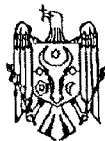




MD 4485 B1 2017.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4485** (13) **B1**
(51) Int.Cl: *C07D 219/12* (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului	
(21) Nr. depozit: a 2015 0115 (22) Data depozit: 2015.11.16 (31) Nr.: 2014150132 (32) Data: 2014.12.10 (33) Țara: RU (41) Data publicării cererii: 2016.02.29, BOPI nr. 2/2016	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2017.05.31, BOPI nr. 5/2017
(71) Solicitant: JSC NIZHPHARM, RU (72) Inventatori: SCACILOVA Sofia Iacovlevna, RU; MITROHIN Nicolai Mihailovici, RU (73) Titular: JSC NIZHPHARM, RU (74) Mandatar autorizat: SOKOLOVA Sofia	

(54) Procedeu de obținere a 9-butilamino-3,3-dimetil-3,4-dihidroacridin-1(2H)-
onei clorhidrat

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la industria chimico-farmaceutică, și anume la un procedeu de obținere a unui derivat al 9-aminoacridinei, mai exact a 9-butilamino-3,3-dimetil-3,4-dihidroacridin-1(2H)-onei clorhidrat.

Procedeul, conform invenției, include etapele de interacțiune a nitrilului acidului antranilic cu dimedona, ciclizare a 2-[(5,5-dimetil-3-oxaciclohex-1-enil)amino]

2
benzonitrilului clorhidrat substituit obținut și alchilare a 9-amino-3,3-dimetil-3,4-dihidroacridin-1(H)-onei. Procedeul de obținere a compușilor intermediari este realizat în mediu de alchilbenzeni.

Procedeul permite obținerea produsului cu un randament înalt.

Revendicări: 1

MD 4485 B1 2017.05.31

(54) Process for producing 9-butylamino-3,3-dimethyl-3,4-dihydroacridine-1(2H)-one hydrochloride

(57) Abstract:

1
The invention relates to chemical and pharmaceutical industry and concerns a process for producing 9-aminoacridine derivative, namely 9-butylamino-3,3-dimethyl-3,4-dihydroacridine-1(2H)-one hydrochloride.

The process, according to the invention, comprises the steps of interaction of the nitrile of anthranilic acid with dimedone, cyclization of the resulting substituted 2-[(5,5-dimethyl-3-

2
oxacyclohex-1-enyl)amino]benzonitrile hydrochloride and alkylation of 9-amino-3,3-dimethyl-3,4-dihydroacridine-1(H)-one. The process for producing intermediate compounds is carried out in a medium of alkylbenzenes.

The process allows of obtaining a product with a high yield.

Claims: 1

(54) Способ получения 9-бутиламино-3,3-диметил-3,4-дигидроакридин-1(2H)-она гидрохлорида

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, а именно к способу получения производного 9-аминоакридина, точнее 9-бутиламино-3,3-диметил-3,4-дигидроакридин-1(2H)-она гидрохлорида.

Способ, согласно изобретению, включает стадии взаимодействия нитрила антралиловой кислоты с димедоном, циклизации полученного гидрохлорида

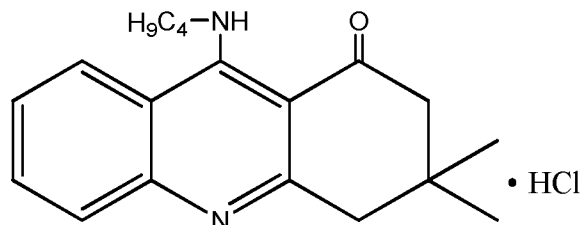
2
замещенного 2-[(5,5-диметил-3-оксациклогекс-1-енил)амино]бензонитрила и алкилирования 9-амино-3,3-диметил-3,4-дигидроакридин-1(H)-она. Способ получения промежуточных соединений осуществляется в среде алкилбензолов.

Способ позволяет получить продукт с высоким выходом.

П. формулы: 1

Descriere:

- 5 Invenția se referă la industria chimico-farmaceutică și la un procedeu de obținere a unui derivat al 9-aminoacridinei, mai exact a 9-butilamino-3,3-dimetil-3,4-dihidroacridin-1(2H)-onei clorhidrat – compus biologic activ, ce manifestă activitate psihotropă, antiamezică și lipidoreglatoare.



- 10 Derivații 9-aminoacridinei prezintă interes pentru medicină și farmacie prin aceea că sunt compuși biologic activi, ce posedă un spectru larg de acțiune în dependență de structura lor [1,2]. Din acest motiv metodele noi de sinteză a derivaților 9-aminoacridinei prezintă un interes practic major.

