y lavada con agua. La solución en cloroformo es secada y concentrada hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo sólido resultante (4,0 g) es cristalizado dos veces en etanol.

20

Rendimiento de base libre : 1,7 g; p. de f. : 175-176°C.

25

1,6 g de la base cristalizada dos veces en etanol son suspendidos en acetona y tratados con un exceso (1,4 g) de ácido maleico. La suspensión es agitada durante 5 horas, el precipitado es separado por filtración, lavado con acetona y secado.

Rendimiento: 2,6 g; p. de f. : 126-130°C.

415607



Ejemplo 11.

Trimaleato de 3,6-bis- \int (N,N-di-2-hidroxi-etilamino)-acetilamino
 \int -acridina

5 Una mezcla de 4,35 g de 3,6-bis-(cloroacetilamino)-
acridina, 5,5 g de carbonato de potasio y 2,62 g de dietanolami-
na en 22 ml de dimetilsulfóxido es agitada durante la noche a la
temperatura ambiente, luego es filtrada y el producto filtrado
es vertido sobre hielo. El precipitado es filtrado, lavado y re-
cristalizado en etanol y a continuación tres veces en metanol.

10 Rendimiento de base libre: 3,5 g; p. de f. : 175°C
(sinterización 165°C).

350 mg de la base libre son tratados a la temperatura
ambiente durante 4 horas con 350 mg de ácido maleico en 8 ml de
acetona. El precipitado que se forma es filtrado, lavado y seca-
do. El punto de fusión del trimaleato se encuentra entre 130 y
15 131°C (sinterización a partir de 122°C).

Ejemplo 12.

Pentamaleato de 3,6-bis- \int (N-metil-N-(N', N'-di-etilamino)-pro-
pilamino \int -acetilamino)-acridina .

20 Una mezcla de 1,1 g de 3,6-bis-(cloroacetilamino)-
-acridina, 800 mg de 1-dietilamino-3-metilaminopropano y 1,1 g
de carbonato de potasio en 20 ml de dimetilsulfóxido es agita-
da durante la noche a la temperatura ambiente. Luego la mezcla
25 es diluída con 200 ml de acetato de etilo, lavada con agua, se-

30



415607

5 cada y concentrada hasta sequedad por evaporación. Al residuo disuelto en etanol se añade un ligero exceso de una solución de ácido maleico en etanol. El precipitado que se forma es filtrado, lavado y recristalizado dos veces en etanol (carbón animal).

Rendimiento: 1,9 g; p. de f.: 98-101°C.

Ejemplo 13.

3,6-bis-(piperidino-acetilamino)-acridina.

10 A una solución de 4,0 g (0,011 moles) de 3,6-bis-(cloroacetilamino)-acridina se añaden 9,4 ml (0,11 moles) de piperidina. Se calienta aproximadamente durante 4 horas a 100°C. Después del enfriamiento se mezcla con 22 ml de acetato de etilo. Se separa lentamente clorhidrato de piperidina y éste es filtrado con succión. El producto filtrado transparente es mez-
15 clado luego con ácido clorhídrico etéreo hasta reacción fuertemente ácida, el precipitado formado es filtrado con succión, lavado con abundante cantidad de éter y secado.

20 Este es disuelto en 750 ml de agua moderadamente caliente y mezclado con intensa agitación, gota a gota, con 50 ml de amoníaco acuoso al 25%. Se separa en primer término un aceite parduzco, que cristaliza a fondo de modo gradual. El producto cristalizado es aislado, bien lavado con agua y secado sobre P_2O_5 en vacío a la temperatura ambiente. Rendimiento bruto: 4,94 g correspondientes a 97,3% de la teoría. Después de re-
25 cristalizar dos veces en etanol, el rendimiento de 3,6-bis-(N-

415607



-piperidino-acetil-amino)-acridina es de 82% de la teoría; p. de f. : 192-194°C.

