



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235991

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 417/12

(22) Přihlášeno 16 11 83
(21) (PV 8490-83)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 26 11 82
(6896/82) Švýcarsko

(40) Zveřejněno 31 08 84

(45) Vydáno 15 12 86

(72) Autor vynálezu

BROMBACHER URS, RIEHEN, LINK HELMUT dr., MONTAVON MARC dr., BASILEJ
(ŠVÝCARSKO)

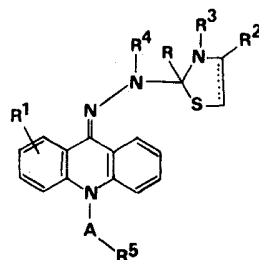
(73) Majitel patentu

F. HOFFMANN - LA ROCHE and CO., AKTIENGESELLSCHAFT, BASILEJ (ŠVÝCARSKO)

(54) Způsob výroby derivátů akridanonu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů akridanonu obecného vzorce I



(I)

v němž

tečkovaná čára znamená případnou vazbu,

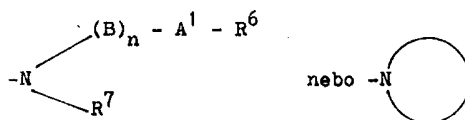
R¹ znamená vodík, halogen nebo nitroskupinu,

R² znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

jeden ze substituentů R³ a R⁴ znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, a druhý znamená společně s R přídavnou vazbu,

A znamená alkylenovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku,

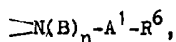
R⁵ znamená pětičlenný aromatický heterocyklický kruh, který obsahuje dusík a který je po případě substituován alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, dále znamená aminoskupinu nebo skupinu vzorce



příčemž

symbol $-\text{N} \bigcirc$ znamená pěti- nebo šestičlenný, popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku substituovaný nasycený heterocyklický kruh, který jako člen kruhu popřípadě ještě obsahuje atom kyslíku nebo atom síry

nebo skupinu $>\text{NH}$ nebo



B znamená skupinu $-\text{CO}-$, $-\text{COO}-$ nebo $-\text{SO}_2-$,

n znamená číslo 0 nebo 1,

A^1 znamená alkylenovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku,

R^6 znamená vodík, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo dialkylamino-skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylech, a

R^7 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

a jejich adičních solí s kyselinami, které jsou přijatelné z farmaceutického hlediska.

Tyto nové sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti a mohou se používat při potírání chorob popřípadě k zabránění chorob.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby nových derivátů akridanonu shora uvedeného obecného vzorce I a jejich farmaceuticky použitelných solí jakožto farmaceuticky účinných látek.

Sloučeniny shora uvedeného vzorce I se vyskytují vždy podle významu tečkované čáry a substituentů R, R^3 a R^4 , v různých tautomerních formách. Předložený vynález zahrnuje veškeré možné tautomerní formy.

Výraz "nižší", jak je používán v předloženém popise, znamená, že takto označené sloučeniny nebo zbytky obsahují až 7, výhodně až 4 atomy uhlíku a mohou mít řetězec přímý nebo rozvětvený. Výraz "nižší alkylová skupina" označuje nasycené uhlovodíkové zbytky, jako je skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, n-butylová, n-pentylová apod. Výraz "nižší alkylenová skupina" označuje dvojnásobné uhlovodíkové skupiny, jako je methylenová, dimethylenová, trimethylenová, 1,2-propylenová, 1,4-butylenová, 1,5-butylenová nebo podobná skupina. Výraz "halogen" znamená fluor, chlor, brom nebo jod.

Výraz "pětičlenný aromatický heterocyklický kruh, který obsahuje dusík" označuje heterocykly s 1 až 2 heteroatomy, přičemž, pokud jsou přítomny 2 heteroatomy, je jeden z nich popřípadě odlišný od dusíku a může znamenat například atom kyslíku nebo atomy síry. Tyto heterocykly mohou být vázány se skupinou A přes atom uhlíku nebo popřípadě také přes atom dusíku. Jako příklady zbytků, heterocyklů, které přicházejí v úvahu, lze jmenovat 1-methyl-4-imidazolyl, 2-pyrrolyl, 2-thiazolyl, 4-oxazolyl, 1-pyrazolyl, 3-isoxazolyl.

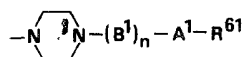
Výraz "pěti nebo šestičlenný nasycený heterocyklický kruh, který jako člen kruhu popřípadě ještě obsahuje atom kyslíku nebo atom síry nebo skupinu $>\text{NH}$ nebo $>\text{N}(\text{B})_n - \text{A}^1 - \text{R}^6$ " označuje pěti nebo šestičlenné nasycené heterocykly, které obsahují buď jeden heteroatom, totiž atom dusíku, jako je 1-pyrrolidinyl a 1-piperidinyl, nebo které obsahují dva heteroatomy, tj. 1 atom dusíku a navíc 1 atom kyslíku, atom síry nebo atom dusíku, jako je 4-morfolinyl, 3-thiazolidinyl a 1-piperazinyl, přičemž posléze uvedené zbytky mohou být

na druhém atomu dusíku ještě substituovány skupinou $-(B)_n-A^1-R^6$. Jak je patrné ze

symbolu $-N$ (kružka), jsou tyto heterocykly vázány se skupinou A přes atom dusíku.

Substituent R^1 se nachází, pokud má jiný význam než vodík, výhodně v poloze 1. Výhodně však symbol R^1 znamená vodík. R^2 znamená výhodně vodík. Výhodně znamená jeden ze substituentů R^3 a R^4 vodík a druhý z nich společně s R znamenají přídatnou vazbu. A znamená výhodně dimethylenovou skupinu nebo trimethylenovou skupinu.

R^5 znamená výhodně aminoskupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, 1-piperidinylovou skupinu, 1-morfolinylovou skupinu, 1-piperazinylovou skupinu nebo skupinu $-NR^7-A^1-R^{61}$ nebo skupinu vzorce



přičemž A^1 znamená alkylenovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, B^1 znamená skupinu $-CO-$, n znamená číslo 0 nebo 1, R^{61} znamená vodík a R^7 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku. Zvláště výhodnými možnostmi významu substituentu R^5 jsou aminoskupina, dimethylaminoskupina, diethylaminoskupina, 1-pyrrolidinylová skupina, 1-piperidinylová skupina, 4-methyl-1-piperazinylová skupina a 4-acetyl-1-piperazinylová skupina.

