



P.-56.905

Case 1/457
Verfahren II
Div.

Int. Cl. C07D 424801
MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA

por VEINTE 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 Bi-
berach an der Riss, respectivamente,
ambas en la República Federal Alemana

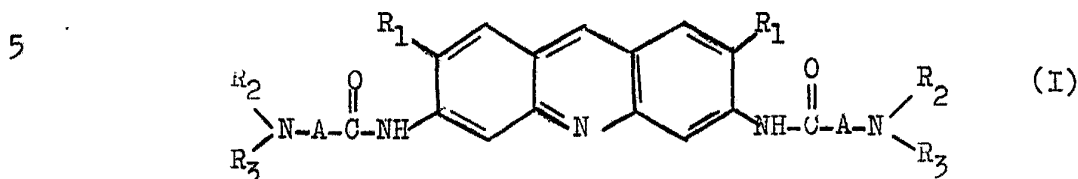
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 3,6-BIS-
-(AMINOACILAMINO)-ACRIDINAS"

(Clase Internacional C07d)



30

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



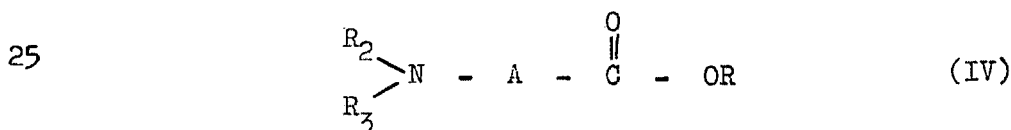
10 y a sus sales por adición de ácido.

En la fórmula precedentemente indicada:

R_1 significa hidrógeno o el radical metilo;

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

15
20 A significa alcoholeno o aralcoholeno inferiores de cadena recta o ramificada, partiendo de proflavina o de un derivado adecuadamente sustituido. Se hace reaccionar ésta con un éster de la fórmula general





en donde R_2 , R_3 y A poseen los significados arriba citados y R significa un radical alcohilo inferior.

La reacción transcurre a la temperatura ambiente o a temperatura elevada, en caso necesario
5 añadiendo una base tal como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, lejía de sosa, tiietilamina, etc., eventualmente en presencia de uno o varios disolventes. En calidad de disolven
tes entran en consideración, por ejemplo, alcoholes,
10 dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc.

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 esta reacción entran
15 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, áci
do butírico, ácido acético, ácido metansulfónico, áci
20 do succínico, etc.

Las sustancias de partida de la fórmula general II pueden ser preparadas, por ejemplo, median
te acilación de un correspondiente derivado de acridi
25 na 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- \sphericalangle (N,N-dimetilamino)-acetilamino_7-acridina;
- 10 3,6-bis- \sphericalangle (N-etilamino)-acetilamino_7-acridina;
- 3,6-bis- \sphericalangle (N,N-dietilamino)-acetilamino_7-acridina;
- 15 3,6-bis- \sphericalangle (N,N-dietilamino)-acetilamino_7-2,7-dimetil-acridina;
- 3,6-bis- \sphericalangle 3-(N,N-dietilamino)-propionilamino_7-acridina;
- 3,6-bis- \sphericalangle 2-(N,N-dietilamino)-propionilamino_7-acridina;
- 20 3,6-bis- \sphericalangle 4-(N,N-dietilamino)-butirilamino_7-acridina;
- 3,6-bis- \sphericalangle (N,N-dietilamino)-ter.butirilamino_7-acridina;
- 25 3,6-bis- \sphericalangle 5-(N,N-dietilamino)-valerilamino_7-acridina;



- 3,6-bis- \sphericalangle (N-metil-N-2-hidroxi-etilamino)-
-acetilamino_7-acridina;
- 3,6-bis- \sphericalangle (α -N,N-dietilamino)-fenilaceta-
mido_7-acridina;
- 5 3,6-bis- \sphericalangle (N,N-dipropilamino)-acetilamino_7-
-acridina;
- 3,6-bis- \sphericalangle (N,N-diisopropilamino)-acetilami-
no_7-acridina;
- 10 3,6-bis- \sphericalangle (N,N-di-n-butilamino)-acetilami-
no_7-acridina;
- 3,6-bis- \sphericalangle (N,N-di-n-hexilamino)-acetilamino_7-
-acridina;
- 3,6-bis- \sphericalangle (N,n-propilamino)-acetilamino_7-acri-
dina;
- 15 3,6-bis- \sphericalangle (N-isopropilamino)-acetilamino_7-acri-
dina;
- 3,6-bis- \sphericalangle (N-n-butilamino)-acetilamino_7-acri-
dina;
- 3,6-bis- \sphericalangle (N-n-hexilamino)-acetilamino_7-acri-
dina;
- 20 3,6-bis- \sphericalangle (N,N-dialilamino)-acetilamino_7-acri-
dina;
- 3,6-bis- \sphericalangle (N-etil-N-2-hidroxi-etilamino)-ace-
tilamino_7-acridina;
- 25 3,6-bis- \sphericalangle (N,N-di-2-hidroxi-etilamino)-acetil-



