



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5571/89

(22) Indleveringsdag: 08 nov 1989

(41) Alm. tilgængelig: 10 maj 1990

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 21 jun 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 09 nov 1988 US 269038

(51) Int.Cl.5

C 07 D 219/10

C 07 D 401/04

/(C 07 D 401/04,

C 07 D 211:00,

C 07 D 219:00)

(73) Patenthaver: *Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Incorporated; Route 202-206 North; Somerville; N.J. 08876, US

(72) Opfinder: Gregory Michael *Shutske; US, Kevin James *Kapples; US

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

(54) 4-Amino-2,3-alkylen-quinolinderivater, en fremgangsmåde til deres fremstilling og anvendelse til fremstilling af et lægemiddel samt farmaceutisk præparat indeholdende disse derivater

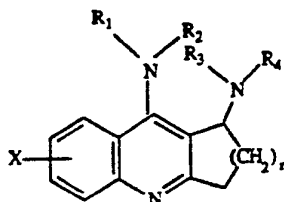
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 4888/85, 5690/87

(57) Sammendrag:

5571-89

Hidtil ukendte 1,2,3,4-tetrahydro-1,9-acridindiaminer med den almene formel

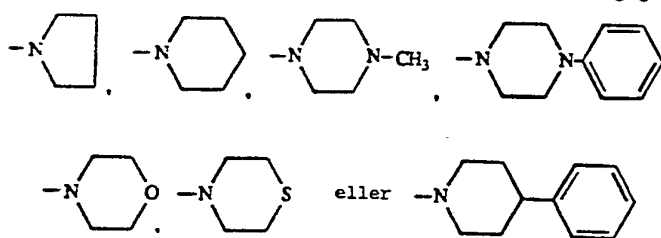


(I)

i hvilken n betyder 1, 2 eller 3, X betyder hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, halogen, hydroxy, nitro eller trifluor-methyl, R₁ og R₂ hver for sig betyder hydrogen, lavere alkyl eller aryl-lavere alkyl, men ikke begge kan betyde aryl-lavere alkyl på samme tid, R₃ og R₄ hver for sig betyder hydrogen, lavere alkyl, aryl-lavere alkyl, formyl eller lavere alkyl-carbonyl, idet gruppen -NR₃R₄ taget under ét alternativt kan betyde

fortsættes

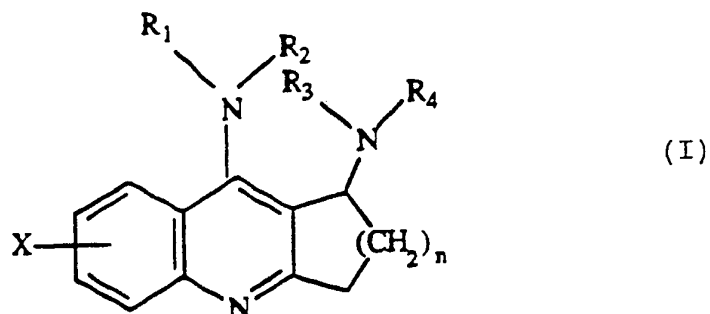
5571-89



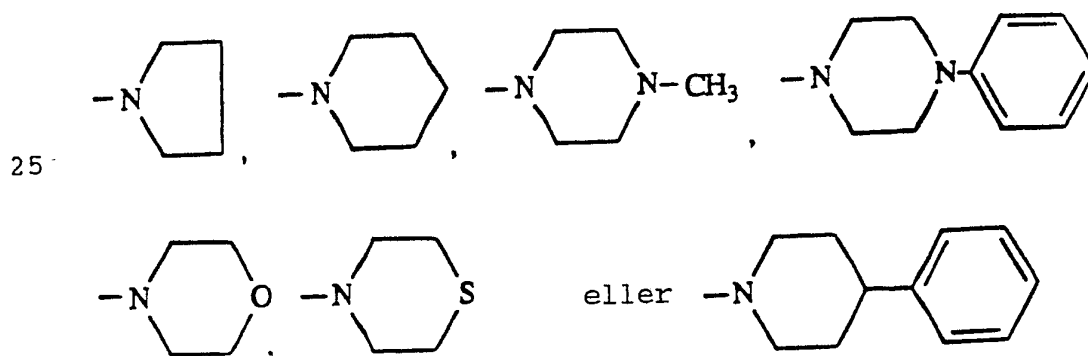
stereoisomere af disse forbindelser og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf kan fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder.

De omhandlede forbindelser kan anvendes i lægemidler til behandling af forskellige hukommelses-fejlfunktioner, der er karakteriseret ved nedsat cholinergisk funktion, f.eks. Alzheimer's sygdom.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 4-amino-2,3-alkylen-quinolinderivater med den almene formel



10 i hvilken n betyder 1, 2 eller 3, X betyder hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, halogen, hydroxy, nitro eller trifluormethyl, R₁ og R₂ hver for sig betyder hydrogen, lavere alkyl eller aryl-lavere alkyl, men ikke begge samtidig kan være
 15 aryl-lavere alkyl, og R₃ og R₄ hver for sig betyder hydrogen, lavere alkyl, aryl-lavere alkyl, formyl eller lavere alkyl-carbonyl, idet der ved "aryl" skal forstås en usubstitueret phenylgruppe eller en phenylgruppe, der er substitueret med 1,2 eller 3 substituenten, der hver for sig kan være lavere
 20 alkyl, lavere alkoxy, halogen, hydroxy eller trifluormethyl, og idet gruppen -NR₃R₄ alternativt under ét kan betyde



stereoisomere deraf og farmaceutisk acceptable syreadditions-salte deraf, der kan anvendes til behandlingen af forskellige hukommelses-fejlfunktioner, der er karakteriseret ved nedsat cholinergisk funktion, f.eks. Alzheimer's sygdom.

35 Opfindelsen angår også et farmaceutisk præparat, der er ejendommeligt ved, at det indeholder en forbindelse ifølge

krav 1 og et hertil egnet bærestof, en anvendelse af en forbindelse ifølge krav 1 til fremstilling af et lægemiddel med hukommelsesforøgende aktivitet, samt en fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse ifølge krav 1, hvilken 5 fremgangsmåde er ejendommelig ved det i krav 10's kendetegnende del angivne.

I den foreliggende beskrivelse med krav skal en given kemisk formel eller et givet kemisk navn omfatte alle stereoisomere, geometriske og optiske isomere deraf, når sådanne 10 isomere eksisterer. Opfindelsen angår også de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af forbindelserne med formlen I og solvater deraf, f.eks. hydrater.

De følgende definitioner gælder for den følgende beskrivelse med krav.

15 Udtrykket "lavere alkyl" betegner en lige eller forgrenet alkylgruppe med 1-6 carbonatomer. Eksempler på sådanne lavere alkylgrupper omfatter methyl, ethyl, n-propyl, isobutyl, pentyl og hexyl.

20 Udtrykket "cycloalkyl" betegner en alicyclisk carbonhydridgruppe indeholdende 3-7 carbonatomer. Eksempler på sådanne cycloalkylgrupper omfatter cyclopropyl, cyclohexyl og cycloheptyl.

"Halogen" betyder fluor, chlor, brom eller iod.

Som ovenfor angivet betyder "aryl" en usubstitueret 25 phenylgruppe eller en phenylgruppe, der er substitueret med 1, 2 eller 3 substituent, der hver for sig kan være lavere alkyl, lavere alkoxy, halogen, hydroxy eller trifluormethyl.

Fra DK patentansøgningerne nr. 4888/85 og nr. 5690/87 kendes der forbindelser, der er beslægtede med forbindelserne 30 ifølge den foreliggende opfindelse og har acetylcholinesterase-inhiberende virkning; der er således i den førstnævnte DK ansøgning omtalt en række 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridiner og beslægtede forbindelser, og i den sidstnævnte DK ansøgning er der omtalt en række quinolinderivater. Forbin- 35 delserne ifølge den foreliggende opfindelse adskiller sig imidlertid fundamentalt fra de kendte forbindelser derved,

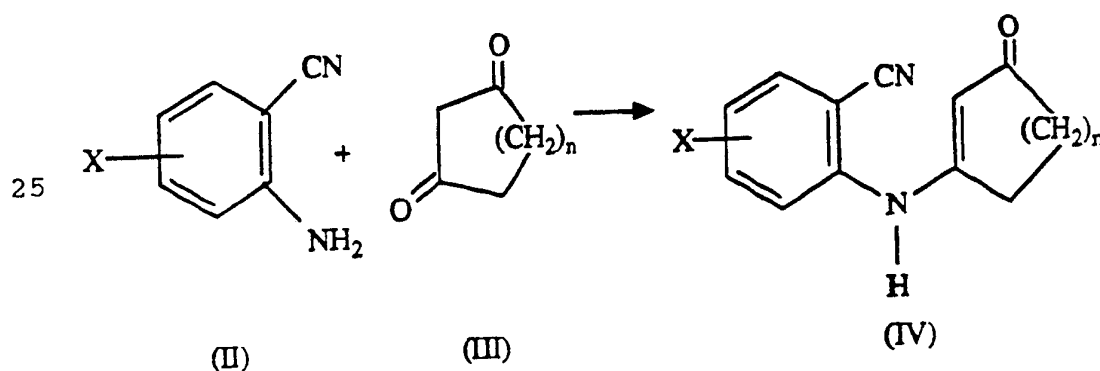
at de førstnævnte indeholder en yderligere aminogruppe, nemlig aminogruppen knyttet til den mættede ring i den ovenfor angivne formel I. Det kunne ikke forudsiges hvilken virkning den yderligere aminogruppe ville have på aktiviteten, og det kunne således ikke forudsiges hvilken aktivitet - om nogen - de her omhandlede forbindelser ville have.