Zvláště výhodnými sloučeninami spadajícími pod obecný vzorec I jsou následující sloučeniny:

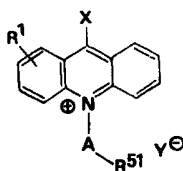
- 10- [2-(4-methyl-1-piperaziny)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolyl)hydrazon,
- 10- [2-(4-methyl-1-piperaziny)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinylden)hydrazon,
- 10- [2-(4-acetyl-1-piperaziny)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinylden)hydrazon,
- 10- [2-(dimethylamino)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinylden)hydrazon,
- 10- [2-(diethylamino)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolyl)hydrazon,
- 10- [2-(1-piperidiny)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolyl)hydrazon,
- 10-(2-aminoethyl)-9-akridanon-(2-thiazolyl)hydrazon,
- 10- [2-(dimethylamino)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolyl)hydrazon
- 10- [2-(4-acetyl-1-piperaziny)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolyl)hydrazon,
- 10- [3-(dimethylamino)propyl]-9-akridanon-(2-thiazolyl)hydrazon,
- 10- [2-(diethylamino)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinylden)hydrazon,
- 10- [2-(1-pyrrolidiny)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinylden)hydrazon a
- 10- [3-(dimethylamino)propyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinylden)hydrazon.

Dalšími vybranými zástupci skupiny látek, která je definována obecným vzorcem I, jsou následující sloučeniny:

- 10- [2-(4-propyl-1-piperaziny)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinylden)hydrazon,
- 10- [2-(dimethylamino)propyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinylden)hydrazon,

- 10-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon,
- 10-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon,
- 10-[2-(4-morfolinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon,
- 10-[2-(4-ethoxykarbonyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon,
- 10-[2-(4-pivaloyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanon-2-thiazolidinyliden)hydrazon,
- 10-[2-[4-(methylsulfonyl)-1-piperazinyl]ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon,
- 10-[(1-methyl-4-imidazolyl)methyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon,
- 10-[2-[4-[2-(dimethylamino)acetyl]-1-piperazinyl]-ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)-hydrazon,
- 1-chlor-10-[2-(diethylamino)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon,
- 10-(2-aminoethyl)-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)-hydrazon,
- 10-[2-[(methylsulfonyl)amino]ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon,
- 10-[4-(diethylamino)butyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon,
- 10-[5-(diethylamino)pentyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon,
- 10-[2-(diethylamino)ethyl]-9-akridanonmethyl-(2-thiazolin-2-yl)hydrazon,
- 10-[2-(diethylamino)ethyl]-9-akridanon-(3-methyl-2-thiazolidinyliden)hydrazon,
- 10-[2-(diethylamino)ethyl]-9-akridanonmethyl-(2-thiazolyl)hydrazon,
- 10-[2-(4-morfolinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolyl)hydrazon,
- 10-[2-(4-ethoxykarbonyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolyl)hydrazon,
- 10-[2-(4-pivaloyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolyl)hydrazon,
- 10-[2-[4-(methylsulfonyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolyl)hydrazon,
- 10-[2-[4-[2-(diethylamino)ethyl]-1-piperazinyl]ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolyl)hydrazon a
- 10-[2-(4-propyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolyl)hydrazon.

Deriváty akridanonu shora definovaného obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselinami, které jsou přijatelné z farmaceutického hlediska, se podle tohoto vynálezu připravují tím, že se na sloučeninu obecného vzorce X



(X)

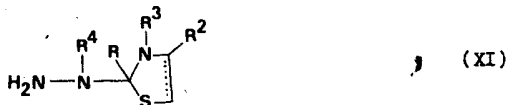
v němž

$Y^{\ominus}$ znamená aniont a

X znamená odštěpitelnou skupinu,

A a R^1 mají shora uvedený význam a

R^{51} má význam některého shora definového zbytku R^5 , který však neobsahuje primární nebo sekundární bázičskou aminoskupinu, působí sloučeninou obecného vzorce XI

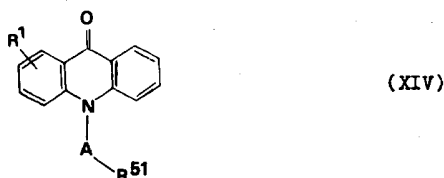


v němž

tečkovaná čára, R, R^2 , R^3 a R^4 mají shora uvedený význam,

a získaná sloučenina vzorce I se popřípadě převede na adiční sůl s kyselinou, která je přijatelná z farmaceutického hlediska.

Podle postupu podle vynálezu se mohou sloučeniny obecného vzorce I připravovat tím, že se na sloučeninu obecného vzorce X působí sloučeninou obecného vzorce XI. Odštěpitelnou skupinou, která je ve sloučenině vzorce X označena symbolem X, je výhodně atom halogenu, nižší alkanoyloxyskupina nebo nižší alkokyskupina, zejména atom chloru, acetyloxyskupina nebo methoxyskupina. U sloučenin vzorce X se zčásti jedná o látky, které nejsou zvláště stabilní. Tyto sloučeniny se proto připravují účelně krátce před reakcí se sloučeninou vzorce XI ze sloučeniny obecného vzorce XIV



v němž

A, R^1 a R^{51} mají shora uvedený význam, jak bude dále popsáno, a popřípadě bez předchozí izolace, se přímo dále zpracovávají.

Sloučenina vzorce XI se používá účelně ve formě adiční soli s kyselinou, například ve formě hydrochloridu nebo hydrobromidu. Reakci je možno provádět v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu, přičemž se jako činidla vázajícího kyselinu, používá zejména uhličitany sodného a uhličitany draselného a hydrogenuhličitany sodného a draselného a octanu sodného a draselného. Jako rozpouštědla pro shora uvedenou variantu postupu jsou vhodné například nižší alkoholy, jako methanol a ethanol, a další organická rozpouštědla, která jsou za reakčních podmínek inertní, jako je dimethylformamid, acetonitril apod. Reakční teplota se pohybuje účelně v rozmezí od asi teploty místnosti až po teplotu varu reakční směsi.