30

- amino_7-acridina;
- 3,6-bis- $\left\{ \left[\text{N}-(\text{N}', \text{N}'\text{-diethylamino})\text{-propilamino}_7\text{-acetilamino} \right] \right\}$ -acridina;
- 5 3,6-bis- $\left\{ \left[\text{N-metil-N}-(\text{N}', \text{N}'\text{-diethylamino})\text{-propilamino}_7\text{-acetilamino} \right] \right\}$ -acridina;
- 3,6-bis- $\left[\text{N-ciclohexilamino} \right]$ -acetilamino_7-acridina;
- 3,6-bis- $\left[\text{N-metil-N-ciclohexilamino} \right]$ -acetilamino_7-acridina;
- 10 3,6-bis- $\left[\text{N-etil-N-ciclohexilamino} \right]$ -acetilamino_7-acridina;
- 3,6-bis- $\left[\text{N-n-propil-n-ciclohexilamino} \right]$ -acetilamino_7-acridina;
- 3,6-bis- $\left[\text{N-isopropil-N-ciclohexilamino} \right]$ -acetilamino_7-acridina;
- 15 3,6-bis- $\left[\text{N-n-butil-N-ciclohexilamino} \right]$ -acetilamino_7-acridina;
- 3,6-bis- $\left[\text{N,N-diciclohexilamino} \right]$ -acetilamino_7-acridina;
- 20 3,6-bis- $\left[\text{N-etil-N-ciclopentilamino} \right]$ -acetilamino_7-acridina;
- 3,6-bis- $\left[\text{N-n-propil-N-ciclopentilamino} \right]$ -acetilamino_7-acridina;
- 3,6-bis- $\left[\text{N-n-butil-N-ciclopentilamino} \right]$ -acetilamino_7-acridina;
- 25



- 3,6-bis- \sphericalangle (N-bencilamino)-acetilamino_7-acridina;
- 3,6-bis- \sphericalangle (N-metil-N-bencilamino)-acetilamino_7-acridina;
- 5 3,6-bis- \sphericalangle (N,N-dibencilamino)-acetilamino_7-acridina;
- 3,6-bis- \sphericalangle 2-(N-metil-N-ciclohexilamino)-propionilamino_7-acridina;
- 10 3,6-bis- \sphericalangle (N-metil-N-fenilamino)-propionilamino_7-acridina;
- 3,6-bis-(pirrolidinil-acetilamino)-acridina;
- 3,6-bis- \sphericalangle 2-(piperidino)-propionilamino_7-acridina;
- 15 3,6-bis- \sphericalangle (3'-metilpiperidino)-acetilamino_7-acridina;
- 3,6-bis- \sphericalangle (2'-metilpiperidino)-acetilamino_7-acridina;
- 3,6-bis- \sphericalangle (4'-metilpiperidino)-acetilamino_7-acridina;
- 20 3,6-bis- \sphericalangle (3'-hidroxipiperidino)-acetilamino_7-acridina;
- 3,6-bis- \sphericalangle (4'-etoxicarbonilpiperidino)-acetilamino_7-acridina;
- 25 3,6-bis- \sphericalangle (4'-hidroximetilpiperidino)-acetilamino_7-acridina;



3,6-bis-(1,2,5,6-tetrahidropiridil-acetil-amino)-acridina;

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

5 3,6-bis-[(4'-β-hidroxietilpiperazinil)-acetilamino]-acridina;

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

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

10 3,6-bis-[(N-tiomorfolino-S-óxido)-acetilamino]-acridina;

3,6-bis-[(N-tiomorfolino-S,S-dióxido)-acetilamino]-acridina;

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

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

20 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 período de tiempo contra infecciones de virus e inhibe la reproducción de los virus. La actividad de una interferona no es específica para virus y es específica para la correspondiente especie de animales.

25



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, fitohemaglutinina, tracomas o complejos de doble cadena de ácido poliinosínico 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.

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.

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 alcohileno inferior.

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



80 100

A grupos cada uno de 3 a 5 ratones SPF de aproximadamente 20 g de peso 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 dosificación 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 tórax mediante punción del corazón, la sangre de cada grupo fue almacenada y recogida, y se preparó el suero.

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 durante 24 horas con la muestra a investigar. Cada suero fue ensayado en cinco etapas de dilución y cada etapa de dilución fue repetida 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 formadas después de colorear la capa de células



con violeta de genciana.