De modo análogo al Ejemplo 13 se preparó el siguiente compuesto:

5

Ejemplo 13b

3,6-bis- \int (N-adamantilamino)-acetilamino \int -acridina hidratada

10

3 g de 3,6-bis-(cloroacetilamino)-acridina son calentados a 80°C durante 5 horas en 50 ml de dimetilformamida con 6 g de adamantanamina. Luego se deja reposar la carga durante algunos días a la temperatura ambiente. Para la recuperación de la 3,6-bis- \int (N-adamantilamino)-acetilamino \int -acridina, la mezcla de reacción es incorporada con agitación en agua, aislada y secada. Rendimiento: 28% de la teoría (amorfo).

15

Ejemplo 14

3,6-bis- \int (N-tiomorfolino-S-óxido)-acetilamino \int -acridina hemihidratada.

20

Una solución de 5,0 g (0,013 moles) de 3,6-bis-(Cloroacetilamino)-acridina en 25 ml de dimetilformamida es mezclada con 8,7 g de tiomorfolin-S-óxido. La mezcla es calentada a 100°C durante 4 horas y luego es dejada reposar a la temperatura ambiente durante la noche. Los cristales separados son filtrados con succión y lavados con acetato de etilo. El producto bruto es disuelto en 250 ml de dioxano caliente y la solución es mezclada con 500 ml de amoníaco diluido. Se obtiene un precipitado amorfo, que cristaliza a fondo de

25

415607



modo gradual. La cristalización puede ser acelerada si la solución es concentrada en vacío a 60°C cuidadosamente hasta aproximadamente 400 ml. Rendimiento: 68% de la teoría; p. de f.: 177-179°C.

5

De modo análogo al Ejemplo 14 se obtuvieron los siguientes compuestos:

a) 3,6-bis- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ (N-tiomorfolino)-acetilamino $\left[\begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ -acridina hemihidratada. Rendimiento : 73% de la teoría; p. de f. : 140-150°C (en dioxano/etanol/amoníaco diluido).

10

b) 3,6-bis- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ (N-tiomorfolino-S S-dióxido)-acetilamino $\left[\begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ -acridina hidratada. Rendimiento : 83% de la teoría; p. de f.: 190-192°C (en dioxano/etanol/amoníaco diluido).

c) 3,6-bis-(ciclohexilamino-acetilamino)-acridina, rendimiento: 76% de la teoría; p. de f. : 252-255°C (en etanol/amoníaco diluido).

15

d) 3,6-bis(isopropilamino-acetilamino)-acridina, rendimiento: 56% de la teoría; p. de f. 233-236°C (en etanol/amoníaco diluido)

Ejemplo 15.

Triclorhidrato de 3,6-bis- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ (N,N-dimetilamino)-acetilamino $\left[\begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ -acridina hemihidratado

20

5,0 g (0,013 moles) de 3,6-bis-(cloroacetilamino)-acridina en 25 ml de dimetilformamida son calentados a 50°C en un tubo de vidrio cerrado, durante 3 horas, con 20 ml de una solución al 33% de dimetilamina en etanol absoluto. Una vez terminada la reacción se precipita con 150 ml de acetato de etilo el

25

415607



5 clorhidrato de dimetilamina y se separa éste por filtración. El producto filtrado es mezclado con ácido clorhídrico etéreo hasta una reacción fuertemente ácida. El triclорhidrato de 3,6-bis- \int (N,N-dimetilamino)-acetilamino \int -acridina separado es filtrado con succión, lavado con éter y secado en vacío a la temperatura ambiente sobre KOH.

10 Para la purificación, el producto bruto es disuelto en agua caliente (20 ml) y la solución transparente es mezclada con dioxano (10 ml). Después del enfriamiento se separa el producto final en forma de cristalitos amarillos. Rendimiento: 59,7% de la teoría; p. de f.: >320°C (con descomposición).

Ejemplo 16.

3,6-bis- \int (3'-metil-piperidino)-acetilamino \int -acridina hemihidratada.