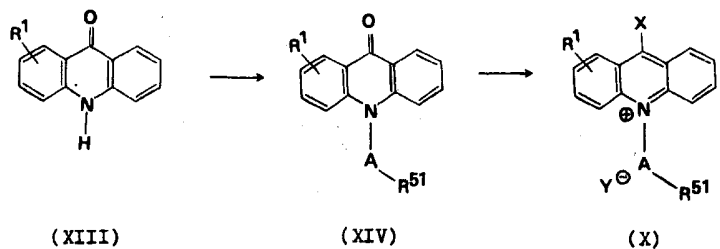
Deriváty akridanonu shora definovaného vzorce I se mohou podle vynálezu převádět na farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami. Výroba takových adičních solí s kyselinami se přitom provádí obecně obvyklými metodami. V úvahu přitom přicházejí jak soli s farmaceuticky použitelnými anorganickými kyselinami, tak i soli s farmaceuticky přijatelnými organickými kyselinami, například hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, citráty, acetáty, sukcináty, methansulfonáty, p-toluensulfonáty apod.

Sloučeniny obecného vzorce X, které se používají jako výchozí látky, se mohou vyrábět ze sloučenin obecného vzorce XIII.

Substituenty A, R¹, R⁵¹ a X mají shora uvedený význam.

Sloučeniny obecného vzorce XIII náleží k o sobě známé skupině sloučenin.

Reakční schéma



Sloučeniny obecného vzorce XIV se mohou vyrábět ze sloučenin obecného vzorce XIII tím, že se sloučenina obecného vzorce XIII alkyluje v přítomnosti silné báze, jako hydridu sodného nebo pod., působením činidla poskytujícího zbytek -A-R⁵¹. Tato reakce se provádí o sobě známými a pro každého odborníka běžnými metodami.

Ty sloučeniny obecného vzorce X, v němž X znamená atom halogenu, se mohou vyrábět tím, že se na sloučeninu obecného vzorce XIV působí v inertním organickém rozpouštědle halogenačním činidlem. Při výhodném provedení se jako halogenačního činidla používá oxalylchloridu nebo oxychloridu fosforečného a jako rozpouštědla halogenovaných uhlovodíků, jako methylenchloridu, chloroformu, 1,2-dichlorethanu nebo pod., acetonitrilu nebo nadbytku halogenačního činidla, přičemž se získá sloučenina vzorce X, v němž X znamená chlor. Reakční teplota se pohybuje výhodně v rozsahu od asi teploty místnosti až do teploty varu reakční směsi.

Sloučeniny vzorce X, v němž X znamená od halogenu rozdílnou odštěpitelnou skupinu, se mohou připravovat z odpovídajících halogenderivátů. Atom halogenu v takové sloučenině je možno nahradit například o sobě známým způsobem jinými odštěpitelnými skupinami, například nižšími alkokyskupinami nebo nižšími alkanoyloxyskupinami.

U sloučenin obecného vzorce X se jedná o kvarterní amoniové soli, z nichž některé, jak již bylo dříve uvedeno, nejsou zvláště stabilní. Tyto sloučeniny se účelně dále zpracovávají bezprostředně poté, co byly vyrobeny. Povaha aniontu označeného symbolem Y[⊖] závisí na způsobu výroby příslušné sloučeniny vzorce X. Připravuje-li se například sloučenina vzorce X, v němž X znamená chlor, a používá-li se jako halogenačního činidla oxalylchloridu, pak se získá sloučenina obecného vzorce X, v němž Y[⊖] znamená chloridový aniont. Použije-li se jako halogenačního činidla oxychloridu fosforečného pak se získá příslušná sloučenina, ve které Y[⊖] znamená aniont PO₂Cl₂[⊖].

Deriváty akridanonu shora uvedeného obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselinami, které jsou přijatelné z farmaceutického hlediska, mají cenné farmakologické vlastnosti. Zejména pak mají cenné schistosomicidní účinky a mohou se proto používat k boji proti, popřípadě k zamezení schistosomiás.

Schistosomicidní účinek sloučenin podle vynálezu lze prokázat následujícím pokusem na zvířatech:

Bílé myši o hmotnosti 15 až 18 g se subkutánně infikují 60 ± 5 cercáriemi kmene *Liberia krevničky střešní* (*Schistosoma mansoni*). 46 dnů po infekci se zvířata ošetří jednorázovým orálním podáním testovaných látek. Na jednu látku a dávku se používá 5 až 10 zvířat. Jako kontrola slouží 10 neošetřených zvířat. Po 19 dnech se provede sekce pokusných zvířat,

příčemž se vypreparují a spočítají páry červů a jednotliví červi v okružních žilách, vrátnici a játrech. Účinek přípravku se projevuje snížením počtu žijících parazitů ve srovnání k počtu parazitů u kontrolních zvířat.

Za účelem vyhodnocení se vypočte procentuální snížení parazitů u ošetřených zvířat ve srovnání s neošetřenými kontrolními zvířaty. Metodou probitů se určí hodnota VD_{50} . Hodnota VD_{50} je tou dávkou, která způsobí 50% pokles počtu červů.

V následující tabulce jsou uvedeny výsledky, kterých bylo dosaženo s vybranými sloučeninami, připravenými postupem podle vynálezu. Pro každou uvedenou sloučeninu se udává hodnota VD_{50} v mg/kg po perorální aplikaci a pro některé z uvedených sloučenin se udává hodnota DL_{50} v mg/kg při jednorázové orální aplikaci myším.

T a b u l k a

Sloučenina vzorce I	VD_{50} (mg/kg p.o.)	DL_{50} (mg/kg p.o.)
10-[2-(diethylamino)ethyl]-9-akridanon- -(2-thiazolidinyliden)hydrazon	9,5	312 až 625
10-[3-(dimethylamino)propyl]-9-akridanon- -(2-thiazolidinyliden)hydrazon	4,7	125 až 250
10-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)-ethyl]-9-akridanon- -(2-thiazolidinyliden)hydrazon	4,0	156 až 312
10-[2-(dimethylamino)ethyl]-9-akridanon-(2- -thiazolidinyliden)hydrazon	6,4	250 až 500
10-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-9-akridanon- -(2-thiazolidinyliden)hydrazon	6,2	156 až 312
10-[2-(4-acetyl-1-piperazinyl)-ethyl]-9- -akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon	3,4	1 250 až 2 500
10-[2-(diethylamino)ethyl]-9-akridanon- -(2-thiazolyl)hydrazon x 2 HCl	3,3	> 5 000
10-[3-(dimethylamino)propyl]-9-akridanon- -(2-thiazolyl)hydrazon x 2 HCl	3,5	312 až 625
10-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-9-akridanon-(2- -thiazolyl)hydrazon x 2 : 3 HCl	9,0	312 až 625
10-[2-(4-acetyl-1-piperazinyl)ethyl]-9- -akridanon-(2-thiazolyl)hydrazon x 2 HCl	2,6	312 až 625