5 El compuesto, con el que se estableció una inhibición del 50% del número de placas en relación con los testigos, fue determinado gráficamente y tenía por definición una unidad biológica. Con el fin de poder comparar entre sí diferentes ensayos, se ensayó conjuntamente siempre un patrón de interferona de ratón y se corrigieron eventuales desviaciones desde el valor nominal.

10

Tabla

Sustancia	Unidades biológicas/ml de suero	
	250 mg/kg	50 mg/kg.
15 3,6-bis- γ -(N,N-dietilamino)- -acetilamino γ -acridina	410	22
3,6-bis- γ -(2-(N,N-dietilami- no)-propionilamino γ -acridi- na	330	8
3,6-bis- γ -(piperidino)-ace- tilamino γ -acridina	690	83
20 3,6-bis- γ -(N-metil-N-ciclo- hexilamino)-acetilamino γ - -acridina	310	13

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

25 Los compuestos de acuerdo con el invento por razón de su intenso efecto inductor de interferona de-



ben 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.

5 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 patógeno de la psitacosis, el agente
10 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.

15 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.

20 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.
25 Tabletadas adecuadas pueden obtenerse, por ejemplo,



mezclando 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
5 fécula de maíz o ácido algínico, agentes aglutinan-
tes, tales como almidón o gelatinas, agentes lubri-
cantes tales como estearato de magnesio o talco, y/o
agentes para lograr un efecto de liberación retarda-
da, tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelu-
10 losa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de
vinilo).

Las tabletas pueden consistir también en
varias capas.

De modo correspondiente, pueden prepararse
15 se grageas revistiendo núcleos, preparados de modo
análogo a las tabletas, con agentes usualmente uti-
lizados en revestimientos para grageas, por ejemplo
coloidón o goma laca, goma arábica, talco, dióxido
de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de libera-
20 ción retardada o para evitar incompatibilidades, el
núcleo puede consistir también en varias capas. De
igual modo también la envolvente de grageas puede con-
sistir en varias capas con el fin de lograr un efecto
de liberación retardada, pudiendo utilizarse las sus-
25 tancias auxiliares arriba citadas en el caso de las



tabletas.

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 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.

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.

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 cápsu



las de gelatina.

Supositorios apropiados pueden prepararse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas previstas para ello con agentes excipientes usuales, tales como grasas neutras o polietilén glicol o derivados de éste.

Ejemplo 1

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

10 A una suspensión bien agitada de 286 mg de ácido piperidino-N-acético y 0,85 ml de trietilamina en 10 ml de dimetilformamida (anhidra) se añaden 0,6 ml de éster etílico de ácido clorofórmico y se deja reaccionar durante 20 minutos a 20°C. Luego se agregan 209 mg de proflavina en 3 ml de dimetilformamida. Después de 3 horas a 20°C, se concentra por evaporación en el evaporador rotatorio en vacío a 70°C. El residuo es disuelto en ácido acético 1 N y la base es precipitada con NH_3 4 N, secada, disuelta en alcohol, y a partir de esta solución se precipita el clorhidrato con ácido clorhídrico alcohólico. El triclorhidrato de la 3,6-bis-(piperidinoacetilamino)-acridina es disuelto luego en alcohol/agua (1:1) en caliente y la base es precipitada con NH_3 4 N. Se obtiene un rendimiento de 20% de la teoría con p. de f.: 192-196°C.



Ejemplo 2.

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

5 Una mezcla de 35 g de 3,6-bis-(cloroacetil-
amino)-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 dimetil-
formamida. El residuo obtenido después de haber evapo-
10 rado la amina y el disolvente en exceso es purificado
por cristalización repetida en ácido acético/agua, eta
nol/agua y alcohol/agua que contiene vestigios de áci-
do clorhídrico.

Rendimiento: 15 g; p. de f. 300°C.

15

Ejemplo 3.

Triclorhidrato de 3,6-bis-(N,N-dietilamino)-acetilami-
no-7-acridina

20 Una mezcla de 18,2 g de 3,6-bis-(cloroacetil-
amino)-acridina y 36,5 g de dietilamina en 100 ml de di-
metilformamida es agitada durante 4 horas a 100°C; des-
pués de esto la mezcla de reacción es dejada reposar a
la temperatura ambiente durante la noche. Luego se agre-
gan 100 ml de acetato de etilo y se separa por filtra-
25 ción el clorhidrato de dietilamina precipitado. El pro



ducto filtrado es acidificado con ácido clorhídrico
etéreo saturado y el precipitado es filtrado, lava-
do con éter y cristalizado en metanol con utiliza-
ción de carbón animal. Los cristales son extraídos
5 en un aparato Soxhlet con una mezcla de cloroformo/
metanol (9:1), los extractos son concentrados por eva-
poración hasta sequedad y el residuo es recristaliza-
do en metanol. El compuesto del título cristaliza con
medio mol de metanol; el punto de fusión se encuentra
10 en 287°C (con descomposición).