Forbindelser ifølge opfindelsen fremstilles under anvendelse af et eller flere af de i det følgende beskrevne trin.

I den følgende beskrivelse af syntesettrinene har n , X , R_1 , R_2 , R_3 og R_4 den ovenfor angivne betydning, medmindre andet er anført.

Trin A.

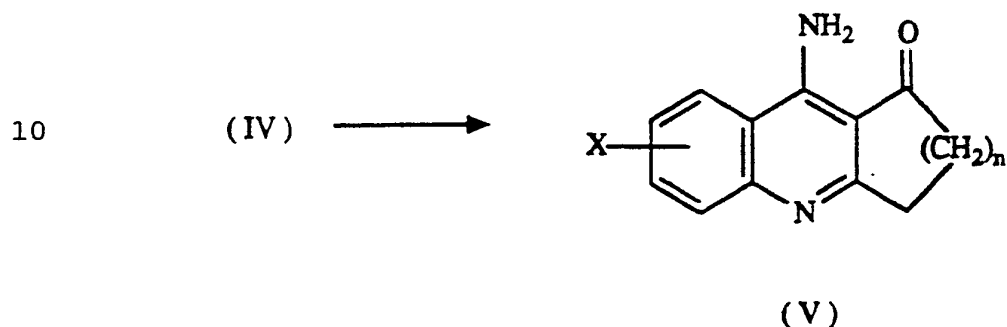
En forbindelse med formlen II omsættes med en diketon med formlen III til dannelse af en forbindelse med formlen IV. Omsætningen udføres typisk i et egnet opløsningsmiddel, f.eks. et etheropløsningsmiddel, herunder tetrahydrofuran, diethylether eller dioxan, ved en temperatur fra ca. 30 til ca. 100°C.



Trin B.

En forbindelse med formlen V fremstilles ved ring-slutning af en forbindelse med formlen IV i nærværelse af et metalhalogenid, f.eks. cuprochlorid, cuprobromid eller cuproiodid, der anvendes som katalysator. Ringslutningsre-

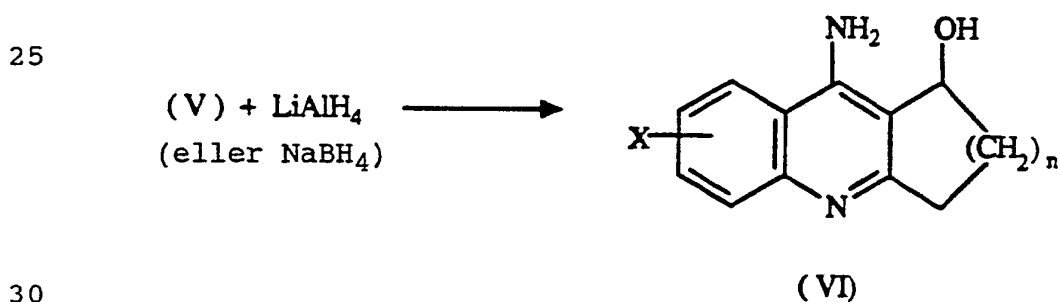
aktionen udføres typisk i et egnet opløsningsmiddel, f.eks. et etheropløsningsmiddel, herunder tetrahydrofuran, diethylether eller dioxan, og i nærværelse af en katalysator og et basisk, uorganisk salt, f.eks. kaliumcarbonat, kaliumbicarbonat, natriumcarbonat eller natriumbicarbonat, ved en temperatur på fra ca. 30 til ca. 100°C.



15

Trin C.

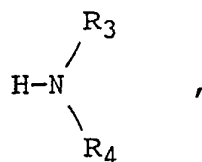
En forbindelse med formlen VI, i hvilken X ikke betyder NO₂, fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formlen V, i hvilken X ikke betyder NO₂, med et egnet metalhydrid, f.eks. LiAlH₄, i et egnet opløsningsmiddel, f.eks. et etheropløsningsmiddel, herunder tetrahydrofuran, diethylether, dioxan eller blandinger deraf, ved en temperatur på fra ca. -20 til ca. 20°C, hvorefter produktet hydrolyseres.



Trin D.

En forbindelse med formlen VII, hvori R₃ og R₄ ikke betyder formyl eller lavere alkyl-carbonyl, fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formlen VI med en amin med den almene formel

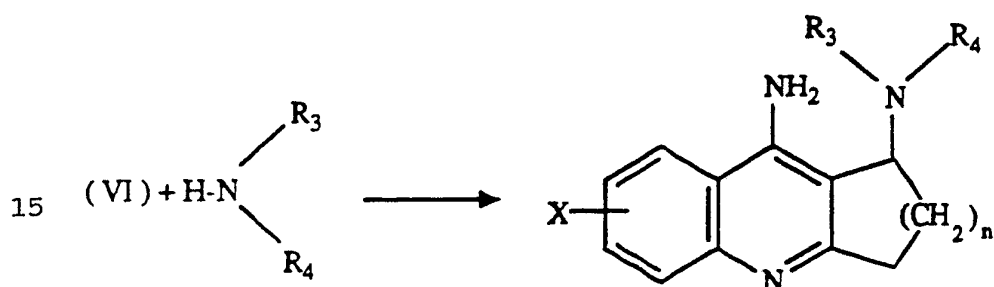
5



5

hvor R_3 og R_4 ikke betyder formyl eller lavere alkyl-carbonyl, i et egnet medium, f.eks. et aromatisk carbonhydrid, såsom toluen, og fortrinsvis i nærværelse af en egnet katalysator, f.eks. p-toluensulfonsyre. Omsætningen udføres

10 typisk ved en temperatur på fra 50 til 200°C.



R_3 , R_4 forskellig fra formyl eller lavere alkyl-carbonyl

20

(VII)

Trin E.

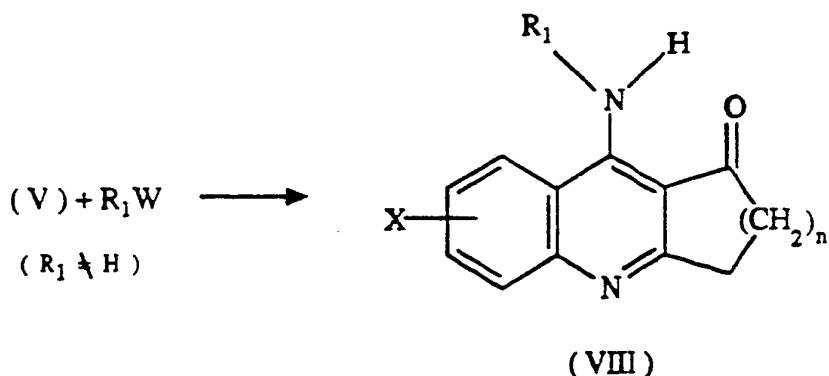
En forbindelse med formlen VIII, i hvilken R_1 ikke

25 betyder hydrogen, og X ikke betyder OH, fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formlen V med en forbindelse med formlen R_1W , hvor W betyder Cl, Br, I eller OSO_3CH_3 (mesyloxy), og R_1 har den ovennævnte betydning bortset fra hydrogen. Denne omsætning udføres typisk i et bifasisk system

30 indeholdende et egnet organisk opløsningsmiddel, f.eks. dichlormethan, chloroform, benzen eller toluen, en stærkt alkalisk, vandig fase, f.eks. 50%'s vandig natriumhydroxidopløsning, udgangsforbindelserne og en faseoverføringskatalysator, f.eks. tetrabutylammonium-hydrogensulfat, ved en tempe-

35 ratur på fra ca. 0 til ca. 50°C.