Sloučenina vzorce I	VD ₅₀ (mg/kg p.o.)	DL ₅₀ (mg/kg p.o.)
10-(2-aminoethyl)-9-akridanon-(2-thiazolyl)- hydrazon x 2 HCl	2,6	156 až 312
10-[2-(dimethylamino)ethyl]-9-akridanon- -(2-thiazolyl)hydrazon x 2 HCl	4,9	312 až 625
10-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethyl]-9- akridanon-(2-thiazolyl)hydrazon x 2 : 5 HCl	2,4	625 až 1 250

Sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu se mohou používat jako léčiva ve formě farmaceutických přípravků. Farmaceutické přípravky se mohou aplikovat orálně, například ve formě tablet, lakovaných tablet, dražé, tvrdých a měkkých želatinových kapslí, roztoků, emulzí nebo suspenzí.

Za účelem výroby farmaceutických přípravků se mohou sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu zpracovávat s farmaceuticky inertními, anorganickými nebo organickými nosnými látkami. Jako takové nosné látky se mohou pro tablety, lakované tablety, dražé a tvrdé želatinové kapsle používat například laktoza, kukuřičný škrob nebo jeho deriváty, mastek, stearová kyselina nebo její soli apod. Pro měkké želatinové kapsle se hodí jako nosné látky např. rostlinné oleje, vosky, tuky, polopevné a kapalné polyoly apod. Podle skupenství účinné látky nejsou však v případě měkkých želatinových kapslí zapotřebí vůbec žádné nosné látky. Pro výrobu roztoků a sirupů se hodí jako nosné látky například voda, polyoly, sacharóza, invertní cukr, glukóza apod.

Farmaceutické přípravky mohou kromě toho obsahovat ještě konzervační prostředky, pomocná rozpouštědla, stabilizátory, smáčedla, emulgátory, sladidla, barviva, aromatizující prostředky, soli ke změně osmotického tlaku, pufrů, povlaky nebo antioxidační činidla. Tyto přípravky mohou obsahovat také ještě další terapeuticky cenné látky.

Předložený vynález se rovněž týká léčiv, která obsahují derivát akridanonu vzorce I nebo adiční sůl takové sloučeniny s kyselinou, která je přijatelná z farmaceutického hlediska, a způsobu přípravy takových léčiv, který spočívá v tom, že se jedna nebo několik sloučenin vyráběných postupem podle vynálezu a popřípadě jedna nebo několik dalších terapeuticky cenných látek zpracuje na galenickou aplikační formu.

Jak již bylo shora uvedeno, mohou se sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu používat k boji proti chorobám nebo k zabránění chorob. Jsou vhodné zejména k boji proti onemocnění schistosomiás. Dávkování se může měnit v širokých mezích a dá se přirozeně v každém jednotlivém případě přizpůsobit individuálním okolnostem. Obecně by měla jednorázová dávka pro léčení schistosomiás činit asi 1 až asi 50 mg/kg tělesné hmotnosti, přičemž tato dávka se může podávat v několika dílčích dávkách rozdělených do jednoho dne.

Následující příklady slouží k bližší ilustraci předloženého vynálezu, jeho rozsah však v žádném případě neomezuje.

Příklad 1

a) Směs 8,5 g 9-akridanonu, 180 ml dimethylformamidu a 3,3 g hydridu sodného se míchá 0,5 hodiny, potom se k ní přidá po částech 10,3 g 2-[1-(4-methylpiperazinyl)ethyl]chlorid-dihydrochloridu, směs se míchá po dobu 3 dnů při teplotě 80 °C, potom se odpaří, k odparu se přidá voda a provede se extrakce methylenchloridem. Methylenchloridový extrakt se pro-

myje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se, načež se odparek překrystaluje nejdříve z etheru a potom z ethylacetátu. Získá se 10-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanon o teplotě tání 156 až 157 °C.

K roztoku 2,2 g 10-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanonu ve 100 ml dichlormethanu se přidá při teplotě -5 °C po částech 1,17 ml oxalylchloridu, směs se míchá ještě 0,5 hodiny při teplotě místnosti a potom se odpaří. Ke zbytku (9-chlor-10-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethyl]akridinium-chloridu se přidá 100 ml methanolu, 1,346 g 2-hydrazino-2-thiazolin-hydrobromidu a 1,67 g octanu sodného, směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem, po 10 minutách se ochladí a potom se odpaří. Ke zbytku se přidá nasycený roztok uhličitanu sodného, provede se extrakce methylenchloridem, methylenchloridový extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a zahustí se. Po přidání ethylacetátu se překrystalovaný produkt odfiltruje a postupně se promyje ethylacetátem a petroletherem. Získá se 10-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon o teplotě tání 204 až 205 °C.

Analogickým způsobem se získají následující sloučeniny:

b) Z 9-akridanonu a 3-(dimethylamino)propylchloridu se získá 10-[3-(dimethylamino)propyl]-9-akridanon o teplotě tání 89 °C a z něj se získá 10-[3-(dimethylamino)propyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon o teplotě tání 191 až 192 °C.

c) Z 9-akridanonu a 2-(diethylamino)ethylchlorid-hydrochloridu se získá 10-[2-(diethylamino)ethyl]-9-akridanon o teplotě tání 109 až 111 °C a z něj se získá 10-[2-(diethylamino)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon o teplotě tání 153 až 115 °C.

d) Z 9-akridanonu a 2-(1-pyrrolidinyl)ethyl-chlorid-hydrochloridu se získá 10-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-9-akridanon o teplotě tání 143 až 145 °C a z něj se získá 10-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon o teplotě tání 220 °C (rozklad).

e) Z 9-akridanonu a 2-(1-piperidinyl)ethylechlorid-hydrochloridu se získá 10-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-9-akridanon o teplotě tání 165 °C a z něj se získá 10-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon o teplotě tání 207 °C.

f) Z 9-akridanonu a 2-(4-morfolinyl)ethylchlorid-hydrochloridu se získá 10-[2-(4-morfolinyl)ethyl]-9-akridanon o teplotě tání 196 °C a z něj se získá 10-[2-(4-morfolinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon o teplotě tání 236 °C.