Ejemplo 4.

Triclorhidrato de 3,6-bis-(N,N-dimetilamino)-acetil-
amino 7-acridina

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

30



no/agua.

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

5

Ejemplo 5.

Triclorhidrato de 3,6-bis-(N-etilamino)-acetilamino 7-acridina.

10

En un recipiente de presión se mezclan 1,82 g de clorhidrato 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.

15

Rendimiento: 1,1 g; p. de f.: 280°C (con descomposición).

20

Ejemplo 6.

Triclorhidrato de 3,6-bis-(3-(N,N-dietilamino)-propionilamino 7-acridina dihidratado

25

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 obte-
nida es calentada a 95°C sobre baño María durante
2 horas y es concentrada por evaporación en vacío
5 para formar un aceite espeso. A este aceite se añ
de agua, se separa por filtración el precipitado
obtenido y se cristaliza dos veces en acetonitrilo.
La base es disuelta en cloroformo y tratada con áci
do clorhídrico gaseoso. La sal es separada por fil-
10 tración, lavada y secada.

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

Ejemplo 7.

15 Triclorhidrato de 3,6-bis-(N,N-di-n-propil)-acetil-
amino 7-acridina hemihidratada.

Una mezcla de 1,8 g de clorhidrato de 3,6-
-bis-(cloroacetilamino)-acridina y 3,0 g de di-n-pro-
pilamina en 10 ml de dimetilformamida es calentada du-
rante 3 horas sobre baño María. Después de esto se eva-
20 pora la amina en exceso y a la mezcla se añade ácido
clorhídrico etéreo. El aceite obtenido es disuelto en
cloroformo, filtrado sobre carbón animal y precipita-
do con acetato de etilo. Después de disolver en iso-
propanol y precipitar con acetato de etilo, el preci-
25 pitado es tratado con acetonitrilo caliente, separa-



do por filtración, lavado y secado.

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

Ejemplo 8.

5 Triclorhidrato de 3,6-bis- \sqrt 2-(N,N-dietilamino)-propionilamino 7-acridina dihidratado.

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)
10 en dimetilformamida se añaden 3,6 g de dietilamina. La solución obtenida es calentada a 95°C sobre 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
15 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 etil
20 lo.

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

Ejemplo 9.

25 Trimaleato de 3,6-bis- \sqrt (N-metil-N-2-hidroxi-etilamino)-acetilamino 7-acridina hidratada.

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 cristalizado 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 durante la noche, el precipitado es filtrado, lavado y secado.

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

15

Ejemplo 10.

Trimaleato de 3,6-bis-(α -N,N-dietilamino)-fenilacetamido 7-acridina hemihidratado.

Una solución de 2,6 g de 3,6-bis-(α -clorofenilacetamido)-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 aceite espeso. A éste se agregan 50 ml de acetona

25



to de acetilo y a 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.

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 2 ml 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.

Rendimiento: 310 mg; p. de f.: 119°C.

Ejemplo 11.

Trimaleato de 3,6-bis-(N-etil-N-2-hidroxi-etilamino)-acetilamino 7-acridina.

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 diluida 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.



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

5 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.

10 Ejemplo 12.

Trimaleato de 3,6-bis-(N,N-di-2-hidroxi-etilamino)-
-acetilamino 7-acridina

15 Una mezcla de 4,35 g de 3,6-bis-(cloroacetilamino)acridina, 5,5 g de carbonato de potasio y 2,62 g de dietanolamida 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 recristalizado en etanol y a continuación tres veces en metanol.

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

25 350 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 secado. El punto de fusión



del trimaleato se encuentra entre 130 y 131°C. (sinterización a partir de 122°C).

Ejemplo 13.

5 Pentamaleato de 3,6-bis- { /N-metil-N-(N',N'-dietil-amino)-propilamino /-acetilamino } -acridina.

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 agitada durante la noche a la temperatura ambiente. Luego la mezcla es diluida con 200 ml de acetato de etilo, lavada con agua, secada 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.

20

Ejemplo 14.

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

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

5 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 mezclado luego con ácido clorhídrico etéreo hasta reacción fuertemente ácida, el precipitado formado es filtrado con succión, lavado con abundante cantidad de éter y secado.

10 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 P₂O₅ en vacío a la temperatura ambiente. Rendimiento bruto: 15 4,94 g correspondientes a 97,3% de la teoría. Después de recrystalizar dos veces en etanol, el rendimiento de 3,6-bis-(N-piperidino-acetil-amino)-acridina es de 82% de la teoría; p. de f.: 192-194°C.

