



12 PATENTSCHRIFT A5

21 Gesuchsnummer: 3682/77

73 Inhaber:
Politechnika Gdanska, Gdansk (PL)

22 Anmeldungsdatum: 23.03.1977

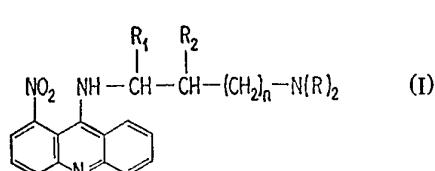
72 Erfinder:
Andrzej Ledochowski, Gdansk-Oliwa (PL)
Jerzy Gieldanowski, Wroclaw (PL)
Czeslaw Radzikowski, Wroclaw (PL)
Cecylia Kwasniewska-Rokicinska, Gliwice (PL)
Barbara Wysocka-Skrzela, Gdansk (PL)
Lucyna Sawinska-Jarosinska, Warschau (PL)
Mieczysla Medor, Jelenia Gora (PL)

24 Patent erteilt: 15.02.1983

74 Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

54 Verfahren zur Herstellung von neuen 1-Nitro-9-dialkylaminoisoalkylaminoacridinen.

57 Es werden neue 1-Nitro-9-dialkylaminoisoalkyl-aminoacridine der Formel



worin

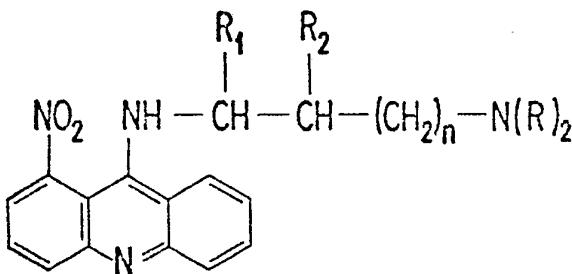
R Niederkyl ist,
R¹ und R² verschieden sind und Wasserstoff oder Me-
thyl bedeuten und
n 0 oder 2 ist,
hergestellt.

Die Verbindungen werden erhalten, indem man ent-
weder (1-Nitroacridyl-9)-pyridiniumchlorid oder ein Salz
davon oder 1-Nitro-9-phenoxyacridin oder ein Salz davon
mit Phenol und einem Dialkylaminoisoalkylamin oder
dessen Salzen bei festgelegten Temperaturen umsetzt.
Anschliessend wird die Reaktionsmischung aufgearbeitet.

Die neuen Verbindungen können zur Hemmung von
Geschwülsten verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 1-Nitro-9-dialkylaminoisoalkylaminoacridinen oder deren Salzen der Formel



worin

R Niederalkyl ist,

R¹ und R² verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten und

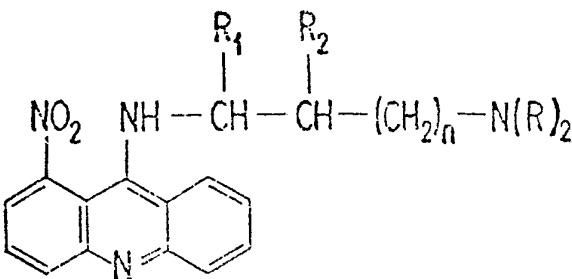
n 0 oder 2 ist,

dadurch gekennzeichnet, dass man (1-Nitroacridyl-9)-pyridiniumchlorid oder ein Salz davon mit Phenol vermischt, auf eine Temperatur von 50-80°C erwärmt, auf Zimmertemperatur abkühlen lässt, dann Dialkylaminoisoalkylamin oder ein Salz davon zur Reaktionsmischung gibt, diese auf 50-120°C erwärmt und nach dem Abkühlen in ein mit Wasser nicht mischbares, nicht polares, organisches Lösungsmittel gibt und durch Zugabe von wässrigem Alkalihydroxid alkalisch macht, anschliessend das erhaltene 1-Nitro-9-dialkylaminoisoalkylaminoacridin in Form seiner freien Base trocknet und kristallisiert und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Säureadditionssalze überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R Methyl oder Äthyl ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen mit anorganischen Säuren, wie Chlorwasserstoff- oder Bromwasserstoff- oder Schwefelsäure, oder mit organischen Säuren, wie Milchsäure, Citronensäure oder Bernsteinsäure, umsetzt.