Este cunoscut procedeu de obținere a derivaților acridinei [3]. Procedeu cunoscut include în sine condensarea diferitor derivați ai benzonitrilului cu oxaciclohexanul substituit și o ciclizare ulterioară a compușilor intermediari obținuți.

- 15 Este cunoscut procedeu de sinteză a 9-aminoacridinei din 9-cloracridină prin interacțiunea celui din urmă cu amoniacul în mediu de solvent organic la temperatură mărită [4].

Cu toate acestea metodele cunoscute nu includ și procedee de obținere a 9-aminoacridinonelor, în baza cărora prin metoda alchilării poate fi obținut compusul din brevet.

- 20 Cea mai apropiată soluție după caracteristicile esențiale de procedeu propus este procedeu cunoscut de obținere a derivaților 9-aminoacridinei, în particular a bazei 9-butilamino-3,3-dimetil-3,4-dihidroacridin-1(2H)-onei și 9-butilamino-3,3-dimetil-3,4-dihidroacridin-1(2H)-onei clorhidrat monohidrată, aleasă de către autori în calitate de cea mai apropiată soluție [5].

- 25 Acest procedeu include interacțiunea nitrilului acidului antranilic substituit corespunzător cu dimedona, urmată de ciclizarea ulterioară a 2-[(5,5-dimetil-3-oxociclohex-1-enil)amino]benzonitrilului clorhidrat substituit obținut în 9-amino-3,3-dimetil-3,4-dihidroacridin-1(2H)-onele substituite; alchilarea compușilor obținuți cu alchil și arilalchilhalogenuri în 9-alchil(arilalchil)amino-3,3-dimetil-3,4-dihidroacridin-1(2H)-one.

- 30 Dezavantajul acestui procedeu constă în utilizarea unui volum mare de solvenți scumpi, cum ar fi tetrahidrofuranul și dioxanul, care sunt rar utilizați în industrie. Pe lângă caracterul toxic și exploziv al acestor solvenți, aceștia, participând în sinteză, transformă în rășină produsele intermediare, impurificând produsul final, și prin aceasta micșorează randamentul acestuia. În afară de aceasta, metoda brevetată nu permite obținerea 9-butilamino-3,3-dimetil-3,4-dihidroacridin-1(2H)-onei clorhidrate anhidre, ci doar clorhidrat monohidrată, care posedă o structură instabilă și la păstrare se transformă într-o moleculă cu un conținut necunoscut de apă din cauza evaporării ei parțiale nepronozate. Dezavantajele menționate ale procedurii cunoscute constituie o piedică pentru utilizarea acestuia pe larg în industria farmaceutică.

- 35 Scopul prezentei invenții constă în elaborarea unui procedeu de sinteză a 9-butilamino-3,3-dimetil-3,4-dihidroacridin-1(2H)-onei clorhidrate, ce ar permite obținerea unui randament și unei calități înalte a produsului final, printr-o tehnologie simplificată, și care nu necesită o cantitate mărită de solvenți organici.

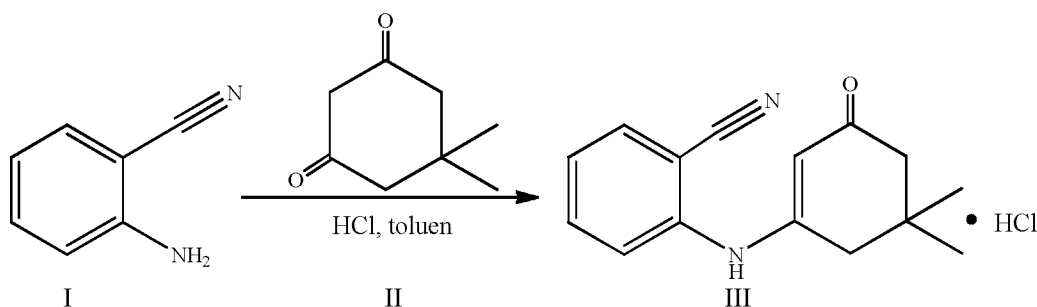
- 40 Problema este rezolvată prin procedeu propus de obținere a 9-butilamino-3,3-dimetil-3,4-dihidroacridin-1(2H)-onei clorhidrată, ce include etapele de interacțiune a nitrilului acidului antranilic cu dimedona, ciclizarea 2-[(5,5-dimetil-3-oxociclohex-1-enil)amino]benzonitrilului clorhidrat obținut și alchilarea 9-amino-3,3-dimetil-3,4-dihidroacridin-1(H)-onei, conform invenției procedeu de obținere a produselor intermediare este realizat în mediul de alchilbenzeni.