20 De modo análogo al Ejemplo 14 se prepararon los siguientes compuestos:

15) 3,6-bis- \square (N,N-diisopropilamino)-acetilamino-7-acridina hidratada; p. de f.: 123-126°C (en etanol/agua).

25 16) 3,6-bis- \square (N,N-dibutilamino)-acetilamino-7-acridina; p. de f.: 145-147°C (en etanol/agua).



- 17) 3,6-bis- \int (N,N-dialilamino)-acetilamino_7-acridina; p. de f.: 102-103°C (en etanol/agua).
- 18) 3,6-bis- \int (N,N-dihexilamino)-acetilamino_7-acridina; p. de f.: 95-96°C (en etanol/agua).
5. 19) 3,6-bis-(N-pirrolidinilacetilamino)-acridina; p. de f.: 191-193°C (en etanol/agua).
- 20) 3,6-bis- \int (N-ciclohexil-N-metilamino)-acetilamino_7-acridina; p. de f.: 167-169°C (en etanol/agua).
- 21) 3,6-bis- \int (N-bencil-N-metilamino)-acetilamino_7-acridina; p. de f.: 142-145°C (en etanol/agua).
- 10 22) 3,6-bis- \int (N,N-dibencilamino)-acetilamino_7-acridina hemihidratada; p. de f.: 159-161°C (en dioxano/agua).
- 23) 3,6-bis- \int (N-metil-N-fenilamino)-acetilamino_7-acridina; p. de f.: 155-157°C (en etanol).
- 15 24) 3,6-bis- \int (N-etil-N-ciclohexilamino)-acetilamino_7-acridina hemihidratada; polvo amorfo, precipitado a partir de ácido clorhídrico diluido con amoníaco acuoso.
- 20 25) 3,6-bis- \int (N-ciclohexil-N-propilamino)-acetilamino_7-acridina hemihidratada; polvo amorfo, precipitado a partir de ácido clorhídrico diluido con amoníaco acuoso.
- 25 26) 3,6-bis- \int (N-butil-N-ciclohexilamino)-acetilamino_7-acridina; p. de f.: 179-182°C (en etanol-dio



xano/agua).

5 27) 3,6-bis- \sphericalangle (N-butil-N-ciclopentilamino)-
-acetilamino_7-acridina hemihidratada; polvo amorfo,
precipitado a partir de ácido clorhídrico diluido con
amoníaco acuoso.

Ejemplo 28.

3,6-bis- \sphericalangle (N-adamantilamino)-acetilamino 7-acridina
hidratada

10 3 g de 3,6-bis-(cloroacetilamino)-acridina
son calentados a 80°C durante 5 horas en 50 ml de di
metilformamida con 6 g de adamantanamina. Luego se de
ja reposar la carga durante algunos días a la tempera
tura ambiente. Para la recuperación de la 3,6-bis- \sphericalangle (N-
15 -adamantilamino)-acetilamino_7-acridina, la mezcla de
reacción es incorporada con agitación en agua, aisla
da y secada. Rendimiento: 28% de la teoría (amorfo).

Ejemplo 29

20 3,6-bis- \sphericalangle (N-tiomorfolino-S-óxido)-acetilamino 7-acri-
dina hemihidratada.

Una solución de 5,0 g (0,013 moles) de 3,6-
-bis-(cloroacetilamino)-acridina en 25 ml de dimetil-
formamida es mezclada con 8,7 g de tiomorfolín-S-óxi-
do. La mezcla es calentada a 100°C durante 4 horas y
25 luego es dejada reposar a la temperatura ambiente du-



rante la noche. Los cristales separados son filtra-
dos con succión y lavados con acetato de etilo. El
producto bruto es disuelto en 250 ml de dioxano ca-
liente y la solución es mezclada con 500 ml de amoní-
co diluído. Se obtiene un precipitado amorfo, que cris-
taliza a fondo de modo gradual. La cristalización pue-
de ser acelerada si la solución es concentrada en va-
cío a 60°C cuidadosamente hasta aproximadamente 400
ml. Rendimiento: 68% de la teoría; p. de f. 177-179°C.

De modo análogo al Ejemplo 29 se obtuvieron
los siguientes compuestos:

30) 3,6-bis- \int (N-tiomorfolino)-acetilamino-7-
-acridina hemihidratada. P. de f.: 140-150°C (en dioxano/etanol/amoníaco diluído).

31) 3,6-bis- \int (N-tiomorfolino-S S-dióxido)-
-acetilamino-7-acridina hidratada. P. de f.: 190-192°C
(en dioxano/etanol/amoníaco diluído).