4. Verfahren zur Herstellung von 1-Nitro-9-dialkylaminoisoalkylaminoacridinen oder deren Salzen der Formel



worin

R Niederalkyl ist,

R¹ und R² verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten und

n 0 oder 2 ist,

dadurch gekennzeichnet, dass man 1-Nitro-9-phenoxyacridin oder ein Salz davon mit Phenol und Dialkylaminoisoalkylamin oder dessen Salz vermischt und auf 80-120°C erwärmt, auf Zimmertemperatur abkühlen lässt, mit einem in Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel verdünnt, durch Zugabe einer wässrigen Lösung von Kaliumcarbonat alkalisch macht, das erhaltene 1-Nitro-9-dialkylaminoisoalkylaminoacridin in Form seiner Base mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert, trocknet und kristallisiert und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Säureadditionssalze überführt.

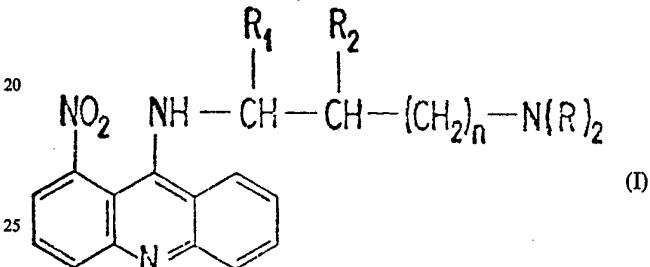
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass R Methyl oder Äthyl ist.

6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen mit anorganischen Säuren, wie Chlorwasserstoff- oder Bromwasserstoff- oder Schwefelsäure, oder mit organischen Säuren, wie Milchsäure, Citronensäure oder Bernsteinsäure, umsetzt.

(I) ¹⁰

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung neuer 1-Nitro-9-dialkylaminoisoalkylaminoacridine oder von Salzen davon.

15 Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen weisen die folgende Formel auf



worin

R Niederalkyl ist,

30 R¹ und R² verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten und

n 0 oder 2 ist.

Bisher sind aus dem britischen Patent Nr. 1 093 847 1-Nitro-9-dialkylaminoalkylaminacridine mit einer geraden Kette bekannt, welche durch Kondensation von 1-Nitro-9-chloracridin mit einem Schmelzpunkt von 150-151°C mit Dialkylaminalkanamin hergestellt werden können.

35 Die Reaktion wird im Medium eines organischen Lösungsmittels, wie Phenol oder Kresol, bei 20 bis 100°C ausgeführt und das Produkt wird aus dem Reaktionsmedium nach bekannten Verfahren isoliert.

40 Ein Nachteil der beschriebenen Verbindungen beruht auf ihrer Unbeständigkeit, insbesondere in wässrigen Lösungen, in welchen sie leicht zu 1-Nitroacridon hydrolysiert, welches in Wasser unlöslich ist, was eine längere Lagerung dieser Verbindungen unmöglich macht. Daneben weisen diese Verbindungen eine wesentliche Lichtempfindlichkeit auf, wodurch sie deaktiviert werden und sie sind auch durch eine hohe Toxizität gekennzeichnet.

45 50 1-Nitro-9-dialkylaminoisoalkylaminoacridine oder seine Salze weisen die weiter oben angegebene Formel I auf, in welcher R Niederalkyl, wie Methyl, Äthyl, R¹ Wasserstoff oder Methyl, R² dasselbe wie R¹ bedeutet, wobei R¹ nicht R² gleich ist und n 0 oder 2 bedeutet.

55 Das erste erfindungsgemäss Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man (1-Nitroacridyl-9)-pyridiniumchlorid oder ein Salz davon mit Phenol vermischt, auf eine Temperatur von 50 bis 80°C erwärmt, auf Zimmertemperatur abkühlen lässt, dann Dialkylaminoisoalkylamin oder ein Salz davon zur Reaktionsmischung gibt, diese auf 50-120°C erwärmt und nach dem Abkühlen in ein mit Wasser nicht mischbares, nicht polares, organisches Lösungsmittel gibt und durch Zugabe von wässrigem Alkalihydroxid alkalisch macht, anschliessend das erhaltene 1-Nitro-9-dialkylaminoisoalkylaminoacridin in Form seiner freien Base trocknet und kristallisiert und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Säureadditionssalze überführt.

