

2
POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

56814

Patent dodatkowy
do patentu _____

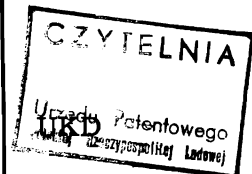
Zgłoszono: 23.III.1966 (P 113 651)

Pierwszeństwo: 24.III.1965 Szwajcaria

Opublikowano: 25.I.1969

Kl. 12 p, 1/30

MKP C 07 d 34/06



Właściciel patentu: J. R. Geigy A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych akrydanu

1
Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych akrydanu o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy, R_2 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy albo łącznie z R_1 rodnik polimetylenowy, R_3 i R_4 oznaczają niezależnie jeden od drugiego atom wodoru, chlorowca do liczby atomowej 35, rodnik trójfluorometylowy albo niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy, R_5 oznacza rodnik fenyłowy, bifenylowy lub fenoksyfenylowy, w których to rodnikach pierścienie benzenowe mogą zawierać najwyżej po trzy podstawniki takie jak atomy chlorowca, grupy trójfluorometylowe, nitrowe, aminowe i niższe rodniki alkilowe, alkoksylowe, alkiloaminowe, dwualkiloaminowe i alkanoiloaminowe albo R_5 15 oznacza rodnik pirydylowy ewentualnie podstawiony atomami chlorowca, niższymi rodnikami alkilowymi lub alkoksylowymi, R_6 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a A oznacza rodnik alkilenowy o 2—6 atomach węgla w cząsteczce oraz ich addycyjnych z kwasami nieorganicznymi i organicznymi.

Związki o wzorze 1 posiadają cenne właściwości farmakologiczne, wykazują zwłaszcza działanie przeciwwirusowe i hamują rozwój nowotworów. Aktywność przeciwwirusową stwierdzono w próbie na zwierzętach, na przykład na myszy w przypadku wirusa Columbia — SK, natomiast działanie hamujące rozwój nowotworu można stwierdzić na zwierzętach w przypadku wywoływania sarko-

2
my za pomocą metylocholantrenu albo w przypadku wywoływania raka skóry u myszy za pomocą dwumetylobenzantracenu. W próbach na zwierzętach związki o ogólnym wzorze 1 i ich sole addycyjne z kwasami charakteryzują się jako środki biologicznie czynne, nadające się do leczenia chorób wirusowych jak Encephalitis, Encephalomyelitis i inne, jak również do leczenia neoplazji. Prócz tego związki o ogólnym wzorze 1 i ich sole addycyjne z kwasami wykazują łagodne działanie przeciwbólowe w rodzaju aspiryny.

W związkach o ogólnym wzorze 1 R_1 i R_2 oznaczają przykładowo rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy albo izobutyłowy, R_2 łącznie z R_1 oznaczają na przykład rodnik czterometylenowy, pięciometylenowy albo sześciometylenowy. R_3 i R_4 oznaczają przykładowo atom fluoru, chloru, bromu, rodnik trójfluorometylowy, metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, metoksylowy, etoksylowy, n-propoksylowy albo izopropoksylowy. R_5 jest na przykład rodnikiem fenyłowym, o-fluoro-, m-fluoro lub p-fluorofenyłowym, o-chloro-, m-chloro- albo p-chlorofenyłowym, o-bromo- albo p-bromofenyłowym, o-jodo-, m-jodo- albo p-jodofenyłowym, α,α,α -trójfluoro-o-tolilowym, α,α,α -trójfluoro-m-tolilowym, α,α,α -trójfluoro-p-tolilowym, o-, m-, albo p-tolilowym, o-etylofenylowym, p-etylofenylowym, p-izopropylfenylowym, o-metoksy-, m-metoksy albo p-metoksyfenylowym, p-etoksyfenylowym, p-(n-propo-