32) 3,6-bis-(ciclohexilamino-acetilamino)-acri-
dina; p. de f.: 252-255°C (en etanol/amoníaco diluído).

33) 3,6-bis-(isopropilamino-acetilamino)-acri-
dina; p. de f.: 233-236°C (en etanol/amoníaco diluído).

Ejemplo 34

Triclorhidrato de 3,6-bis- \int (N,N-dimetilamino)-acetil-
amino-7-acridina hemihidratado



5,0 g (0,013 moles) de 3,6-bis-(cloroacetil-
amino)-acridina en 25 ml de dimetilformamida son ca-
lentados a 50°C en un tubo de vidrio cerrado, duran-
te 3 horas, con 20 ml de una solución al 33% de dime-
5 tilamina en etanol absoluto. Una vez terminada la reac-
ción se precipita con 150 ml de acetato de etilo el
clorhidrato de dimetilamina y se separa éste por fil-
tración. El producto filtrado es mezclado con ácido
clorhídrico etéreo hasta una reacción fuertemente áci-
10 da. El triclorhidrato de 3,6-bis- $\text{-(N,N-dimetilamino)-}$
 $\text{-acetilamino-7-acridina}$ separado es filtrado con suc-
ción, lavado con éter y secado en vacío a la tempera-
tura ambiente sobre KOH.

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

20

Ejemplo 35.

3,6-bis- $\text{-(3'-metil-piperidino)-acetilamino-7-acridina}$
hemihidratada.

25 4,0 g (0,011 moles) de 3,6-bis-(cloroacetil-
amino)-acridina y 4,0 g (0,04 moles) de 3-metilpiperi-



dina 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 es filtrado con succión, lavado con agua y secado en vacío sobre P₂O₅ a la temperatura ambiente. La 3,6-bis- \lrcorner (3'-metilpiperidino)-acetilamino-7-acridina es recristalizada en etanol caliente (40 ml) y agua (150 ml). Rendimiento: 71% de la teoría; p. de f. 97-102°C.

De modo análogo al Ejemplo 35 se prepararon los siguientes compuestos:

36) 3,6-bis- \lrcorner (2'-metilpiperidino)-acetilamino-7-acridina hemihidratada; p. de f.: 128-130°C (en etanol/amoníaco diluido).

37) 3,6-bis- \lrcorner (4'-metilpiperidino)-acetilamino-7-acridina hemihidratada; p. de f.: 218-222°C (en etanol/dioxano/amoníaco diluido).

38) 3,6-bis- \lrcorner (4'-etoxicarbonilpiperidino)-acetilamino-7-acridina hemihidratada; p. de f.: 178-182°C (en metanol/amoníaco diluido).

39) 3,6-bis-(1,2,5,6-tetrahidropiridil-acetilamino)-acridina hemihidratada; p. de f.: 95-100°C en etanol/agua).

40) 3,6-bis- \lrcorner (4'- β -hidroxietil-piperazi-



nil)-acetilamino_7-acridina dihidratada; p. de f.:
228-233°C (en etanol).

41) 3,6-bis-(hexametilénimino-acetilami-
no)-acridina; p. de f.: 190-193°C (en etanol/agua).

5 42) 3,6-bis-∟(4'-hidroximetil-piperidino)-
-acetilamino_7-acridina. 1½ H O; p. de f.: 145-150°C
(en metanol/agua).

43) 3,6-bis-(bencilamino-acetilamino)-acri-
dina; p. de f.: 195-197°C (en dioxano/etanol/agua).

10 44) 3,6-bis-(n-butilamino-acetilamino)-acri-
dina; p. de f.: 182-185°C (en etanol/dioxano/agua).

45) 3,6-bis-(n-propilamino-acetilamino)-acri-
dina; p. de f.: 185-187°C (en dioxano/agua/etanol).

15 46) 3,6-bis-(n-hexilamino-acetilamino)-acri-
dina; p. de f.: 182-185°C (en etanol/agua).

47) 3,6-bis-∟(N-ciclohexil-N-ciclopropil-
amino)-acetilamino_7-acridina; polvo amorfo, en dimetil
formamida-metanol/agua.

20 48) 3,6-bis-∟(N-metilpiperazinil)-acetil-
amino_7-acridina hemihidratada; p. de f.: 232-235°C (en
agua).

Ejemplo 49.

25 3,6-bis ∟(3'-hidroxi-piperidino)-acetilamino 7-acridi-
na hemihidratada



Una solución de 4,0 g (0,011 moles) de 3,6-bis-(cloroacetilamino)-acridina en 25 ml de dimetilformamida 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 precipita la 3,6-bis-(3'-hidroxi-piperidino)-acetilamino-7-acridina. El producto bruto es llevado a cristalización en etanol (20 ml) y amoníaco diluido (50 ml). Rendimiento: 86% de la teoría; p.de f.: 128-130°C.