5



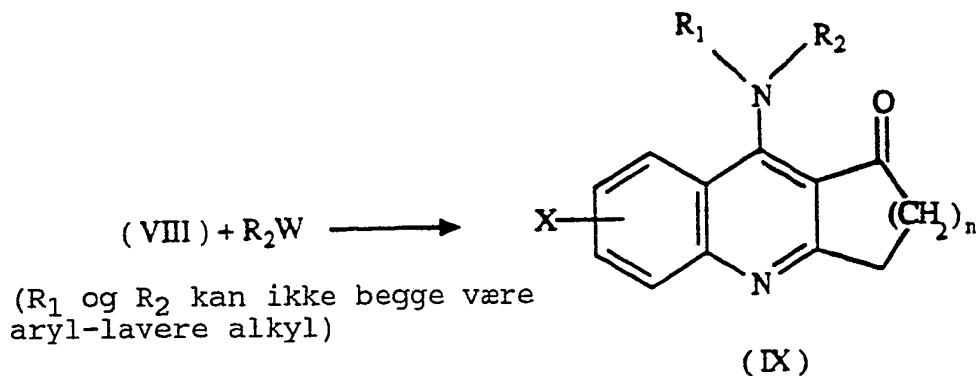
10

Når X betegner OH, kan den udelukkede forbindelse fremstilles ved at underkaste en forbindelse med formlen V, i hvilken X betyder en lavere alkoxygruppe, f.eks. en methoxygruppe, en spaltningsreaktion, der f.eks. gennemføres ved hjælp af pyridin-hydrochlorid ved en temperatur på omkring 180°C.

Trin F.

På lignende måde som ovenfor beskrevet under trin C fås en forbindelse med formlen IX, i hvilken R_1 og R_2 ikke betegner hydrogen, ved yderligere omsætning af en forbindelse med formlen VIII, hvori R_1 ikke betegner hydrogen, med en forbindelse med formlen R_2W , hvor W har den ovenfor angivne betydning, og R_2 ikke betegner hydrogen, eller aryl-lavere alkyl, hvis R_1 i formlen VIII er aryl-lavere alkyl.

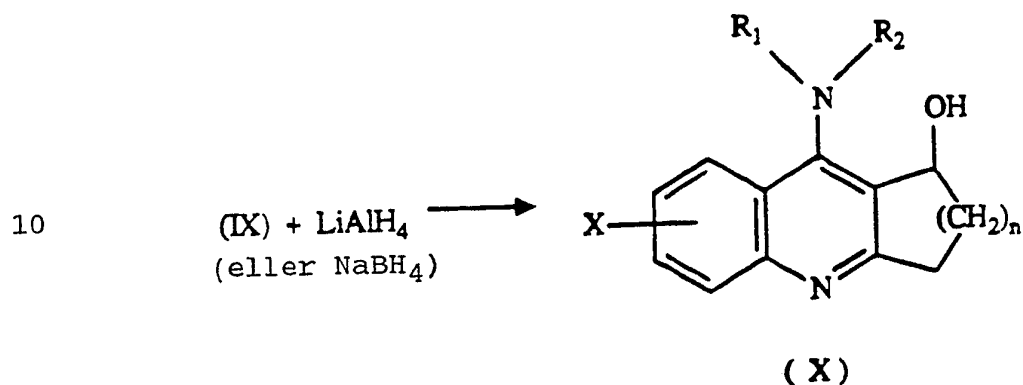
30



35

Trin G.

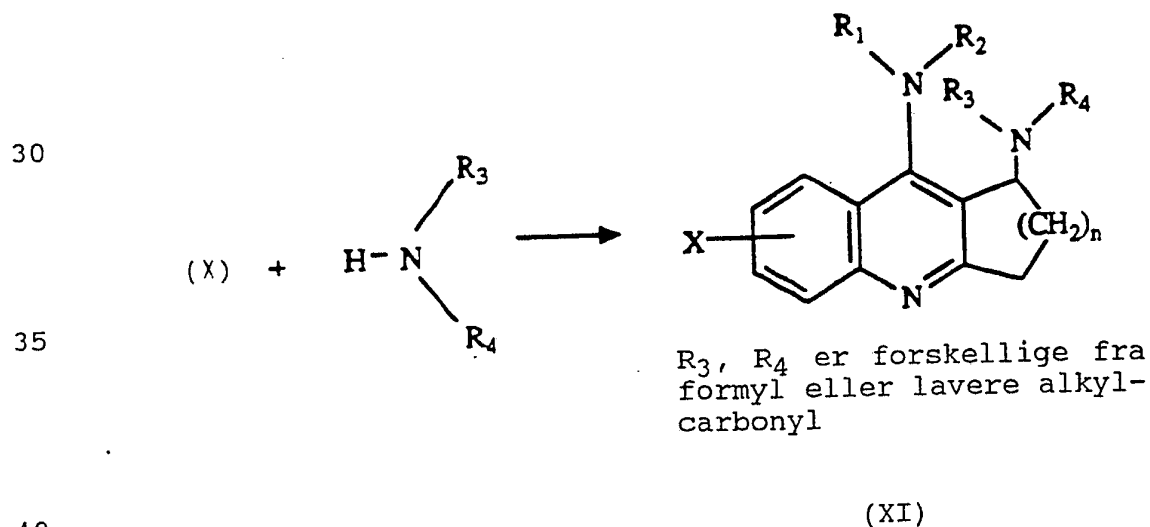
Forbindelsen med formlen IX, der er fremstillet i trin F, reduceres med LiAlH_4 eller NaBH_4 på i det væsentlige samme måde som i trin C ovenfor til dannelsen af en forbindelse med formlen X, hvori R_1 og R_2 ikke betegner hydrogen.

Trin H.

En forbindelse med formlen X omsættes med en amin med den almene formel

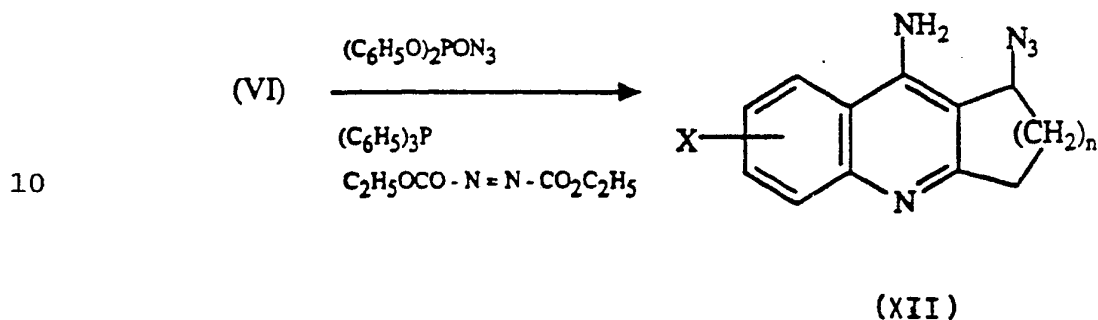


hvor R_3 og R_4 ikke betyder formyl eller lavere alkyl-carbonyl, på i det væsentlige samme måde som i trin D, hvorved der fås en forbindelse med formlen XI, hvori R_3 og R_4 ikke betyder formyl eller lavere alkyl-carbonyl.



Trin I.

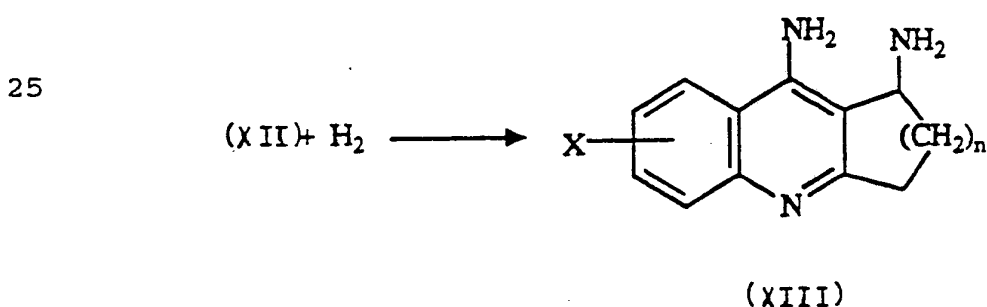
En forbindelse med formelen VI får lov at reagere med en blanding af diphenylphosphorylazid, triphenylphosphin og diethylazodicarboxylat, hvorved der fås en azid-forbindelse med formelen XII.



