

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

272 236

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.
C 07 D 219/12
C 07 D 219/10

(21) PV 3567-88.F

(22) Přihlášeno 25 05 88

Právo přednosti 30 08 88 (P-271536) PL

(40) Zveřejněno 14 03 90

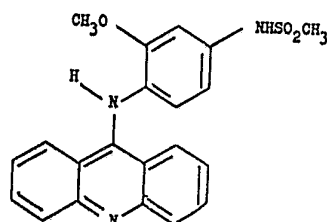
(45) Vydáno 14 10 91

(72) Autor vynálezu KONIECZNY MAREK dr. ing., GDAŃSK
CHOLADY WIESLAW dr. ing., WEJHEROWO (PL)

(73) Majitel patentu POLITECHNIKA GDAŃSKA
GDAŃSK (PL)

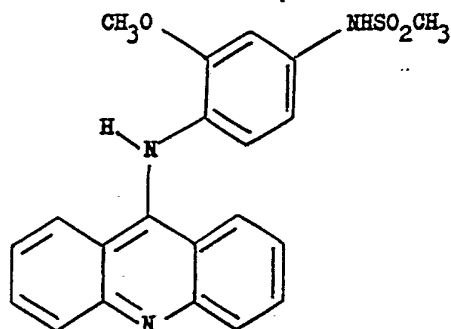
(54) Způsob přípravy 4'-(9-akridinylamino)-3'-
-methoxymethansulfonanilidu

(54) Způsob přípravy 4'-(9-akridinylamino)-
-3'-methoxymethansulfonanilidu vzorce I a
jeho laktátu z N-fenyl-anthranilové kyseliny
a 4-nitro-o-anisidinu. Způsob spočívá
v tom, že se N-fenylanthranilová kyselina
chloruje v aprotickém rozpouštědle a vzniklý
chlorid N-fenylanthranilové kyseliny se
kondenzuje v aprotickém rozpouštědle s nad-
bytkem 4-nitro-o-anisidinu za vzniku N'-
-(2-methoxy-4-nitrofenyl)amidu kyseliny N-
-fenylanthranilové. Získaná sloučenina se
izoluje, hydrogenuje a mesylací v aprotic-
kém rozpouštědle se převede na N'-(4-methan-
sulfonamido-2-methoxyfenyl)amid kyseliny N-
-fenylanthranilové, ten se izoluje a pře-
čistí. Potom se působením fosforoxychlori-
du cyklizuje na 4'-(9-akridinylamino)-3'-
-methoxymethansulfonanilid. Surový produkt
se rozpustí ve směsi vodného roztoku hydro-
xidu alkalického kovu a organického rozpouš-
tědla mísitelného s vodou a potom se vysrá-
ží vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu alka-
lického kovu a překrystaluje ze směsi di-
methylacetamidu a vody, načež se získaná
sloučenina rozpustí v kyselině mléčné a pů-
sobením organického rozpouštědla mísitel-
ného s vodou se vysráží laktát.



(I)

Předložený vynález se týká způsobu přípravy 4'-(9-akridinylamino)-3'-methoxymethansulfonanilidu (m - AMSA) vzorce I



(I)

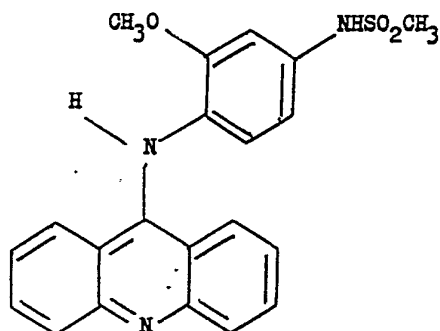
a jeho laktátu. Tyto sloučeniny vykazují protinádorový účinek a lze je užít jako léčiva.

Z amerického patentu č. 4 258 191 je znám způsob přípravy 4'-(9-akridinylamino)-3'-methoxymethansulfonanilidu spočívající v přeměně 4-nitroanisidinu na 4-butyramido-3-methoxynitrobenzen, ve kterém se potom redukuje nitroskupina a v získaném 4-butyramido-3-methoxyanilinu se mesyluje aminoskupina a hydrolyzuje butyroskupina, přičemž se získá 4-amino-3-methoxymethansulfonanilid. V poslednímu stupni se kondenzuje 4-chlorakridin s 4-amino-3-methoxymethansulfonanilidem, čímž vznikne 4'-(9-akridinylamino)-3'-methoxymethansulfonanilid.

Nevýhoda tohoto postupu spočívá v tom, že se jako meziproduct používá 9-chlorakridin, který působí dráždivě na pokožku a při přípravě a použití ve velkém měřítku se snadno hydrolyzuje na akridon a dále v nutnosti chráněné aminoskupiny ve 4-nitro-o-anisidinu butyrylovou skupinou a ostraňování této chránicí skupiny v posledním stupni, což je nepříjemné.