50) 3,6-bis-(4'-hidroxipiperidino)-acetilamino-7-acridina hidratada; p. de f.: 232-235°C.

Ejemplo 51
3,6-bis-(etilamino-acetilamino)-acridina.

5,0 g (0,013 moles) de 3,6-bis-(cloroacetilamino)-acridina, 50 ml (0,765 moles) de etilamina y 30 ml de dimetilformamida son calentados a 30°C durante 3 horas. Luego la mezcla de reacción es concen-



trada hasta sequedad por evaporación en vacío, el residuo es suspendido en 100 ml de etanol y las sustancias sólidas son separadas por centrifugación. Estas son disueltas en 150 ml de dioxano, la solución es mezclada con 50 ml de agua y 10 ml de una solución al 25% de amoníaco, y es concentrada en el evaporador rotatorio a alrededor de 2/3 del volumen original. La 3,6-bis-(etilamino-acetilamino)-acridina se separa como precipitado de color amarillo. Rendimiento: 45% de la teoría; p. de f.: 220-224°C.

Ejemplo 52.

3,6-bis-[α -(2'-metilpiperidil)-propionilamino 7-acridina hemihidratada.

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 enturbiamiento incipiente. La 3,6-bis-[α -(2'-metilpiperidil)-propionilamino 7-



-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. 145-143°C.

5 Análogamente al Ejemplo 52 se prepararon los siguientes compuestos:

53) 3,6-bis- α -(piperidil)-propionilamino-7-acridina hidratada; p. de f.: 197-201°C (en etanol).

10 54) 3,6-bis- α -(3'-metilpiperidil)-propionilamino-7-acridina hidratada; p. de f.: 160-164°C (en etanol).

55) 3,6-bis- α -(4'-metilpiperidil)-propionilamino-7-acridina hidratada; p. de f.: 182-186°C (en etanol/agua).

15 56) 3,6-bis- α -(1', 2', 5', 6'-tetrahidropiridil)-propionilamino-7-acridina hemihidratada; polvo amorfo, precipitado a partir de ácido clorhídrico diluído con amoníaco acuoso.

20 57) 3,6-bis- α -(N-ciclohexil)-N-metilamino)-propionilamino-7-acridina; p. de f.: 85-90°C (en etanol/agua).

58) 3,6-bis- α -(ciclohexilamino)-propionilamino-7-acridina hidratada; p. de f.: 180-184°C (en etanol).

25 Ejemplo 59.



3,6-bis- α -(hexametenimino)-butirilamino 7-acridina.

5 5,0 g de 3,6-bis-(α -bromobutilamino)-
-acridina son disueltos en 20 ml de dimetilformami
da, mezclados con 11,7 g de hexametenimina y de-
jados reposar a 70°C durante 5 horas. Luego la mez
cla de reacción es vertida en 600 ml de agua y las
sustancias sólidas separadas son nítidamente filtra-
das con succión. Estas sustancias sólidas son disuel
10 tas 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 -(hexameteni
mino)-butirilamino 7-acridina = 82% de la teoría de
p. de f. 116-118°C.

15 De modo análogo al Ejemplo 59, se prepara-
ron los siguientes compuestos:

60) 3,6-bis- α -(piperidil)-butirilamino 7-
acridina hemihidratada; p. de f. 103-106°C (en etanol/
agua).

20 61) 3,6-bis- α -(2'-metilpiperidil)-buti-
rilamino 7-acridina hemihidratada; p. de f. 122-124°C
(en etanol/agua).

25 62) 3,6-bis- α -(3'-metilpiperidil)-buti-
rilamino 7-acridina hidratada; p. de f. 120-125°C (en
etanol/agua).



63) 3,6-bis- α -(4'-metilpiperidil)-butirilamino-7-acridina hemihidratada; p. de f. 105-108°C (en etanol/agua).

5 64) 3,6-bis- α -(N-ciclohexil-N-metilamino)-butirilamino-7-acridina; polvo amorfo, precipitado a partir de ácido clorhídrico diluido con amoníaco acuoso.

10 65) 3,6-bis- α -(1', 2', 5', 6'-tetrahidropiridil)-butirilamino-7-acridina hemihidratada; polvo amorfo, precipitado a partir de ácido clorhídrico diluido con amoníaco acuoso.

66) 3,6-bis- α -(hexametenimino)-butirilamino-7-acridina; p. de f. 116-118°C (en etanol/agua).