Das zweite erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen ist dadurch gekennzeichnet, dass man 1-Nitro-9-phenoxyacridin oder ein Salz davon mit Phenol und Dialkylaminoisoalkylamin oder dessen Salz vermischt und auf 80-120°C erwärmt, auf Zimmertemperatur abkühlen lässt, mit einem in Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel verdünnt, durch Zugabe einer wässrigen Lösung von Kaliumcarbonat alkalisch macht, das erhaltene 1-Nitro-9-dialkylaminoalkylaminoacridin in Form seiner Base mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert, trocknet und kristallisiert und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Säureadditionssalze überführt.

Bevorzugte Salze sind Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Lactate, Citrate oder Succinate. Die Salze können isoliert werden, indem man mit einem in Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel extrahiert, trocknet und eventuell mit einer Ätherlösung von Chlorwasserstoff aus dem Gemisch der organischen Lösungsmittel kristallisiert lässt.

Die geschwulstheilenden Eigenschaften der neuen Derivate von 1-Nitro-9-dialkylaminoalkylaminoacridinen wurden mittels der nachstehend beschriebenen Tests festgestellt:

I. In vitro-Verfahren

1. Gewebekultur (KB-Linien)

Die Versuche wurden mit Hilfe des durch Eagle und Foley bearbeiteten und durch Smith und Mitarbeiter modifizierten Gewebekulturverfahrens durchgeführt.

Die Versuche wurden auf von Menschen stammenden Geschwulstzellen oder sog. KB-Linie, bei Anwendung des Eagle-Nährbodens unter Zugabe von 1% Kalbsserum durchgeführt.

10 Es wurde in Reagenzgläsern geprüft, welche mit je 4 ml der Suspension (40-80 Tausend Zellen), entsprechend 40 bis 80 µg Zelleneiweiss, geimpft wurden.

Der Kulturzuwachs wurde durch den Zuwachs des Zelleneiweisses bestimmt. Diese Bestimmung wurde photometrisch durch Anwendung des Folin-Cicaltean-Reagenzes mit Hilfe des von Cyam bearbeiteten Verfahrens durchgeführt.

15 Gleichzeitig mit der Impfung der Reagenzgläser mit den Zellen wurde 0,2 ml einer wässrigen Lösung der zu prüfenden Verbindung zugegeben, so dass die Konzentration 100, 10, 1, 0,1, 0,01 und 0,001 µg/ml des Nährbodens beträgt.

20 Die Proben wurden bei 37°C inkubiert. Nach 72 Stunden wurde der Zelleneiweisszuwachs in den Reagenzgläsern ermittelt, zu welchen das Präparat zugegeben worden war und ebenfalls in den Kontrollreagenzgläsern. Jede Konzentration wurde gleichzeitig in zwei Proben geprüft.

25 Es wurde auch die Konzentration der Substanz ermittelt, bei welcher der Zelleneiweisszuwachs um 50% zurückgehalten wird — die sogenannte ID₅₀. Der Prozentsatz der Zurückhaltung wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\% \text{ der Zurückhaltung} = 100 \cdot \frac{\text{Endmenge des Zelleneiweisses in der}}{\text{Endmenge des Zelleneiweisses in der}} \cdot \frac{\text{Kontrolle} - \text{Endmenge des Zelleneiweisses in dem Test}}{\text{Kontrolle} - \text{Anfangsmenge des Zelleneiweisses in der Kontrolle}}$$

In Übereinstimmung mit den allgemein anerkannten

40 Normen werden diejenigen Verbindungen als aktiv angesehen, deren ID₅₀ = 1 µg/ml beträgt. Leiter und Mitarbeiter sind der Meinung, dass solche Verbindungen ohne Rücksicht auf die Ergebnisse der in vivo-Versuche den klinischen Untersuchungen unterzogen werden sollten.

45 Die neuen Verbindungen wurden mehrmals mittels dieses Verfahrens geprüft. Die ID₅₀ beträgt entsprechend 0,001 µg/ml.

2. Miyamura-Verfahren (Ehrlichkrebszellen)

Dieses Verfahren besteht in der Bestimmung der Zurückhaltung der Aktivität von Dehydrasen aus den Ehrlichkrebszellen ($5 \cdot 10^6$ in 1 ml) durch die zu prüfenden Verbindungen, deren Masse dem Durchmesser der Zone des unreduzierten Redoxfarbstoffes (Resasurin) entsprechen, welcher um einen kleinen Zylinder aus der 1%igen Lösung des 55 geprüften Präparates nach 5 Stunden Inkubation bei 37°C entsteht.