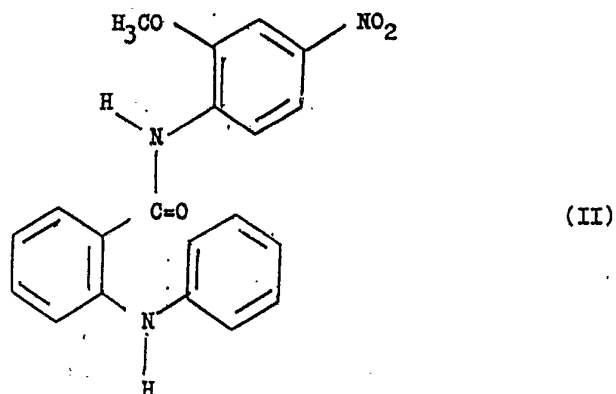
Z amerického patentu č. 4 335 244 je znám způsob přípravy laktátu 4'-(9-akridinylamino)-3'-methoxymethansulfonanilidu (m - AMSA). Způsob spočívá v rozpuštění m - AMSA base v acetonu a v přidání kyseliny mléčné ke vzniklému roztoku. Při této reakci se získá krystalický m-AMSA-laktát ve formě solvátů s acetonem, které obsahují asi 0,5 mol acetonu na 1 mol laktátu. Lyofilizací vodných roztoků hemiacetonátu m-AMSA-laktátu se získá produkt prostý acetonu.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob přípravy 4'-(9-akridinylamino)-3'-methoxymethansulfonanilidu vzorce I

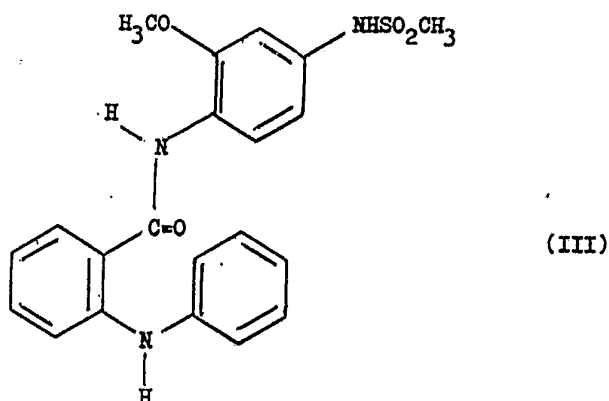


(I)

a jeho laktátu, který se vyznačuje tím, že se chloruje suspenze N-fenylanthranilové kyseliny v aprotickém rozpouštědle a získaný chlorid N-fenylanthranilové kyseliny se kondenzuje v aprotickém rozpouštědle s nadbytkem 4-nitro-o-anisidinu za vzniku N'-(2-methoxy-4-nitrofenyl)amidu N-fenylanthranilové kyseliny vzorce II



Získaná sloučenina se izoluje a potom hydrogenuje a mesylací v aprotickém rozpouštědle se převede na N'-(4-methansulfonamido-2-methoxyfenyl)amid N-fenylanthranilové kyseliny vzorce III



Získaná sloučenina se izoluje a přečistí, načež se cyklizuje působením fosfororychloridu na 4'-(9-akridinylamino)-3'-methoxymethansulfonanilid. Surový produkt se rozpustí ve směsi vodného roztoku hydroxidu alkalického kovu a s vodou mísitelného organického rozpouštědla a potom se vysráží působením vodného roztoku alkalického hydrogenuhlitanu a překrystaluje se ze směsi dimethylacetamidu a vody. Získaný 4'-(9-akridinylamino)-3'-methoxymethansulfonanilid se rozpustí v kyselině mléčné a působením s vodou mísitelného organického rozpouštědla, s výhodou dioxanu, tetrahydrofuranu, methanolu a ethanolu, se vysráží připravený laktát.

Je výhodné, jestliže se ve všech stupních syntézy jako aprotické rozpouštědlo použije benzen a toluen. Je také výhodné, jestliže se jako mesylační činidlo použije chlorid methansulfonové kyseliny a jako organické rozpouštědlo mísitelné s vodou dioxan, dimethylacetamid, ethanol, aceton a dimethylformamid.

Způsob podle vynálezu bude dále blíže objasněn v následujícím příkladu.

