

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 833651 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **833651**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁵)
C07D219/08
C07D413/12

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **07.10.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **07.10.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **12.04.1984**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

11.10.1982 DE 3237649.9 24.12.1982 DE 3247908.5

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Hoechst Aktiengesellschaft, 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Winkelmann, Erhardt, BRD, SAKSA, (DE)

2 • D, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

3 • Raether, Wolfgang, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

3-aryyli-7-kloori-3,4-dihydro-akridiini- 1,9-(2H,1oH)-dioni-1-oksiimit ja l-hydratsonijohdannaiset, niiden suol menetelmä niiden valmistamiseksi, niitä sisältävät aineet ja niiden käyttö.

3-aryl-7-klor-3,4-dihydro-akridin-1,9- (2H,1oH)- dion-1-oximer och -l-hydrasonderivat, deras salter, förfaranför deras framställning, dessa innehållande ämnen och deras användning.

DE-patenttijulkaisussa 2 337 474 kuvataan 3-aryyli-7-kloori-10-hydroksi-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dioneja, jotka soveltuvat alkueläinten, erityisesti plasmodien (malaria) ja kokkidien torjuntaan. Eurooppalaisessa patenttihakemuksessa, jonka julkaisunumero on 36 718, kuvataan myös alkueläimiin tehoavia 3-aryyli-7-kloori-10-hydroksi-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dioni-1-iminejä.

(I)

Kaavassa merkitsevät R^1 , R^2 ja R^3 vetyä, halogeenia, erityisesti fluoria, klooria tai bromia, C_1 - C_4 -alkyyliä, erityisesti metyyliä, trifluorimetyyliä, C_1 - C_4 -alkoksia, erityisesti metoksia, trifluorimetoksia, difluorikloorimetoksia, 1,1,2,2-tetrafluorietoksia, fenoksia, halogeenifenoksia, erityisesti kloorifenoksia, C_1 - C_4 -alkyyli-, fenyyli-, ja naftyyli- tioa, erityisesti metyyli- ja fenyyli- tioa, C_1 - C_4 -alkyyli-, fenyyli- ja naftyyli- sulfinyyliä, erityisesti metyyli-

lisulfinyyliä ja fenyyllisulfinyyliä, C_1 - C_4 -alkyyli-, fe-
nyyli- ja naftyyllisulfonyyliä, erityisesti metyyllisulfo-
nyyliä ja fenyyllisulfonyyliä, trifluorimetyylitioa,
karbamyyliä, sulfamyyliä, syanoa tai nitroa, jolloin
5 R^1 , R^2 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia

a) X on happi

Y on yksinkertainen sidos

Z on suora tai haarautunut alkyleeniketju,
joka on mahdollisesti hydroksiryhmällä substituoitu,

10 b) X, Y ja Z merkitsevät yksinkertaista sidosta

c) X merkitsee -NR-ryhmää, jossa R on vety tai
 C_1 - C_4 -alkyyli,

Y on yksinkertainen sidos

15 Z on suora tai haarautunut alkyleeniketju, jossa
on 2-5 hiiliatomia,

d) X merkitsee -NR-ryhmää, jossa R on vety tai
 C_1 - C_4 -alkyyli,

Y on karbonyyli-, tiokarbonyyli- tai iminokarbo-
nyyli-ryhmä,

20 Z on yksinkertainen sidos,

e) X merkitsee -NR-ryhmää, jossa R on vety tai
 C_1 - C_4 -alkyyli,

Y on karboniamidi-, tiokarboniamidi- tai karboni-
amidiini-ryhmä,

25 Z on suora tai haarautunut alkyleeniketju, jossa
on 2-5 hiiliatomia,

f) X merkitsee -NR-ryhmää, jossa R on vety tai
 C_1 - C_4 -alkyyli,

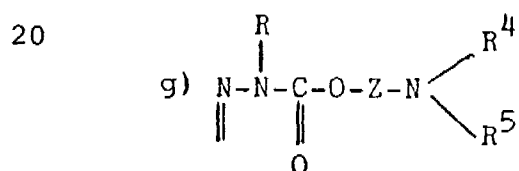
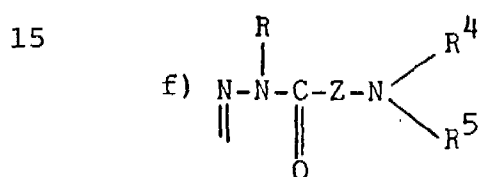
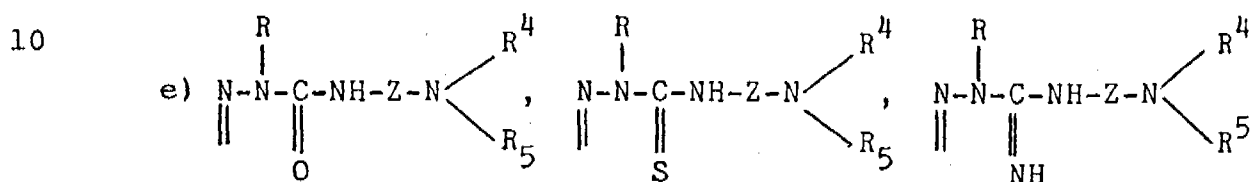
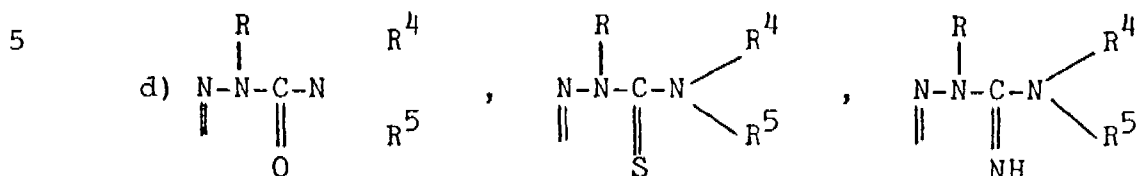
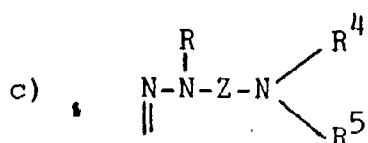
Y on karbonyyliryhmä,

30 Z on suora tai haarautunut alkyleeniketju, jossa
on 1-3 hiiliatomia,

g) X merkitsee -NR-ryhmää, jossa R on vety tai
 C_1 - C_4 -alkyyli,

Y on karboksiryhmä,

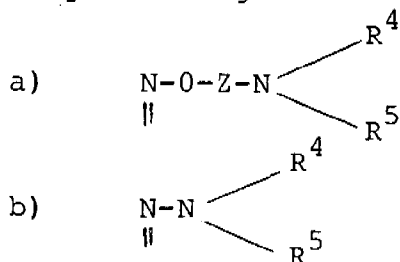
35 Z on suora tai haarautunut alkyleeniketju, jossa
on 2-5 hiiliatomia,



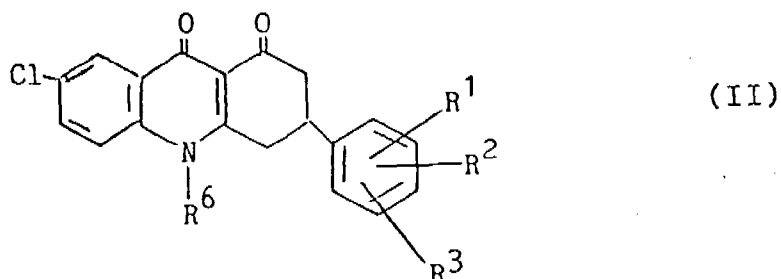
25 Edullisina pidetään kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 ja R^2 merkitsevät vetyä, R^3 on kloori tai trifluorimetyyli, X, Y, Z ovat yksinkertainen sidos ja R^4 ja R^5 merkitsevät yhdessä typpiä atomin kanssa piperatsiinirengasta, joka on mahdollisesti typpiä atomiin substituoitu. Aivan erityisen edullisina pidetään yhdisteitä, joissa substituentti R^3 on 4-asemassa.

30 Keksinäkö koskee samoin menetelmää kaavan I mukaisen 3-ayyli-7-kloori-3,4-dihydroakridiini-1,9-(2H,10H)-dioni-1-oksiimien ja -1-hydratsonijohdannaisien ja niiden

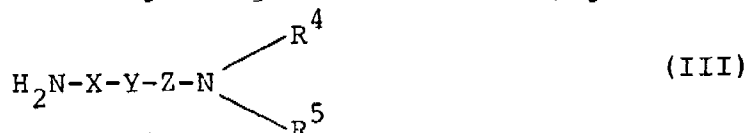
- R^4 ja R^5 merkitsevät vetyä tai suoraketjuista tai haarautunutta C_1 - C_4 -alkyyliä kuten metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä, isobutyyliä, jolloin R^4 ja R^5 ovat samanlaisia tai erilaisia, tai R^4 ja R^5 merkitsevät yhdessä alkyleeniketjua, jossa on 4-6 hiiliatomia, ja jotka muodostavat typpiämin kanssa 5- - 7-jäsenisen heterosyklisen renkaan, jossa $-CH_2$ -ryhmä voi olla korvattu jollain muulla heteroatomilla ryhmästä: typpi, happi tai rikki, ja jolloin heterosyklinen rengas puolestaan voi olla substituoitu mahdollisesti hydroksiryhmällä substituoidulla alkyyli-ryhmällä, jossa on 1-3 hiiliatomia, kuten metyyllillä, etyyllillä, 2-hydroksietyyllillä, propyyllillä, tai fenyyli- tai naftyyli- C_1 - C_3 -alkyyllillä, kuten bentsyyllillä, tai fenyyllillä tai naftyyllillä, mahdollisesti substituoitu metyyllillä, metoksilla, kloorilla tai trifluorimetyyllillä, kuten fenyyllillä, tolyyllillä, metoksifenyyllillä, kloorifenyyllillä, trifluorimetyylifenyyllillä, erityisesti pyrrolidiinillä, 2-metyyli-pyrrolidiinillä, 2,5-dimetyylipyrrolidiinillä, piperidiinillä, 2-metyylipiperidiinillä, 4-metyyli-piperidiinillä, 2,6-dimetyylimorfoliinilla, tiomorfoliinilla, piperatsiinilla, N-metyylipiperatsiinilla, N-etyyli-piperatsiinilla, N-bentsyyli-piperatsiinilla, N-fenyyli-piperatsiinilla, N-4-tolyyli-piperatsiinilla, N-4-metoksifenyyli-piperatsiinilla, N-4-kloorifenyyli-piperatsiinilla tai N-3-trifluorimetyylifenyyli-piperatsiinilla, ja R^6 merkitsee vetyä tai hydroksiryhmää.
- Aina jäsenen X-Y-Z määritelmän substituentteilla on keksinnön mukaisten 3-aryyli-7-kloori-10-hydroksi-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dioni-1-oksiimien ja 1-hydratsonijohdannaisien 1-asemassa seuraavat kaavat:



suolojen valmistamiseksi, ja menetelmä on tunnettu siitä, että 3-aryyli-7-kloori-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionin, jolla on kaava II,



10 jossa R^1 , R^2 , R^3 ja R^6 merkitsevät samaa kuin edellä, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava III,



jossa X, Y, Z sekä R^4 ja R^5 merkitsevät samaa kuin edellä, tai sen suolojen kanssa, ja reaktiotuote muutetaan mahdollisesti fysiologisesti hyväksyttävällä hapolla kyseessäolevaksi happoadditiosuolaksi tai alkylointiaineella kyseessäolevaksi ammoniumsuolaksi.

