



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

209634

(11)

(B1)

/22/ Přihlášeno 05 06 80
/21/ /PV 3991-80/

(40) Zveřejněno 27 02 81

(45) Vydáno 15 02 83

(51) Int. Cl.³
C 07 D 219/06
C 07 D 219/16

(75)

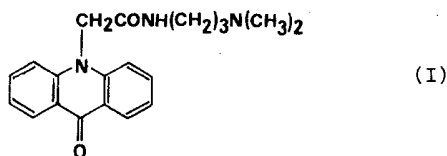
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc. a DLABAČ ANTONÍN MUDr. CSc., PRAHA

(54) N-(3-dimethylaminopropyl)-9-oxoakridan-10-acetamid a jeho soli

Vynález se týká nového N-(3-dimethylaminopropyl)-9-oxoakridan-10-acetamidu a jeho soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami, s výhodou hydrochloridu. Tyto látky při velmi nízké toxicitě mají mírnou centrálně tlumivou a protikřečovou účinnost, takže přicházejí v úvahu jako psychotropní léčiva se zklidňujícím účinkem a dále jako antiepileptika. Příklad provedení popisuje způsob přípravy látky podle vynálezu, při kterém se kyseliny N-fenyl-N-(kysanmethyl)-anthranilové transformuje termickou reakcí na 9-oxoakridan-10-acetamid a ten se alkyluje 3-dimethyleminopropylchloridem v dimethylformamidu za přítomnosti hydridu sodného.

Tento vynález se týká nového N-(3-dimethylaminopropyl)-9-oxoakridan-10-acetamidu vzorce I

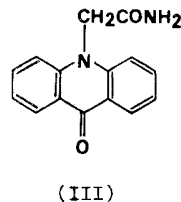
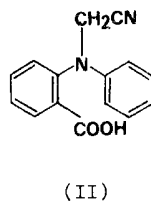


a jeho soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látka I a její soli mají při velmi nízké toxicitě centrálně tlumivou a protikřečovou účinnost, takže přicházejí v úvahu jako psychotropní léčiva se zklidňujícím účinkem a dále jako antiepileptika.

V testech na zvířatech byla látka I hodnocena ve formě hydrochloridu a podávána orálně. Její střední smrtná dávka u myší (akutní toxicita), $LD_{50} = 5,0$ g/kg. V dávkách 5 až 10 % LD_{50} látka I potencuje thiopentalový spánek u myší ($D_2 = 390$ mg/kg), antagonizuje u myší pentetrazolové ($PD_{50} = 390$ mg/kg) i strychninové křeče ($PD_{50} = 380$ mg/kg), vyvolává ataxii na rotující tyčce u myší ($ED_{50} = 500$ mg/kg) a tlumí spontánní aktivitu myší ($ED_{50} = 350$ mg/kg).

V příkladu provedení je popsán způsob přípravy látky I, který vychází ze známé N-fenyl-N-(kyanmethyl)anthranilové kyseliny vzorce II (P. Friedländer, K. Kunz, Ber. Deut. Chem. Ges. 55, 1597, 1922). Pouhou termickou reakcí, tj. zahříváním na 150°C , se dosáhne cyklisace na akridanon, přičemž vzniklá voda hydratuje nitrilovou skupinu, takže resultuje přímo amid vzorce III. Jeho alkylací 3-dimethylaminopropylchloridem v dimethylformamidu za přítomnosti natriumhydridu resultuje žádaná base vzorce I, která se neutralizací převede na soli, s výhodou na hydrochlorid.



Příklad provedení

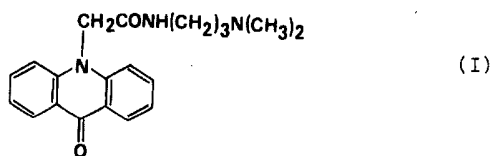
Kyselina N-fenyl-N-(kyanmethyl)anthranilová (20 g) (literatura citována) se zahřívá 1 h na 150°C . Nejdříve vznikne tavenina, která ztuhne a překrystaluje se ze směsi kyseliny octové a petroletheru. Ve výtěžku 18 g (90 %) se získá 9-oxoakridan-10-acetamid (vzorec III) tající při 330 až 335°C . Opakovaná krystalisace z kyseliny octové vede k čisté látce s t.t. 337 až 339°C .

Roztok 20 g 9-oxoakridan-10-acetamidu ve 400 ml dimethylformamidu se přikape k míchané suspensi 2,4 g hydridu sodného ve 400 ml dimethylformamidu a směs se míchá 2 h při teplotě místnosti. Potom se přikape roztok 11 g 3-dimethylaminopropylchloridu ve 300 ml dimethylformamidu a směs se míchá 3 h a zahřívá na 90°C . Potom se dimethylformamid odpaří ve vakuu, zbytek se rozpustí v benzenu a basický produkt se extrahuje zředěnou kyselinou solnou. Oddělený vodný roztok se zalkalísuje 10% roztokem hydroxidu sodného a base se izoluje extrakcí chloroformem. Ve výtěžku 15 g se získá žádaný N-(3-dimethylaminopropyl)-9-oxoakridan-10-acetamid (I), který po krystalisaci z benzenu taje při 211 až 213°C . Neutrali-

sací chlorovodíkem ve směsi methanolu a etheru poskytuje hydrochlorid, který tvoří žluté krystaly z methanolu tající při 258 až 260 °C. Identita látky I byla zajištěna pomocí spekter a analys. Tak infračervené spektrum vykazuje charakteristické pásy při 1 565, 1 635, 1 646, 1 651, 3 095 a 3 287 cm^{-1} , které korespondují fragmentům CONH a ArCOAr .

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

N-(3-dimethylaminopropyl)-9-oxoakridan-10-acetamid vzorce I



a jeho soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami, s výhodou hydrochlorid.