P ř í k l a d

149 g N-fenylanthranilové kyseliny a 77 ml thionylchloridu v 700 ml bezvodého benzenu se míchá 15 minut při teplotě místnosti, načež se rozpouštědlo a přebytek thionylchloridu odpaří ve vakuu. Ke zbytku se přidá 700 ml petroletheru, směs se míchá a potom přefiltruje. Zbytek na filtru se dvakrát promyje 100 ml petroletheru a spojené etherové filtráty se odpaří ve vakuu. Ke zbytku se přidá 1000 ml bezvodého benzenu a 235 g 4-nitro-o-anisidinu a zahřívá se 1,5 hodiny k varu. Horká reakční směs se přefiltruje a zbytek na filtru se dvakrát promyje 100 ml bezvodého benzenu. Ze spojených benzenových filtrátů se odpaří 800 ml rozpouštědla, potom se přidá 200 ml ethanolu a vysrážený produkt se přefiltruje a promyje třikrát 100 ml ethanolu. Po vysušení se získá 229 g žlutého produktu ve formě N'-(2-methoxy-4-nitrofenyl)-amidu N-fenylanthranilové kyseliny s teplotou tání 141 až 142 °C, což představuje 90 % teoretického výtěžku.

218 g získaného N'-(2-methoxy-4-nitrofenyl)-amidu N-fenylanthranilové kyseliny se přidá k 1500 ml benzenu a za neustálého míchání se redukuje vodíkem za použití Raney niklu 2 hodiny. K reakční směsi se přidá 300 g bezvodého síranu sodného a po třech hodinách se sušicí činidlo a katalyzátor odfiltrují, zbytek na filtru se třikrát promyje 200 ml benzenu. Spojený filtrát se ve vakuu zahustí na objem 1000 ml, přidá se 53 ml bezvodého pyridinu a 51 ml chloridu methansulfonové kyseliny a tři hodiny se zahřívá k varu. Potom se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a zbytek se rozpustí v 1500 ml 4% hydroxidu sodného. Získaný roztok se přefiltruje a filtrát se pomalu vlije do intenzivně míchané 7% kyseliny chlorovodíkové s ledem (1500 ml). Vysrážený surový produkt se odfiltruje, třikrát promyje 200 ml destilované vody a překrystaluje z ethanolu, přičemž se získá 210 g N'-(4-methansulfonamido-2-methoxyfenyl)-amidu N-fenylanthranilové kyseliny s teplotou tání 141 až 142 °C, což představuje 85 % teoretického výtěžku.

206 g získaného N'-(4-methansulfonamido-2-methoxyfenyl)-amidu N-fenylanthranilové kyseliny se přidá k 300 ml fosforoxychloridu a zahřívá se k varu pod zpětným chladičem jednu hodinu. Potom se fosforoxychlorid oddestiluje ve vakuu, ke zbytku se přidá 300 ml dioxanu a přefiltruje. Získaný produkt se třikrát promyje 100 ml dioxanu. Zbytek na filtru se rozpustí ve směsi 2500 ml 4% vodného roztoku hydroxidu sodného a 500 ml dioxanu, získaný roztok se přefiltruje a filtrát se pomalu za intenzivního míchání přidává do 3000 ml 8% vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Vysrážený produkt se odfiltruje, třikrát promyje 250 ml destilované vody a rozpustí v 750 ml teplého dimethylacetamidu. Získaný roztok se přefiltruje, filtrát se zahřeje na 90 °C a za intenzivního míchání se přidá 1200 ml destilované vody 80 °C teplé. Směs, ze které produkt začíná krystalovat, se pomalu ochladí na teplotu místnosti, přefiltruje a zbytek na filtru se třikrát promyje 100 ml methanolu. Po vysušení se získá 169 g 4'-(9-akridinylamino)-3'-methoxy-methansulfonanilidu teploty tání 232 až 233 °C, což představuje 86 % teoretického výtěžku.

Analýza: pro $C_{21}H_{19}N_3O_3S$

vypočteno 64,10 % C, 4,87 % H;

nalezeno 64,20 % C, 4,87 % H

64,22

5,02

NMR (CF_3COOH): δ 3,3 (singlet, 3H, CH_3SO_2 -), 3,7 (singlet, 3H, CH_3O -), 7,0 - 8,2 (multiplet, 11H, aromáty).

IC (KBr): 3380 cm^{-1} , 1340 cm^{-1} , 990 cm^{-1} .

MS (FD): 393

15,7 g 4'-(9-akridinylamino)-3'-methoxymethansulfonanilidu se za míchání rozpustí ve 40 ml 40% kyseliny mléčné při 80 °C. K získanému roztoku se po částech přidá 600 ml dioxanu. Z roztoku začne produkt krystalovat, po 1 hodině se míchání přeruší a roztok se nechá stát 10 hodin. Vysrážená látka se odfiltruje, promyje třemi dávkami vždy 50 ml dioxanu a vysuší, přičemž se získá 17,6 g 4'-(9-akridinylamino)-3'-methoxymethansulfonanilid-laktátu o teplotě tání 168 až 174 °C, což představuje 91 % teoretického výtěžku.