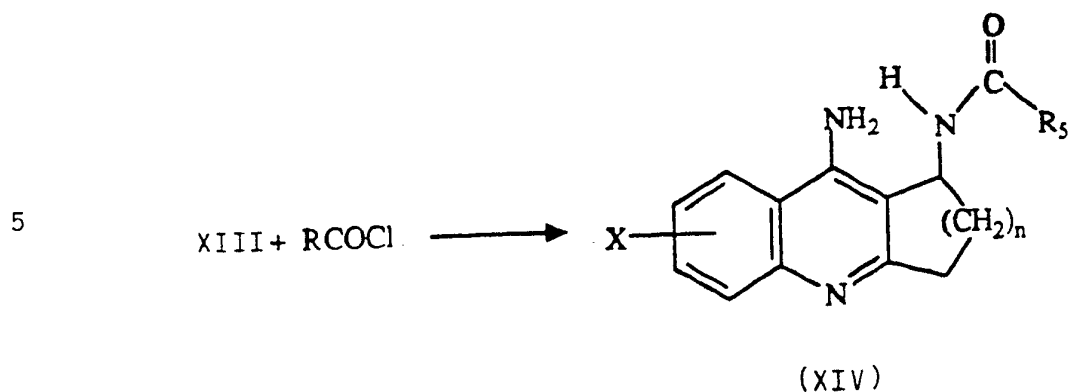
Denne reaktion udføres typisk i et egnet opløsnings-
 15 middel, f.eks. tetrahydrofuran, ved en temperatur på fra 0 til 80°C.

Trin J.

En forbindelse med formelen XII hydrogeneres katalytisk
 20 med en egnet katalysator, f.eks. palladium på carbon, på rutinemæssig kendt måde til dannelsen af en diamin-forbindelse med formelen XIII.

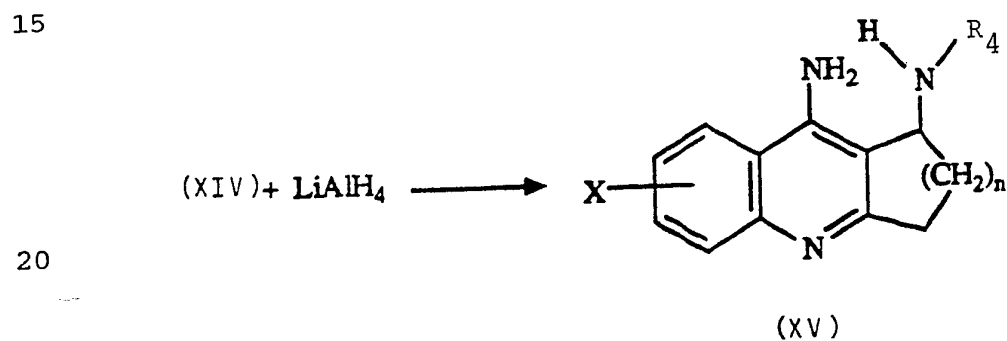
Trin K.

En forbindelse med formelen XIII får lov at reagere med et alkanoylchlorid med formelen R_5COCl , hvor R_5 betyder hydrogen eller lavere alkyl, på rutinemæssig, kendt måde, til
 35 dannelsen af en forbindelse med formelen XIV, hvori R_5 betyder hydrogen eller lavere alkyl.



10 Trin L.

En forbindelse med formlen XIV, men hvori R_5 betyder hydrogen eller C_1 - C_5 -alkyl, reduceres med LiAlH_4 på rutinemæssig, kendt måde, hvorved der fås en forbindelse med formlen XV.

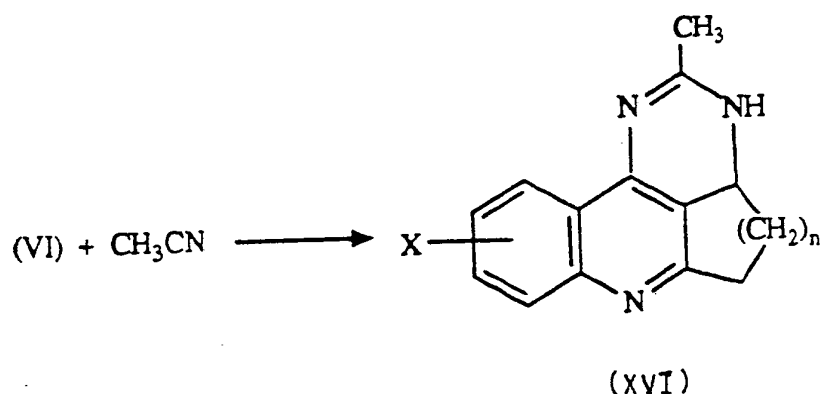


20 Trin M.

Som et særligt tilfælde kan en forbindelse med formlen XV, i hvilken R_4 betyder methyl, fremstilles på følgende måde.

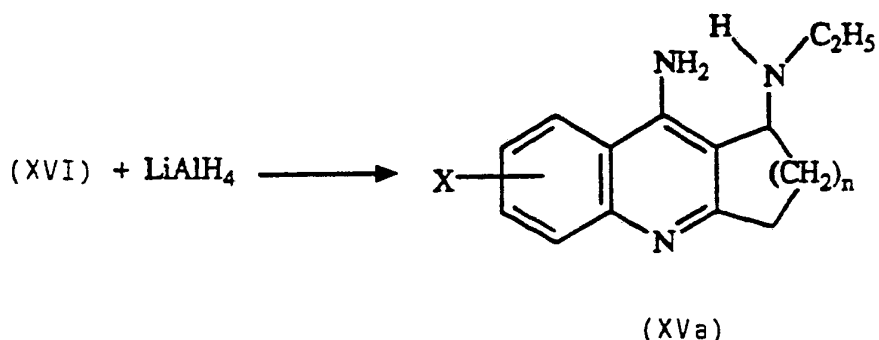
En forbindelse med formlen VI får først lov at reagere med acetonitril i et egnet surt medium, f.eks. CF_3COOH indeholdende en mindre koncentration af svovlsyre, til dannelsen af en forbindelse med formlen XVI. Denne reaktion gennemføres typisk ved en temperatur på fra 0 til 100°C .

30



Dernæst tillades den ovenfor fremstillede forbindelse med formlen XVI at reagere med LiAlH₄ i et egnet medium, f.eks. diethylether eller tetrahydrofuran, til dannelse af

15 en forbindelse med formlen XVa.



25 Forbindelserne med formlen I ifølge den foreliggende opfindelse kan anvendes til behandling af forskellige hukommelses-fejlfunktioner, der er karakteriseret ved nedsatte cholinergiske funktioner, f.eks. Alzheimer's sygdom.

Denne anvendelse kan påvises ved bestemmelse af disse

30 forbindelsers evne til at inhibere aktiviteten af enzymet acetylcholinesterase, hvorved niveauerne af acetylcholin i hjernen forøges.

Bestemmelse af cholinesterase-inhibering

35 Evnen til inhibering af acetylcholinesterase bestemmes ved den fotometriske metode ifølge Ellman et al.,

Biochem. Pharmacol. 7, 88 (1961). Resultaterne for nogle af forbindelserne ifølge opfindelsen er angivet i tabel I sammen med resultaterne for en række referenceforbindelser.

5

Tabel ICholinesterase-inhibering

Forbindelse		IC ₅₀ (molær konc.)
10	1-(4-morpholinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9-acridinamin	$>1,0 \times 10^{-3}$
	1-(1-piperidinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9-acridinamin	$8,4 \times 10^{-6}$
15	1-(1-pyrrolidinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9-acridinamin	$1,8 \times 10^{-5}$
20	1-(4-phenyl-1-piperazinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9-acridinamin-maleinat	$>1,0 \times 10^{-3}$
	1-(4-methyl-1-piperazinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9-acridinamin	$>1,0 \times 10^{-3}$
25	N ₁ -butyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,9-acridindiamin	$4,9 \times 10^{-5}$
	N ₁ -benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,9-acridindiamin	$2,0 \times 10^{-5}$
30	N ₁ -propyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,9-acridindiamin	$1,3 \times 10^{-5}$
35	N ₁ -(2-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,9-acridindiamin	$1,9 \times 10^{-5}$
	N ₁ -ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,9-acridindiamin-fumarat-hemihydrat	$4,8 \times 10^{-6}$
40	N ₁ -(3,4-dimethoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,9-acridindiamin	$3,9 \times 10^{-5}$
<u>Referenceforbindelser:</u>		
45	9-Amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin	$3,1 \times 10^{-7}$
	Physostigmin	$6,0 \times 10^{-9}$

Denne anvendelighed kan også påvises ved bestemmelse af disse forbindelsers evne til at genvinde cholinergisk deficient hukommelse ved forsøg til bestemmelse af undgåelse af mørke. Ved dette forsøg afprøves mus for deres evne til
5 at erindre en ubehagelig stimulans i et tidsrum på 24 timer. En mus anbringes i et kammer, der indeholder et mørkt rum. Et kraftigt strålende lys driver den tilbage til det mørke rum, hvor den udsættes for et elektrisk chok gennem metalplader på gulvet. Dyret fjernes fra afprøvningsapparatet
10 og testes påny 24 timer senere for dets evne til at erindre det elektriske chok.