15 4,0 g (0,011 moles) de 3,6-bis-(cloroacetilamino)-acridina y 4,0 g (0,04 moles) de 3-metilpiperidina son calentados a 60°C durante 3 horas en 25 ml de dimetilformamida. La solución transparente es incorporada luego, con vigorosa agitación, en 200 ml de amoníaco acuoso diluido. Un precipitado de color amarillo
20 es filtrado con succión, lavado con agua y secado en vacío sobre P₂O₅ a la temperatura ambiente. La 3,6-bis- \int (3'-metilpiperidino)-acetilamino \int -acridina es recristalizada en etanol caliente (40 ml) y agua (150 ml). Rendimiento: 71% de la teoría; p. de f. 97-102°C.

25 De modo análogo al Ejemplo 16 se prepararon los siguientes compuestos:



415607

- a) 3,6-bis- \int (2'-metilpiperidino)-acetilamino \int -
-acridina hemihidratada, rendimiento: 75% de la teorí;a; p.
de f.: 128-130°C (en etanol/amoníaco diluído).
- 5 b) 3,6-bis- \int (4'-metilpiperidino)-acetilamino \int -
-acridina hemihidratada, rendimiento : 68% de la teorí;a; p.
de f. 218-222°C (en etanol/dioxano/amoníaco diluído).
- c) 3,6-bis- \int (4'-etoxicarbonilpiperidino)-aceti-
lamo \int -acridina hemihidratada, rendimiento: 84% de la teorí;a.;
p. de f. 178-182°C (en metanol/amoníaco diluído).
- 10 d) 3,6-bis-(1,2,5,6-tetrahidropiridil-acetilamino)
-acridina hemihidratada, rendimiento: 71% de la teorí;a; p. de
f.: 95-100°C (en etanol/agua);
- e) 3,6-bis- \int (4'- β -hidroxietil-piperazinil)-aceti-
lamino \int -acridina dihidratada, rendimiento: 49% de la teorí;a;
15 p. de f. 228-233°C (en etanol).
- f) 3,6-bis-(hexametilénimino-acetilamino)-acridina,
rendimiento: 75% de la teorí;a; p. de f. : 190-193°C (en etanol/
agua).
- g) 3,6-bis- \int (4'-hidroximetil-piperidino)-acetilamino
20 \int -acridina. 1 1/2 H₂O, rendimiento: 71% de la teorí;a; p. de f.:
145-150°C (en metanol/agua).
- h) 3,6-bis-(bencilamino-acetilamino)-acridina, ren-
dimiento: 89% de la teorí;a; p. de f.: 195-197°C (en: dioxano/eta-
nol/agua).
- 25 i) 3,6-bis-(n-butilamino-acetilamino)-acridina, rendi-

415607



miento : 75% de la teoría; p. de f.: 182-185°C (en etanol)dioxano/agua).

k) 3,6-bis-(n-propilamino-acetilamino)-acridina, rendimiento: 81% de la teoría; p. de f.: 185-187°C (en dioxano/agua/etanol).

5

l) 3,6-bis-(n-hexilamino-acetilamino)-acridina, rendimiento: 66% de la teoría; p. de f.: 182-185°C (en etanol/agua).

m) 3,6-bis-[(N-ciclohexil-N-ciclopropilamino)-acetilamino]-acridina, rendimiento: 83% de la teoría; polvo amorfo, en dimetilformamida-metanol/agua.

10

n) 3,6-bis-[(N-metilpiperazinil)-acetilamino]-acridina hemihidratada, rendimiento: 49% de la teoría; p. de f.: 232-235°C (en agua).

Ejemplo 17.

15

3,6-bis-[(3'-hidroxi-piperidino)-acetilamino]-acridina hemihidratada

Una solución de 4,0 g (0,011 moles) de 3,6-bis-(cloroacetilamino)-acridina en 25 ml de adimetilformamida es mezclada con 40 g (0,039 moles) de 3-hidroxipiperidina y es calentada a 80°C durante 3 horas. Una vez terminada la reacción, la mezcla es concentrada en vacío hasta aproximadamente 10 ml y se agregan 200 ml de acetona así como 40 ml de ácido clorhídrico etéreo. Un precipitado de color amarillo es filtrado con succión, lavado con éter, secado, disuelto en 150 ml de agua caliente y, con agitación, con 30 ml de solución al 25% de amoníaco, se precipi-