Kaavan II mukaiset lähtöaineet ovat joko tunnettuja (vrt. esim. DE-patenttijulkaisu 2 337 474 ja "Arzneimittelforschung, Drug Research, 30 ((), Heft 7, S. 1041-46 (1980))" tai niitä valmistetaan vastaavalla tavalla kuten on kuvattu DE-patenttijulkaisussa 2 337 474 antamalla 3-aryyli-7-kloori-10-hydroksi-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionien reagoida (pelkistys) fosforitrihalogenidien kanssa (fosforitrikloridi) tai antamalla 5-kloori-antraniilihapon tai sen johdannaisten, kuten esim. esterien tai anhydridien reagoida 5-aryyli-sykloheksaani-1,3-dionien kanssa.

Kaavan III mukaiset lähtöaineet ovat samoin joko tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnettujen, alan kirjallisuudessa kuvattujen menetelmien mukaisesti (vrt. esim. "Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart).

Kaavan II mukaisina lähtöaineina tulevat esimerkiksi kyseeseen:

- 3-(2-,3-,4-fluori)fenyyli-, 3-(2-, 3-,4-kloori)fenyyli-,
 3-(2-,3-,4-bromi)fenyyli-, 3-(2-,3-,4-jodi)fenyyli-,
 5 3-(2,4-,3,4-,2,5-,2,6-dikloori)fenyyli-,
 3-(2-fluori-4-kloori)fenyyli-,
 3-fenyyli-, 3-(2-,3-4-metyyli)fenyyli-,
 3-(2-metyyli-4-kloori)fenyyli-, 3-(3-metyyli-4-kloori)-
 fenyyli-,
 10 3-(2-,3-,4-trifluorimetyyli)fenyyli-, 3-(3,5-bis-tri-
 fluorimetyyli)fenyyli-,
 3-(2-kloori-4-trifluorimetyyli)fenyyli-,
 3-(2-,3-,4-metoksi)fenyyli-, 3-(3,4-,3,5-dimetoksi)-
 fenyyli-,
 15 3-(2-kloori-4-metoksi)fenyyli-,
 3-(2-,3-,4-trifluorimetoksi)fenyyli-,
 3-(2-,3-,4-difluorikloorimetoksi)fenyyli-,
 3-(2-,3-,4-(1,1,2,2-tetrafluorietoksi))-fenyyli-,
 3-(2-,3-,4-fenoksi)fenyyli-, 3-(2-,3-,4-(4-kloorifenoksi))-
 20 fenyyli-,
 3-(2-,3-,4-metyyllitio)fenyyli-, 3-(2-,3-,4-fenyyllitio)-
 fenyyli-,
 3-(2-,3-,4-metyylisulfinyyli)fenyyli-,
 3-(2-,3-,4-metyylisulfonyyli)fenyyli-,
 25 3-(2-,3-,4-fenyylisulfinyyli)fenyyli-,
 3-(2-,3-,4-fenyylisulfonyyli)fenyyli-,
 3-(2-,3-,4-trifluorimetyyllitio)fenyyli-,
 3-(2-,3-,4-karbamyyli)fenyyli-, 3-(2-,3-,4-sulfamyyli)-
 fenyyli-
 30 3-(2-,3-,4-syano)fenyyli-, 3-(2-,3-,4-nitro)fenyyli-,
 -7-kloori-10-hydroksi-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-
 dioni
tai -7-kloori-3,4-dihydro-akridiini-, 1,9-(2H,10H),dioni

Kaavan III mukaisina lähtöaineina tulevat esimerkiksi kyseeseen:

a) 0-(2-aminoetyyli-, 2-aminopropyyli-, 3-amino-
propyyli-, 4-aminobutyli)-

- 5 0-(2-N-metyyli-aminoetyyli-, 2-N-metyyliamino-
propyyli-, 3-N-metyyliaminopropyyli-, 4-N-metyyliami-
nobutyli)-0-(2-N-etyyliaminoetyyli-, 2-N-etyyliamino-
propyyli-, 3-N-etyyliaminopropyyli-, 4-N-etyyliamino-
butyli)-0-(2-N-n-propyyliaminoetyyli-, 2-N-n-propyyli-
aminopropyyli-, 3-N-n-propyyliaminopropyyli-, 4-N-n-
propyyliaminobutyli)-0-(2-N-n-butyliaminoetyyli-,
10 2-N-n-butyliaminopropyyli-, 3-N-n-butyliaminopropyy-
li-, 4-N-n-butyliaminobutyli)-0-(2-N-dimetyyliamino-
etyyli-, 2-N-dimetyyliaminopropyyli-, 3-N-dimetyyliami-
nopropyyli-, 4-N-dimetyyliaminobutyli)-0-(2-N-dietyyli-
aminoetyyli-, 2-N-dietyyliaminopropyyli-, 3-N-dietyyli-
aminopropyyli-, 4-N-dietyyliaminobutyli)-
15 0-(2-N-di-n-propyyliaminoetyyli-, 2-N-di-n-propyyliami-
nopropyyli-, 3-N-di-n-propyyliaminopropyyli-, 4-N-di-n-
propyyliaminobutyli)-0-(2-N-di-n-butyliaminoetyyli-,
2-N-di-n-butyliaminopropyyli-, 3-N-di-n-butyliamino-
20 propyyli-, 4-N-di-n-butyliaminobutyli)-0-(2-pyrroli-
dinoetyyli-, 2-pyrrolidinopropyyli-, 3-pyrrolidinopro-
pyyli-, 4-pyrrolydinobutyli)-
0-(2-piperidinoetyyli-, 2-piperidinopropyyli-, 3-piperidi-
nopropyyli-, 4-piperidinobutyli)-
25 0-(2-morfolinoetyyli-, 2-morfolinopropyyli-, 3-morfolino-
propyyli-, 4-morfolinobutyli)-
0-(2-tiomorfolinoetyyli-, 2-tiomorfolinopropyyli-, 3-
tiomorfolinopropyyli-, 4-tiomorfolinobutyli)-
0-(2-piperatsinoetyyli-, 2-piperatsinopropyyli-, 3-piper-
30 atsinopropyyli-, 4-piperatsinobutyli)-
0-(2-N-metyylipiperatsinoetyyli-, 2-N-metyylipiperatsi-
nopropyyli-, 3-N-metyylipiperatsinopropyyli-, 4-N-metyy-
lipiperatsinobutyli)-0-(2-N-etyylipiperatsinoetyyli-,
2-N-etyylipiperatsinopropyyli-, 3-N-etyylipiperatsino-
35 propyyli-, 4-N-etyylipiperatsinobutyli)-
0-(2-N-bentsyylipiperatsinoetyyli-, 2-N-bentsyylipiperatsi-

nopropyyli-, 3-N-bentsyylipiperatsinopropyyli-, 4-N-bentsyylipiperatsinobutyyli)-0-(2-N-fenyylipiperatsino-
 etyyli-, 2-N-fenyylipiperatsinopropyyli-, 3-N-fenyyli-
 piperatsinopropyyli-, 4-N-fenyylipiperatsinobutyyli)-
 5 hydroksyyliamiini

0-(3-amino-, 3-metyyliamino-3-N-etyyliamino, 3-N-n-
 propyyliamino-, 3-N-n-butyliamino-, 3-N-dimetyyliamino-,
 3-N-dietyyliamino-, 3-N-di-N-propyyliamino-, 3-N-di-n-
 butyyliamino-, 3-pyrrolidino-, 3-piperidino-, 3-morfo-
 10 lino-, 3-tiomorfolino-, 3-piperatsino-, 3-N'-metyyli-
 piperatsino-, 3-N'-etyylipipetsino-, 3-N'-fenyylipiperat-
 sino-2-hydroksi-propyyli)-hydroksyyliamiini

b) N-metyyli-, N-etyyli-, N-n-propyyli-, N-n-
 butyyli, N,N-dimetyyli-N,N-dietyyli-, N,N-di-n-propyyli-,
 15 N,N-di-n-butyli-hydratsiini, N-amino-pyrrolidiini,
 -piperidiini, -morfoliini, -tiomorfoliini, -piperatsiini,
 -N'-metyylipiperatsiini, -N'-etyylipiperatsiini,
 N'-2-hydroksietyylipiperatsiini, -N*-bentsyylipiperatsiini,
 -N'-fenyylipiperatsiini, heksametyleeni-imiini,
 20 -N'-metyylihomopiperatsiini

N-metyyliamino-, N-etyyliamino-, N-n-propyyliamino,
 N-n-butyliamino-, N-dimetyyliamino-, N-dietyyliamino-,
 N-di-n-propyyliamino-, N-di-n-butyliamino-, pyrrolidino-,
 piperidino-, morfolino-, tiomorfolino-, piperatsino-,
 25 N'-metyylipiperatsino-, N'-etyylipiperatsino-, N'-
 bentsyylipiperatsino-, N'-fenyylipiperatsino-etyyli-,
 -propyyli-, -isopropyyli-, -butyyli-hydratsiini

d) hydratsinokarbonyyli-, hydratsinotiokarbo-
 nyyli-, hydratsinokarbimidopyrrolidiini, -piperidiini,
 30 -morfoliini, -tiomorfoliini, -piperatsiini, -N'-metyyli-
 piperatsiini, -N'-etyylipiperatsiini, -N'-bentsyyli-
 piperatsiini, -N'-fenyylipiperatsiini, -N'-2-hydroksi-
 etyylipiperatsiini

e) 1-metyyli-, 1-etyyli-, 1-propyyli-, 1-butyli-,
 35 1,1-dimetyyli-, 1,1-dietyyli-, 1,1-di-n-propyyli-, 1,1-
 di-n-butyli-, 1-N-di-metyyliamino-, -dietyyliamino-,

-di-n-propyyliamino-, -di-n-butyylimino-, pyrrolidino-,
 -piperidino-, -morfolino-, -tiomorfolino-, -piperatsino-,
 -N-metyylimino-, -N-etyylimino-, -N-bent-
 sylimino-, -N-fenylimino-2-etyyli-,
 5 -2-propyyli-, -3-propyyli-, -4-butyli)-semikarbatsidi,
 -tiosemikarbatsidi, -aminoguanidiini

f) amino-, N-metyylimino-, N-etyylimino-,
 N-n-propyyliamino-, N-n-butyylimino-, N-dimetyylimino-,
 N-dietyylimino-, N-di-n-propyyliamino-, N-di-n-butyli-
 10 amino-, pyrrolidino-, piperidino-, morfolino-, tiomor-
 folino-, piperatsino-, N'-metyylimino-, N'-etyy-
 limino-, N'-2-hydroksietylimino-, N'-bent-
 sylimino-, N'-fenylimino-etikkahappo-,
 -propionihappo-, -voihappo-, -isovoihappo-hydratsidi,
 15 trimetyyli-, trietyyli-, tri-n-propyyli-, tri-n-butyli-
 ammonium-etikkahappo-, propionihappo-, -voihappo-, -iso-
 voihappohydratsidi-kloridi, -bromidi, -jodidi

g) hydratsinomuuraishappo-amino-, -N-metyyli-
 amino-, -N-etyylimino-, -N-n-propyyliamino-, -N-n-
 20 butyylimino-, -N-dimetyylimino-, -N-dietyylimino-,
 -N-di-n-propyyliamino-, -N-di-n-butyylimino-, -pyrrolidi-
 no-, -piperidino-, -morfolino-, -tiomorfolino-, -piperat-
 sino-, -N'-metyylimino-, -N'-etyylimino-,
 -N'-bentsylimino-, -N'-fenylimino-etyyli-,
 25 -propyyli-, -isopropyyli-, -butyyli-esteri.

Kaavan II mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan III
 mukaisten yhdisteiden kanssa tapahtuu tarkoituksenmukai-
 sesti molaarisia määriä käyttäen. Reaktiot suoritetaan
 edullisesti liuottimessa tai dispergoimisaineessa.