Såfremt scopolamin, der en anticholinergisk forbindelse, der vides at forårsage svækkelse af hukommelsen, indgives inden dyret første gang udsættes for påvirkning i
15 forsøgskammeret, går det igen ind i det mørke rum kort efter at være blevet anbragt i forsøgskammeret 24 timer senere. Denne virkning af scopolamin blokeres med en aktiv forsøgsforbindelse, hvilket resulterer i et større tidsinterval, inden dyret igen går ind i det mørke rum.

20 Resultaterne for en aktiv forbindelse er udtrykt som procenten af en gruppe dyr, hos hvilke virkningen af scopolamin er blokeret, hvilket manifesterer sig ved et forlænget interval mellem anbringelsen i forsøgskammeret og dyrets genindtræden i det mørke rum. Resultaterne af forsøget med
25 bestemmelse af undgåelse af mørke for repræsentative forbindelser ifølge opfindelsen og en referenceforbindelse fremgår af den følgende tabel II.

Tabel IIForsøg til bestemmelse af undgåelse af mørke

			% Dyr med scopolamin-induceret reversering af hu- kommelsesvækkelse
5	Forbindelse	Dosis mg/kg kropsvægt	
	Physostigmin (reference)	0,31	20%
10	1-(1-piperidiny1)- -1,2,3,4-tetrahydro- -9-acridinamin	0,16	13%
15	N ₁ -propyl-1,2,3,4- -tetrahydro-1,9- -acridindiamin	0,31	20%

20

Virksomme mængder af forbindelserne ifølge opfindelsen kan indgives til en patient ved en række forskellige metoder, f.eks. oralt i form af kapsler eller tabletter, parenteralt i form af sterile opløsninger eller suspensioner, og i nogle tilfælde intravenøst i form af sterile opløsninger. Slutprodukterne i form af frie baser kan, omend de i sig selv er virksomme, formuleres og indgives i form af deres farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af hensyn til stabilitet, bekvem krystallisation, forøget opløselighed og lignende forhold.

Syrer, der kan anvendes til fremstilling af de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte ifølge opfindelsen, omfatter uorganiske syrer, f.eks. saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre, salpetersyre, phosphorsyre og perchlorsyre, samt organiske syrer, f.eks. vinsyre, citronsyre, eddikesyre, ravsyre, maleinsyre, fumarsyre og oxalsyre.

De aktive forbindelser ifølge opfindelsen kan indgives oralt, f.eks. sammen med et indifferent fortyndingsmiddel eller sammen med en spiselig bærer, eller de kan indesluttet i gelatinekapsler eller sammenpresses til tabletter. Til oral terapeutisk indgivelse kan de aktive forbindelser ifølge opfindelsen inkorporeres sammen med strækkemidler og anvendes

i form af tabletter, piller, kapsler, eliksirer, suspensioner, sirupper, vafler, tyggegummi og lignende. Disse præparater bør indeholde mindst 0,5% aktive forbindelser, men mængden kan variere afhængigt af den bestemte, valgte form, og den kan bekvemt ligge mellem ca. 4 og ca. 70% af enhedens vægt. Mængden af aktiv forbindelse i sådanne præparater er en sådan, at der opnås en passende dosis. Foretrukne sammensætninger og præparater ifølge opfindelsen fremstilles således, at en oral dosisenhedsform indeholder mellem 1,0 og 300 mg aktiv forbindelse.

Tabletterne, pillerne, kapslerne, pastillerne og lignende præparater kan også indeholde følgende bestanddele: et bindemiddel, f.eks. mikrokrySTALLinsk cellulose, tragacant-gummi eller gelatine, et strækkemiddel, f.eks. stivelse eller lactose, et desintegreringsmiddel, f.eks. alginsyre, primogel eller majsstivelse, et smøremiddel, f.eks. magnesiumstearat eller sterotex, et glidemiddel såsom kolloidt siliciumdioxid, og et sødemiddel, f.eks. sucrose eller saccharin, kan tilsættes, eller et smagsgivende middel, f.eks. pebermynte, methylsalicylat eller orangearoma. Når dosisenhedsformen er en kapsel, kan den udover materialer af den ovennævnte type indeholde et flydende bærestof såsom en fedtolie. Andre dosisenhedsformer kan indeholde andre forskellige materialer, der modificerer den fysiske form af dosisenheden, f.eks. som overtræk. Tabletter eller piller kan således overtrækkes med sukker, shellak eller andre enteriske overtræksmidler. En sirup kan udover de aktive forbindelser indeholde sucrose som et sødemiddel og forskellige konserveringsmidler, farvestoffer, farvende midler og aromastoffer. Materialer, der anvendes til fremstilling af disse forskellige præparater, bør være farmaceutisk rene og ikke-toksiske i de anvendte mængder.

Til parenteral terapeutisk indgivelse kan de aktive forbindelser ifølge opfindelsen inkorporeres i en opløsning eller suspension. Disse præparater bør indeholde mindst 0,1% aktiv forbindelse, men mængden kan variere mellem ca.

0,5 og ca. 30% af vægten deraf. Mængden af aktiv forbindelse i sådanne præparater er en sådan, at der opnås en passende dosis. Foretrukne sammensætninger og præparater ifølge opfindelsen fremstilles på en sådan måde, at en parenteral dosisenhed indeholder mellem 0,5 og 100 mg aktiv forbindelse.

Eksempler på forbindelserne ifølge opfindelsen omfatter følgende:

- 1-(1-pyrrolidiny1)-1,2,3,4-tetrahydro-9-acridinamin,
- 10 1-(1-piperidiny1)-1,2,3,4-tetrahydro-9-acridinamin,
- 1(4-morpholiny1)-1,2,3,4-tetrahydro-9-acridinamin,
- 1-(4-phenyl-1-piperidiny1)-1,2,3,4-tetrahydro-9-acridinamin,
- N₁-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,9-acridindiamin,
- N₁-butyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,9-acridindiamin.
- 15 N₁-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,9-acridindiamin,
- N₁-(3,4-dimethoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,9-acridindiamin,
- N₁-(2-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,9-acridindiamin,
- 1-(4-methyl-1-piperaziny1)-1,2,3,4-tetrahydro-9-acridinamin,
- 20 1-(4-phenyl-1-piperaziny1)-1,2,3,4-tetrahydro-9-acridinamin,
- N₁-hexanoxyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,9-acridindiamin,
- N₁-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,9-acridindiamin,
- 1,2,3,4-tetrahydro-1,9-acridindiamin og
- N₁-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,9-acridindiamin.
- 25 Opfindelsen belyses nærmere i de følgende eksempler.

Eksempel 1

1-(1-Pyrrolidiny1)-1,2,3,4-tetrahydro-9-acridinamin

- 5,36 g 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol til-
- 30 bagesvales natten over i 250 ml toluen, der indeholder 7,10 g pyrrolidin og 9,5 g p-toluensulfonsyre-monohydrat. Ved afslutningen af dette tidsrum vaskes reaktionsblandingen med en vandig kaliumcarbonatopløsning, hvorpå den organiske fase koncentrerer. Den på denne måde opnåede remanens renses
- 35 ved flash-chromatografi (5% Et₃N, toluen) hvorefter der

efter omkrystallisation fra en blanding af benzen og pentan fås 2,91 g med smp. 201-203°C.

Analyse, beregnet for $C_{17}H_{21}N_3$:

C = 76,37%, H = 7,92%, N = 15,72%

5 fundet: C = 76,13%, H = 8,01%, N = 15,33%.

Eksempel 2

1-(1-Piperidinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9-acridinamin

10 10,32 g 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol tilbagesvales i 500 ml toluen indeholdende 8,5 g piperidin og 19,0 g p-toluensulfonsyre-monohydrat. Reaktionsblandingen tilbagesvales natten over, hvorpå den koncentrerer og tritureres med vandig ammoniakopløsning. Det på denne måde opnåede råprodukt skilles fra ved filtrering, tritureres med Et_2O ,
15 hvorpå det omkrystalliseres fra benzen, hvorved der fås 7,02 g analytisk rent produkt med smp. 215-217°C under sønderdeling.