20

25

415607 30 MAR



6,0 g de 3,6-bis-(α -cloropropionilamino)-acridina y 15,2 g de 2-metil-piperidina son calentados a 100°C durante 5 horas en 50 ml de dimetilformamida. Luego la mezcla de reacción es concentrada en vacío hasta un pequeño volumen, es mezclada con 150 ml de acetato de etilo y el clorhidrato de 2-metilpiperidina que se ha decantado es separado. El producto filtrado es concentrado por evaporación, el residuo es disuelto a 80°C en 100 ml de etanol y la solución es mezclada con 60 ml de agua hasta enturbamiento incipiente. La 3,6-bis-(α -(2'-metilpiperidil)-propionilamino)-acridina separada es recristalizada en 70 ml de etanol y 30 ml de agua. El rendimiento es de 6,55 g (82% de la teoría) de p. de f. 135-143°C.

Análogamente al Ejemplo 19 se prepararon los siguientes compuestos:

a) 3,6-bis-(α -(piperidil)-propionilamino)-acridina hidratada, rendimiento: 68% de la teoría; p. de f.: 197-201°C (en etanol).

b) 3,6-bis-(α -(3'-metilpiperidil)-propionilamino)-acridina hidratada, rendimiento: 58% de la teoría; p. de f. 160-164°C (en etanol).

c) 3,6-bis-(α -(4'-metilpiperidil)-propionilamino)-acridina hidratada, rendimiento: 56% de la teoría; p. de f. 182-186°C (en etanol/agua).

d) 3,6-bis-(α -(1', 2', 5', 6'-tetrahidropiril)-propionilamino)-acridina hemihidratada, rendimiento: 58% de la

415607



teoría; polvo amorfo, precipitado a partir de ácido clorhídrico diluido con amoníaco acuoso.

e) 3,6-bis- α -(N-ciclohexil-N-metilamino)-propionilamino]-acridina, rendimiento: 59% de la teoría; p. de f. 85-90°C (en etanol/agua).

f) 3,6-bis- α -(ciclohexilamino)-propionilamino]-acridina hidratada, rendimiento; 56% de la teoría; p. de f. 180-184°C (en etanol).

Ejemplo 20:

3,6-bis- α -(hexametenimino)-butirilamino]-acridina.

6,0 g de 3,6-bis- α -bromobutirilamino]-acridina son disueltos en 20 ml de dimetilformamida, mezclados con 11,7 g de hexametilénimina y dejados reposar a 70°C durante 5 horas. Luego la mezcla de reacción es vertida en 600 ml de agua y las sustancias sólidas separadas son nítidamente filtradas con succión. Estas sustancias sólidas son disueltas en caliente en 200 ml de etanol y la solución es mezclada con 120 ml de agua y enfriada. Se separan por cristalización 5,27 g de 3,6-bis- α -(hexametenimino)-butirilamino]-acridina=82% de la teoría de p. de f. 116-118°C.

De modo análogo al Ejemplo 20, se prepararon los siguientes compuestos:

a) 3,6-bis- α -(piperidil)-butirilamino]-acridina hemihidratada, rendimiento: 78% de la teoría; p. de f. 103-106°C (en etanol/agua).

415607



b) 3,6-bis- α -(2'-metilpiperidil)-butirilamino]-acridina hemihidratada, rendimiento: 80% de la teoría; p. de f. 122-124°C (en etanol/agua).

5 c) 3,6-bis- α -(3'-metilpiperidil)-butirilamino]-acridina hidratada, rendimiento: 82% de la teoría; p. de f. 120-125°C (en etanol/agua).

d) 3,6-bis- α -(4'-metilpiperidil)-butirilamino]-acridina hemihidratada, rendimiento: 58% de la teoría; p. de f. 105-108°C (en etanol/agua).

10 e) 3,6-bis- α -(N-ciclohexil-N-metilamino)-butirilamino]-acridina, rendimiento: 30% de la teoría; polvo amorfo, precipitado a partir de ácido clorhídrico diluido con amoníaco acuoso.

15 f) 3,6-bis- α -(1', 2', 5', 6'-tetrahidropiridil)-butirilamino]-acridina hemihidratada, rendimiento: 60% de la teoría; polvo amorfo, precipitado a partir de ácido clorhídrico diluido con amoníaco acuoso.