- 45 Rezultatul tehnic al procedurii propus constă în mărirea randamentului de obținere a produsului final de 3 ori în comparație cu soluția cea mai apropiată, simplificarea procesului din contul micșorării numărului de etape de izolare a produsului final în formă de bază, purificarea produsului din titlu și, ca urmare, micșorarea duratei procesului, dar de asemenea micșorarea cantității de solvenți organici utilizați pe contul utilizării doar a unui solvent organic – alchilbenzen la fiecare etapă.

Acest rezultat tehnic se datorează utilizării alchilbenzenilor în sinteza produselor intermediare. Pe durata cercetărilor privind selectarea solvenților s-a descoperit pe neașteptate, că doar alchilbenzenii nu formează produse secundare de reacție și nu transformă în rășini produsele intermediare. Acest lucru se poate datora faptului, că alchilbenzenii favorizează solubilizarea reagenților și influențează selectivitatea procesului în general, ceea ce se manifestă prin efectul măririi randamentului de obținere a produsului final.

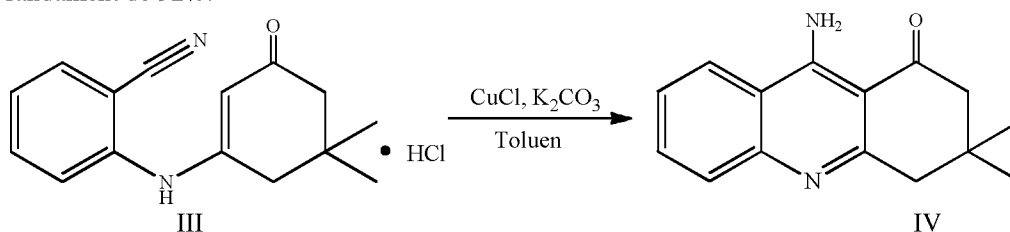
În continuare este prezentată schema reacției chimice a procedurii revendicate.

În corespundere cu procedeul propus produsul intermediar 2-[(5,5-dimetil-3-oxaciclohex-1-enil)amino]benzonitrilul clorhidrat (enamina) se obține prin interacțiunea nitrilului acidului antranilic cu dimedona în mediu de toluen cu un randament de 95%.



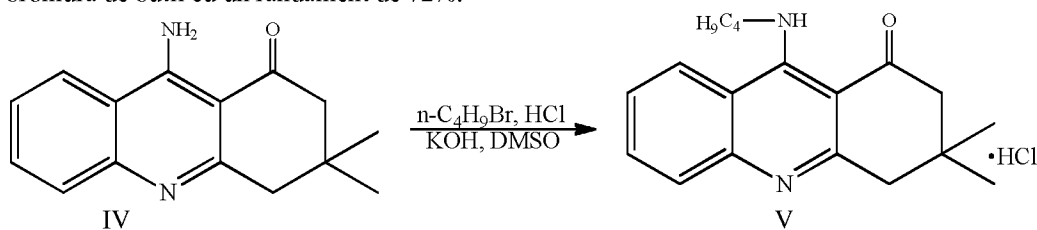
- I. Nitril al acidului antranilic, Mr. 118,14 g/mol (nitril),
 II. 5,5-Dimetil-1,3-hexadiona, Mr. 140,18 g/mol (dimedona),
 III. 2-[(5,5-Dimetil-3-oxaciclohex-1-enil)amino]benzonitril clorhidrat Mr. 276,77 g/mol (enamina).

Conform procedurii propus, ciclizarea enaminei III cu formarea 9-amino-3,3-dimetil-3,4-dihidroacridin-1(2H)-onei (aminoacridona) (IV) este realizată în mediu de toluen cu un randament de 92%.



- IV. 9-Amino-3,3-dimetil-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona, Mr. 240,29 g/mol (aminoacridona).

Conform procedurii propus produsul final 9-butilamino-3,3-dimetil-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona clorhidrată se obține prin alchilarea aminoacridonei (IV) corespunzătoare cu bromură de butil cu un randament de 72%.



- V. 9-Butilamino-3,3-dimetil-3,4- dihidroacridin-1(2H)-ona clorhidrat, Mr. 332,88 g/mol.

Randamentul global a produsului final conform procedurii propus constituie 63%, recalculat pentru nitrilul acidului antranilic.

Exemple specifice de realizare a procedurii propus.

Exemplul 1.

Obținerea 2-[(5,5-dimetil-3-oxaciclohex-1-enil)amino] benzonitrilului clorhidrat (enamina) (III).