30 Liuottimina tai dispergoimisaineina tulevat esim.
 kyseeseen: alkoholit, kuten metanoli, etanoli, propanoli,
 isopropanoli, butanoli, metoksietanoli, etoksietanoli,
 amidit, kuten dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi,
 edelleen dimetyylisulfoksidi, halogeenihiilivedyt, kuten
 35 metyleenikloridi, kloroformi, 1,2-dikloorietaani, eette-

rit, kuten 1,2-dimetoksietaani, 1,2-dietoksietaani, tetrahydrofuraani, dioksaani.

Reaktiolämpötilat ovat esim. 40-120°C, edullisesti 60-80°C.

5 Reaktionkesto on aina reaktiokomponenttien ja lämpötila-alueen mukaan muutamista minuuteista joihinkin tunteihin.

10 Reaktiossa saadut reaktiotuotteet muodostuvat useimmiten vapaina emäksinä ja ne voidaan mahdollisesti muuttaa fysiologisesti hyväksyttävillä hapoilla vastaaviksi suoloiksi.

15 Suolanmuodostuksessa käytettävänä happoina tulevat esim. kyseeseen: halogeenivetyhapot, erityisesti suolahappo, edelleen rikkihappo, typpihappo, fosforihappo, etikkahappo, propionihappo, maitohappo, viinihappo, sitruunahappo, oksaalihappo, meripihkahappo, maleiinihappo, fumaarihappo, sorbiinihappo, salisyylihappo, metyyli-, fenyyli-, 4-tolylsulfonihappo tai 1,5-naftaliinidisulfonihappo.

20 Vapaat emäkset muutetaan mahdollisesti ammoniumsuoloiksi. Tähän tarkoitukseen soveltuvat erityisesti C₁-C₄-alkyylihalogenidit, kuten metyyli-, etyyli-, propyyli-, butyyli-, i-propyyli-kloridi-, bromidi- ja -jodidi, sekä bentsyylihalogenidit.

25 Jos kaavan III mukaisina lähtöyhdisteinä käytetään ammoniumsuoloja, niin silloin kaavan I mukaiset yhdisteet muodostuvat ammoniumsuoloina.

30 Keksinnön mukaisilla, kaavan I mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita kemoterapeuttisia ominaisuuksia ja ne soveltuvat erityisesti alkueläinten ihmisille ja eläimille aiheuttamien infektioiden vastustamiseen. Ne tehoavat hyvin esimerkiksi plasmodioihin, malarian aiheuttajiin. Niillä on DE-patenttijulkaisun 2 337 474 yhdisteisiin verrattuna oleellisesti parempi vaikutus. Tämä
35 merkitsee, että sama teho saavutetaan käyttämällä huomattavasti pienempiä annostuksia. Vaikutus suuntautuu ennen

5 kaikkea sellaisiin plasmodia-kantoihin, joihin tavanomaiset lääkeaineet, kuten esim. klorokiinit ja muut aminokinoliinit eivät enää tehoa riittävässä määrin, eli ne ovat resistenttejä. Uusilla yhdisteillä ei ole minkäänlaista ristiresistenssiä tunnettuihin aineisiin nähden. Kyseessäolevat yhdisteet tehoavat myös kanoilla, kalkkunoilla, kaniineilla, naudoilla ja sioilla esiintyvän kokkodioosin aiheuttajiin.

10 Keksintö koskee tämän johdosta myös farmaseuttisia valmisteita, joiden perustana ovat keksinnön mukaiset yhdisteet, sekä niiden käyttöä lääkeaineina, erityisesti kemoterapeuttisina lääkeaineina. Yhdisteiden edullisten fysikaalisten ominaisuuksien vuoksi niitä voidaan käyttää myös suoloina ja ne mahdollistavat enteraalisen (oraalisen) annostelun ohella myös parenteraalisen käytön.

15 Kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden suoloja voidaan tarkoituksenmukaisesti annostella enteraalisesti tai parenteraalisesti annosten ollessa 0,5-100 mg/kg. Niitä voidaan käyttää yhdistelmänä muiden vaikuttavien aineiden kanssa.

20 Niitä voidaan annostella nesteinä, jauheina, tabletteina, kapsleina. Yhdisteet sekoitetaan tätä tarkoitusta varten apuaineiden, esim. farmaseuttisesti tavanomaisten, nestemäisten tai kiinteiden täyteaineiden, liuottimien, emulgaattorien, liukuaineiden, makua parantavien aineiden, väriaineiden ja/tai puskuriaineiden kanssa. Tämän lisäksi kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan annostella myös seoksena sopivien rehuaineiden kanssa.

A. Valmistusesimerkit: ($R^6 = OH$)Esimerkki 1

3-(4-trifluorimetyylifenyyli)-7-kloori-10-hydroksi-
3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dioni-1-(N-
metyyli-N'-piperatsiini)-imiini

5

10

15

20

25

30

35

40,75 g (0,1 moolia) 3-(4-trifluorimetyylifenyyli)-7-kloori-10-hydroksi-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionia suspensoidaan 500 ml:aan etanolia. Lisätään 11,5 g (0,1 moolia) N-metyyli-N'-aminopiperatsiinia ja reaktioseosta kuumennetaan 30 min. ajan paluujäähdyttäen. Tällöin muodostuu kirkas oranssinpunainen liuos. Jäähdyttämisen jälkeen etanoli tislataan kiertohaihduttimessa ja kiinteä jäännös kiteytetään uudelleen tolueneeni-sykloheksaanista (1:1). Näin saadaan 43 g = 85 % teoreettisesta määrästä otsikonyhdistettä oranssinkeltaisina kiteinä, joiden jähmettymispiste on $213^{\circ}C$.

Lähtöaineen 3-(4-trifluorimetyylifenyyli)-7-kloori-10-hydroksi-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionin valmistus on kuvattu DE-patenttijulkaisussa 2 337 474.

Vastaavalla tavalla kuten esimerkissä 1 kuvattiin, valmistetaan seuraavia yhdisteitä:

a) 1. 3-(4-trifluorimetyylifenyyli)-7-kloori-10-hydroksi-3,4-dihydroakridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = A (valmistus vertaa DE-patenttijulkaisu 2 337 474) ja 0-(2-N-dimetyyliaminoetyyli)-hydroksyyliamiinista saadaan A-1-[0-(2-N-dimetyyliaminoetyyli)-oksiimi], jp. 235° A:sta ja 0-(3-N-dimetyyliaminopropyyli)-hydroksyyliamiinista A-1-[0-(3-N-dimetyyliaminopropyyli)-oksiimi] A:sta ja 0-(2-N-dietyyliaminoetyyli)-hydroksyyliamiinista A-1-[0-(2-N-dietyyliaminoetyyli)-oksiimi], jp.: 197° A:sta ja 0-(3-N-dietyyliaminopropyyli)-hydroksyyliamiinista A-1-[0-(3-N-dietyyliaminopropyyli)-oksiimi] A:sta ja 0-(2-pyrrolidinoetyyli)-hydroksyyliamiinista A-1-[0-(2-pyrrolidinoetyyli)-oksiimi], jp.: 203°

- A:sta ja 0-(2-piperidinoetyyli)-hydroksyyliamiinista
 A-1-[0-(2-piperidinoetyyli)-oksiimi], jp.: 223^o
 A:sta ja 0-(2-morfolinoetyyli)-hydroksyyliamiinista
 A-1-[0-(2-morfolinoetyyli)-oksiimi], jp.: 248^o
- 5 A:sta ja 0-(2-tiomorfolinoetyyli)-hydroksyyliamiinista
 A-1-[0-(2-tiomorfolinoetyyli)-oksiimi]
 A:sta ja 0-(2-N'-metyylipiperatsinoetyyli)-hydroksyyli-
 amiinista
 A-1-[0-(2-N'-metyylipiperatsinoetyyli)-oksiimi]
- 10 A:sta ja 0-(2-N'-bentsyylipiperatsinoetyyli)-hydroksyyli-
 amiinista
 A-1-[0-(2-N'-bentsyylipiperatsinoetyyli)-oksiimi]
 A:sta ja 0-(2-N'-fenyylipiperatsinoetyyli)-hydroksyyli-
 amiinista
 A-1-[0-(2-N'-fenyylipiperatsinoetyyli)-oksiimi]
- 15 A:sta ja 0-(3-N-dimetyyliamino-2-hydroksipropyyli)-
 hydroksyyliamiinista
 A-1-[0-(3-N-dimetyyliamino-2-hydroksipropyyli)-oksiimi]
 A:sta ja 0-(3-N-dietyyliamino-2-hydroksipropyyli)-
 hydroksyyliamiinista
- 20 A-1-[0-(3-N-dietyyliamino-2-hydroksipropyyli)-oksiimi]
 A:sta ja 0-(3-morfolino-2-hydroksipropyyli)-hydroksyyli-
 amiinista
 A-1-[0-(3-morfolino-2-hydroksipropyyli)-oksiimi]
- 25 A:sta ja 0-(3-N'-metyylipiperatsino-2-hydroksipropyyli)-
 hydroksyyliamiinista
 A-1-[0-(3-N'-metyylipiperatsino-2-hydroksipropyyli)-oksiimi]
 a) 2. 3-(4-kloorifenyyli)-7-kloori-10-hydroksi-3,4-di-
 hydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = B (valmistus DE-
 patenttijulkaisun 2 337 474 mukaisesti) ja 0-(2-N-dimetyy-
 liaminoetyyli)-hydroksyyliamiinista saadaan B-1-[0-(2-N-
 dimetyyliaminoetyyli)-oksiimi], jp.: 250^o
 B:stä ja 0-(3-N-dimetyyliaminopropyyli)-hydroksyyliamii-
 nista
- 35 B-1-[0-(3-N-dimetyyliaminopropyyli)-oksiimi]

- B:stä ja 0-(2-N-dietyyliaminoetyyli)-hydroksyyliamiinista
 B-1- $\sqrt{0-(2-N-dietyyliaminoetyyli)-oksiimi}$
- B:stä ja 0-(3-N-dietyyliaminopropyyli)-hydroksyyliamiinista
 B-1- $\sqrt{0-(3-N-dietyyliaminopropyyli)-oksiimi}$
- 5 B:stä ja 0-(2-pyrrolidinoetyyli)-hydroksyyliamiinista
 B-1- $\sqrt{0-(2-pyrrolidinoetyyli)-oksiimi}$
- B:stä ja 0-(2-piperidinoetyyli)-hydroksyyliamiinista
 B-1- $\sqrt{0-(2-piperidinoetyyli)-oksiimi}$
- B:stä ja 0-(2-morfolinoetyyli)-hydroksyyliamiinista
 10 B-1- $\sqrt{0-(2-morfolinoetyyli)-oksiimi}$
- B:stä ja 0-(2-tiomorfolinoetyyli)-hydroksyyliamiinista
 B-1- $\sqrt{0-(2-tiomorfolinoetyyli)-oksiimi}$
- B:stä ja 0-(2-N'-metyylipiperatsinoetyyli)-hydroksyyli-
 amiinista
- 15 B-1- $\sqrt{0-(2-N'-metyylipiperatsinoetyyli)-oksiimi}$
- B:stä ja 0-(2-N'-bentsyylipiperatsinoetyyli)-hydroksyy-
 liamiinista
- B-1- $\sqrt{0-(2-N'-bentsyylipiperatsinoetyyli)-oksiimi}$
- B:stä ja 0-(2-N'-fenyylipiperatsinoetyyli)-hydroksyyli-
 20 amiinista
- B-1- $\sqrt{0-(2-N'-fenyylipiperatsinoetyyli)-oksiimi}$
- B:stä ja 0-(3-N-dimetyyliamino-2-hydroksipropyyli)-
 hydroksyyliamiinista
- B-1- $\sqrt{0-(3-N-dimetyyliamino-2-hydroksipropyyli)-oksiimi}$
- 25 B:stä ja 0-(3-N-dietyyliamino-2-hydroksipropyyli)-
 hydroksyyliamiinista
- B-1- $\sqrt{0-(3-N-dietyyliamino-2-hydroksipropyyli)-oksiimi}$
- B:stä ja 0-(3-morfolino-2-hydroksipropyyli)-hydroksyy-
 liamiinista
- 30 B-1- $\sqrt{0-(3-morfolino-2-hydroksipropyyli)-oksiimi}$
- B:stä ja 0-(3-N'-metyylipiperatsino-2-hydroksipropyy-
 li)-hydroksyyliamiinista
- B-1- $\sqrt{0-(3-N'-metyylipiperatsino-2-hydroksipropyyli)-}$
 oksiimi)