20 g) 3,6-bis- α -(hexametenimino-butirilamino]-acridina, rendimiento: 82,2% de la teoría; p. de f. 116-118°C (en etanol/agua).

Ejemplo 21.

3,6-bis- α -(1', 2', 5', 6'- tetrahidropiridil)-isobutirilamino]-acridina. 1, 5 H₂O

25 A una solución de 6,0 g de 3,6-bis-(α -bromoisobutirilamino)-acridina en 30 ml de dimetilformamida se agregan 9,8 g de

415607



1,2,5,6-tetrahidropiridina. Se hace reaccionar la mezcla durante 5 horas a 70°C. Después del enfriamiento se incorpora por agitación en 600 ml de agua y se separa un precipitado. Esto es disuelto en 100 ml de ácido clorhídrico 1 N, la solución es diluida primero con 50 ml de agua y luego, con el fin de precipitar la base, se mezcla con 100 ml de amoníaco 1 N. Esta es aislada y recristalizada en etanol (200 ml) y agua (100 ml). El rendimiento de 3,6-bis- α -(1', 2', 5', 6'-tetrahidropiridil)-isobutirilamino- γ -acridina es de 5,0 g = 82% de la teoría; p. de f. : 117-122°C.

De modo análogo al Ejemplo 21 se prepararon los siguientes compuestos:

a) 3,6-bis- α -(piperidil)-isobutirilamino- γ -acridina trihidratada, rendimiento: 70,9% de la teoría; p. de f. 131-137°C (en etanol).

b) 3,6-bis- α -(hexametilénimino)-isobutirilamino- γ -acridina. $2,5H_2O$, rendimiento: 64% de la teoría; p. de f. 100-102°C (en etanol/agua).

c) 3,6-bis- α -(2'-metilpiperidil)-isobutirilamino- γ -acridina, rendimiento: 55,5% de la teoría; p. de f.: 125-128°C (en etanol/agua).

d) 3,6-bis- α -(3'-metilpiperidil)-isobutirilamino- γ -acridina, rendimiento: 60% de la teoría; p. de f. 107-110°C (en etanol/agua).

e) 3,6-bis- α -(4'-metilpiperidil)-isobutirilamino- γ -acridina, rendimiento: 52% de la teoría; p. de f. 133-135°C



415607

(en etanol/agua).

Ejemplos de administración farmacéutica

a) Grageas.

1 núcleo para grageas contiene:

Triclorhidrato de 3,6-bis- \int (N,N-dietilamino) \int -500,0 mg
acridina

5

Lactosa	200,0 mg.
Fécula de maíz	80,0 mg
Gelatina	12,0 mg
Estearato de magnesio	<u>8,0 mg</u>
	800,0 mg.

10

Preparación.

La mezcla de la sustancia activa con lactosa y fécula de maíz es granulada con una solución acuosa al 10% de gelatina a través de un tamíz con 1 milímetro de anchura de mallas, es secada a 40°C y nuevamente triturada a través de un tamíz. El producto granulado así obtenido es mezclado con estearato de magnesio y comprimido. Los núcleos así obtenidos son revestidos de manera usual con una envoltente que es aplicada con ayuda de una suspensión acuosa de azúcar, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. Las grageas terminadas son pulidas con cera de abejas.

15

20

b) Tabletas.

Triclorhidrato de 3,6-bis- \int 2-(N,N-dietilamino)- -propionilamino \int -acridina dihidratado	500,0 mg
Lactosa	200,0 mg
Fécula de maíz	130,0 mg.
Almidón soluble	12,0 mg
Estearato de magnesio	<u>8,0 mg</u>
	850,0 mg.

25

415607



Preparación

La sustancia activa y el estearato de magnesio son granulados con una solución acuosa del almidón soluble, el granulado es secado y es mezclado íntimamente con lactosa y fécula de maíz. La mezcla es comprimida luego para formar tabletas de 230 mg de peso, cada una de las cuales contiene 100 mg de sustancia activa.

5

c) Cápsulas.