ksy)-fenylowym, p-izopropoksyfenylowym, o-, m- albo p-nitrofenylowym, o-, m- albo p-aminofenylo-
 wym, o-, m- albo p-acetamidofenylo-
 wym, p-dwuetyloaminofenylo-
 wym, p-etyloaminofenylo-
 wym, 2,4- albo 2,5-dwu-
 fluorofenylo-
 wym, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,4-, 3,5- albo
 2,6- dwuchlorofenylo-
 wym, 2,4-, 2,5- albo 2,6-dwu-
 bromofenylo-
 wym, 2,3- albo 3,5-ksylilowym, 2,4-
 -dwuetylofenylowym, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- albo
 3,5-dwumetoksyfenylowym, 2,5-dwuetoksyfenyl-
 10 wym, 2,4,5-trójklorofenylo-
 wym, 2,4,5-trójmetylofe-
 nylo-
 wym, mezytylowym, 3,4,5-trójmetyloksyfenyl-
 15 wym, 3-chloro-4-fluorofenylo-
 wym, 4-fluoro- albo
 5-fluoro-o-tolilowym, 4-fluoro-m-tolilowym, 2-flu-
 oro- albo 3-fluoro-p-tolilowym, 4-chloro-, 5-chloro-
 20 albo 6-chloro-o-tolilowym, 2-chloro-p-tolilowym,
 2-bromo-p-tolilowym, 4-jodo-o-tolilowym, 3-jodo-
 -p-tolilowym, 4,4,4-czterofluoro-o-tolilowym, 4,4,
 a,a-czterofluoro-m-tolilowym, 6,4,4-czterofluoro-
 m-tolilowym, 4-chloro-a,a,a-trójkfluoro-o-tolilo-
 25 wym, 4-chloro-a,a,a-trójkfluoro-m-tolilowym, 6-
 -chloro-a,a,a-trójkfluoro-m-tolilowym 4-bromo-a,a,
 a-trójkfluoro-o-tolilowym, 4-bromo-a,a,a-trójkfluoro-
 -m-tolilowym, 6-bromo-a,a,a-trójkfluoro-m-tolilo-
 wym, 3-chloro-6-metoksyfenylowym, 4-metoksy-o-
 30 -tolilowym, 4-chloro-2-nitrofenylowym, 4-chloro-
 -3-nitrofenylowym, 2-bromo-4-nitrofenylowym, 4-
 -nitro-, 5-nitro- i 6-nitro-o-tolilowym, 2-nitro- i 3-
 -nitro-p-tolilowym, 4-nitro- a,a,a-trójkfluoro-m-to-
 lilowym, 2-nitro-a,a,a-trójkfluoro-p-tolilowym, 2-
 -metoksy-5-nitrofenylowym, 2-metoksy-6-nitrofe-
 35 nylo-
 wym, 4-metoksy-2-nitrofenylowym, 2-amino-
 -4-metoksyfenylowym, 4,5-dwuchloro-o-tolilowym,
 2,4-dwuchloro-6-nitrofenylowym, 2,5-dwuchloro-4-
 -nitrofenylowym, 4,5-dwuchloro-2-nitrofenylowym,
 5-nitro-2,4-ksylilowym, 4-nitro-2,5-ksylilowym, 6-
 -nitro-3,4-ksylilowym, 4-nitro-a,a,a-trójkfluoro-o-to-
 40 lilowym, 2-amino-4,5-dwuchlorofenylo-
 wym, 4-amino-3,5-dwuchlorofenylo-
 wym, 6-amino-3,4-ksylilo-
 wym, 4-chloro-2,5-dwumetoksyfenylowym, 5-chloro-
 45 -2,4-dwumetoksyfenylowym, 5-chloro-4-nitro-o-
 -tolilowym; o-bifenylilowym, p-bifenylilowym, p-
 -fenoksyfenylowym, o- (p-chlorofenoksy)-fenylo-
 wym, p-(p-chlorofenoksy)-fenylowym, 5-chloro-2-
 -(p-chlorofenoksy)-fenylowym; 2-pirydylowym, 3-
 -pirydylowym, 4-pirydylowym, 5-chloro-2-pirydy-
 50 lowym, 5-bromo-2-pirydylowym, 6-fluoro-3-piry-
 dylowym, 2-chloro-3-pirydylowym, 4-metylo-2-pi-
 rydylowym, 5-metylo-2-pirydylowym, 6-metylo-2-
 -pirydylowym, 6-metoksy-3-pirydylowym, 6-etoks-
 -3-pirydylowym, 6-n-butoksy-3-pirydylowym
 albo 4,6-dwumetylo-2-pirydylowym.

R_6 może oznaczać na przykład rodnik metylo-
 wy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-buty-
 lowy, izobutylowy, II rzęd. butylowy, n-pentylowy,
 izopentylowy albo n-heksylowy.

A jest na przykład rodnikiem etylenowym, pro-
 pylenowym, etyloetylenowym, trójmetylenowym,
 czterometylenowym, pięciometylenowym albo sześci-
 metylenowym.

Według wynalazku ester 10 — hydroksyalkilo-
 akrydanu o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 ,
 R_3 , R_4 i A mają wyżej podane znaczenie, na przy-
 55 kład halogenek, korzystnie chlorek albo bromek,
 ester kwasu arylosulfonowego albo ester kwasu

alkanosulfonowego, poddaje się reakcji z aminą
 o wzorze 3, w którym R_5 i R_6 mają wyżej podane
 znaczenie, w obecności środka wiążącego kwas.
 Reakcję prowadzi się w środowisku rozpuszczalni-
 5 ka organicznego takiego jak niższy alkanol na
 przykład etanol, n-butanol lub 2-metoksyetanol,
 w środowisku eteru jak eter dwumetylowy glikolu
 etylenowego i eter dwumetylowy glikonu dwuety-
 lenowego, czterowodorofuran albo dioksan, w śro-
 10 dowisku węglowodoru aromatycznego jak benzen,
 toluen, ksylen i ewentualnie w nadmiarze aminy
 o ogólnym wzorze 3. Nadmiar tej ostatniej może
 służyć jednocześnie jako środek wiążący kwas,
 jednak korzystnie jako środek wiążący kwas,
 zwłaszcza gdy jako R_5 występuje rodnik fenylo-
 15 wy, stosuje się trzeciorzędowe zasady organiczne jak
 na przykład trójetylamina, dwuizopropylao-
 -mina, pirydyna albo symetryczna kolidyna. Reak-
 cję prowadzi się w temperaturze pokojowej albo
 20 podwyższonej do około 200°C. Halogenki jako zdol-
 ne do reakcji estry związków o ogólnym wzorze 2,
 można zaktywować jodkiem sodowym albo pota-
 sowym.