In Übereinstimmung mit den allgemein anerkannten Normen werden diejenigen Verbindungen als aktiv angesehen, bei welchen diese Zurückhaltungszone mindestens 60 20 mm beträgt.

Die erfindungsgemäss herstellbaren neuen Acridinderivate weisen eine äusserst hohe geschwulstheilende Wirkung auf, welche in diesem Test für die einzelnen Verbindungen 28 bis 30 mm beträgt.

3. Zurückhaltung des Keimens von Schaumkrautsamen (Wachstumstest)

Auf eine Petri-Platte mit einem Durchmesser von 80 mm bringt man möglichst gleichmässig 20-25 Schaumkrautsamen

auf zwei Saugpapierschichten auf. Dann wird auf die Platten 30 ml der Lösung der zu prüfenden Verbindung mit einer Konzentration 1 mg/ml, und auf die Kontrollplatte destilliertes Wasser gegossen. Die Platten wurden während 24 Stunden bei 20-30°C inkubiert, wonach die Keimlänge gemessen wird.

Die Zurückhaltungswirkung wird als Prozent der Veränderung der Durchschnittslänge der geprüften Keime im Verhältnis zu denjenigen der Kontrollkeime ausgedrückt.

Der Prozentsatz der Zurückhaltung des Keimens von Schaumkrautsamen beträgt für die neuen Verbindungen entsprechend 86-88%.

II. In vivo-Verfahren:

Zurückhalten des Wachstums des Mäuse-Crocker-Sarkoms (Sa-180)

In den Versuchen wurden ungefähr drei Monate alte Mäuse mit einem Gewicht von ca. 25 g verwendet. Sie wurden mit einem Geschwulststreifen (Sa-180) geimpft und in zwei Gruppen aufgeteilt: eine Kontrollgruppe — 10 Stück und zwei für die «zu heilenden» Gruppe (je 7 Stück).

Die zu prüfenden Verbindungen wurden in entsprechenden Dosen intrabuochfellig verabreicht, nach vorheriger Bestimmung der maximalen annehmbaren Dosis.

Als Kriterium der Bewertung der geschwulstheilenden Wirkung der zu prüfenden neuen Verbindungen wurde der prozentuale Unterschied zwischen den Durchschnittsgewichten der Geschwülste bei den Kontrollmäusen und bei den die Präparate erhaltenden Mäusen, unter Berücksichtigung der toxischen Auswirkungen, angenommen. Als aktiv wurden diejenigen Verbindungen bezeichnet, welche mindestens zwei Mal das Wachstum der Geschwülste über 40% zurückgehalten haben, wobei sie weder das Sterben der Tiere (2 Stück), noch Durchschnittsgewichtsverluste über 4 g verursachten.

Die Untersuchungen in vivo der einzelnen neuen Verbindungen wurden mehrmals durchgeführt, z.B. für das mit Kod. Nr. C-829 bezeichnete Präparat, d.h. 1-Nitro-9-(2-dimethylamin-1-methyläthylamin)-acridin-Di-hydrochlorid. Es wurden in 10 Serien 33 Bestimmungen bei unterschiedlichen Dosen durchgeführt und man stellte die günstigste Zurückhaltung des Wachstums von Crocker-Sarkom (Sa-180), abhängig von der Dosis, fest. Bei Dosen von 0,05-02 mg/kg betrug der Zurückhaltungsprozentsatz entsprechend 17-73%.

Pharmakologische Untersuchungen haben bewiesen, dass unter den Acridinderivaten das genannte Präparat eine verhältnismässig wenig toxische Verbindung ist. Sein ID₅₀ (i.v.) beträgt bei Mäusen und Ratten entsprechend 21 und 13 mg/kg. Ähnliche, oral verabreichte Dosen dagegen haben einen Wert von ca. 100 mg/kg.

Maximale tolerierte Dosen (MTD) sind bei Mäusen (in vivo) um ca. 20%, bei den Ratten dagegen um ca. 30% kleiner als das entsprechende ID₅₀. MTD nach oraler Verabreichung sind sogar um 53-66% geringer als eine tödliche Dosis. Die Tiere sterben in einer verlängerten Zeitperiode (bis 10 Tage), vor allem mit verstärkten Symptomen seitens des Speisekanals und unabhängig von der Verabreichung. Es tritt ein scharfer Darmverschluss paralytischer Art ein.