- b) 1. 3-(4-trifluorimetyyli-fenyyli)-7-kloori-10-hydroksi-3,4-dihydro-akridiini-1,0-(2H,10H)-dionista = A ja N,N-dimetyylihydratsiinista
 A-1-N,N-dimetyylihydratsoni, jp.: 202^o
 5 A:sta ja N,N-di-butyylihydratsiinista
 A-1-N,N-din-butyylihydratsoni
 A:sta ja N-aminopyrrolidiinistä
 A-1-N-pyrrolidiini-imiini
 A:sta ja N-aminomorfoliinista
 10 A-1-N-morfoliini-imiini, jp.: 243^o
 A:sta ja N-2-hydroksietyyli-N'-aminopiperatsiinista
 A-1-N-2-hydroksietyyli-N'-piperatsiini-imiini, jp.: 210^o
 A:sta ja N-bentsyyli-N'-aminopipertasiinista
 A-1-N-bentsyyli-N'-piperatsiini-imiini, jp. 240^o
 15 A:sta ja N-fenyyli-N'-aminopiperatsiinista
 A-1-N-fenyyli-N'-piperatsiini-imiini, jp.: 268^o
 c) 1. A:sta ja N-2-dimetyyliaminoetyylihydratsiinista
 A-1-N-2-dimetyyliaminoetyylihydratsoni
 A:sta ja N-2-dietyyliaminoetyylihydratsiinista
 20 A-1-N-2-dietyyliaminoetyylihydratsoni, jp.: 180^o
 A:sta ja N-2-piperidinoetyylihydratsiinista
 A-1-N-2-piperidinoetyylihydratsoni
 A:sta ja N-2-N'-metyylipiperatsinoetyylihydratsiinista
 A-1-N-2-N'-metyylipiperatsinoetyylihydratsoni
 25 b) 2. 3-(4-kloorifenyyli)-7-kloori-10-hydroksi-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = B ja N,N-dimetyylihydratsiinista
 B-1-N,N-dimetyylihydratsoni
 B:stä ja N,N-di-n-butyylihydratsiinista
 30 B-1-N,N-butyylihydratsoni
 B:stä ja N-aminopyrrolidiinista
 B-1-N-pyrrolidiini-imiini
 B:stä ja N-aminomorfoliinista
 B-1-N-morfoliini-imiini
 35 B:stä ja N-metyyli-N'-aminopiperatsiinista
 B-1-N-metyyli-N'-piperatsiini-imiini, jp.: 228^o

- B:stä ja N-2-hydroksietyyli-N'-aminopiperatsiinista
 B-1-N-2-hydroksietyyli-N'-piperatsiini-imiini, jp.: 225^o
 B:stä ja N-bentsyyli-N'-aminopiperatsiinista
 B-1-N-bentsyyli-N'-piperatsiini-imiini
 5 B:stä ja N-fenyyli-N'-aminopiperatsiinista
 B-1-N-fenyyli-N'-piperatsiini-imiini
 c) 2. B:stä ja N-2-dimetyyliaminoetyylihydratsiinista
 B-1-N-2-dimetyyliaminoetyylihydratsoni
 B:stä ja N-2-dietyyliaminoetyylihydratsiinista
 10 B-1-N-2-dietyyliaminoetyylihydratsoni
 B:stä ja N-2-piperidinoetyylihydratsiinista
 B-1-N-2-piperidinoetyylihydratsoni
 B:stä ja N-2-N'-metyylipiperatsinoetyylihydratsiinista
 B-1-N-2-N'-metyylipiperatsinoetyylihydratsoni
 15 b) 3. 3-fenyyli-7-kloori-10-hydroksi-3,4-dihydro-akri-
 diini-1,9-(2H,10H)-dionista = D ja N-metyyli-N'-amino-
 piperatsiinista
 D-1-N-metyyli-N'-piperatsiini-imiini, jp. 118^o
 4. 3-(4-fluorifenyyli)-7-kloori-10-hydroksi-3,4-dihydro-
 20 akridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = E ja N-metyyli-N'-ami-
 nopiperatsiinista
 E-1-N-metyyli-N'-piperatsiini-imiini, jp.: 210^o
 5. 3-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-10-hydroksi-3,4-dihydro-
 akridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = G ja N-metyyli-N'-
 25 aminopiperatsiinista
 G-1-N-metyyli-N'-piperatsiini-imiini, jp.: 147^o
 6. 3-(3-kloorifenyyli)-7-kloori-10-hydroksi-3,4-dihydro-
 aktiriini-1,9-(2H,10H)-dionista = L ja N-metyyli-N'-
 aminopiperatsiinista
 30 L-1-N-metyyli-N'-piperatsiini-imiini, jp.: 203^o
 7. 3-(2,4-dikloorifenyyli)-7-kloori-10-hydroksi-3,4-di-
 hydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = M ja N-metyyli-N'-
 aminopiperatsiinista
 M-1-N-metyyli-N'-piperatsiini-imiini, jp.: 157^o.

8. 3-(3,4-dikloorifenyyli)-7-kloori-10-hydroksi-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = Q ja N-metyyli-N'-aminopiperatsiinista
Q-1-N-metyyli-N'-piperatsiini-imiini, jp: 241^o
- 5 9. 3-(2-trifluorimetyylifenyyli)-7-kloori-10-hydroksi-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = T ja N-metyyli-N'-aminopiperatsiinista
T-1-N-metyyli-N'-piperatsiini-imiini, jp.: 237^o
- 10 10. 3-(2-kloori-4-trifluorimetyylifenyyli)-7-kloori-10-hydroksi-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = U ja N-metyyli-N'-aminopiperatsiinista
U-1-N-metyyli-N'-piperatsiini-imiini, jp: 205^o
- 15 11. 3-(4-metoksifenyyli)-7-kloori-10-hydroksi-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = V ja N-metyyli-N'-aminopiperatsiinista
V-1-N-metyyli-N'-piperatsiini-imiini, jp. 152^o
- 20 12. 3-(4-nitrofenyyli)-7-kloori-10-hydroksi-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = W ja N-metyyli-N'-aminopiperatsiinista
W-1-N-metyyli-N'-piperatsiini-imiini, jp. 217^o
- d) 1. 3-(4-trifluorimetyylifenyyli)-7-kloori-10-hydroksi-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = A ja aminoguanidiinista
A-1-guanyylihydratsoni HCl, jp.: 222^o
- 25 A:sta ja 1,1-dimetyyli-semikarbatsidista
A-1-(1,1-dimetyyli)-asemikarbatsonista
A:sta ja 1,1-dimetyyli-tiosemikarbatsidista
A-1-(1,1-dimetyyli)-tiosemikarbatsoni
A:sta ja 1,1-dimetyyli-aminoguanidiinista
- 30 A-1-(1,1-dimetyyli)-guanyylihydratsoni
A:sta ja N-hydratsinokarbonyyli-N'-metyylipiperatsiinista
A-1-(N'-metyylipiperatsino-N-karbonyyli)-hydratsoni
A:sta ja N-hydratsinokarbimido-N'metyylipiperatsiinista
A-1-(N'-metyylipiperatsino-N-karbimido)-hydratsino

- e) 1. A:sta ja 1-(2-N-dimetyyliamino)-semikarbatsidista
 A-1-[1-(2-N-dimetyyliaminoettyyli)]-semikarbatsoni
 A:sta ja 1-(2-N-dietyyliaminoettyyli)-semikarbatsidista
 5 A-1-[1-(2-N-dietyyliaminoettyyli)]-semikarbatsoni
 A:sta ja 1-(2-N-metyylipiperatsinoettyyli)-semikarbatsidista
 A-1-[1-(2-N-metyylipiperatsinoettyyli)]-semikarbatsoni
 A:sta ja 1-(2-N-dimetyyliaminoettyyli)-tiosemikarbatsidista
 10 A-1-[1-(2-N-dimetyyliaminoettyyli)]-tiosemikarbatsoni
 A:sta ja 1-(2-N-dietyyliaminoettyyli)-tiosemikarbatsidista
 A-1-[1-(2-N-dietyyliaminoettyyli)]-tiosemikarbatsoni,
 15 jp.: 225°
 A:sta ja 1-(2-N-metyylipiperatsinoettyyli)-tiosemikarbatsidista
 A-1-[1-(2-N-metyylipiperatsinoettyyli)]-tiosemikarbatsoni
 A:sta ja 1-(2-N-dimetyyliaminoettyyli)-aminoguanidiinista
 20 A-1-[1-(2-N-dimetyyliaminoettyyli)]-guanyylihydratsoni
 A:sta ja 1-(2-N-dietyyliaminoettyyli)-aminoguanidiinista
 A-1-[1-(2-N-dietyyliaminoettyyli)]-guanyylihydratsoni
 A:sta ja 1-(2-N-metyylipiperatsinoettyyli)-aminoguanidiinista
 25 A-1-[1-(2-N-metyylipiperatsinoettyyli)]-guanyylihydratsoni
 d) 2. 3-(4-kloorifenyyli)-7-kloori-10-hydroksi-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = B ja aminoguanidiinista
 B-1-guanyylihydratsoni HCl, jp.: 236°
 30 B:stä ja 1,1-dimetyyli-semikarbatsidista
 B-1-(1,1-dimetyyli)-semikarbatsoni
 B:stä ja 1,1-dimetyyli-tiosemikarbatsidista
 B-1-(1,1-dimetyyli)-tiosemikarbatsoni
 B:stä ja 1,1-dimetyyli-aminoguanidiinistä
 35 B-1-(1,1-dimetyyli)-guanyylihydratsoni

- B:stä ja N-hydratsinokarbonyyli-N'-metyylipiperatsiinista
 B-1-(N'-metyylipiperatsino-N-karbonyyli)-hydratsoni
 B:stä ja N-hydratsinotiokarbonyyli-N'-metyylipiperatsiinista
 5 B-1-(N'-metyylipiperatsino-N-tiokarbonyyli)-hydratsoni
 B:stä ja N-hydratsinotiokarbimido-N'-metyylipiperatsiinista
 B-1-(N'-metyylipiperatsino-N-karbimido)-hydratsoni
 e) 2. B:stä ja 1-(2-dimetyyliaminoetyyli)-semikarbatsiidista
 10 B-1-(1-(2-N-dimetyyliaminoetyyli))-semikarbatsoni
 B:stä ja 1-(2-N-dietyyliaminoetyyli)-semikarbatsiidista
 B-1-(1-(2-N-dietyyliaminoetyyli))-semikarbatsoni
 B:stä ja 1-(2-N-metyylipiperatsinoetyyli)-semikarbatsiidista
 15 B-1-(1-(2-N-metyylipiperatsinoetyyli))-semikarbatsoni
 B:stä ja 1-(2-N-dimetyyliaminoetyyli)-tiosemikarbatsiidista
 B-1-(1-(2-N-dimetyyliaminoetyyli))-tiosemikarbatsoni
 B:stä ja 1-(2-N-dietyyliaminoetyyli)-tiosemikarbatsiidista
 B-1-(1-(2-N-dietyyliaminoetyyli))-tiosemikarbatsoni
 20 B:stä ja 1-(2-N-metyylipiperatsinoetyyli)-tiosemikarbatsiidista
 B-1-(1-(2-N-metyylipiperatsinoetyyli))-tiosemikarbatsoni
 B:stä ja 1-(2-N-dimetyyliaminoetyyli)-aminoguanidiinistä
 B-1-(1-(2-N-dimetyyliaminoetyyli))-guanyylihydratsoni
 25 B:stä ja 1-(2-N-dietyyliaminoetyyli)-aminoguanidiinistä
 B-1-(1-(2-N-dietyyliaminoetyyli))-guanyylihydratsoni
 B:stä ja 1-(2-N-metyylipiperatsinoetyyli)-aminoguanidiinistä
 B-1-(1-(2-N-metyylipiperatsinoetyyli))-guanyylihydratsoni
 30 f) 1. 3-(4-trifluorimettyylifenyyli)-7-kloori-10-hydroksi-
 3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = A ja di-
 mettyyliaminoetikkahappo-hydratsiidista
 A-1-(N-dimetyyliaminoetikkahappo)-hydratsoni
 A:sta ja N-dietyyliaminoetikkahappohydratsiidista
 35 A-1-(N-dietyyliaminoetikkahappo)-hydratsoni, jp.: 248^o