Według odmiany sposobu według wynalazku
 25 związki o ogólnym wzorze 1, w którym R_6 oznacza
 niższy rodnik alkilowy, a pozostałe podstawniki
 mają wyżej podane znaczenie, otrzymuje się, je-
 żeli związek z metalem akrydanu o ogólnym wzor-
 ze 4, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej po-
 30 dane znaczenie, poddaje się reakcji ze zdolnym
 do reakcji estrem związku o ogólnym wzorze 5,
 w którym R_6 oznacza niższy rodnik alkilowy,
 a R_5 i A mają wyżej podane znaczenie. Reakcję
 prowadzi się w obecności lub nieobecności obojęt-
 nego rozpuszczalnika organicznego, takiego jak wę-
 35 glowodór na przykład benzen, toluen, lub ksylen
 albo eter, na przykład dioksan, czterowodorofuran,
 eter dwumetylowy glikolu etylenowego albo eter
 dwumetylowy glikolu dwuetylenowego albo też
 40 w obecności dwumetyloformamidu w granicach
 temperatur 20—180°C. Jako związek z metalem
 stosuje się zwłaszcza związek z metalem alkalicz-
 nym wytworzony przez reakcję z amidkiem sodo-
 45 wym lub litowym albo też z wodorkiem sodowym
 lub litowym.

Według innej odmiany sposobu według wynal-
 50 azku związki o ogólnym wzorze 1 otrzymuje się
 przez redukcję związku o ogólnym wzorze 6,
 w którym A' oznacza rodnik alkilidenowy albo
 alkilenowy o 1—5 atomach węgla, a R_1 , R_2 , R_3 ,
 R_4 , R_5 i R_6 mają znaczenie podane na wstępie opi-
 su przy omawianiu wzoru 1, za pomocą boroetanu
 w środowisku eteru. Jako środowisko reakcji sto-
 55 suje się na przykład czterowodorofuran, dioksan,
 eter dwumetylowy glikolu dwuetylenowego. Reak-
 cję prowadzi się w temperaturze w granicach od
 temperatury pokojowej do około 100°C, przy czym
 czas trwania reakcji wynosi od około 30 minut do
 24 godzin. Boroetan wytwarza się na przykład
 60 z trójkfluorku borowego i wodoru sodowoborowego
 w środowisku eteru w oddzielnym aparacie i do-
 prowadzi go do mieszaniny reakcyjnej albo też
 wytwarza go się in situ.

Według jeszcze innej odmiany sposobu według
 65 wynalazku związki o ogólnym wzorze 1, w którym

R_6 oznacza niższy rodnik alkilowy, a pozostałe podstawniki mają znaczenie wyżej podane, otrzymuje się, jeżeli związek o ogólnym wzorze 7, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R'_6 i A mają znaczenie wyżej podane, ogrzewa się do chwili odszczepienia równomolowych ilości dwutlenku węgla. Dekarboksylacja następuje w obecności lub nieobecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego o wysokiej temperaturze wrzenia jak dekalina, tetralina, mezytylen.

Według czwartej odmiany sposobu według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1, w którym R_6 oznacza niższy rodnik alkilowy, a pozostałe podstawniki mają znaczenie wyżej podane, otrzymuje się, jeżeli na związek o ogólnym wzorze 8, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 i A mają wyżej podane znaczenie, działa się zdolnym do reakcji estry niższego alkanolu albo w warunkach redukujących niższym ketoalkanem. Jako zdolne do reakcji estry niższych alkanoli stosuje się zwłaszcza halogenki, estry kwasu alkanosulfonowego i estry kwasu arylosulfonowego. Reakcję prowadzi się w środowisku rozpuszczalników organicznych jak alkohole, na przykład metanol, etanol, n-butanol, alkohol benzylowy, jak węglowodory, na przykład benzen albo toluen albo etery jak dioksan, czterowodorofuran, eter dwumetylowy glikolu etylenowego i korzystnie w obecności środka wiążącego kwas, na przykład trójetyloaminy, dwuizopropylloaminy, kolidyny albo węglanu metalu alkalicznego i ewentualnie w obecności katalizatora, jak jodek sodowy albo potasowy. Niższe ketoalkany jak formaldehyd i aldehyd octowy poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 8 w obecności katalitycznie zaktywowanego wodoru w środowisku rozpuszczalnika organicznego, przy czym formaldehyd może być dodany także w obecności kwasu mrówkowego na ciepło.

Według ostatniej odmiany sposobu według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają niższy rodnik alkilowy albo łącznie stanowią rodnik polimetylenowy, a R_3 , R_4 , R_5 , R_6 i A mają znaczenie podane na wstępie opisu przy omawianiu wzoru 1, wytwarza się przez reakcję związku o ogólnym wzorze 9, w którym R'_1 oznacza niższy rodnik alkilowy, R'_2 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy albo łącznie z R'_1 rodnik polimetylenowy, a R_3 , R_4 , R_5 , R_6 i A mają znaczenie wyżej podane, z kwaśnym środkiem kondensującym na przykład trójfluorkiem borowym w środowisku obojętnego rozpuszczalnika jak benzen albo ze stężonym kwasem siarkowym.