Intr-un balon cu trei gâturi și volumul de 6,0 L, dotat cu agitator, refrigerent de reflux și termometru se toarnă 4,0 L toluen, se adaugă 190,88 g (188,96 g, 100 %) nitril al acidului antranilic, se amestecă până la dizolvarea completă a nitrilului. La soluția formată se adaugă la

- 5 La suspensia obținută se adaugă 226,24 g (223,98 g, 100 %) dimedonă. Amestecul de reacție se încălzește la agitare până la fierbere și se refluxează timp de 10-12 ore, apoi se răcește la agitare până la 18-20 °C.

Precipitatul format se filtrează, se spală cu toluen, acetonă și se usucă.

Se obțin 423 g enamină (III). Randament 95,51 %. P.t. 215-217 °C.

- 10 Exemplul 2.

Obținerea 9-amino-3,3-dimetil-3,4-dihidroacridin-1(H)-onei (aminoacridona) (IV).

Intr-un balon cu trei gâturi și volumul de 6,0 L, dotat cu agitator, refrigerent de reflux și termometru se adaugă 3,0 L toluen, se adaugă 279,0 g enamină (III), 280,8 g carbonat de potasiu anhidru și la agitare 12,0 g de clorură de cupru. Amestecul de reacție se încălzește la

- 15 agitare până la fierbere și se refluxează timp de 10-12 ore. Apoi se răcește până la 20-25 °C, se adaugă 1,4 L apă, se agită 30 minute.

Suspensia formată se filtrează, precipitatul de pe filtru se spală cu apă până la pH-ul apei 6,5-7,0, se usucă.

Se obțin 222,8 g (IV). Randament 92,0%, P.t. 222,5-224 °C.

- 20 Exemplul 3.

2-[(5,5-Dimetil-3-oxociclohex-1-enil)amino] benzonitrilul clorhidrat (enamina) (III) se obține prin analogie cu exemplul 1 prin fierberea componentelor inițiale în 2-metiltoluen (o-xilen). Randament 94%.

Exemplul 4.

- 25 9-Amino-3,3-dimetil-3,4-dihidroacridin-1(H)-ona (aminoacridona) (IV) se obține prin analogie cu exemplul 2 prin fierberea componentelor inițiale în izopropilbenzen (cumen). Randament 93%.

Exemplul 5.

Obținerea 9-butilamino-3,3-dimetil-3,4-dihidroacridin-1(2H)-onei clorhidrat (V).

- 30 Intr-un balon cu trei gâturi, dotat cu agitator, refrigerent de reflux și termometru se adaugă 96 g aminoacridonă (IV) și la 45-50 °C se adaugă 54,6 mL bromură de butil. Amestecul de reacție se agită până la consumarea aminoacridinei (IV), masa se răcește, se adaugă 300 mL de apă și la agitare treptat se adaugă soluția de acid clorhidric până la un pH de 1-2. Cristalizarea este efectuată la temperatura de 4-6 °C cu agitare periodică, precipitatul se filtrează, se spală cu

- 35 apă până la un pH de 4-5, se usucă până la masă constantă.

Se obțin 100 g (randament 76 %) produs tehnic.

Produsul tehnic se recrystalizează din izopropanol.

Precipitatul se usucă la 100-105 °C până la masă constantă.

- 40 Se obține 9-butilamino-3,3-dimetil-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona clorhidrat, un praf cristalin alb cu nuanță galbenă, solubil în apă și alcooli. P.t. 222,5-223,5 °C. Randament 92%

Formula brută $C_{19}H_{25}N_2OCl$

Găsit, %: C-67,85; H-7,71; N-8,36; Cl-10,77.

Calculat, %: C-68,55; H-7,58; N-8,41; Cl-10,65.

Specrul-IR (ν , cm^{-1}): 1614, 1629 (C=C), 1597 (NH def.), 2957 (NH val.)

- 45 Exemplul 6.

Prin analogie cu exemplul 5 se obține produsul tehnic, care se recrystalizează dintr-un amestec de hexan și etanol. Precipitatul se usucă la 100-105 °C până la masă constantă. Se obține 9-butilamino-3,3-dimetil-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona clorhidrat, praf cristalin cu nuanță galbenă. P.t. 221,5-222,5 °C. Randament 74 %.

- 50 Exemplul 7.

Prin analogie cu exemplul 6 produsul tehnic se recrystalizează din etanol.

Precipitatul se usucă la 100-105 °C până la masă constantă. Se obține 9-butilamino-3,3-dimetil-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona clorhidrat, praf cristalin alb cu nuanță galbenă. P.t. 221,5-222,5 °C. Randament 72%.