- A:sta ja morfolinoetikkahappohydratsidista
 A-1-(morfolinoetikkahappo)-hydratsoni
 A:sta ja N-metyylipiperatsino-N'-etikkahappohydratsidista
 A-1-(N-metyylipiperatsino-N'-etikkahappo)-hydratsoni
 5 A:sta ja 2-N-dimetyyliaminopropionihappohydratsidista
 A-1-(2-N-dimetyyliaminopropionihappohydratsoni
 A:sta ja 2-N-dietyyliaminopropionihappohydratsidista
 A-1-(2-N-dietyyliaminopropionihappo)-hydratsoni
 A:sta ja 2-morfolinopropionihappohydratsidista
 10 A-1-(2-morfolinopropionihappo)-hydratsoni
 A:sta ja 2-N-metyylipiperatsino-N'-propionihappohydratsi-
 dista
 A-1-(2-N-metyylipiperatsino-N'-propionihappo)-hydratsoni
 A:sta ja N-trimetyyliammoniumetikkahappohydratsidi-
 15 kloridista
 A-1-(N-trimetyyliammoniumetikkahappo)-hydratsoni-klori-
 di, jp.: 244^o
 g) 1. 3-(4-trifluorimetyylifenyyli)-7-kloori-10-hydroksi-
 3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = A ja
 20 hydratsino-muurahaishappo-2-N-dimetyyliaminoettyyliesteristä
 A-1-(2-N-dimetyyliaminoettyylioksisikarbonyyli)-hydratsoni
 A:sta ja hydratsinomuurahaishappo-2-N-dietyyliaminoetty-
 liesteristä
 A-1-(2-dietyyliaminoettyylioksisikarbonyyli)-hydratsoni
 25 HCl, jp.: 300^o
 A:sta ja hydratsinomuurahaishappo-2-morfolinoettyyliesteristä
 A-1-(2-morfolinoettyylioksisikarbonyyli)-hydratsoni
 A:sta ja hydrasinomuurahaishappo-2-N-metyylipiperatsino-
 N'-ettyyliesteristä
 30 A-1-(2-N-metyylipiperatsino-N'-ettyylioksisikarbonyyli)-
 hydratsoni
 f) 2. 3-(4-kloorifenyyli)-7-kloori-10-hydroksi-3,4-di-
 hydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = B ja dimetyyli-
 aminoetikkahappohydratsidista
 35 B-1-(N-dimetyyliaminoetikkahappo)-hydratsoni

- B:stä ja N-dietyyliaminoetikkahappohydratsidista
 B-1-(N-dietyyliaminoetikkahappo)-hydratsoni, jp.: 262^o
 B:stä ja morfolinoetikkahappohydratsidista
 B-1-(morfolinoetikkahappo)-hydratsoni
- 5 B:stä ja N-metyylipiperatsino-N'-etikkahappohydratsidista
 B-1-(N-metyylipiperatsino-N'-etikkahappo)-hydratsoni
 B:stä ja 2-N-dimetyyliaminopropionihappohydratsidista
 B-1-(2-N-dimetyyliaminopropionihappohydratsoni
 B:stä ja 2-N-dietyyliaminopropionihappohydratsidista
 10 B-1-(2-N-dietyyliaminopropionihappo)-hydratsoni
 B:stä ja 2-morfolinopropionihappohydratsidista
 B-1-(2-morfolinopropionihappo)-hydratsoni
 B:stä ja 2-N-metyylipiperatsino-N'-propionihappohydratsi-
 dista
- 15 B-1-(2-N-metyylipiperatsino-N'-propionihappo)-hydratsoni
 B:stä ja N-trimetyyliammoniumetikkahappohydratsidi-
 kloridista
 B-1-(N-trimetyyliammoniumetikkahappo)-hydratsoni-klori-
 di, jp.: 233^o
- 20 g) 2. 3-(4-trifluorimetyyllifenyyli)-7-kloori-10-hydroksi-
 3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = B ja
 hydratsino-muurahaishappo-2-n-dimetyyliaminoettyylieste-
 ristä
 B-1-(2-N-dimetyyliaminoettyylioksisikarbonyyli)-hydratsoni
- 25 B:stä ja hydratsinomuurahaishappo-2-N-dietyyliaminoetty-
 liesteristä
 B-1-(2-N-dietyyliaminoettyylioksisikarbonyyli)-hydratsoni
 B:stä ja hydratsinomuurahaishappo-2-morfolinoettyylieste-
 ristä
- 30 B-1-(2-morfolinoettyylioksisikarbonyyli)-hydratsoni
 B:stä ja hydratsinomuurahaishappo-2-n-metyylipiperatsi-
 no-N'-ettyyliesteristä
 B-1-(2-N-metyylipiperatsino-2'-ettyylioksisikarbonyyli)-
 hydratsino

B. Valmistusesimerkit: ($R^6 = H$)

Esimerkki 1

3-(4-trifluorimetyylifenyyli)-7-kloori-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dioni-1-(N-metyyli-N'-piperatsiini)-imiini

39,15 g (0,1 moolia) 3-(4-trifluorimetyylifenyyli)-7-kloori-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionia suspensoidaan 500 ml:aan etanolia, lisätään 11,5 g (0,1 moolia) N-metyyli-N'-aminopiperatsiiniä ja reaktio-seosta kuumennetaan 90 min. ajan paluujäähdyttäen. Tällöin muodostuu kirkas liuos. Jäähdyttämisen jälkeen etanoli tislataan kiertohaihduttimessa ja kiinteä jäännös kiteytetään uudelleen tolueeni-sykloheksaanista (1:1). Näin saadaan 44 g = 90 % teoreettisesta määrästä otsikon-yhdistettä vaaleankeltaisina kiteinä, joiden sp. on 246° .

Lähtöaineen - 3-(4-trifluorimetyylifenyyli)-7-kloori-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionin, jp.: 385°C - valmistus tapahtuu antamalla 3-(4-trifluorimetyyli-fenyyli)-7-kloori-10-hydroksi-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionin, jonka jp. on 330°C , reagoida fosforitrikloridin kanssa kloroformissa (höyryhaude) DE-patenttijulkaisussa 2 337 474 ilmoitetun ohjeen mukaisesti.

Vastaavasti kuten esimerkissä 1. kuvattiin, valmistetaan seuraavia yhdisteitä:

a) 1. 3-(4-trifluorimetyylifenyyli)-7-kloori-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = A (valmistus vertaa DE-patenttijulkaisu 2 337 474) ja 0-(2-N-dimetyyliaminoetyyli)-hydroksyyliamiinista saadaan

A-1-(0-(2-N-dimetyyliaminoetyyli)-oksiimi), jp.: 270°
A:sta ja 0-(3-N-dimetyyliaminopropyyli)-hydroksyyliamiinista

A-1-(0-(3-N-dimetyyliaminopropyyli)-oksiimi)

A:sta ja 0-(2-N-dietyyliaminoetyyli)-hydroksyyliamiinista

A-1-(0-(2-N-dietyyliaminoetyyli)-oksiimi)

- A:sta ja 0-(3-N-dietyyliaminopropyyli)-hydroksyyliamiinista
A-1- $\sqrt{0}$ -(3-N-dietyyliaminopropyyli)-oksiimi)
- A:sta ja 0-(2-pyrrolidinoetyyli)-hydroksyyliamiinista
A-1- $\sqrt{0}$ -(2-pyrrolidinoetyyli)-oksiimi)
- 5 A:sta ja 0-(2-piperidinoetyyli)-hydroksyyliamiinista
A-1- $\sqrt{0}$ -(2-piperidinoetyyli)-oksiimi)
- A:sta ja 0-(2-morfolinoetyyli)-hydroksyyliamiinista
A-1- $\sqrt{0}$ -(2-morfolinoetyyli)-oksiimi)
- A:sta ja 0-(2-tiomorfolinoetyyli)-hydroksyyliamiinista
10 A-1- $\sqrt{0}$ -(2-tiomorfolinoetyyli)-oksiimi)
- A:sta ja 0-(2-N'-metyylipiperatsinoetyyli)-hydroksyyli-
amiinista
A-1- $\sqrt{0}$ -(2-N'-metyylipiperatsinoetyyli)-oksiimi)
- A:sta ja 0-(2-N'-bentsyylipiperatsinoetyyli)-hydroksyyli-
15 amiinista
A-1- $\sqrt{0}$ -(2-N'-bentsyylipiperatsinoetyyli)-oksiimi)
- A:sta ja 0-(2-N'-fenyylipiperatsinoetyyli)-hydroksyyli-
amiinista
A-1- $\sqrt{0}$ -(2-N'-fenyylipiperatsinoetyyli)-oksiimi)
- 20 A:sta ja 0-(3-N-dimetyyliamino-2-hydroksipropyyli)-
hydroksyyliamiinista
A-1- $\sqrt{0}$ -(3-N-dimetyyliamino-2-hydroksipropyyli)-oksiimi)
- A:sta ja 0-(3-N-dietyyliamino-2-hydroksipropyyli)-
hydroksyyliamiinista
25 A-1- $\sqrt{0}$ -(3-N-dietyyliamino-2-hydroksipropyyli)-oksiimi)
- A:sta ja 0-(3-morfolino-2-hydroksipropyyli)-hydroksyy-
liamiinista
A-1- $\sqrt{0}$ -(3-morfolino-2-hydroksipropyyli)-oksiimi)
- A:sta ja 0-(3-N'-metyylipiperatsino-2-hydroksipropyyli)-
30 hydroksyyliamiinista
A-1- $\sqrt{0}$ -(3-N'-metyylipiperatsino-2-hydroksipropyyli)-
oksiimi)
- a) 2. 3-(4-kloorifenyyli)-7-kloori-3,4-dihydro-akridii-
ni-1,9-(2H,10H)-dionista = B (valmistus DE-patentti-
35 julkaisun 2 337 474 mukaan) ja 0-(2-N-dimetyyliamino-
etyyli)-hydroksyyliamiinista saadaan B-1- $\sqrt{0}$ -(2-N-dime-