Substancje wyjściowe o ogólnym wzorze 3, 4 i 9, jak również zdolne do reakcji estry związków o ogólnym wzorze 2 i 5 są znane. Związki o ogólnym wzorze 6 wytwarza się na przykład przez reakcję 10-chlorowcoalkanoiloakrydanów ewentualnie podstawionych z aminami o ogólnym wzorze 3. Reakcję prowadzi się analogicznie do reakcji zdolnych do reakcji estrów związków o ogólnym wzorze 2 z aminami o ogólnym wzorze 3. Substancje wyjściowe o ogólnym wzorze 7 wytwarza się przez reakcję akrydanów o ogólnym wzorze 4 z fosgenem w obojętnym rozpuszczalniku or-

ganicznym jak benzen lub toluen i przez reakcję otrzymanego 10-chlorokarbonyloakrydanu ze związkami o wzorze ogólnym 5. Substancje wyjściowe o ogólnym wzorze 8 otrzymuje się analogicznie do wyżej opisanej reakcji zdolnych do reakcji estrów związków o ogólnym wzorze 2 z pierwszorzędowymi aminami o ogólnym wzorze 3. Substancje wyjściowe o ogólnym wzorze 9 otrzymuje się przez reakcję na przykład podstawionych pochodnych 2-izopropenyldwufenyloaminy z N-chloroalkilo-N-metyloaniliną, zaś podstawioną 2-izopropenyldwufenyloaminę wytwarza się z estru kwasu N-fenyloantranilowego działaniem halogenku metylomagnezowego metodą Grignarda.

Związki o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi i organicznymi. Na przykład do roztworu związku o ogólnym wzorze 1 w rozpuszczalniku organicznym jak metanol, etanol albo eter etylowy dodaje się kwasu albo jego roztworu i oddziela wytrącającą się sól. W lecznictwie zamiast wolnych zasad można stosować nietoksyczne sole farmakologicznie dopuszczalnych kwasów. Korzystne przy tym jest, aby wytwarzane sole dobrze krystalizowały i były niehigroskopijne albo w niskim stopniu higroskopijne. Do wytwarzania soli ze związkiem o ogólnym wzorze 1 stosuje się na przykład kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, β -hydroksyetanosulfonowy, octowy, mlekowy, szczawiowy, bursztynowy, fumarowy, maleinowy, jabłkowy, winowy, salicylowy, fenylooctowy, migdałowy i embonowy.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1 i ich dopuszczalne farmaceutycznie sole można podawać doustnie, doodbytniczo i pozajelitowo. Dawki dzienne wolnych zasad albo ich dopuszczalnych farmaceutycznie soli wahają się w granicach 50—5000 mg dla dorosłych. Odpowiednie postacie dawki znormalizowanej jak drażetki, tabletki, czopki albo ampułki zawierają przeważnie 10—500 mg substancji czynnej otrzymanej sposobem według wynalazku albo dopuszczalnej farmaceutycznie soli teje. Poza tym związki o wzorze 1 mogą występować w postaci syropów, środków do rozpylania, aerozoli, maści albo pudrów.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wytwarzanie związków o ogólnym wzorze 1, nie ograniczając jednak wynalazku. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 12,0 g (0,042 mola) 10-(3-chloropropilo)-9,9-dwumetyloakrydanu, 12,4 g (0,063 mola) 4-chloro-a,a,a-trójfluoro-m-toluidyny i 10,8 g (0,084 mola) dwuizopropylloaminy ogrzewa się mieszając na łaźni olejowej w ciągu 16 godzin w temperaturze 135—140°C. Po oziębieniu dodaje się 120 ml 1n ługu sodowego i całość ekstrahuje eterem etylowym. Fazę eterową przemywa się wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i zateża. Pozostaje 21,2 g gęstego brunatnego oleju, który przekrystalizowuje się z mieszaniny etanolu i wody, przy czym otrzymuje się 10-[3-(4-chloro-a,a,a-trójfluoro-m-toluidyno)-propilo]-9,9-dwumetyloakrydan o temperaturze topnienia 108—110°C.

W podobny sposób wytwarza się na przykład: 10-[3-(2,4-dwuchloroanilino)-propylo]-9,9-dwumetyloakrydan o temperaturze topnienia 77—78°C; 9,9-dwumetylo-10-[3-(p-fluoroanilino)-propylo]-akrydan o temperaturze topnienia 68—69°C, chlorowodorek o temperaturze topnienia 199—206°C z rozkładem;

10-[3-(3,4-dwuchloroanilino)-propylo]-9,9-dwumetyloakrydan o temperaturze topnienia 104—106°C;

chlorowodorek 10-[3-(p-bromoanilino)-propylo]-9,9-dwumetyloakrydan o temperaturze topnienia 196—200°C;

10-[3-[5-chloro-2-(p-chlorofenoksy)-anilino]-propylo]-9,9-dwumetyloakrydan o temperaturze topnienia 102—104°C;

chlorowodorek 10-[3-(p-acetyloaminoanilino)-propylo]-9,9-dwumetyloakrydanu o temperaturze topnienia 238°C;

dwuchlorowodorek 10-[3-(6-etoksy-3-pirydyloamino)-propylo]-9,9-dwumetyloakrydanu o temperaturze topnienia 154°C;

9-etylo-10-[3-(4-chloro- α,α,α -trójfluoro-m-toluidyno)-propylo]-9-metyloakrydan.