- 55 Așa cum se vede din rezultatele obținute, procedeul propus permite obținerea 9-butilamino-3,3-dimetil-3,4-dihidroacridin-1(2H)-onei clorhidrat cu randament de ~75-85%. Procedeul propus include un număr redus de etape și nu necesită timp îndelungat de realizare, și în același timp exclude utilizarea unor volume mari de solvenți organici.

- 60 **Descrierea se publică în redacția solicitantului**

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Деева Э. Г. Сравнительный анализ противогриппозной активности соединений ряда азоло-азинов, флуоренов и акридонов. Автореферат на соискание ученой степени канд. мед. наук, СПб., 2000, p. 16-22
2. Ершов Ф.И., Чижов Н.П., Тазулахова Э.Б. Противовирусные средства, СПб., 1993, p. 11-15
3. EP0179383 A2 1986.04.30
4. RU2017730 C1 1994.08.15
5. RU2024509 C1 1994.12.15

(57) Revendicări:

Procedeu de obținere a 9-butilamino-3,3-dimetil-3,4-dihidroacridin-1(2H)-onei clorhidrat, care constă în interacțiunea nitrilului acidului antranilic cu dimedona, ciclizarea 2-[(5,5-dimetil-3-oxaciclohex-1-enil)amino]benzonitrilului clorhidrat și alchilarea 9-amino-3,3-dimetil-3,4-dihidroacridin-1(H)-onei, **caracterizat prin aceea că** procedeul de obținere a compușilor intermediari este realizat în mediu de alchilbenzeni.

Șef Secție Examinare:

LEVIȚCHI Svetlana

Examinator:

STAFI Radu

Redactor:

LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: a 2015 0115 (32) Data de prioritate recunoscută: 2014.12.10 (22) Data depozit: 2015.11.16 Raport de documentare internațională: ☐ da (71) Solicitant: JSC NIZHPHARM, RU (54) Titlul: Procedeu de obținere a 9-butilamino-3,3-dimetil-3,4-dihidroacridin-1(2H)-onei clorhidrat		
II. Clasificarea obiectului invenției:		
(51) Int.Cl: C07D 219/12 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)		
III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)		
MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): a) C07D 219 C07D 219/12 A61K 31/435 b) termeni caracteristici în limba română: 9-aminoacridină; 9-amino-3,4-dihidroacridină; 9-butilamino-3,3-dimetil-3,4-dihidroacridin-1(2H)-onă clorhidrat, alchilbenzen, toluen, xilen "Worldwide" (Espacenet): a) C07D 219 C07D 219/12 A61K 31/435 b) termeni caracteristici în limba engleză: 9-aminoacridine; 9-amino-3,4-dihydroacridine; 9-butylamino-3,3-dimethyl-3,4-dihydroacridine-1(2H)-one hydrochloride, alkylbenzene, toluene, xylene EA, CIS (Eapatis), FIPS(RU), SU: a) C07D 219 C07D 219/12 A61K 31/435 b) termeni caracteristici în limba rusă: 9-аминоакридин; 9-амино-3,4-дигидроакридин; 9-бутиламино-3,3-диметил-3,4-дигидроакридин-1(2H)-он гидрохлорид, алкилбензол, толуол, ксилол		
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
Деева Э. Г. Сравнительный анализ противогриппозной активности соединений ряда азоло-азинов, флуоренов и акридонов. Автореферат на соискание ученой степени канд. мед. наук, СПб., 2000, pag. 16-22 Ершов Ф.И., Чижов Н.П., Тазулахова Э.Б. Противовирусные средства, СПб., 1993, p. 11-15		
V. Documente considerate a fi relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D	Деева Э. Г. Сравнительный анализ противогриппозной активности соединений ряда азоло-азинов, флуоренов и акридонов. Автореферат на соискание ученой степени канд. мед. наук, СПб., 2000, p. 16-22	1
A, D	Ершов Ф.И., Чижов Н.П., Тазулахова Э.Б.	1

	Противовирусные средства, СПб., 1993, p. 11-15	
A, D	EP0179383 A2 1986.04.30	1
A, D	RU2017730 C1 1994.08.15	1
A, D, C	RU2024509 C1 1994.12.15	1
A	US4695573 A 1987.09.22	1
A	EP0268871 A1 1988.06.01	1
A	EP0282959 A2 1988.09.21	1
A	EP0371388 A2 1990.06.06	1
A	US5053513 A 1991.10.01	1
* categoriile speciale ale documentelor citate:		
A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția	
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată	
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet	
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție	
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete	
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri	
Data finalizării documentării		2017.01.03
Examinator		STAFI Radu