Das Präparat C-289, nach intravenöser Verabreichung, bewirkte, beginnend von den Dosen 5 mg/kg, (Kaninchen, Katze) einen kurzdauernden Hypotensionseffekt, welcher anfangs nicht durch elektrokardiographische Änderungen begleitet wurde. Erhöhte Dosen, bei verstärkter Hypotension, induzierten für die Acridinverbindungen charakteristische, ziemlich starke Störungen in der Vorhof-Kammer-Leitfähigkeit und in der Intrakammerleitfähigkeit. Diese bestehen in der Verlängerung der PQ-Strecke und in der

Verbreitung des QRS-Komplexes. Letale Dosen führen zur völligen Vorhof-Kammer-Dissoziation. Auf das Muskelgewebe der Blutgefäße wirkte das Präparat tonisierend und man kann das beobachtete Senken des Blutdruckes mit der Addition der Gefässwirkung und der toxischen Wirkung durch das reiz-leitende System des Herzmuskel erläutern. Der Umlaufeffekt nach niedrigen und Mitteldosen ist vorübergehend.

Der Einfluss des Präparates auf das Atmungssystem 10 hat zwei Phasen. Am Anfang beobachtet man bei der Hypotension eine spontane Stimulierung des Atmens; hohe Dosen deprimieren dagegen zentral die Atmungstätigkeit und führen schliesslich zur Atmungslosigkeit.

Atropinierung der Tiefe (Kaninchen) bewirkt keine 15 Änderungen in der Umlaufwirkung des Präparates.

Das Präparat wirkt auf die glatten Muskelorgane des Dünndarms und der Harnblase von Kaninchen (10 mg/kg) spasmolytisch und krampfauslösend in den in vitro-Systemen auf das Muskelgewebe des Dünndarms beim Meer-20 schweinchen und bei Ratten (10^{-5} -- 5×10^{-5}).

Das Präparat C-829 übt eine gewisse Auswirkung auf die Hauptfunktionen des Zentralnervensystems aus. Es hat keinen Einfluss auf die spontane Beweglichkeit der Tiere, es kommt jedoch in Zusammenwirkung mit Schlafmitteln 25 eine ausdrückliche Depressionskomponente zum Ausdruck (10 LD₅₀). Die Wirkung im Verhältnis zum Cardiasol und Strychnin ist dagegen unterschiedlich und nicht charakteristisch.

Im Bereich des Einflusses des Präparates auf die Reproduktionsfähigkeit soll bemerkt werden, dass das geprüfte Präparat 14 Tage lang vor der Paarung der Tiere verabreicht wurde und zwar nur in einer Dosis von 1/50 LD₅₀. Die Anzahl der befruchteten Weibchen und die Anzahl der Neugeborenen in den einzelnen Würfen waren herabgesetzt. Diese Erscheinungen wurden durch mikroskopische rückgängige Änderungen im Bereich des Geschlechtsepithels der Samenkanäle der Hoden begleitet, welche zu Störungen in der Spermatogenese führten. Es wurden keine pathologischen Änderungen in den Eierstöcken beobachtet 40 und es wurden auch keine makroskopischen Entwicklungsstörungen bei Keimlingen und Neugeborenen festgestellt.

Eine verlängerte Toxizität wurde bei einer 3monatigen Behandlung von Kaninchen und Ratten festgestellt. Bei Kaninchen wurden Dosen von 1/100 - 1/40 LD₅₀, bei Ratten dagegen von 1/150 - 1/50 LD₅₀ verabreicht. Es sollte bemerkt werden, dass die höchsten Dosen die maximalen während 12wöchiger Periode tolerierten Dosen waren.

Das Präparat C-829 änderte weder das Bild des Blutes in bezug auf die weissen und roten Blutkörperchen, noch 50 das Bild des Hämoglobins. Es verlängerte jedoch die Blutgerinnungszeit, aber nicht immer proportional zu der verabreichten Dosis. Da in den Voruntersuchungen kein Einfluss auf das Thrombozytensystem festgestellt wurde, liegt die Ursache wahrscheinlich im Prothrombinsystem oder 55 im fibrinolytischen System.