Stosowany jako substancja wyjściowa 10-(3-chloro-propylo)-9,9-dwumetyloakrydan wytwarza się następująco:

41,9 g (0,2 mola) 9,9-dwumetyloakrydanu rozpuszcza się w 250 ml absolutnego toluenu i dodaje mieszając w atmosferze azotu zawieszinę 3,9 g (0,24 mola) amidku sodowego w 30 ml absolutnego toluenu. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia mieszając w ciągu 30 minut do zaniku ulatniania się amidku, po czym ochładza się do temperatury 45°C i dodaje 63 g (0,4 mola) 1-bromo-3-chloropropanu. Teraz mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 50°C w ciągu 2 godzin, po czym w temperaturze 85°C w ciągu 17 godzin. Następnie ochładzając lodem dodaje się 50 ml 0,5 n roztworu kwasu solnego i 300 ml eteru etylowego. Fazy rozdziela się w rozdzielaczu, fazę eterową przemywa wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość suszy się jeszcze w ciągu 2 godzin w temperaturze 40—50°C pod zmniejszonym ciśnieniem, przy użyciu pompy wodnej strumieniowej, po czym otrzymuje się pożądaną substancję jako gęsty, brunatny olej.

Przykład II. 17,1 g (0,06 mola) 10-(3-chloro-propylo)-9,9-dwumetyloakrydanu i 28 g (0,30 mola) aniliny ogrzewa się mieszając do temperatury 100°C w ciągu 30 minut i w tej temperaturze miesza dalej w ciągu 9 godzin. Mieszaninę reakcyjną płucze się 30 ml kwasu octowego lodowatego w rozdzielaczu, do tego dodaje jeszcze 100 ml eteru naftowego, 50 ml eteru etylowego, 200 ml wody i całość wytrząsa dokładnie. Nadmiar aniliny przechodzi przy tym do roztworu, a octan 10-(3-anilinopropylo)-9,9-dwumetyloakrydanu wytrąca się w postaci bezpostaciowego osadu. Octan oddziela się i zasadę wydziela się w stanie wolnym za pomocą 2n ługu sodowego. Zasadę rozpuszcza się w eterze etylowym, roztwór przemywa wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczynem sodowym i odparowuje. Otrzymuje się około 20 g brunatnego oleju, który rozpuszcza się w 150 ml

eteru etylowego i do otrzymanego roztworu dodaje się 50 ml 1,3n eterowego roztworu kwasu solnego. Wytrącony chlorowodorek odsącza się na nuczny i przekrystalizowuje z mieszaniny acetonu i eteru etylowego. Chlorowodorek 10-(3-anilinopropylo)-9,9-dwumetyloakrydanu topnieje w temperaturze 147—150°C z rozkładem.

W analogiczny sposób wytwarza się na przykład:

9,9-dwumetylo-10-[3-(p-toluidyno)-propylo]-akrydanu o temperaturze topnienia 164—167°C z rozkładem;

chlorowodorek 9,9-dwumetylo-10-[3-(2-pirydyloamino)-propylo]-akrydanu o temperaturze topnienia 277°C z rozkładem.

Przykład III. 14,3 g (0,05 mola) 10-(3-chloropropylo)-9,9-dwumetyloakrydanu, 64 g (0,50 mola) p-chloroaniliny, 1 g jodku potasowego i 100 ml butanolu, gotuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 21 godzin. Następnie dodaje się 25 ml 2n ługu sodowego i nadmiar p-chloroaniliny oddestylowuje się z parą wodną. Pozostałość podestylacyjną ekstrahuje się eterem etylowym, roztwór etylowy przemywa wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość w ilości 17 g brunatnego oleju chromatografuje się na 500 g preparatu Alox II (według Brockmanna). Frakcje wymywane mieszaniną heksanu i 20% benzenu zawierają 8 g 10-[3-(p-chloroanilino)-propylo]-9,9-dwumetyloakrydanu, który rozpuszcza się w 100 ml eteru etylowego i przeprowadza w chlorowodorek za pomocą kwasu solnego. Temperatura topnienia chlorowodoru wynosi 205—212°C.

Przykład IV. 7,2 g (0,017 mola) 10-[N-(4,5-dwuchloro-2-metylofenylo)-glicylo]-9,9-dwumetyloakrydanu rozpuszcza się w 50 ml absolutnego czterowodorofuranu i ochładza lodem. Do roztworu tego doprowadza się mieszając, z wyłączeniem wilgoci boroetan (otrzymany z 2,38 g wodoru sodowoborowego i 13,1 g związku trójfluorku borowego z eterem w 15 ml eteru dwumetylowego glikolu dwuetylenowego). Następnie mieszaninę reakcyjną gotuje się w ciągu godziny pod chłodnicą zwrotną. Wtedy ochładzając lodem wkrapla się roztwór 3 ml stężonego kwasu solnego i 3 ml wody. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod próżnią do suchości. Pozostałość rozpuszcza się w eterze etylowym, roztwór eterowy wytrząsa z rozcieńczonym roztworem amoniaku, prze-mywa wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny chlorku metylenu i heksanu otrzymuje się 10-[2-(4,5-dwuchloro-2-metyloanilino)-etylo]-9,9-dwumetyloakrydan o temperaturze topnienia 156—158°C.