15 Ejemplo 67.

3,6-bis- α -(1', 2', 5', 6'-tetrahidropiridil)-isobutirilamino-7-acridina. 1,5 H₂O

20 A una solución de 6,0 g de 3,6-bis-(α -bromoiso-
butirilamino)-acridina en 30 ml de dimetilformamida se
agregan 9,8 g de 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. Este es disuelto
25 en 100 ml de ácido clorhídrico 1 N, la solución es di-
luida 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-7-acridina es de 5,0 g = 82% de la teoría; p. de f.: 117-122°C.

De modo análogo al Ejemplo 67 se prepararon los siguientes compuestos:

68) 3,6-bis- α -(piperidil)-isobutirilamino-7-acridina trihidratada; p. de f. 131-137°C (en etanol).

69) 3,6-bis- α -(hexametilénimino)-isobutirilamino-7-acridina. 2,5 H₂O; p. de f. 100-102°C (en etanol/agua).

70) 3,6-bis- α -(2'-metilpiperidil)-isobutirilamino-7-acridina; p. de f.: 125-128°C (en etanol/agua).

71) 3,6-bis- α -(3'-metilpiperidil)-isobutirilamino-7-acridina; p. de f. 107-110°C (en etanol/agua).

72) 3,6-bis- α -(4'-metilpiperidil)-isobutirilamino-7-acridina; p. de f. 133-135°C (en etanol/agua).

Ejemplos de administración farmacéutica

a) Grageas.

1 núcleo para grageas contiene:

Triclorhidrato de 3,6-bis- α -(N,N-dietilamino)-acetilamino-7-acridina 500,0 mg



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

5

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 tamiz con 1 milímetro de anchura de mallas, es secada a 40°C y nuevamente triturada a través de un tamiz. 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.

10

15

b) Tabletas.

20	Triclorhidrato de 3,6-bis-[2-(N,N-dietilamino)-propionilamino]-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>
25		850,0 mg



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.

c) Cápsulas.

10	3,6-bis-(piperidino-acetilamino)-acridina	500,0 mg
	Gelatina	2,0 mg

Preparación.

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

d) Solución.

Composición:

500 ml de solución contienen:

20	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
25	Ester propílico de ácido para-oxibenzoico	0,07g



	Karion F		180,00 g
	Sacarina sódica		5,00 g
	Aroma de naranjas y mandarinas		0,25 g
	Etanol		50,00 g
5	agua destilada	hasta	500,00 ml.

Procedimiento de preparación.

Solución I.

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

Solución II

15 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.

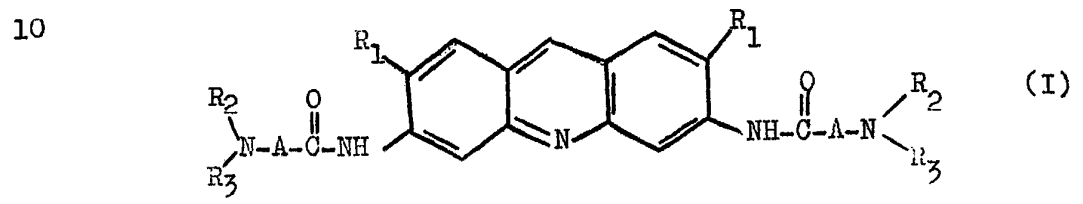
20 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Austria, el 7 de Junio de 1.972, bajo el número A 4878/72, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas 3,6-bis-(aminoacilamino)-acridinas de la fórmula general



15 en donde R₁ significa hidrógeno o el radical metilo; R₂ y R₃, que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno, un radical alcohilo inferior de cadena recta o ramificada, hidroxialcohilo inferior, alcohol-amino inferior, alcohilo inferior, cicloalcohilo, aralcohilo o arilo, o conjuntamente con el átomo de nitrógeno un sistema de anillo heterocíclico saturado o insaturado, que eventualmente puede contener otros heteroátomos; y A significa un radical alcohileno o aralcohileno inferior de cadena recta o ramificada, así como

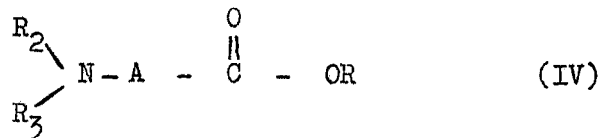
20 de sus sales por adición de ácido fisiológicamente com-

25



patibles, caracterizado porque se hace reaccionar proflavina o un derivado adecuadamente sustituido con un compuesto de la fórmula general

5



10

en donde R₂, R₃ y A poseen los significados arriba indicados y R significa un radical alcohol inferior y el compuesto de la fórmula I así obtenido es transformado en caso deseado en una sal por adición de ácido fisiológicamente inocua.

15

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 cuarenta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 MAR. 1974

P.A.

Fernando de Lizaburu
Per 1.12.74

22-3-74

PBG.