P ř í k l a d 2

a) Směs 4,5 g 9-akridanonu, 1,1 g hydridu sodného a 100 ml dimethylformamidu se míchá 0,5 hodiny, poté se k ní přidá 5,2 g 2-(4-acetyl-1-piperazinyl)ethylchlorid-dihydrochloridu, směs se míchá 15 hodin při teplotě 70 °C a potom se odpaří. Ke zbytku se přidá voda, provede se extrakce methylenchloridem, extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Krystalizací z ethanolu se získá 10-[2-(4-acetyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanon o teplotě tání 241 až 243 °C.

K suspenzi 3,5 g (10 mmol) 10-[2-(4-acetyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanonu ve 100 ml acetonitrilu se přidá 1,7 ml (20 mmol) oxalylchloridu, po půl hodině se směs zfiltruje a zbytek na filtru (9-chlor-10-[2-(4-acetyl-1-piperazinyl)ethyl]-akridiniumchlorid) se postupně promyje acetonitrem a etherem. Směs získané látky se 2 g (10 mmol) 2-hydrazino-2-thiazolin-hydrobromidu, 2,5 g (30 mmol) octanu sodného a 100 ml methanolu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem, poté se po 15 minutách odpaří, ke zbytku se přidá vo-

da, zalkalizuje se roztokem uhličitanu sodného a provede se extrakce methylenchloridem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se a odpaří se, načež se zbytek nechá vykřystalovat z methanolu. Po překrystalování z n-butanolu se získá 10-[2-(4-acetyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon o teplotě tání 256 °C.

Analogickým způsobem se získají následující sloučeniny:

b) Z 9-akridanonu a 2-(4-ethoxykarbonyl-1-piperazinyl)ethylchlorid-hydrochloridu se získá 10-[2-(4-ethoxykarbonyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanon o teplotě tání 147 °C a z něj se získá 10-[2-(4-ethoxykarbonyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon o teplotě tání 231 °C (rozklad).

c) Z 9-akridanonu a 2-(4-pivaloyl-1-piperazinyl)ethylchlorid-hydrochloridu se získá 10-[2-(4-pivaloyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanon o teplotě tání 184 °C a z něj se získá 10-[2-(4-pivaloyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon o teplotě tání 208 °C.

d) Z 9-akridanonu a 2-[4-(methylsulfonyl)-1-piperazinyl]ethylchlorid-hydrochloridu se získá 10-[2-[4-(methylsulfonyl)-1-piperazinyl]ethyl]-9-akridanon o teplotě tání 244 až 246 °C a z něj se získá 10-[2-[4-(methylsulfonyl)-1-piperazinyl]ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon o teplotě tání 223 až 235 °C (rozklad).

P ř í k l a d 3

a) Směs 3,9 g akridanonu, 1,0 g hydridu sodného a 80 ml dimethylformamidu se míchá po dobu 0,5 hodiny, poté se k ní přidá 2,9 g 1-chlor-2-dimethylaminoethan-hydrochloridu, a v míchání se pokračuje po dobu 18 hodin při teplotě 60 °C, potom se směs odpaří a zbytek se extrahuje methylenchloridem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Krystalizací z isopropyletheru se získá 10-[2-(dimethylamino)ethyl]-9-akridanon o teplotě tání 145 až 146 °C.

Roztok 3 g 10-[2-(dimethylamino)ethyl]-9-akridanonu ve 100 ml dichlormethanu a 1,93 ml oxalylchloridu se míchá po dobu 0,5 hodiny. Po odpaření se ke zbytku přidá 2,25 g 2-hydrazino-2-thiazolin-hydrobromidu a 3 g octanu sodného a směs se míchá ve 100 ml methanolu, načež se 10 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem a znovu se odpaří. Ke zbytku se přidá voda, směs se zalkalizuje roztokem uhličitanu sodného a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Po krystalizaci z acetonitrilu se získá 10-[2-(dimethylamino)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon o teplotě tání 192 až 194 °C.

Analogickým způsobem se získají následující sloučeniny:

b) Z 9-akridanonu a 2-(dimethylamino)propylchlorid-hydrochloridu se získá 10-[2-(dimethylamino)propyl]-9-akridanon o teplotě tání 114 °C a z něj se získá 10-[2-(dimethylamino)propyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon o teplotě tání 152 °C.

c) Z 9-akridanonu a 2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethylchlorid-hydrochloridu se získá 10-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-9-akridanon o teplotě tání 146 °C a z něj se získá 10-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon o teplotě tání 161 °C.

d) Z 9-akridanonu a (1-methyl-4-imidazolyl)-methylchlorid-hydrochloridu se získá 10-[(1-methyl-4-imidazolyl)methyl]-9-akridanon o teplotě tání 205 až 207 °C a z něj se získá 10-[(1-methyl-4-imidazolyl)methyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon o teplotě tání 206 až 208 °C.

e) Z 9-akridanonu a 2-[4-[2-(dimethylamino)acetyl]-1-piperazinyl]ethylchlorid-hydrochloridu se získá 10-[2-[4-[2-(dimethylamino)acetyl]-1-piperazinyl]ethyl]-9-akridanon o teplotě tání 146 až 147 °C a z něj se získá 10-2-[4-2-(dimethylamino)acetyl-1-piperazinyl]ethyl-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon o teplotě tání 129 až 131 °C.

f) Z 1-chlor-9-akridanonu a 2-(diethylamino)ethylchlorid-hydrochloridu se získá 10-[2-(diethylamino)ethyl]-1-chlor-9-akridanon o teplotě tání 121 °C a z něj se získá 10-[2-(diethylamino)ethyl]-1-chlor-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon o teplotě tání 181 až 183 °C.

g) Z 9-akridanonu a 2-(4-propyl-1-piperazinyl)ethylchlorid-dihydrochloridu se získá 10-[2-(4-propyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanon a z něj se získá 10-[2-(4-propyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon o teplotě tání 205 až 207 °C (rozklad).