W podobny sposób wytwarza się na przykład: chlorowodorek 9,9-dwumetylo-10-[3-(5-chloro-2-pirydyloamino)-propylo]-akrydanu o temperaturze topnienia 279°C;

10-[2-(4-chloro-3,6-dwumetoksyanilino)-etylo]-9,9-dwumetyloakrydan o temperaturze topnienia 155°C;

10-[2-(o-bifenyliloamino)-etylo]-9,9-dwumetyloakrydan o temperaturze topnienia 117°C;

maleinian 9,9-dwumetylo-10-[2-(p-dwumetyloa-

minoanilino)-etylo]-akrydanu o temperaturze topnienia 157°C z rozkładem;

10-[2-(4-chloro-3-nitroanilino)-etylo]-9,9-dwumetyloakrydan o temperaturze topnienia 115°C;

chlorowodorek 10-[2-(p-etyloaminoanilino)-etylo]-9,9-dwumetyloakrydanu o temperaturze topnienia 192—193°C;

chlorowodorek 6-chloro-10-[2-(4-chloro- α,α,α -trójfluoro-m-toluidyno)-etylo]-9,9-dwumetylo-2-metoksyakrydanu o temperaturze topnienia 170—180°C z rozkładem;

dwuchlorowodorek 10-[2-(3-aminoanilino)-etylo]-9,9-dwumetyloakrydanu o temperaturze topnienia 206—208°C z rozkładem;

chlorowodorek 10-[2-(3,4-dwuchloroanilino)-etylo]-9,9-pentametylenoakrydanu o temperaturze topnienia 161—168°C z rozkładem;

chlorowodorek 6-chloro-10-[2-(4-chloro- α,α,α -trójfluoro-m-toluidyno)-etylo]-9,9-dwumetylo-2-metyloakrydanu o temperaturze topnienia 151—157°C z rozkładem;

10-(2-anilinoetylo)-9-metyloakrydan;

10-[2-(3,4-dwuchloroanilino)-etylo]-9,9-dwumetylo-3-trójfluorometyloakrydan;

9,9-dwumetylo-[10-3-(5-metylo-2-pirydyloamino)-etylo]-akrydan.

Substancję wyjściową stosowaną w tym przykładzie wytwarza się następująco:

104,7 g (0,50 mola) 9,9-dwumetyloakrydanu rozpuszcza się w 500 ml absolutnego benzenu i gotuje z 62,0 g (0,55 mola) chlorku chloroacetyl w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha i pozostałość przekształca się z mieszaniny chlorku metylenu i heksanu. Otrzymuje się 128,7 g 10-chloroacetyl-9,9-dwumetyloakrydanu o temperaturze topnienia 134—136°C.

28,5 g (0,1 mola) 10-chloroacetyl-9,9-dwumetyloakrydanu, 17,6 g (0,1 mola) 4,5-dwuchloro-o-toluidyny i 25,8 g (0,2 mola) dwuizopropiloetyloaminy ogrzewa się w ciągu 20 godzin na łaźni olejowej w temperaturze 130—140°C. Po oziębieniu dodaje się do zastygłej masy 200 ml heksanu i 150 ml 2n kwasu solnego i uciera się. Część nierozpuszczalną filtruje się na nucz i przemycza kolejno 50 ml wody i 50 ml heksanu. Surowiec filtracyjny przekształca się z mieszaniny dioksanu i wody, przy czym otrzymuje się 10-[N-(4,5-dwuchloro-2-metylofenylo)-glicylo]-9,9-dwumetyloakrydan o temperaturze topnienia 206—209°C.

Przykład V. 4,2 g (0,02 mola) 9,9-dwumetyloakrydanu o temperaturze topnienia 123—124°C rozpuszcza się w 25 ml absolutnego toluenu w atmosferze azotu, dodaje miesząc 25 ml (0,2 mola) zawiesiny amidku sodowego w absolutnym toluenie i mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 40 minut pod chłodnicą zwrotną. Następnie dodaje się do roztworu 3,2 g (0,02 mola) N-(2-chloroetylo)-N-metyloaniliny w 20 ml absolutnego toluenu i ogrzewa w ciągu dalszych 14 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym dodaje 50 ml wody, ekstrahuje 200 ml eteru etylowego, roztwór eterowy przemycza wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość (7,0 g) chromatografuje się na 200 g preparatu

Alox II (według Brockmanna). Frakcje wymywane heksanem zawierają 9,9-dwumetylo-10-[2-(N-metyloanilino)-etylo]-akrydan, który przekształca się z heksanu i który posiada temperaturę topnienia 87—88°C.

W podobny sposób wytwarza się na przykład

10-[2-(N-etylo-3,4-dwuchloroanilino)-etylo]-9,9-dwumetyloakrydan.

Przykład VI. 0,58 g (0,0015 mola) estru 2-(N-metyloanilino)-etylowego kwasu 9,9-dwumetyloakrydanu-10-karboksylowego ogrzewa się przy użyciu pompy wodnej strumieniowej (11 mm) w ciągu 3 godzin w temperaturze 200—210°C do chwili zaprzestania wydzielania się dwutlenku węgla. Surowy produkt pirolizy chromatografuje się na 15 g preparatu Alox II (według Brockmanna). Frakcje wymyte heksanem zawierają 9,9-dwumetylo-10-[2-(N-metyloanilino)-etylo]-akrydan który po przekształceniu z heksanu posiada temperaturę topnienia 87—88°C.