Analyse, beregnet for $C_{18}H_{23}N_3$:

C = 76,82%, H = 8,24%, N = 14,94%

20 fundet: C = 76,99%, H = 8,20%, N = 14,81%.

Eksempel 3

1-(4-Morpholinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9-acridinamin

15,0 g 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol tilbagesvales i 1000 ml toluen, der indeholder 12,18 g morpholin og 9,285 g benzaldehyd, der er blevet frisk vasket i kaliumcarbonat. Reaktionsblandingen tilbagesvales natten over og tillades at afkøle. Der fraskilles derpå ved filtrering, og råproduktet renses ved flash-chromatografi (20% $PrOH/EtOAc$),
30 hvorved der fås 2,20 g analytisk rent produkt efter omkrystallisation fra en blanding af benzen og pentan, og dette produkt har smp. 215-217°C.

Analyse, beregnet for $C_{17}H_{21}N_3O$:

C = 72,05%, H = 7,47%, N = 14,83%

35 fundet: C = 71,92%, H = 7,44%, N = 14,70%.

Eksempel 41-(4-Phenyl-1-piperidiny)-1,2,3,4-tetrahydro-
-9-acridinamin

5 5,36 g 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol til-
bagesvales i 48 timer i 300 ml toluen, der indeholder 8,06
g 4-phenylpiperidin og 9,5 g p-toluensulfonsyre-monohydrat.
Efter afslutningen af det nævnte tidsrum koncentrerer reaktionsblandingen, og remanensen renses ved flash-chromatografi (5% Et₃N/toluen), hvorved der efter koncentrering af de
10 produktholdige fraktioner og omkrystallisation fra en blanding af ethylacetat og pentan fås 3,22 g analytisk rent produkt med smp. 189-190°C.

Analyse, beregnet for C₂₄H₂₇N₃:

C = 80,63%, H = 7,61%, N = 11,75%

15 fundet: C = 80,79%, H = 7,72%, N = 11,72%.

Eksempel 5N₁-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,9-acridindiamin

En blanding af 8,66 g 9-amino-1,2,3,4-tetrahydro-
20 acridin-1-ol, 8,5 g p-toluensulfonsyre og 19,9 ml propylamin i 250 ml toluen tilbagesvales under fjernelse af vand i 20 timer. Der tilsættes derpå yderligere 4 ml af aminen, og tilbagesvalingen fortsættes i 30 timer.

Blandingen behandles med en fortyndet natriumhydroxidopløsning og ekstraheres tre gange med ethylacetat.
25 Det organiske materiale vaskes derpå med vand og tørres under anvendelse af mættet natriumchloridopløsning og magnesiumsulfat.

Den ønskede amin renses ved hjælp af flash-chromatografi (7,5% Et₃N/C₆H₅CH₃), hvorved der fås 7,8 g af et
30 gult, fast stof med smp. 171-177°C. En portion på 3,85 g omkrystalliseres fra en blanding af methanol og vand, hvorved der fås 2,79 g gule krystaller med smp. 175-177°C.

Analyse, beregnet for C₁₆H₂₁N₃:

35 C = 75,26%, H = 8,29%, N = 16,45%

fundet: C = 75,40%, H = 8,39%, N = 16,52%.

Eksempel 6N₁-Butyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,9-acridindiamin

En blanding af 8,26 g 9-amino-1,2,3,4-tetrahydro-acridin-1-ol, 15,2 ml n-butylamin og 8,8 g p-toluensulfonsyre
5 i 250 ml toluen tilbagesvales under fjernelse af vand i 16 timer.

Blandingen sættes derpå til en fortyndet natriumhydroxidopløsning og ekstraheres tre gange med ethylacetat. De kombinerede organiske materialer vaskes med vand og tørres
10 med magnesiumsulfat.

Aminen renses ved flash-chromatografi (5% Et₃N/C₆-H₅CH₃), hvorved der fås 8,0 g af et gråligt-hvidt fast stof med smp. 162-166°C. En portion på 3,9 g omkrystalliseres fra en blanding af methanol og vand, hvorved der fås 3,41 g
15 af et hvidt pulver med smp. 164-166°C.

Analyse, beregnet for C₁₇H₂₃N₃:

C = 75,80%, H = 8,61%, N = 15,60%

fundet: C = 75,86%, H = 8,61%, N = 15,64%.

20

Eksempel 7N₁-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,9-acridindiamin

En blanding af 7,19 g 9-amino-1,2,3,4-tetrahydro-acridin-1-ol, 14,7 ml benzylamin og 7,6 g p-toluensulfonsyre i 250 ml xylener tilbagesvales under fjernelse af vand i 18
25 timer.

Reaktionsblandingen udhældes i en fortyndet kaliumcarbonatopløsning og ekstraheres to gange med ethylacetat. De organiske materialer vaskes med vand og tørres ved hjælp af mættet natriumchlorid og magnesiumsulfat.

Aminen renses ved flash-chromatografi (5% Et₃N/-C₆H₅CH₃), hvorved der fås 6,1 g af et gråligt-hvidt, fast stof med smp. 161-167°C. En portion på 4,0 g omkrystalliseres fra en blanding af ethylacetat og hexan, hvorved der fås 3,24 g af et hvidt pulver med smp. 166-168°C.
35

Analyse, beregnet for $C_{20}H_{21}N_3$:

C = 79,17%, H = 6,98%, N = 13,85%

fundet: C = 79,15%, H = 7,10%, N = 13,75%.

5

Eksempel 8

N_1 -(3,4-Dimethoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro- -1,9-acridindiamin

En blanding af 8,43 g 9-amino-1,2,3,4-tetrahydro-acridin-1-ol, 11,9 ml 3,4-dimethoxybenzylamin og 9,0 g p-toluensulfonsyre i 250 ml toluen tilbagesvales under fjernelse af vand natten over.

Blandingen sættes derpå til en isafkølet natriumhydroxidopløsning og ekstraheres tre gange med ethylacetat. De organiske materialer vaskes med vand og tørres med magnesiumsulfat.

Forbindelsen renses ved hjælp af flash-chromatografi (2,5% $Et_3N/EtOAC$), hvorved der fås 6,65 g af et gråligt-hvidt fast stof. Efter forsøg på rensning via fumarsyre-additionssaltet omkrystalliseres den frie base to gange fra en blanding af dichlormethan og hexan, hvorved der fås 2,65 g af et gulligt, fast stof med smp. 160-162°C.

Analyse, beregnet for $C_{22}H_{25}N_3O_2$:

C = 72,70%, H = 6,93%, N = 11,56%

fundet: C = 72,66%, H = 6,88%, N = 11,54%.

25

Eksempel 9

N_1 -(1-Phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,9-acridindiamin

En blanding af 8,82 g 9-amino-1,2,3,4-tetrahydro-acridin-1-ol, 15,6 ml phenylethylamin og 8,7 g p-toluensulfonsyre i 250 ml toluen tilbagesvales under fjernelse af vand i 20 timer. Blandingen behandles derpå med en fortyndet natriumhydroxidopløsning og ekstraheres tre gange med ethylacetat. De kombinerede organiske materialer vaskes med vand og tørres med mættet natriumchloridopløsning og magnesiumsulfat.

Aminen renses ved hjælp af flash-chromatografi (7,5% Et₃N/C₆H₅CH₃), hvorved der fås 10,6 g (81%) af et gulligt, fast stof med smp. 124-128°C. En portion på 4,02 g omkrystalliseres fra en blanding af ethylacetat og hexan, hvorved der fås 3,05 g (61%) af et hvidt pulver med smp. 120-122°C.

Analyse, beregnet for C₂₁H₂₃N₃:

C = 79,46%, H = 7,30%, N = 13,24%

fundet: C = 79,63%, H = 7,26%, N = 13,37%.

10

Eksempel 10

1-(4-Methyl-1-piperazinyl)-1,2,3,4-tetrahydro- -9-acridinamin

5,36 g 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol til- bagesvales i 48 timer i 300 ml toluen, der indeholder 5,06 g 1-methylpiperazin og 9,5 g p-toluensulfonsyre-monohydrat. Efter afslutningen af det angivne tidsrum fordeles reaktionsblandingen mellem ethylacetat og vandig kaliumcarbonatopløsning, hvorefter den kombinerede organiske fase koncentrerer, og remanensen renses ved flash-chromatografi (5% Et₃N/EtOAc), hvorved der efter koncentrering af de produkt- holdige fraktioner og omkrystallisation fra ethylacetat fås 2,30 g analytisk rent produkt med smp. 200-202°C.

Analyse, beregnet for C₁₈H₂₄N₄:

C = 72,94%, H = 8,16%, N = 18,90%

fundet: C = 72,92%, H = 8,27%, N = 18,80%.