P ř í k l a d 4

Roztok 4,94 g (16,8 mmol) 10-[2-(diethylamino)ethyl]-9-akridanonu ve 300 ml dichlormethanu se spolu s 2,85 ml (33,6 mmol) oxalylchloridu míchá po dobu 1 hodiny. Vzniklá sůl (9-chlor-10-[2-(diethylamino)ethyl]akridinium-chlorid) se odfiltruje a přidá se k ní 100 ml methanolu, 2,82 g (16,8 mmol) 2-(3-methyl)thiazolidinylidenhydrazin-hydrochloridu a 4,1 g (50 mmol) octanu sodného. Směs se zahřívá 10 minut k varu pod zpětným chladičem, potom se odpaří, ke zbytku se přidá voda, roztok se zalkalizuje roztokem uhličitanu sodného a potom se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se a odpaří. Krystalizací z ethanolu se získá 10-[2-(diethylamino)ethyl]-9-akridanon-(3-methyl-2-thiazolidinyliden)hydrazon o teplotě tání 123 až 125 °C.

P ř í k l a d 5

a) Směs 3 g (9,33 mmol) 10-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanonu, 100 ml dichlormethanu a 1,6 ml (18,66 mmol) oxalylchloridu se míchá 0,5 hodiny, potom se zahustí na polovinu původního objemu a přidáním 100 ml ethylacetátu se vyloučí sůl (9-chlor-10-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethyl]-akridiniumchlorid). Sůl se odfiltruje, promyje se petroletherem a vysuší se. Červenohnědý prášek se zahřívá spolu s 1,42 g (9,33 mmol) 2-thiazolylhydrazin-hydrochloridu, 2,3 g (28 mmol) octanu sodného a 100 ml methanolu po dobu 5 minut pod zpětným chladičem k varu, potom se reakční směs odpaří, k odparku se přidá 50 ml vody, směs se zalkalizuje roztokem uhličitanu sodného a extrahuje se dichlormethanem. Extrakt se promyje 10% roztokem chloridu sodného, vysuší se a odpaří se. Zbytek se vyjme 100 ml methanolu, okyslí se ethanolickým chlorovodíkem, vyloučený produkt se odfiltruje a postupně se promyje malým množstvím studeného ethanolu a petroletherem. Získá se 10-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolyl)hydrazon x 2,5 HCl o teplotě tání 230 °C (rozklad).

Analogickým způsobem se připraví následující sloučeniny:

b) Z 10-[2-(dimethylamino)ethyl]-9-akridanonu a 2-thiazolylhydrazin-hydrochloridu se získá 10-[2-(di-methylamino)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolyl)hydrazon-dihydrochlorid o teplotě tání vyšší než 200 °C (rozklad).

c) Z 10-[2-(4-ethoxykarbonyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanonu a 2-thiazolylhydrazin-hydrochloridu se získá 10-[2-(4-ethoxykarbonyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolyl)hydrazon-dihydrochlorid o teplotě tání 185 °C (rozklad).

d) Z 10-[2-[4-(methylsulfonyl)-1-piperazinyl]-ethyl]-9-akridanonu a 2-thiazolylhydrazin-hydrochloridu se získá 10-[2-[4-(methylsulfonyl)-1-piperazinyl]ethyl]-9-akridanon-2-(2-thiazolyl)hydrazon-dihydrochlorid o teplotě tání 200 °C.

e) Z 10-2-(4-propyl-1-piperazinyl)ethyl-9-akridanonu a 2-thiazolylhydrazin-hydrochloridu se získá 10-[2-(4-propyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolyl)hydrazon x 2,5 HCl o teplotě tání 220 °C (rozklad).

P ř í k l a d 6

a) Směs 9,75 g (50 mmol) 9-akridanonu, 200 ml dimethylformamidu a 4,8 g (200 mmol) hydridu sodného se míchá po dobu 0,5 hodiny, potom se po částech přidá 17,8 g (50 mmol) 2-[4-[2-(diethylamino)ethyl]-1-piperazinyl]ethylchlorid-trihydrochloridu, směs se míchá 18 hodin při teplotě 70 °C, potom se zahřívá po dobu 8 hodin k varu pod zpětným chladičem a odpaří se. Ke zbytku se přidá 100 ml vody, provede se extrakce dichlormethanem, extrakt se promyje vodou, vysuší se a odpaří se. Produkt se dvakrát nechá vykristalovat z petrol-etheru a získá se 10-[2-[4-[2-(diethylamino)-ethyl]-1-piperazinyl]ethyl]-9-akridanon o teplotě tání 106 až 108 °C.

K suspenzi 4,06 g (10 mmol) této látky ve 100 ml absolutního acetonitrilu se přidá po částech za míchání 1,7 ml (20 mmol) oxalylchloridu, potom se směs odpaří, k odparku se přidá acetonitril, produkt se odfiltruje a postupně se promyje etherem a petrol-etherem a potom se vysuší. Hnědý prášek (9-chlor-10-[2-[4-[2-(diethylamino)ethyl]-1-piperazinyl]-ethyl]akridiniumchlorid) se vyjme 100 ml methanolu, přidá se 1,52 g (10 mmol) 2-thiazolylhydrazin-hydrochloridu a 2,46 g (30 mmol) octanu sodného a reakční směs se zahřívá 10 minut k varu pod zpětným chladičem. Po odpaření se k odparku přidá 100 ml vody, směs se zalkalizuje 2N roztokem hydroxidu sodného na fenolftalein, vyloučený produkt se vyjme 100 ml dichlormethanu, získaný roztok se promyje vodou do neutrální reakce, vysuší se a odpaří se. Zbytek se rozpustí ve 100 ml methanolu, načež se roztok okyselí etherickým chlorovodíkem, vyloučená sůl se odfiltruje a postupně se promyje methanolem, etherem a petrol-etherem. Získá se 10-[2-[4-[2-(diethylamino)ethyl]-1-piperazinyl]ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolyl)hydrazon x 3,5 HCl o teplotě tání 235 °C (rozklad).

Analogickým způsobem se získají následující sloučeniny:

b) Z 10-[2-[4-[2-(diethylamino)ethyl]-1-piperazinyl]ethyl]-9-akridanonu a 2-hydrazino-2-thiazolin-hydrobromidu se získá 10-[2-[4-[2-(diethylamino)ethyl]-1-piperazinyl]ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)-hydrazon o teplotě tání 144 až 146 °C (rozklad).