- tyyliaminoettyyli)-oksiimi}, jp.: 287°
- B:stä ja 0-(3-N-dimetyyliaminopropyyli)-hydroksyyliamiinista
- B-1-{0-(3-N-dimetyyliaminopropyyli)-oksiimi}
- 5 B:stä ja 0-(2-N-dietyyliaminoettyyli)-hydroksyyliamiinista
- B-1-{0-(2-N-dietyyliaminoettyyli)-oksiimi}
- B:stä ja 0-(3-N-dietyyliaminopropyyli)-hydroksiamiinista
- B-1-{0-(3-N-dietyyliaminopropyyli)-oksiimi}
- B:stä ja 0-(2-pyrrolidinoettyyli)-hydroksyyliamiinista
- 10 B-1-{0-(2-pyrrolidinoettyyli)-oksiimi}
- B:stä ja 0-(2-piperidinoettyyli)-hydroksyyliamiinista
- B-1-{0-(2-piperidinoettyyli)-oksiimi}
- B:stä ja 0-(2-morfolinoettyyli)-hydroksyyliamiinista
- B-1-{0-(2-morfolinoettyyli)-oksiimi}
- 15 B:stä ja 0-(2-tiomorfolinoettyyli)-hydroksyyliamiinista
- B-1-{0-(2-tiomorfolinoettyyli)-oksiimi}
- B:stä ja 0-(2-N'-metyylipiperatsinoettyyli)-hydroksyyliamiinista
- B-1-{0-(2-N'-metyylipiperatsinoettyyli)-oksiimi}
- 20 B:stä ja 0-(2-N'-bentsyylipiperatsinoettyyli)-hydroksyyliamiinista
- B-1-{0-(2-N'-bentsyylipiperatsinoettyyli)-oksiimi}
- B:stä ja 0-(2-N'-fenyylipiperatsinoettyyli)-hydroksyyliamiinista
- 25 B-1-{0-(2-N'-fenyylipiperatsinoettyyli)-oksiimi}
- B:stä ja 0-(3-N-dimetyyliamino-2-hydroksipropyyli)-hydroksyyliamiinista
- B-1-{0-(3-N-dimetyyliamino-2-hydroksipropyyli)-oksiimi}
- B:stä ja 0-(3-N-dietyyliamino-2-hydroksipropyyli)-hydroksyyliamiinista
- 30 B-1-{0-(3-N-dietyyliamino-2-hydroksipropyyli)-oksiimi}
- B:stä ja 0-(3-morfolino-2-hydroksipropyyli)-hydroksyyliamiinista
- B-1-{0-(3-morfolino-2-hydroksipropyyli)-oksiimi}
- 35 B:stä ja 0-(3-N'-metyylipiperatsino-2-hydroksipropyyli)-hydroksyyliamiinista

- B-1-/0-(3-N'-metyylipiperatsino-2-hydroksipropyyli)-oksiimi/
 b) 1. 3-(4-trifluorimetyylifenyyli)-7-kloori-3,4-dihydro-
 akridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = A ja N,N-dimetyyli-
 hydratsiinista
- 5 A-1-N,N-dimetyylihydratsoni, jp.: 240°
 A:sta ja N,N-di-butyylhydratsiinista
 A-1-N,N-din-butyylhydratsoni
 A:sta ja N-aminopyrrolidiinistä
 A-1-N-pyrrolidiini-imiini
- 10 A:sta ja N-aminomorfoliinista
 A-1-N-morfoliini-imiini
 A:sta ja N-2-hydroksietyyli-N'-aminopiperatsiinista
 A-1-N-2-hydroksietyyli-N'-piperatsiini-imiini, jp.: 245°
 A:sta ja N-bentsyyli-N'-aminopiperatsiinista
- 15 A-1-N-bentsyyli-N'-piperatsiini-imiini
 A:sta ja N-fenyyli-N'-aminopiperatsiinista
 A-1-N-fenyyli-N'-piperatsiini-imiini
- c) 1. A:sta ja N-2-dimetyyliaminoetyylihydratsiinista
 A-1-N-2-dimetyyliaminoetyylihydratsoni
- 20 A:sta ja N-2-dietyyliaminoetyylihydratsiinista
 A-1-N-2-dietyyliaminoetyylihydratsoni, jp: 217°
 A:sta ja N-2-piperidinoetyylihydratsiinista
 A-1-N-2-piperidinoetyylihydratsoni
 A:sta ja N-2-N'-metyylipiperatsinoetyylihydratsiinista
- 25 A-1-N-2-N'-metyylipiperatsinoetyylihydratsoni
 b) 2. 3-(4-kloorifenyyli-7-kloori-3,4-dihydro-akridiini-
 1,9-(2H,10H)-dionista = B ja N,N-dimetyylihydratsiinista
 B-1-N-N-dimetyylihydratsoni
 B:stä ja N-aminopyrrolidiinistä
- 30 B-1-N-pyrrolidiini-imiini
 B:stä ja N-aminomorfoliinista
 B-1-N-morfoliini-imiini
 B:stä ja N-metyyli-N'-aminopiperatsiinista
 B-1-N-metyyli-N'-piperatsiini-imiini, jp: 270°
- 35 B:stä ja N-2-hydroksietyyli-N'-aminopiperatsiinista

- B-1-N-2-hydroksietyyli-N'-piperatsiini-imiini, jp: 190^o
 B:stä ja N-bentsyyli-N'-aminopiperatsiinista
 B-1-N-bentsyyli-N'-piperatsiini-imiini
 B:stä ja N-fenyyli-N'-aminopiperatsiinista
 5 B-1-N-fenyyli-N'-piperatsiini-imiini
 c) 2. B:stä ja N-2-dimetyyliaminoetyylihydratsiinista
 B-1-N-2-dimetyyliaminoetyylihydratsoni
 B:stä ja N-2-dietyyliaminoetyylihydratsiinista
 B-1-N-2-dietyyliaminoetyylihydratsoni
 10 B:stä ja N-2-piperidinoetyylihydratsiinista
 B-1-N-2-piperidinoetyylihydratsoni
 B:stä ja N-2-N'-metyylipiperatsinoetyylihydratsiinista
 B-1-N-2-N'-metyylipiperatsinoetyylihydratsoni
 b) 3. 3-fenyyli-7-kloori-3,4-dihydro-akridiini-1,9-
 15 (2H,10H)-idonista = D ja N-metyyli-N'-aminopiperatsiinista
 D-1-N-metyyli-N'-piperatsiini-imiini
 4. 3-(4-fluorifenyyli)-7-kloori-3,4-dihydro-akridiini-
 1,9(2H,10H)-dionista = E ja N-metyyli-N'-aminopiperatsiinista
 E-1-N-metyyli-N'-piperatsiini-imiini
 20 5. 3-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3,4-dihydro-akridiini-
 1,9-(2H,10H)-dionista = G ja
 N-metyyli-N'-aminopiperatsiinista
 G-1-N-metyyli-N'-piperatsiini-imiini
 6. 3-(3-kloorifenyyli)-7-kloori-3,4-dihydro-akridiini-
 25 1,9-(2H,10H)-dionista = L ja N-metyyli-N'-aminopiperat-
 siinista
 L-1-N-metyyli-N'-piperatsiini-imiini
 7. 3-(2,4-dikloorifenyyli)-7-kloori-3,4-dihydro-akridii-
 ni-1,9-(2H,10H)-dionista = M ja N-metyyli-N'-aminopiperat-
 30 siinista
 M-1-N-metyyli-N'-piperatsiini-imiini, jp.: 195^o
 8. 3-(3,4-dikloorifenyyli)-7-kloori-3,4-dihydro-akridii-
 ni-1,9-(2H,10H)-dionista = Q ja N-metyyli-N'-aminopi-
 peratsiinista
 35 Q-1-N-metyyli-N'-piperatsiini-imiini

9. 3-(2-trifluorimetyylifenyyli)-7-kloori-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = T ja N-metyyli-N'-aminopiperatsiinista
T-1-N-metyyli-N'-piperatsiini-imiini
- 5 10. 3-(2-kloori-4-trifluorimetyylifenyyli)-7-kloori-10-hydroksi-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = U ja N-metyyli-N'-aminopiperatsiinista
U-1-N-metyyli-N'-piperatsiini-imiini, jp. 242^o
- 10 11. 3-(4-metoksifenyyli)-7-kloori-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = V ja N-metyyli-N'-aminopiperatsiinista
V-1-N-metyyli-N'-piperatsiini-imiini
- 15 12. 3-(4-nitrofenyyli)-7-kloori-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = V ja N-metyyli-N'-aminopiperatsiinista
W-1-N-metyyli-N'-piperatsiini-imiini
- d) 1. 3-(4-trifluorimetyylifenyyli)-7-kloori-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = A ja aminoguanidiinistä
A-1-guanyylihydratsoni HCl, jp: 257^o
- 20 A:sta ja 1,1-dimetyyli-semikarbatsidista
A-1-(1,1-dimetyyli)-semikarbatsoni
A:sta ja 1,1-dimetyyli-tiosemikarbatsidista
A-1-(1,1-dimetyyli)-tiosemikarbatsoni
A:sta ja 1,1-dimetyyli-aminoguanidiinistä
- 25 A-1-(1,1-dimetyyli)-guanyylihydratsoni
A:sta ja N-hydratsinokarbonyyli-N'-metyylipiperatsiinista
A-1-(N'-metyylipiperatsino-N-karbonyyli)-hydratsoni
A:sta ja N-hydratsinotiokarbonyyli-N'-metyylipiperatsiinista
- 30 A-1-(N'-metyylipiperatsino-N-tiokarbonyyli)-hydratsoni
A:sta ja N-hydratsinokarbimido-N'-metyylipiperatsiinista
A-1-(N'-metyylipiperatsino-N-karbimido)-hydratsoni
- e) 1. A:sta ja 1-(2-N-dimetyyliaminoetyyli)-semikarbatsidista
- 35 A-1-(1-(2-N-dimetyyliaminoetyyli))-semikarbatsoni

- A:sta ja 1-(2-N-dietyyliaminoettyli)-semikarbatsidista
 A-1-(1-(2-N-dietyyliaminoettyli))-semikarbatsoni
 A:sta ja 1-(2-N-metyylipiperatsinoettyli)-semikarbatsi-
 dista
 5 A-1-(1-(2-N-metyylipiperatsinoettyli))-semikarbatsoni
 A:sta ja 1-(2-N-dimetyyliaminoettyli)-tiosemikarbatsi-
 dista
 A-1-(1-(2-N-dimetyyliaminoettyli))-tiosemikarbatsoni
 A:sta ja 1-(2-N-dietyyliaminoettyli)-tiosemikarbatsidista
 10 A-1-(1-(2-N-dietyyliaminoettyli))-tiosemikarbatsoni
 A:sta ja 1-(2-N-metyylipiperatsinoettyli)-tiosemikarbatsi-
 dista
 A-1-(1-(2-N-metyylipiperatsinoettyli))-tiosemikarbatsoni
 A:sta ja 1-(2-N-dimetyyliaminoettyli)-aminoguanidiinistä
 15 A-1-(1-(2-N-dimetyyliaminoettyli))-guanyylihydratsoni
 A:sta ja 1-(2-N-dietyyliaminoettyli)-aminoguanidiinistä
 A-1-(1-(2-N-dietyyliaminoettyli))-guanyylihydratsoni
 A:sta ja 1-(2-N-metyylipiperatsinoettyli)-aminoguanidiinistä
 A-1-(1-(2-N-metyylipiperatsinoettyli))-guanyylihydratsoni
 20 d) 2. 3-(4-kloorifenyyli)-7-kloori-3,4-dihydro-akridii-
 ni-1,9-(2H,10H)-dionista = B ja aminoguanidiinistä
 B-1-guanyylihydratsoni. HCl, jp.: 270°
 B:stä ja 1,1-dimetyyli-semikarbatsidista
 B-1-(1,1-dimetyyli)-semikarbatsoni
 25 B:stä ja 1,1-dimetyyli-tiosemikarbatsidista
 B-1-(1,1-dimetyyli)-tiosemikarbatsoni
 B:stä ja 1,1-dimetyyli-aminoguanidiinistä
 B-1-(1,1-dimetyyli)-guanyylihydratsoni
 B:stä ja N-hydratsinokarbonyyli-N'-metyylipiperatsiinista
 30 B-1-(N'-metyylipiperatsino-N-karbonyyli)-hydratsoni
 B:stä ja N-hydratsinotiokarbonyyli-N'-metyylipiperatsii-
 nista
 B-1-(N'-metyylipiperatsino-N-tiokarbonyyli)-hydratsoni
 B:stä ja N-hydratsinotiokarbimido-N'-metyylipiperatsii-
 35 nista