3,6-bis-(piperidino-acetilamino)-acridina	500,0 mg
Gelatina	2,0 mg

10

Preparación.

La sustancia activa y la gelatina son granuladas con una solución acuosa de gelatina y cargadas en cápsulas de gelatina.

15

d) Solución.

Composición:

500 ml de solución contienen:

3,6-bis-[(N-metil-N-ciclohexilamino)-acetilamino]-acridina	25,0 g
Dihidrógeno-fosfato sódico. 2 H ₂ O	0,25g
Hidrógeno-fosfato disódico	4,50g
Ester metílico de ácido para-oxibenzoico	0,17g
Ester propílico de ácido para-oxibenzoico	0,07g
Karion F	180,00g
Sacarina sódica	5,00g
Aroma de naranjas y mandarinas	0,25g

20

25

415607



Etanol 50,00g
agua destilada hasta 500,00ml

Procedimiento de preparación.

Solución I.

5 En aproximadamente 300 ml de agua se disuelven el dihidrógeno-fosfato sódico, el hidrógeno-fosfato disódico, la eacarina sódica, el Karion F y la sustancia activa.

Solución II

10 En 50 g de etanol se disuelven los dos ésteres de ácido para-oxibenzoico y el aroma.

A la solución I se añade la solución II y se completa con agua hasta 500 ml.

15 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Austria, el 7 de Junio de 1.972, bajo el Número A 4878/72, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

REIVINDICACIONES

25

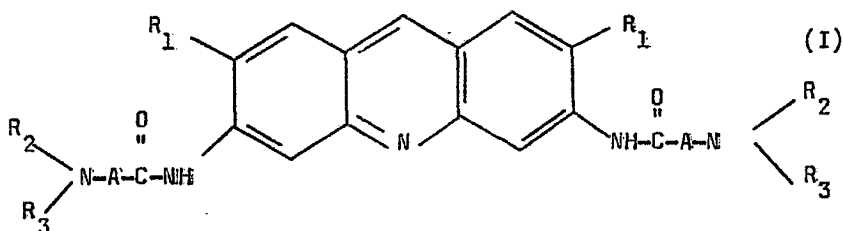
Los puntos de invención propia y nueva, que se pre-

415607



sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invencción en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1.^a.- Procedimiento para la preparaci3n de nuevas 3,6-bis-(aminoacilamino)-acridinas de la f3rmula general



15

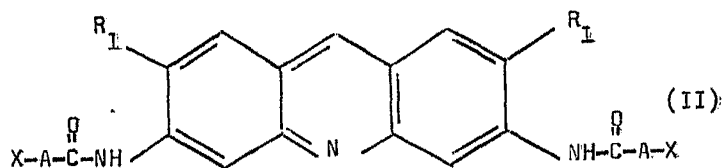
20

25

en donde R₁ significa hidr3geno o el radical metilo; R₂ y R₃, que pueden ser iguales o diferentes, significan hidr3geno, un radical alcoholo inferior de cadena recta o ramificada, hidroxialcoholo inferior, alcoholamino inferior, alcoholo inferior, cicloalcoholo, aralcoholo o arilo, o conjuntamente con el 3tomo de nitr3geno un sistema de anillo heteroc3clico saturado o insaturado, que eventualmente puede contener otros hetero3tomos; y A significa un radical alcoholileno o aralcoholileno inferior de cadena recta o ramificada, as3 como de sus sales por adici3n de 3cido fisiol3gicamente compatibles, caracterizado porque se hace reaccionar una hal3genoacilamino-acridina de la f3rmula general

mfe

415607



5

en donde R_1 y A poseen los significados arriba indicados y X significa un átomo de cloro, bromo o yodo, con una amina de la fórmula general

10



15

en donde R_2 y R_3 poseen los significados arriba indicados, el compuesto de la fórmula I así obtenido es transformado en caso deseado en una sal por adición de ácido fisiológicamente inocua.

20

2ª.-"Procedimiento para la preparación de nuevas 3,6-bis-(aminoacilamino)-acridinas".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

25

mge

Madrid,

30 MAR. 1974

P. A.

Fernando de Elzaburu
Por Fedatario