P ř í k l a d 7

a) Směs 4,94 g (16,8 mmol) 10-[2-(diethylamino)ethyl]-9-akridanonu, 300 ml dichlormethanu a 2,85 ml (33,6 mmol) oxalylchloridu se míchá 20 minut, získané krystaly (9-chlor-10-[2-(diethylamino)ethyl]akridiniumchlorid) se odfiltrují a promyjí se etherem. Látka se rozpustí ve 100 ml methanolu, k roztoku se přidá 2,8 g (16,8 mmol) N-methyl-N-(2-thiazolyl)-hydrazin-hydrochloridu a 4,1 g (50 mmol) octanu sodného, reakční směs se zahřívá 15 minut k varu pod zpětným chladičem a poté se odpaří. Zbytek se zalkalizuje roztokem uhličitanu sodného, načež se provede extrakce dichlormethanem, extrakt se promyje vodou, vysuší se a odpaří. Krystalizací zbytku z izopropyletheru se získá 10-2-(diethylamino)ethyl-9-akridanonmethyl-(2-thiazolyl)hydrazon o teplotě tání 103 až 104 °C.

b) Analogickým způsobem se z 10-[2-(diethylamino)ethyl]-9-akridanonu a N-methyl-N-(2-thiazolin-2-yl)hydrazonu získá 10-[2-(diethylamino)ethyl]-9-akridanonmethyl-(2-thiazolin-2-yl)hydrazon o teplotě tání 109 až 110 °C.

P ř í k l a d 8

K suspenzi 11,2 g (30 mmol) benzylesteru [2-(9-oxo-10(9H)-akridinyl)ethyl]karbamové kyseliny ve 100 ml ledové kyseliny octové se přidá 20 ml ledové kyseliny octové obsahující asi 30 % bromovodíku a reakční směs se míchá 1 hodinu. Produkt se odfiltruje a promyje se ledovou kyselinou octovou a etherem. Získá se 10-(2-aminoethyl)-9-akridanon-hydrochlorid o teplotě tání vyšší než 250 °C. Volná báze se vysráží z vodného roztoku přidáním roztoku hydrogenuhličitanu sodného, odfiltruje se a promyje se vodou a acetonem. Z volné báze získaný a analyzovaný hydrochlorid taje při teplotě nad 250 °C.

6,11 g (27 mmol) shora uvedená volná báze se suspenduje ve 100 ml pyridinu, načež se k získané suspenzi přidá 2,33 ml (30 mmol) methansulfochloridu. Za zahřívání vznikne čirý roztok, ke kterému se po 3 hodinách přidá 700 ml vody. Pozvolna se tvoří krystaly. Rostok se zahustí na 300 ml, přidá se 500 ml vody a ve vakuu se znovu zahustí na 300 ml. Produkt se odfiltruje, promyje se vodou a překrystaluje se z ethanolu. Získá se N-[2-(9-oxo-10-akridanyl)ethyl]methansulfonamid o teplotě tání 226 až 227 °C.

950 mg (3 mmol) této látky se suspenduje v 10 ml methylenchloridu, načež se přidá 0,8 ml (9 mmol) oxalylchloridu. Po 1 hodině se reakční směs odpaří. Odparek se vyjme 100 ml acetonitrilu a přidá se 713 mg (3,6 mmol) 2-hydrazino-2-thiazolin-hydrobromidu. Po 20 minutách pod zpětným chladičem se produkt odfiltruje, promyje se etherem a rozpustí se ve směsi methylenchloridu a methanolu (97 : 3). Rostok se zalkalizuje roztokem hydrogenuhličitanu sodného, extrahuje se methylenchloridem, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Po krystalizaci ze směsi methylenchloridu, methanolu a petroletheru se získá N-[2-[9-(2-thiazolin-2-yl)hydrazono]-10-akridanyl]ethylmethansulfonamid o teplotě tání 206 až 207 °C (rozklad).

P ř í k l a d 9

a) K suspenzi 1,44 g (60 mmol) hydridu sodného ve 100 ml dimethylformamidu se během 10 minut přidá 9,75 g (50 mmol) 9-akridanonu a směs se udržuje po dobu 2 hodin na teplotě 50 °C. Při teplotě 120 °C se pak přidá 9,5 g (53 mmol) 4,4-diethoxybutylchloridu. Po 16 hodinách se směs ochladí, vylije se do vody, provede se extrakce dichlormethanem, extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se. Odparek se extrahuje hexanem a dvakrát se krystaluje z hexanu. Získá se 10-(4,4-diethoxybutyl)-9-akridanon o teplotě tání 73 až 74,5 °C.

8,5 g (25 mmol) této látky se rozpustí ve 20 ml diethylaminu, načež se přidá 15 ml kyseliny mravenčí, směs se zahřívá po dobu 20 hodin na 100 °C, ochladí se, přidá se voda a zředěná chlorovodíková kyselina a vodný roztok se promyje etherem. K vodnému roztoku se přidá hydroxid sodný a provede se extrakce methylenchloridem. Extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek krystaluje z hexanu. Získá se 10-[4-(diethylamino)butyl]-9-akridanon o teplotě tání 66,5 až 68,7 °C. Hydrochlorid má teplotu tání 126,8 až 128,3 °C.

K roztoku 3,0 g (9,3 mmol) shora uvedená volná báze ve 200 ml dichlormethanu se při teplotě 0 °C během 3 minut přikape 2,4 ml (27,9 mmol) oxalylchloridu. Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, potom se odpaří, zbytek (9-chlor-10-[4-diethylamino)butyl]akridiniumchlorid se vyjme 300 ml acetonitrilu, přidá se 1,57 g (10,2 mmol) 2-hydrazino-2-thiazolin-hydrochloridu, směs se zahřívá po dobu 0,5 hodiny k varu pod zpětným chladičem, míchá se ještě 1,5 hodiny při teplotě místnosti a ochladí se na 0 °C. Produkt se odfiltruje, promyje se acetonitrilem a etherem a vyjme se vodou. Rostok se zalkalizuje uhličitanem sodným, provede se extrakce methylenchloridem, methylenchloridový roztok se vysuší síranem sodným a odpaří se. Krystalizací ze směsi dichlormethanu, etheru a petroletheru se získá 10-[4-(diethylamino)butyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon o teplotě tání 105,6 až 107,2 °C.

b) Analogickým způsobem se z 9-akridanonu a 5,5-diethoxypentylchloridu získá 10-(5,5-diethoxypentyl)-9-akridanon o teplotě tání 82 až 83 °C, z něj se získá 10-[5-(diethylamino)-pentyl]-9-akridanon o teplotě tání 59 až 61,2 °C a z něj se získá 10-[5-(diethylamino)pentyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon o teplotě tání 128,5 až 130,1 °C.