Eksempel 11

1-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-1,2,3,4-tetrahydro- -9-acridinamin-maleinat

5,36 g 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol til- bagesvales i 24 timer i 300 ml toluen, der indeholder 8,10 g 1-phenylpiperazin og 9,5 g p-toluensulfonsyre-monohydrat. Efter afslutningen af det angivne tidsrum fordeles reaktionsblandingen med methylacetat og vandig kaliumcarbonatopløsning, hvorefter den kombinerede organiske fase kon-

centrerer, og remanensen renses ved flash-chromatografi (5% Et₃N/toluen), hvorved der efter koncentration af de produktholdige fraktioner og omkrystallisation fra en blanding af methylenchlorid og pentan fås et produkt, der ifølge massespektrometri indeholder en urenhed med høj molekylvægt. Maleinatet dannes i isopropanol, skilles fra ved filtrering og omkrystalliseres fra en blanding af MeOH og Et₂O, hvorved der fås 3,03 g analytisk rent produkt med smp. 205-207°C. Analyse, beregnet for C₂₃H₂₆N₄C₄H₄O₄:

10 C = 68,34%, H = 6,37%, N = 11,81%
 fundet: C = 68,25%, H = 6,36%, N = 11,71%.

Eksempel 12

N₁-Hexanoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,9-acridindiamin

15 Til en kraftigt afkølet opløsning af 4,96 g 1,2,3,4-tetrahydro-1,9-acridindiamin og 3,6 ml triethylamin i 100 ml tetrahydrofuran sættes der 3,6 ml hexanoylchlorid. Blandingen omrøres i 5 minutter og udhældes derpå i en fortyndet natriumhydroxidopløsning. Den vandige fase ekstraheres 20 tre gange med ethylacetat og tørres ved hjælp af magnesiumsulfat. De organiske materialer koncentrerer til et halvfast stof, der tritureres med ethylether, hvorved der fås 3,32 g af et bleggult pulver med smp. 205-211°C under sønderdeling. Dette stof omkrystalliseres fra en blanding af methanol og 25 vand, hvorved der fås 2,54 g af et bleggult pulver med smp. 214-217°C under sønderdeling.

Analyse, beregnet for C₁₉H₂₅N₃O:

 C = 73,28%, H = 8,09%, N = 13,49%
 fundet: C = 73,02%, H = 7,94%, N = 13,33%.

30

Eksempel 13

N₁-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,9-acridindiamin- -hemifumarat-hydrat

 Til en kraftigt afkølet blanding af 3,3 g 1,2,3,4-
 35 -tetrahydro-1,9-acridindiamin og 2,4 ml triethylamin i 100 ml tetrahydrofuran sættes der en opløsning af 1,2 ml acetyl-

chlorid i 5 ml tetrahydrofuran. Denne blanding omrøres i 1 1/2 time og udhældes derpå i fortyndet natriumhydroxidopløsning og ekstraheres tre gange med ethylacetat. De organiske stoffer vaskes med vand og tørres ved hjælp af mættet natriumchloridopløsning og magnesiumsulfat. Det herved opnåede materiale koncentreres til et fast stof, der tritureres med etylether, hvorved der fås et gråligt-hvidt pulver. Dette faste stof kombineres med et andet udbytte (i alt 3,06 g), og hemifumaratet dannes i isopropanol, hvorved der fås 3,14 g af et hvidt pulver. Dette pulver omkrystalliseres to gange fra en blanding af methanol og etylether, hvorved der fås 2,25 g af et hvidt pulver med smp. 190-193°C under sønderdeling.

Analyse, beregnet for $C_{15}H_{17}N_3O \cdot \frac{1}{2}C_4H_4O_4 \cdot H_2O$:

15 C = 61,61%, H = 6,39%, N = 12,68%

fundet: C = 61,17%, H = 6,13%, N = 12,53%.

Eksempel 14

Fremstilling af mellemproduktet 1-azido-1,2,3,4-tetrahydro-9-acridinamin-maleinat

20 En blanding af 17,2 g 9-amino-1,2,3,4-tetrahydro-acridin-1-ol, 23,2 g triphenylphosphin, 13,9 ml diethylazodicarboxylat og 19,0 ml diphenylphosphorylazid i 500 ml tetrahydrofuran opvarmes til 65°C i 65 timer. Opløsningen 25 koncentreres derefter, og den ønskede syre renses ved hjælp af flash-chromatografi ($EtOAC \rightarrow 2\%Et_3N/EtOAC$), hvorved der fås 9,48 g af et gult, fast stof med smp. 124-146°C under sønderdeling.

30 En portion på 3,13 g af den frie base opløses i isopropanol, og der tilsættes 1 ækvivalent maleinsyre. Det fremkomne faste stof opsamles og omkrystalliseres to gange fra en blanding af methanol og etylether, hvorved der fås 1,75 g af et gult pulver med smp. 163-165°C under sønderdeling.

Analyse, beregnet for $C_{13}H_{13}N_5 \cdot C_4H_4O_4$:

C = 57,46%, H = 4,82%, N = 19,71%

fundet: C = 57,84%, H = 4,84%, N = 19,27%.

5

Eksempel 15

1,2,3,4-Tetrahydro-1,9-acridindiamin-dimaleinat

Til en suspension af 314 mg 10%'s palladium på trækul i 200 ml ethanol, der er anbragt i en Parr-trykbeholder, sættes der en opløsning af 4,7 g 1-azido-1,2,3,4-tetrahydro-9-acridinamin i 125 ml ethanol. Blandingen sættes under tryk med hydrogen til et tryk på ca. 3,5 kg/cm² og omrystes i 2 1/2 time.

Katalysatoren skilles fra ved filtrering, og den ønskede aminoforbindelse renses ved hjælp af flash-chromatografi (EtOAc/Et₃N/MeOH i forholdet 90:5:5), hvorved der fås 2,72 g af et gråligt-hvidt pulver med smp. 167-171°C. Dette pulver opløses i isopropanol og behandles med 2 ækvivalenter maleinsyre i isopropanol. Dimaleinatet opsamles og omkrystalliseres fra en blanding af methanol og ethylether, hvorved der fås 4,27 g af et hvidt pulver med smp. 187-190°C under sønderdeling.

Analyse, beregnet for $C_{13}H_{15}N_3 \cdot 2,0C_4H_4O_4$:

C = 56,63%, H = 5,20%, N = 9,43%

fundet: C = 56,40%, H = 5,07%, N = 9,32%.

25

Eksempel 16

N₁-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,9-acridindiamin- -fumarat-hemihydrat

4,5 g 2-methyl-3a,4,5,6-tetrahydro-3H-pyrimidino-[4,5,6-k,l]acridin suspenderes i 100 ml tetrahydrofuran og behandles med 39 ml af en 1 M lithiumaluminiumhydrid-opløsning i tetrahydrofuran. Denne blanding tilbagesvales natten over.

Reaktionen standses ved tilsætning af en mættet ammoniumchloridopløsning, og den fremkomne fældning skilles fra ved filtrering, og filtratet tørres ved hjælp af mag-

nesiumsulfat.

Den ønskede forbindelse renses ved hjælp af flash-
-chromatografi (2,5% Et₃N/EtOAc), hvorved der fås 2,9 g af
et gult pulver. Dette pulver opløses i isopropanol og be-
5 handles med fast fumarsyre, hvorved der fås 3,75 g af et
hvidt, fast stof. Dette stof omkrystalliseres to gange fra
en blanding af methanol og ethylether, hvorved der fås 2,68
g af et hvidt pulver med smp. 164-167°C under sønderdeling.

Analyse, beregnet for C₁₅H₁₉N₃·C₄H₄O₄·0,5H₂O:

10 C = 62,28%, H = 6,33%, N = 11,47%

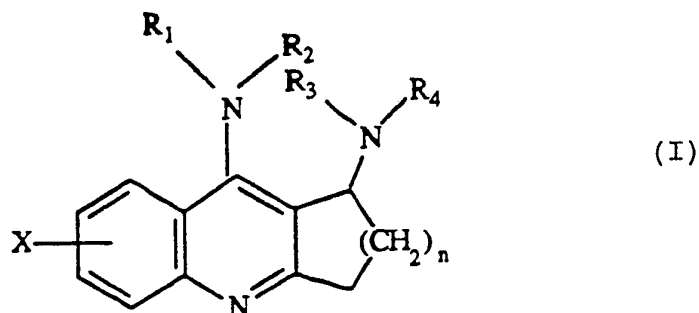
fundet: C = 62,35%, H = 6,27%, N = 11,40%.