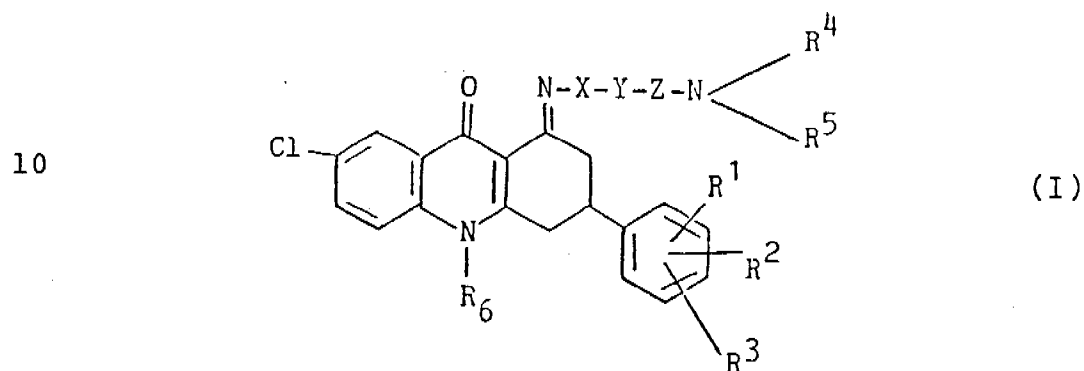
- B-1-(N'-metyylipiperatsino-N-karbimido)-hydratsoni
 e) 2. B:stä ja 1-(2-dimetyyliaminoettyyli)-semikarbatsi-
 dista
 B-1- $\{1-(2-N\text{-dimetyyliaminoettyyli})\}$ -semikarbatsoni
 5 B:stä ja 1-(2-N-dietyyliaminoettyyli)-semikarbatsidista
 B-1- $\{1-(2-N\text{-dietyyliaminoettyyli})\}$ -semikarbatsoni
 B:stä ja 1-(2-N-metyylipiperatsinoettyyli)-semikarbatsidista
 B-1- $\{1-(2-N\text{-metyylipiperatsinoettyyli})\}$ -semikarbatsoni
 B:stä ja 1-(2-N-dimetyyliaminoettyyli)-tiosemikarbatsidista
 10 B-1- $\{1-(2-N\text{-dimetyyliaminoettyyli})\}$ -tiosemikarbatsoni
 B:stä ja 1-(2-N-dietyyliaminoettyyli)-tiosemikarbatsidista
 B-1- $\{1-(2-N\text{-dietyyliaminoettyyli})\}$ -tiosemikarbatsoni
 B:stä ja 1-(2-N-metyylipiperatsinoettyyli)-tiosemikarbatsi-
 dista
 15 B-1- $\{1-(2-N\text{-metyylipiperatsinoettyyli})\}$ -tiosemikarbatsoni
 B:stä ja 1-(2-N-dimetyyliaminoettyyli)-aminoguanidiinistä
 B-1- $\{1-(2-N\text{-dimetyyliaminoettyyli})\}$ -guanyylihydratsoni
 B:stä ja 1-(2-N-dietyyliaminoettyyli)-aminoguanidiinistä
 B-1- $\{1-(2-N\text{-dietyyliaminoettyyli})\}$ -guanyylihydratsoni
 20 B:stä ja 1-(2-N-metyylipiperatsinoettyyli)-aminogua-
 niinistä
 B-1- $\{1-(2-N\text{-metyylipiperatsinoettyyli})\}$ -guanyylihydratsoni
 f) 1. 3-(4-trifluorimetyyllifenyyli)-7-kloori-3,4-dihydro-
 akridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = A ja dimetyyliamino-
 25 etikkahappo-hydratsidista
 A-1-(N-dimetyyliaminoetikkahappo)-hydratsoni
 A:sta ja N-dietyyliaminoetikkahappohydratsidista
 A-1-(N-dietyyliaminoetikkahappo)-hydratsoni
 A:sta ja morfolinoetikkahappohydratsidista
 30 A-1-(morfolinoetikkahappo)-hydratsoni
 A:sta ja N-metyylipiperatsino-N'-etikkahappohydratsidista
 A-1-(N-metyylipiperatsino-N'-etikkahappo)-hydratsoni
 A:sta ja 2-N-dimetyyliaminopropionihappohydratsidista
 A-1-(2-N-dimetyyliaminopropionihappohydratsoni
 35 A:sta ja 2-N-dietyyliaminopropionihappohydratsidista
 A-1-(2-N-dietyyliaminopropionihappo)-hydratsoni

- A:sta ja 2-morfolinopropionihappohydratsidista
 A-l-(2-morfolinopropionihappo)-hydratsoni
 A:sta ja 2-N-metyylipiperatsino-N'-propionihappohydratsi-
 dista
 5 A-l-(2-N-metyylipiperatsino-N'-propionihappo)-hydratsoni
 A:sta ja N-trimetyyliammoniumetikkahappohydratsidi-klo-
 ridista
 A-l-(N-trimetyyliammoniumetikkahappo)-hydratsoni-kloridi,
 jonka jp. on 296^o
 10 10g) 1. 3-(4-trifluorimetyylifenyyli)-7-kloori-3,4-di-
 hydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = A ja hydratsino-
 muurahaishappo-2-N-dimetyyliaminoesteristä
 A-l-(2-N-dimetyyliaminoetyylioksikarbonyyli)-hydratsoni
 A:sta ja hydrasinomuurahaishappo-2-N-dietyyliaminoetyyli-
 15 esteristä
 A-l-(2-N-dietyyliaminoetyylioksikarbonyyli)-hydratsoni HCl
 A:sta ja hydratsinomuurahaishappo-2-morfolinoetyyliesteristä
 A-l-(2-morfolinoetyylioksikarbonyyli)-hydratsoni
 A:sta ja hydratsinomuurahaishappo-2-N-metyylipiperatsino-
 20 N'-etyyliesteristä
 A-l-(2-N-metyylipiperatsino-N'-etyylioksikarbonyyli)-
 hydratsoni
 f) 2. 3-(4-kloorifenyyli)-7-kloori-3,4-dihydro-akridii-
 ni-1,9-(2H,10H)-dionista = B ja dimetyyliaminoetikkahap-
 25 pohydratsidista
 B-l-(N-dimetyyliaminoetikkahappo)-hydratsoni
 B:stä ja N-dietyyliaminoetikkahappohydratsidista
 B-l-(N-dietyyliaminoetikkahappo)-hydratsoni
 B:stä ja morfolinoetikkahappohydratsidista
 30 B-l-(morfolinoetikkahappo)-hydratsoni
 B:stä ja N-metyylipiperatsino-N'-etikkahappohydratsidista
 B-l-(N-metyylipiperatsino-N'-etikkahappo)-hydratsoni
 B:stä ja 2-N-dimetyyliaminopropionihappohydratsidista
 B-l-(2-N-dimetyyliaminopropionihappo)-hydratsoni
 35 B:stä ja 2-N-dietyyliaminopropionihappohydratsidista

- B-1-(2-N-dietyyliaminopropionihappo)-hydratsoni
 B:stä ja 2-morfolinopropionihappohydratsidista
 B-1-(2-morfolinopropionihappo)-hydratsoni
 B:stä ja 2-N-metyylipiperatsino-N'-propionihappohydratsi-
 5 dista
 B-1-(2-N-metyylipiperatsino-N'-propionihappo)-hydratsoni
 B:stä ja N-trimetyyliammoniumetikkahappohydratsidi-
 kloridista
 B-1-(N-trimetyyliammoniumetikkahappo)-hydratsoni-kloridi,
 10 jp.: 280°
 g) 2. 3-(4-trifluorimetyylifenyyli)-7-kloori-3,4-dihydro-
 akridiini-1,9-(2H,10H)-dionista = B ja hydratsino-
 muurahaishappo-2-N-dimetyyliaminoetyyliesteristä
 B-1-(2-N-dimetyyliaminoetyylioksidikarbonyyli)-hydratsoni
 15 B:stä ja hydratsinomuurahaishappo-2-N-dietyyliaminoetyy-
 liesteristä
 B-1-(2-N-dietyyliaminoetyylioksidikarbonyyli)-hydratsoni
 B:stä ja hydratsinomuurahaishappo-2-morfolinoetyyliesteristä
 B-1-(2-morfolinoetyylioksidikarbonyyli)-hydratsoni
 20 B:stä ja hydratsinomuurahaishappo-2-N-metyylipiperatsino-
 N'-etyyliesteristä
 B-1-(2-N-metyylipiperatsino-N'-etyylioksidikarbonyyli)-
 hydratsoni.

Patenttivaatimukset

1. 3-aryyli-7-kloori-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dioni-1-oksiimit ja 1-hydratsonijohdannaiset, joilla on kaava I,



15 jossa R^1 , R^2 , R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, halogeenia, C_1 - C_4 -alkyyliä, trifluorimetyyliä, C_1 - C_4 -alkoksia, trifluorimetoksia, difluorikloorimetoksia, 1,1,2,2-tetrafluorietoksia, fenoksia, halogeenifenoksia, C_1 - C_4 -alkyyli-, fenyyli- ja naftyyli-

20 tioa, C_1 - C_4 -alkyyli-, fenyyli- ja naftyyli-sulfinyyliä, C_1 - C_4 -alkyyli-, fenyyli- ja naftyyli-sulfonyyliä, trifluorimetyylitioa, karbamyylia, sulfamyylia, syanoa tai nitroa,

- 25 a) X on happi,
Y on yksinkertainen sidos,
Z on suora tai haarautunut alkyleeniketju, jossa on 2-5 hiiliatomia, ja joka on mahdollisesti hydroksiryhmällä substituoitu, tai
- 30 b) X, Y ja Z merkitsevät yksinkertaista sidosta tai
c) X merkitsee -NR-ryhmää, jossa R on vety tai C_1 - C_4 -alkyyli,
Y on yksinkertainen sidos,
Z on suora tai haarautunut alkyleeniketju,
- 35 jossa on 2-5 hiiliatomia, tai

- d) X merkitsee -NR-ryhmää, jossa R on vety tai C_1-C_4 -alkyyli,
Y on yksinkertainen sidos,
Z on suora tai haarautunut alkyleeniketju,
5 jossa on 2 - 5 hiiliatomia, tai
- d) X merkitsee -NR-ryhmää, jossa R on vety tai C_1-C_4 -alkyyli,
Y on karbonyyli-, tiokarbonyyli- tai iminokarbonyyli-ryhmä,
10 Z on yksinkertainen sidos, tai
- e) X merkitsee -NR-ryhmää, jossa R on vety tai C_1-C_4 -alkyyli,
Y on karboniamidi-, tiokarboniamidi- tai karboniamidiini-ryhmä,
15 Z on suora tai haarautunut alkyleeniketju, jossa on 2 - 5 hiiliatomia, tai
- f) X merkitsee -NR-ryhmää, jossa R on vety tai C_1-C_4 -alkyyli,
Y on karbonyyliryhmä,
20 Z on suora tai haarautunut alkyleeniketju, jossa R on vety tai C_1-C_4 -alkyyli,
Y on karboksiryhmä,
Z on suora tai haarautunut alkyleeniketju,
jossa on 2 - 5 hiiliatomia ja
- 25 R^4 ja R^5 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai suoraketjuista tai haarautunutta C_1-C_4 -alkyyliä, jolloin kohdan b) mukaisessa sovellutusmuodossa R^4 ja R^5 eivät voi samanaikaisesti merkitä tai R^4 ja R^5 merkitsevät yhdessä alkyleeniketjua, jossa on 4 - 6 hiiliatomia, ja jot-
- 30 ka muodostavat typpiä atomin kanssa 5- - 7-jäsenisen heterosyklisen renkaan, jossa $-CH_2$ -ryhmä voi olla korvattu jollain muulla heteroatomilla ryhmästä: typpi, happi tai rikki, jolloin heterosyklinen rengas puolestaan voi olla substituoitu, mahdollisesti hydroksiryhmällä substituoidulla alkyyli-ryhmällä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, tai fenyyllillä tai naftyyllillä, C_1-C_3 -alkyyllillä tai fenyyllillä tai naftyyllillä, mahdollisesti substituoitu metyyllillä, metoksilla, kloo-
- 35

rilla tai trifluorimetyylillä ja R^6 on vety tai hydroksyyli-ryhmä, sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävät happoadditio- ja ammoniumsuolat.