P ř í k l a d A

Výroba tablet následujícího složení:

	mg/tableta
účinná látka	100
mléčný cukr	100
kukuřičný škrob	85
povidon	10
mastek	3
hořečnatá sůl stearové kyseliny	2

hmotnost tablety 300 mg

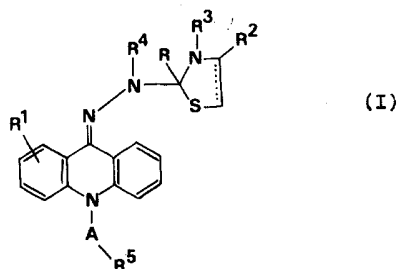
Účinná látka se smísí s mléčným cukrem a s kukuřičným škrobem, směs se zvlhčí vodným roztokem povidonu a granuluje se. Granulát se vysuší při teplotě 40 °C a proseje se sítím. Prosátá směs se smísí s mastkem a hořečnatou solí kyseliny stearové a ze získané směsi se lisují tablety.

Shora uvedeným způsobem se mohou jako účinné látky zpracovávat tyto sloučeniny vzorce I:

- 10-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolyl)hydrazon,
- 10-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon,
- 10-[2-(4-acetyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon,
- 10-[2-(dimethylamino)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon,
- 10-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolyl)-hydrazon,
- 10-[2-(diethylamino)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolyl)hydrazon,
- 10-(2-aminoethyl)-9-akridanon-(2-thiazolyl)hydrazon,
- 10-[2-(dimethylamino)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolyl)hydrazon,
- 10-[2-(4-acetyl-1-piperazinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolyl)hydrazon,
- 10-[3-(dimethylamino)propyl]-9-akridanon-(2-thiazolyl)hydrazon,
- 10-[2-(diethylamino)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon,
- 10-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon a
- 10-[3-(dimethylamino)propyl]-9-akridanon-(2-thiazolidinyliden)hydrazon.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů akridanonu obecného vzorce I

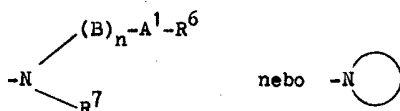


v němž

tečkovaná čára znamená případnou vazbu,

 R^1 znamená vodík, halogen nebo nitroskupinu R^2 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,jeden ze substituentů R^3 a R^4 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a druhý znamená společně s R přídatnou vazbu,

A znamená alkylenovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku,

 R^5 znamená pětičlenný aromatický heterocyklický kruh, který obsahuje dusík a který je popřípadě substituován alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, dále znamená aminoskupinu nebo skupinu vzorce

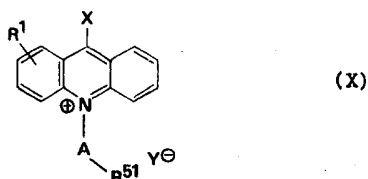
příčemž

symbol $-N$ znamená pěti- nebo šestičlenný, popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku substituovaný nasycený heterocyklický kruh, který jako člen kruhu popřípadě ještě obsahuje atom kyslíku nebo atom síry, nebo skupinu >NH nebo $\text{>N(B)}_n\text{-A}^1\text{-R}^6$, znamená skupinu -CO- , -COO- nebo $\text{-SO}_2\text{-}$,

n znamená číslo 0 nebo 1,

 A^1 znamená alkylenovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, R^6 znamená vodík, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylech a R^7 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

a jejich adičních solí s kyselinami, které jsou přijatelné z farmaceutického hlediska, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce X

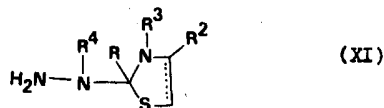


v němž

 $Y^\ominus$ znamená aniont,

X znamená odštěpitelnou skupinu,

A a R^1 mají shora uvedený význam a R^{51} má význam některého se shora definovaného zbytku R^5 , který však neobsahuje primární nebo sekundární, bážickou aminoskupinu,



v němž

tečkovaná čára, R, R², R³ a R⁴ mají shora uvedený význam,

a získaná sloučenina vzorce I se popřípadě převede na adiční sůl s kyselinou, která je přijatelná z farmaceutického hlediska,

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce X a XI, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž substituent R¹ je v poloze 1 a znamená atom vodíku, atom halogenu nebo nitroskupinu a R, R², R³, R⁴, R⁵ a A mají význam uvedený v bodě 1.

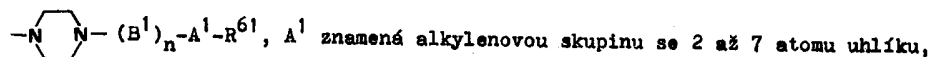
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce X a XI za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R¹ znamená atom vodíku a R, R², R³, R⁴, R⁵ a A mají význam uvedený v bodě 1.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce X a XI, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R² znamená atom vodíku a R, R¹, R³, R⁴, R⁵ a A mají význam uvedený v bodě 1.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce X a XI, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž jeden ze substituentů R³ a R⁴ znamená atom vodíku a druhý společně s R znamená přídatnou vazbu a R¹, R², R⁵ a A mají význam uvedený v bodě 1.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce X a XI, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž A znamená dimethylenovou nebo trimethylenovou skupinu a R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ mají význam uvedený v bodě 1.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce X a XI, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R⁵ znamená aminoskupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, 1-piperidinylovou skupinu, 1-morfolinylovou skupinu, 1-piperazinylovou skupinu nebo skupinu vzorce -NR⁷-A¹-R⁶¹ nebo skupinu vzorce



B¹ znamená skupinu -CO-, n znamená číslo 0 nebo 1, R⁶¹ znamená atom vodíku a R⁷ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a R, R¹, R², R³, R⁴ a A mají význam uvedený v bodě 1.

8. Způsob podle bodu 7, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce X a XI, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R⁵ znamená aminoskupinu, dimethylaminoskupinu, diethylaminoskupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, 1-piperidinylovou skupinu, 4-methyl-1-piperazinylovou skupinu nebo 4-acetyl-1-piperazinylovou skupinu a R, R¹, R², R³, R⁴ a A mají význam uvedený v bodě 1.