P a t e n t k r a v .

1. 4-Amino-2,3-alkylen-quinolinderivater, k e n-
d e t e g n e t ved, at de har den almene formel

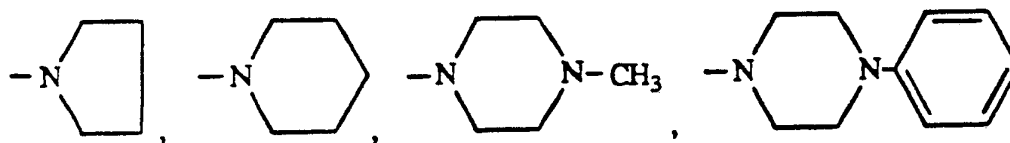
5

10

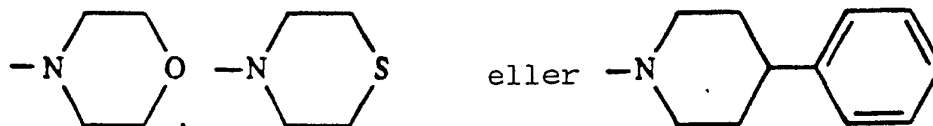


i hvilken n betyder 1, 2 eller 3, X betyder hydrogen, lavere
15 alkyl, lavere alkoxy, halogen, hydroxy, nitro eller trifluor-
methyl, R_1 og R_2 hver for sig betyder hydrogen, lavere alkyl
eller aryl-lavere alkyl, men ikke begge samtidig kan være
aryl-lavere alkyl, og R_3 og R_4 hver for sig betyder hydrogen,
lavere alkyl, aryl-lavere alkyl, formyl eller lavere alkyl-
20 -carbonyl, idet der ved "aryl" skal forstås en usubstitueret
phenylgruppe eller en phenylgruppe, der er substitueret med
1,2 eller 3 substituent, der hver for sig kan være lavere
alkyl, lavere alkoxy, halogen, hydroxy eller trifluormethyl,
og idet gruppen $-NR_3R_4$ alternativt under ét kan betyde

25



30

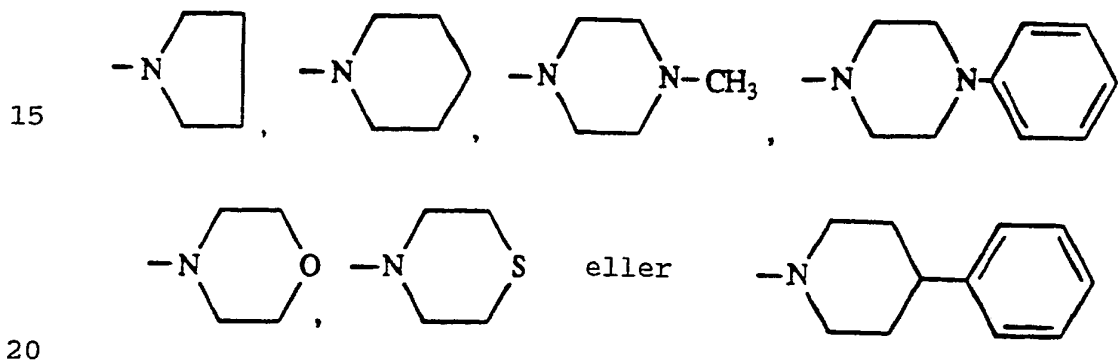


eller er stereoisomere af disse forbindelser eller farmaceu-
35 tisk acceptable syreadditionssalte eller solvater deraf.

2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g-
n e t ved, at n betyder 2.

3. Forbindelse ifølge krav 2, k e n d e t e g-
5 n e t ved, at X, R₁ og R₂ hver betegner hydrogen.

4. Forbindelse ifølge krav 3, k e n d e t e g-
n e t ved, at R₃ betyder hydrogen, og at R₄ betyder hydro-
gen, lavere alkyl, aryl-lavere alkyl eller lavere alkyl-car-
10 bonyl, eller at gruppen -NR₃R₄ alternativt under ét betegner
en af de heterocycliske grupper



5. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g-
n e t ved, at den er en N₁-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-
1,9-acridindiamin eller et farmaceutisk acceptabelt syread-
ditionssalt deraf.

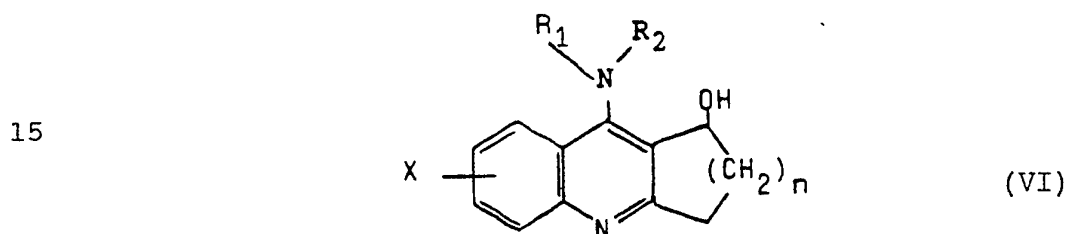
6. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g-
n e t ved, at den er en N₁-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,9-
-acridindiamin eller et farmaceutisk acceptabelt syread-
ditionssalt deraf.

7. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g-
n e t ved, at den er 1-(1-piperidinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-
-9-acridindiamin eller et farmaceutisk acceptabelt syread-
ditionssalt deraf.

8. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder en forbindelse ifølge krav 1 og et hertil egnet bærestof.

5 9. Anvendelse af en forbindelse ifølge krav 1 til fremstilling af et lægemiddel med hukommelsesforøgende aktivitet.

10 10. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man
a) omsætter en forbindelse med den almene formel

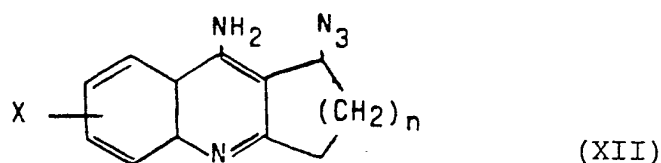


i hvilken R_1 , R_2 , X og n har den i krav 1 angivne betydning,
20 med en amin med den almene formel



hvor R_3 og R_4 har den i krav 1 angivne betydning, men ikke betyder formyl eller lavere alkyl-carbonyl, til dannelsen af
30 en forbindelse med formlen I, i hvilken X og n har den i krav 1 angivne betydning, og R_3 og R_4 har den i krav 1 angivne betydning, dog ikke formyl eller lavere alkyl-carbonyl, eller at man

b) katalytisk hydrogenere en forbindelse med den
35 almene formel



5

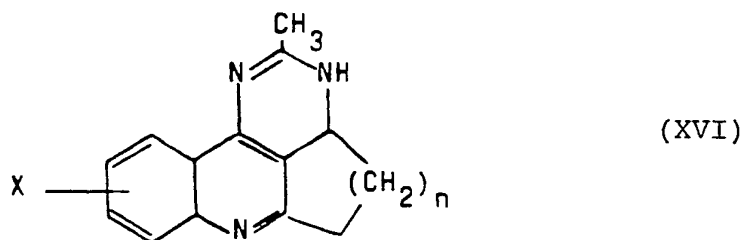
i hvilken X og n har den i krav 1 angivne betydning, til opnåelse af en forbindelse med den almene formel I, i hvilken X og n har den i krav 1 angivne betydning, og R_1 , R_2 , R_3 og R_4 betyder hydrogen, hvorefter man

10 c) om ønsket omsætter en forbindelse med den almene formel I, i hvilken X og n har den i krav 1 angivne betydning, og R_1 , R_2 , R_3 og R_4 betyder hydrogen, med et acylchlorid med formlen $R_5\text{COCl}$, i hvilken R_5 betyder hydrogen eller lavere alkyl, til opnåelse af en forbindelse med den almene
15 formel I, i hvilken R_1 , R_2 og R_3 betyder hydrogen, og R_4 betyder formyl eller lavere alkyl-carbonyl, hvorefter man

d) eventuelt reducerer en forbindelse med den almene formel I som opnået i trin c), hvori R_4 er forskellig fra C_6 -carbonyl, til dannelse af en forbindelse med den almene
20 formel I, i hvilken X og n har den i krav 1 angivne betydning, R_1 , R_2 og R_3 betyder hydrogen, og R_4 betyder lavere alkyl, eller at man

e) reducerer en forbindelse med den almene formel

25



30

i hvilken X og n har den i krav 1 angivne betydning, til dannelse af en forbindelse med den almene formel I, i hvilken R_1 , R_2 og R_3 betyder hydrogen, og R_4 betyder ethyl.

35