Im Lymphgewebe wurden sehr geringe Involutionsänderungen, vor allem im Bereich der Gekröseknoten, festgestellt. Der Bau der Reproduktionszentren war verwischt, und auch die Zahl der kleinen Lymphozyten nahm ab. 60 Kompensatorisch wurde auch eine Hypertrophie der Netzhenelemente festgestellt.

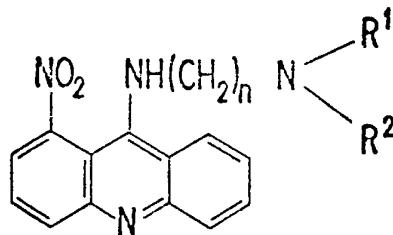
In langwieriger Untersuchung wurde der Einfluss des Präparates C-829 auf die Funktion der Parenchymorgane (Leber, Nieren) erforscht. Es wurde kein Einfluss auf die 65 durch den Stand der Transaminasen (AlAt, AspAt) und Phosphatasen (saurer und basischer) bestimmte Funktion der Leber festgestellt. Nur die Thymolprobe war bei Anwendung der höchsten Dosis des Präparates positiv. Es sollte

jedoch nicht vergessen werden, dass diese Probe sehr ungenau ist. Bei der histologischen Kontrolle wurde das Vorkommen geringer Symptome im Leberparenchym einer Entartung der Drüsenzellen festgestellt. Die Änderungen waren begrenzt und kamen nicht bei allen Tieren vor.

Das Präparat C-829 induzierte kein Auftreten von pathologischen Bestandteilen im Harn, und veränderte dessen spezifisches Gewicht nicht. Es wurde auch der Stand des endogenen Kreatinins im Serum nicht verändert; die Knollendurchlässigkeit lag in normalen Grenzen. Mikroskopisch wurden bei einem Teil der Tiere herdenartige Symptome der Entartung des Parenchyms in den Nierenkanälen beobachtet.

Das in Form einer wässrigen Lösung verabreichte Präparat C-829 wirkte lokal reizend (0,05-1%) und in höheren Konzentrationen sogar narkotisch. Das konnte teilweise durch Anwendung eines Phosphatpuffers nach Soerensen als Lösungsmittel (pH-Wert = 7) verhindert werden.

Ein Vorteil der erfindungsgemäß hergestellten Derivate beruht auf ihrer hohen geschwulstheilenden Wirkung, welche in mehreren in vivo- und in vitro-Testen bestätigt wurde. Die Verbindungen weisen eine geringere Toxizität als bekannte Acridinpräparate auf, u.a. im Vergleich mit dem Präparat C-283 der Formel



worin $R^1 (CH_2)_n$ bedeutet,
n 2 oder 3 ist und
 R^2 Methyl oder Äthyl bedeutet.

Beispiel 1

Zu 6,8 g (1-Nitroacridyl-9) pyridinchlorid werden 20 g frisch destilliertes Phenol gegeben und während 15 Minuten auf dem Wasserbad bei 80°C erhitzt. Die Reaktionsmasse wird abgekühlt, man gibt 3,4 g 1-Methyl-2-dimethylaminethylaminhydrochlorid hinzu und erwärmt erneut während 30 Minuten bei 80°C. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, ca. 20 ml Äther werden zugegeben und langsam in eine abgekühlte 10%ige Kaliumhydroxidlösung gegossen. Die Schichten werden getrennt und die wässrige Schicht wird 3 Mal mit Äther extrahiert. Aus den gesammelten Ätherextrakten werden nach dem Trocknen mit kristallinem Magnesiumsulfat und der Behandlung mit Ätherlösung von HCl das 1-Nitro-9-(1-methyl-2-dimethylaminethylamin)-acridin-Di-hydrochlorid ausgeschieden, welches mehrmals aus einem Gemisch aus trockenem Methanol und Äther kristallisiert wird. Man erhält orangefarbige Kristalle von 1-Nitro-9-(1-methyl-2-dimethylaminethylamin)-acridin-Di-hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von ca. 220°C unter Zersetzung. Ausbeute - 60%.

Chromatographische Analyse (TLC) auf:

1. Kieselgel DC im System Butanol: Essigsäure: Wasser - 4 : 1 : 5 - $R_F = 0,2$.
2. Neutrales Aluminiumoxid (Typ E) im System Benzol : Äthylacetat : Ammoniak - 15 : 59 : 1 - $R_F = 0,6$.