5 2. Patenttivaatimuksen 1. mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 ja R^2 merkitsevät vetyä, R^3 on kloori tai trifluorimetyyli, X, Y ja Z merkitsevät yksinkertaista sidosta ja R^4 ja R^5 merkitsevät yhdessä typpi-atomin kanssa piperatsiinirengasta, joka on mahdollisesti typpi-atomiin substituoitu.

3. 3-(4-trifluorometyylifenyyli)-7-kloori-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dioni-1-(N-metyyli-N'-piperatsiini)-imiini.

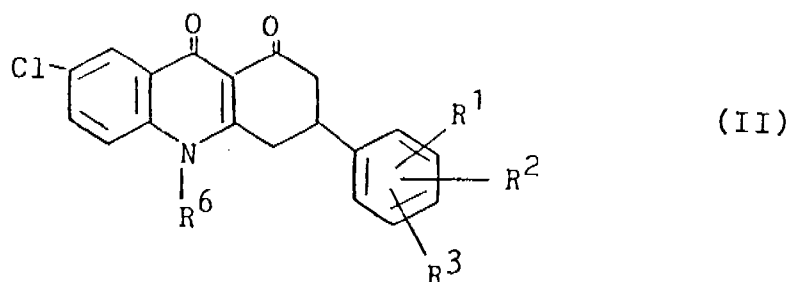
15 4. 3-(4-trifluorimetyylifenyyli)-7-kloori-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dioni-1-N-2-hydroksietyyli-N'-piperatsiini-imiini.

5. 3-(4-kloorifenyyli)-7-kloori-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dioni-1-N-metyyli-N'-piperatsiini-imiini.

6. 3-(4-kloorifenyyli)-7-kloori-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dioni-1-N-2-hydroksietyyli-N'-piperatsiini-imiini.

7. Menetelmä patenttivaatimuksen 1. mukaisten 3-aryyli-7-kloori-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dioni-1-oksiimien ja 1-hydratsonijohdannaisten valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 3-aryyli-7-kloori-3,4-dihydro-akridiini-1,9-(2H,10H)-dionin, jolla on kaava II,

30



jossa R^1 , R^2 , R^3 ja R^6 merkitsevät samaa kuin kaavassa I, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava III,



jossa X, Y, Z sekä R^4 ja R^5 merkitsevät samaa kuin kaavassa I, tai sen suolojen kanssa, ja reaktiotuote muutetaan mahdollisesti fysiologisesti hyväksyttävällä hapolla additiosuolaksi tai alkylointiaineella ammoniumsuolaksi.

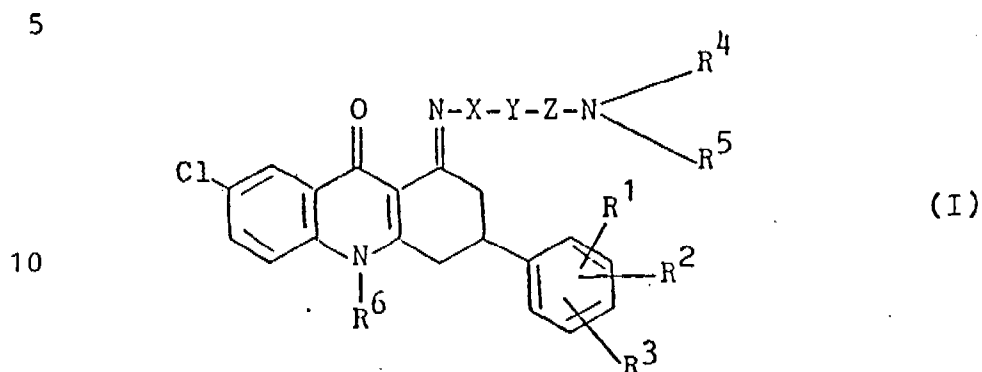
8. Farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että se sisältää patenttivaatimuksen 1. mukaista yhdistettä.

9. Tapa valmistaa patenttivaatimuksen 4. mukaista farmaseuttista valmistetta, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksen 1. mukainen yhdiste saatetaan sopivaan annostelumuotoon.

10. Patenttivaatimuksen 1. mukaisen yhdisteen käyttö kemoterapeuttisena lääkeaineena.

Patentkrav

1. 3-Aryl-7-klor-3,4-dihydro-akridin-1,9-(2H 10H)-
dion-1-oximer och -1-hydrazonderivat med formeln I



vari R^1 , R^2 och R^3 är lika eller olika och betyder väte,
15 halgoen, C_1 - C_4 -alkyl, trifluormetyl, C_1 - C_4 -alkoxi, tri-
fluormetoxi, difluorklormetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoretoxi,
fenoxi, halogenfenoxi, C_1 - C_4 -alkyl-, fenyl- och naftyl-
tio, C_1 - C_4 -alkyl-, fenyl- och naftyl-sulfinyl, C_1 - C_4 -
alkyl-, fenyl- och naftyl-sulfonyl, trifluormetyltio,
20 karbamyl, sulfamyl, cyano eller nitro,

a) X är syre,

Y är en enkelbindning,

Z är en rak eller förgrenad alkylenkedja med
2-5 kolatomer, vilken eventuellt är substituerad med en
25 hydroxigrupp, eller

b) X, Y och Z är en enkelbindning, eller

c) X betyder $-NR-$ gruppen, vari R betyder väte
eller C_1 - C_4 -alkyl,

Y är en enkelbindning,

30 Z är en rak eller förgrenad alkylenkedja med
2-5 kolatomer, eller

d) X är $-NR-$ gruppen, vari R är väte eller C_1 - C_4 -
alkyl,

Y är karbonyl-, tiokarbonyl- eller iminokarbo-
35 nylgruppen,

Z är en enkelbindning, eller

e) X är $-NR-$ gruppen, vari R betyder väte eller

C_1-C_4 -alkyl,

Y är karbonamid-, tiokarbonamid- eller karbonamidgrupp,

Z är en rak eller förgrenad alkylkedja med
5 2 - 5 kolatomer, eller

f) X är -NR-gruppen, vari R betyder väte eller
 C_1-C_4 -alkyl,

Y är karbonylgruppen,

Z är en rak eller förgrenad alkylkedja med
10 1 - 3 kolatomer, eller

g) X är -NR-gruppen, vari R är väte eller C_1-C_4 -alkyl,

Y är karboxigruppen,

Z är en rak eller förgrenad alkylkedja med
15 2 - 5 kolatomer, och

R^4 och R^5 är lika eller olika och betyder väte eller rak-kedjad eller förgrenad C_1-C_4 -alkyl, varvid i utföringsformen
b) R^4 och R^5 inte samtidigt kan beteckna väte, eller R^4 och R^5 bildar tillsammans en alkylkedja med 4 - 6 kolatomer,

vilken med kväveatomen bildar en 5- till 7-komponentig
20 heterocyklisk ring, vari en $-CH_2$ -grupp kan vara ersatt med en ytterligare heteroatom ur gruppen kväve, syre eller svavel, och varvid den heterocykliska ringen för sin del kan vara substituerad med en, eventuellt med en hydroxigrupp substituerad alkylgrupp med 1 - 3 kolatomer eller med fenyl
25 eller naftyl, C_1-C_3 -alkyl eller fenyl eller naftyl som eventuellt substituerats med metyl, metoxi, klor eller trifluormetyl, och

R^6 är väte eller hydroxylgruppen,

30 samt deras fysiologiskt fördragbara syraadditions- och ammoniumsalt.

2. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att R^1 och R^2 är väte, R^3 är klor eller trifluormetyl, X, Y och Z är en enkelbindning och R^4
35 och R^5 betyder tillsammans med kväveatomen en piperazinring, vilken eventuellt är substituerad i kvävet.

3. 3-(4-Trifluormetylphenyl)-7-klor-3,4-dihydro-

akridin-1,9-(2H, 10H)-dion-1-(N-metyl-N'-piperazin)-imin.

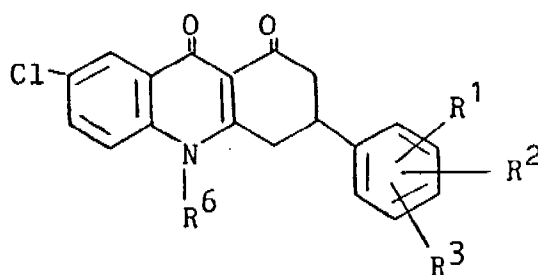
4. 3-(4-Trifluormetylfenyl)-7-klor-3,4-dihydro-akridin-1,9-(2H, 10H)-dion-1-N-2-hydroxietyl-N'-piperazinimin.

5 5. 3-(4-klorfenyl)-7-klor-3,4-dihydro-akridin-1,9-(2H, 10H)-dion-1-N-metyl-N'-piperazinimin.

6. 3-(4-klorfenyl)-7-klor-3,4-dihydro-akridin-1,9-(2H, 10H)-dion-1-N-2-hydroxietyl-N'-piperazinimin.

7. Förfarande för framställning av 3-aryl-7-klor-3,4-dihydroakridin-1,9-(2H, 10H)-dion-1-iximen och -1-hydroxonderivat enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man omsätter 3-aryl-7-klor-3,4-dihydro-akridin-1,9-(2H 10H)-dion med formeln II

15

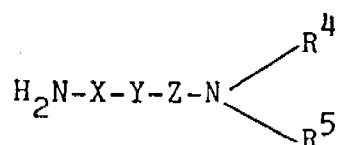


(II)

20

vari R^1 , R^2 , R^3 och R^6 har de för formeln I angivna betydelserna, med en förening med formeln III

25



(III)

30

vari X, Y, Z samt R^4 och R^5 har de för formeln I angivna betydelserna, eller med dess salt, och eventuellt överför reaktionsprodukten med en fysiologiskt fördragbar syra i ett additionssalt eller med ett alkyleringsmedel i ett ammoniumsalt.

35

8. Farmaceutiskt preparat, k ä n n e t e c k n a t

därav, att det innehåller en förening enligt patentkravet 1.

9. Förfarande för framställning av ett farmaceutiskt
preparat enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a t
därav, att man bringar en förening enligt patentkravet 1
5 i en lämplig administrationsform.

10. Användning av en förening enligt patentkravet 1
som chemoterapeutikum.

Viitejulkaisu - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansöknings

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisu: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

- K - 2337 474 (Hoechst)

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen d ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP -~~P~~- 36718 (Warner - Lambert)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Päivi Lantela

Allekirjoitus