Stosowany jako substancja wyjściowa ester 2-(N-metyloanilino)-etylowy kwasu 9,9-dwumetyloakrydanu-10-karboksylowego wytwarza się następująco:

2,71 g (0,01 mola) 9,9-dwumetylo-10-chlorokarbonyloakrydanu o temperaturze topnienia 145°C, 1,51 g (0,01 mola) 2-(N-metyloanilino)-etanolu o temperaturze wrzenia 142—144°C i 1,3 g (0,01 mola) dwuizopropiloetyloaminy gotuje się w 40 ml absolutnego ksylenu w ciągu 14 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu dodaje się 20 ml wody i ekstrahuje 200 ml eteru etylowego. Fazę eterową przemycza się wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i zateża. Pozostałość (2,7 g) chromatografuje się na 40 g preparatu Alox II (według Brockmanna), przy czym otrzymuje się we frakcjach wymytych mieszaniną heksanu i benzenu (1:1) ester 2-(N-metyloanilino)-etylowy kwasu 9,9-dwumetyloakrydanu-10-karboksylowego w postaci lepkiego niekryształującego oleju.

Przykład VII. 1,03 g (0,003 mola) 10-(3-anilino-propylo)-9,9-dwumetyloakrydanu, 2,13 g (0,015 mola) jodku metylu i 30 ml metanolu gotuje się w ciągu 15 godzin pod chłodnicą zwrotną. Brunatny roztwór reakcyjny odparowuje się do sucha przy użyciu pompy wodnej strumieniowej, do pozostałości dodaje się 30 ml 2n wodorotlenku amonowego i ekstrahuje 200 ml eteru etylowego. Fazę eterową przemycza się wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i zateża. Ażeby oddzielić niezalkilowaną substancję wyjściową, otrzymaną pozostałość (0,8 g) rozpuszcza się w 5 ml chloroformu, dodaje 2 ml chlorku acetyl i gotuje w ciągu 5 minut na łaźni wodnej. Po ochłodzeniu całość wylewa się na lód, ekstrahuje za pomocą 200 ml mieszaniny eteru etylowego i eteru naftowego (1:1) i otrzymany roztwór przemycza 2n roztworem sody i wodą. Po wysuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika oleistą pozostałość rozpuszcza się w 15 ml eteru etylowego i dodaje roztworu 0,8 g $(\text{COOH})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ w 0,5 ml acetonu. Acylowana, niezalkilowana substancja wyjściowa pozostaje w roztworze, krystalizuje natomiast szczawian 9,9-dwumetylo-10-[3-(N-metylo-

anilino)-propylo]-akrydanu o temperaturze topnienia 153–154°C z rozkładem.

Przykład VIII. 9,9-dwumetylo-10-(N-metyloanilinoetylo)-akrydan.

8,4 g (0,0245 mola) 2-izopropenylo-N-(N-metyloanilinoetylo)-dwufenyloaminy rozpuszcza się w 40 ml trójfluorku boru w roztworze eteru etylowego i mieszając dodaje się 2 ml wody, przy czym temperatura reakcji podnosi się do 50°C. Miesza się dalej w ciągu 1 godziny i wkrapla jednocześnie 30 ml wody. Miesza się jeszcze w ciągu 30 minut i dodaje wtedy 50 ml stężonego ługu sodowego. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się eterem etylowym, fazę eterową przemywa wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i zateża. Otrzymuje się tym sposobem 8 g krystalicznego surowego produktu. Przez przekrystalizowanie z heksanu otrzymuje się 6,5 g 9,9-dwumetylo-10-(N-metyloanilinoetylo)-akrydanu o temperaturze topnienia 87–88°C.

Stosowaną jako materiał wyjściowy 2-izopropenylo-N-(N-metyloanilinoetylo)-dwufenyloaminę wytwarza się z estru kwasu N-fenyloantranilowego następująco:

2-izopropenylo-dwufenyloamina.

Do roztworu jodku metylomagnezowego, wytworzonego z 19,5 g (0,80 mola) magnezu i 116,4 g (0,82 mola) jodku metylu w 250 ml absolutnego eteru etylowego, wkrapla się w temperaturze 30°C w ciągu 15 minut 45,5 g (0,20 mola) estru metylowego kwasu N-fenyloantranilowego rozpuszczonego w 100 ml absolutnego benzenu. Jednocześnie miesza się jeszcze w ciągu 6 godzin w temperaturze łaźni 50°C. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się na lód, fazę organiczną oddziela, przemywa dwukrotnie solanką, suszy i zateża.

Otrzymuje się 43,1 g ciemnoczerwonego oleju, który destyluje w wysokiej próżni. Frakcje przechodzące w temperaturze 153–167°C (25,1 g) oczyszcza się dalej przez chromatografię na 750 g preparatu Alox II. Frakcje wymyte heksanem zawierają 20,6 g czystej 2-izopropenylo-dwufenyloaminy w postaci bezbarwnego oleju. 2-izopropenylo-N-(N-metyloanilinoetylo)-dwufenyloamina.

10,46 g (0,05 mola) 2-izopropenylo-dwufenyloaminy rozpuszcza się w 50 ml absolutnego toluenu i dodaje w atmosferze azotu 7,2 ml (0,06 mola) 8,33 molowej zawiesiny amidku sodowego w toluenie. Jednocześnie mieszając ogrzewa się do wrzenia w ciągu godziny. Wtedy wkrapla się 11,03 g (0,067 mola) N-chloroetylo-N-metyloaniliny rozpuszczonej w 70 ml absolutnego toluenu.