Elementaranalyse für die Formel $C_{18}H_{22}N_4O_2Cl_2$:

berechnet: C 54,32 H 5,57 N 14,08
gefunden: C 53,86 H 5,87 N 13,89

Beispiel 2

3,2 g 1-Nitro-9-phenoxyacridin werden in 15 ml Phenol gelöst. Dann werden 1,2 g 2-Methyl-2-dimethylaminethylamin zugegeben und während 40 Minuten bei 100°C erwärmt. Nach der Beendung der Erwärmung wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, mit 30 ml Benzol verdünnt und in einer 20%igen wässrigen Lösung von Kaliumcarbonat gegossen. Die wässrige Schicht wird abgetrennt und zwei Mal mit Benzol extrahiert. Der Benzolextrakt wird mittels kristallisiertem Natriumsulfat getrocknet, und nach der Abdampfung eines Teiles des Lösungsmittels wird 1-Nitro-9-(2-methyl-2-dimethylaminoethylamin)-acridin mit einem Schmelzpunkt von 247°C unter Zersetzung erhalten. Das Produkt wird dann mit Ätherlösung von HCl auf einen pH-Wert von 4 angesäuert. Der abgeschiedene, orangefarbige Niederschlag wird zwei Mal aus Äthanol auskristallisiert. Man erhält 1-Nitro-9-(2-methyl-2-dimethylaminoethylamin)-acridin-Dihydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 205°C unter Zersetzung. Ausbeute - 72%.

20 Chromatographische Analyse (TLC) auf neutralem Aluminiumoxid (Typ E) im System Benzol: Äthylacetat : Ammoniak - 15 : 59 : 1 - $R_F = 0,7$.

Elementaranalyse für die Formel $C_{18}H_{22}N_4O_2Cl_2$:

berechnet: C 54,32 H 5,57 N 14,08
gefunden: C 54,59 H 5,40 N 13,09

Beispiel 3

3,4 g (1-Nitroacridyl-9)-pyridinchlorid, 10 g Phenol und 2 g 1-Methyl-4-dimethylamino-butylaminchlorid werden (II) während 30 Minuten bei 100°C erwärmt. Nach der Abkühlung wird das Reaktionsgemisch mit 10%iger wässriger Natriumhydroxidlösung alkalisch gemacht und zwei Mal mit Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolextrakte werden mit kristallisiertem Natriumsulfat getrocknet und nach dem Abfiltrieren des Trocknungsmittels mit einer Ätherlösung von HCl angesäuert. Der auf diese Weise erhaltene Niederschlag von 1-Nitro-9-(1-methyl-4-dimethylaminobutylamin)-acridin-Dihydrochlorid wird aus einem Gemisch aus trockenem Äthanol und Aceton zwei Mal kristallisiert. Der Schmelzpunkt der erhaltenen Verbindung beträgt 235°C unter Zersetzung.

Chromatographische Analyse auf neutralem Aluminiumoxid (Typ E) im System Benzol: Äthylacetat : Ammoniak - 15 : 59 : 1 - $R_F = 0,55$.

45 Elementaranalyse für die Formel $C_{20}H_{26}N_4O_2$:

berechnet: C 56,52 H 6,17 N 13,18
gefunden: C 56,38 H 6,12 N 13,03

Beispiele 4 - 7

50 Analog wie in den Beispielen 1-3 kann man die folgenden, in der nachstehenden Tabelle aufgeführten Derivate herstellen:

55

60

TABELLE

Beispiel Nr.	Benennung des Deri- vates	Schmelz- punkt	Herstel- lungs- verfahren	5
4	1-Nitro-9-(2-methyl-2- -dimethylaminoäthyl- -amin)-acridin-citrat	185°C unter Zersetzung	2	10
5	1-Nitro-9-(2-methyl-2- -dimethylaminoäthyl- -amin)-acridin-tartrat	172°C	2	
6	1-Nitro-9-(2-methyl-2- -dimethylaminoäthyl- -amin)-acridin-Methan- sulfonat	300°C	2	15
7	1-Nitro-9-(2-methyl)-2- -dimethylaminoäthyl- -amin)-acridin-Hydro- bromid	248°C unter Zersetzung	2	20