Następnie całość gotuje się w ciągu 15 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu dodaje się mieszając 50 ml wody i ekstrahuje surową mieszaninę reakcyjną eterem etylowym. Roztwór eterowy przemywa się wodą do odczynu obojętnego, suszy, odparowuje, przy czym otrzymuje się 20,8 g surowego produktu w postaci brunatnego, klarownego oleju. Chromatografuje się go na 600 g preparatu Alox II. Heksan oraz mieszanina heksanu i 10% benzenu wymywają frakcje zawierające 15 g czystej 2-izopropenylo-N-(N-metyloani-

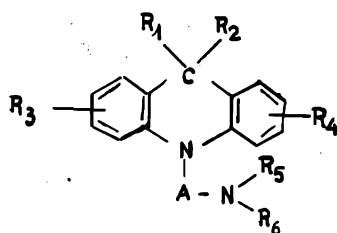
linoetylo)-dwufenyloaminy w postaci bezbarwnego oleju.

Zastrzeżenia patentowe

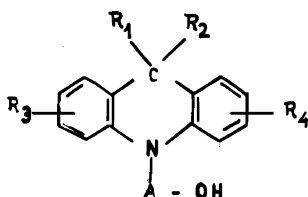
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych akrydanu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy, R_2 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy albo łącznie z R_1 rodnik polimetylenowy, R_3 i R_4 oznaczają niezależnie jeden od drugiego atom wodoru, chlorowca do liczby atomowej 35, rodnik trójfluorometylowy albo niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy, R_5 oznacza rodnik fenyłowy, bifenyliłowy lub fenoksyfenyłowy, w których to rodnikach pierścienie benzenowe mogą zawierać najwyżej po 3 podstawniki takie, jak atomy chlorowca, grupy trójfluorometylowe, nitrowe, aminowe, i niższe rodniki alkilowe, alkoksylowe, alkiloaminowe, dwualkiloaminowe i alkaniloaminowe, albo R_5 oznacza rodnik pirydylowy ewentualnie podstawiony atomami chlorowca, niższymi rodnikami alkilowymi lub alkoksylowymi, R_6 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a A oznacza rodnik alkilenowy o 2–6 atomach węgla, **znamienny tym**, że zdolny do reakcji ester 10-hydroksyalkiloakrydanu o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i A mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z aminą o ogólnym wzorze 3, w którym R_5 i R_6 mają wyżej podane znaczenie, w obecności środka wiążącego kwas, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek z metalem akrydanu o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji ze zdolnym do reakcji estrem związku o ogólnym wzorze 5, w którym R'_5 oznacza niższy rodnik alkilowy, a R_5 i A mają znaczenie wyżej podane, przy czym otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym R_5 oznacza niższy rodnik alkilowy, a pozostałe podstawniki mają znaczenie wyżej podane, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o ogólnym wzorze 6, w którym A' oznacza rodnik alkilidenowy lub rodnik alkilenowy o 1–5 atomach węgla w cząsteczce, a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 i R_6 mają znaczenie podane w zastrz. 1, redukuje się za pomocą boroetanu w środowisku eteru, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 7, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R'_5 i A mają znaczenie wyżej podane ogrzewa się do chwili odszczerpienia równomolowych ilości dwutlenku węgla, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 1,

w którym R_6 oznacza niższy rodnik alkilowy, a pozostałe podstawniki mają znaczenie wyżej podane, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

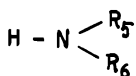
5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że na związek o ogólnym wzorze 8, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 i A mają znaczenie wyżej podane, działa się zdolnym do reakcji estrem niższego alkanolu albo w warunkach redukujących niższym ketoalkanem, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 1, w którym R_6 oznacza niższy rodnik alkilowy, a pozostałe podstawniki mają znaczenie wyżej podane, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1



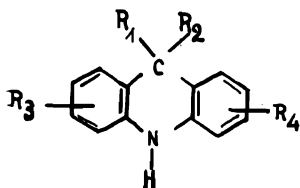
WZÓR 1



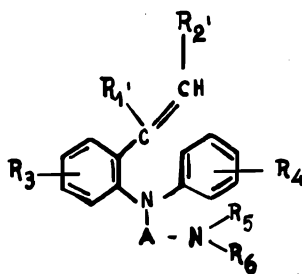
WZÓR 2



WZÓR 3



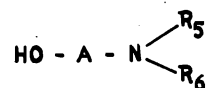
WZÓR 4



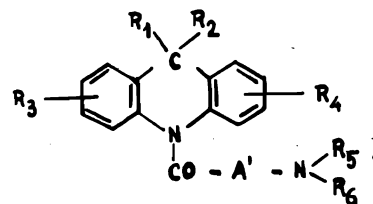
WZÓR 9

przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

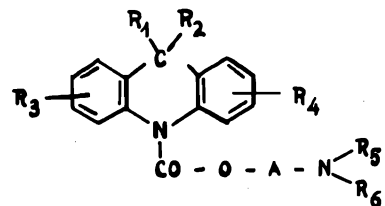
6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o ogólnym wzorze 9, w którym R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy, R_2 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy albo też łącznie z R_1 rodnik polimetylenowy, a R_3 , R_4 , R_5 , R_6 i A mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji z kwaśnym środkiem kondensującym, przy czym otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają niższy rodnik alkilowy albo łącznie oznaczają rodnik polimetylenowy, a R_3 , R_4 , R_5 , R_6 i A mają znaczenie podane w zastrz. 1, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.



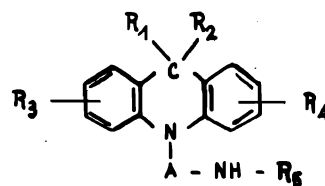
WZÓR 5



WZÓR 6



WZÓR 7



WZÓR 8