Analýza: pro $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

vypočteno 59,61 % C, 5,21 % H, 8,69 % N;

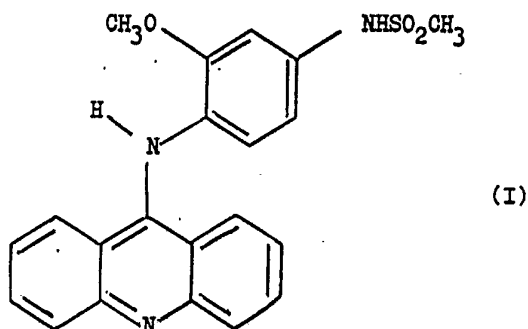
nalezeno 59,41 % C, 5,26 % H, 8,39 % N.

NMR (DMSO): δ 1,2 dublet, 3H (CH_3 -kyseliny); 3,0 singlet, 3H (CH_3SO_2 -); 3,6 singlet, 3H (CH_3O -); 4,1 kvartet, 1H, (-CH-OH); 6,7 - 8,0, multiplet, 11H (aromáty).

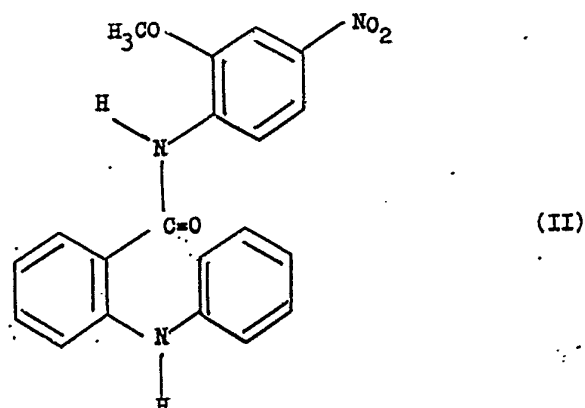
IC (KBr): 1620 cm^{-1} , 1530 cm^{-1} , 1340 cm^{-1} , 1160 cm^{-1} , 995 cm^{-1} .

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

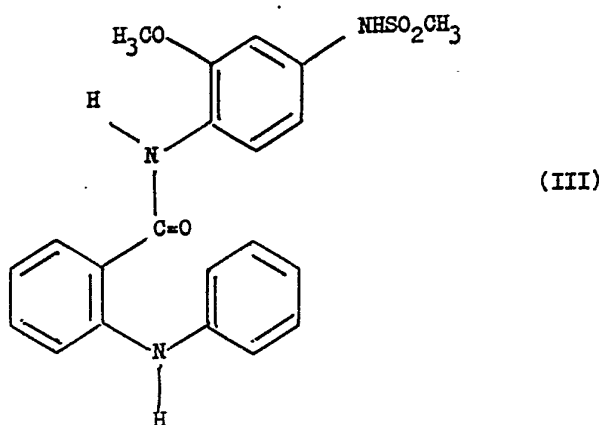
1. Způsob přípravy 4'-(9-akridinylamino)-3'-methoxymethansulfonanilidu vzorce I



a jeho laktátu, z fenylanthranilové kyseliny a 4-nitro-o-anisidinu, vyznačený tím, že se N-fenylanthranilová kyselina chloruje v aprotickém rozpouštědle a získaný chlorid N-fenylanthranilové kyseliny se kondenzuje v aprotickém rozpouštědle s nadbytkem 4-nitro-o-anisidinu za vzniku N'-(2-methoxy-4-nitrofenyl)amidu N-fenylanthranilové kyseliny vzorce II



ten se potom izoluje, hydrogenuje a meylací v aprotickém rozpouštědle se převede na N'-(4-methansulfonamido-2-methoxyfenyl)amid N-fenylantranilové kyseliny vzorce III



tato sloučenina se izoluje a přečistí; načež se cyklizuje působením fosforoxychloridu na 4'-(9-akridinylamino)-3'-methoxymethansulfonanilid a surový produkt se rozpustí ve směsi vodného roztoku hydroxidu alkalického kovu a s vodou mísitelného organického rozpouštědla; potom se působením vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu alkalického kovu vysráží a překrystaluje ve směsi dimethylacetamidu a vody; načež se získaný 4'-(9-akridinylamino)-3'-methoxymethansulfonanilid rozpustí v kyselině mléčné a laktát se vysráží působením organického rozpouštědla mísitelného s vodou, s výhodou dioxanu, tetrahydrofuranu, methanolu a ethanolu.

2. Způsob přípravy laktátu 4'-(9-akridinylamino)-3'-methoxymethansulfonanilidu vzorce I podle bodu 1, vyznačený tím, že se 4'-(9-akridinylamino)-3'-methoxymethansulfonanilid rozpustí v kyselině mléčné a laktát se vysráží působením organického rozpouštědla mísitelného s vodou, s výhodou dioxanu, tetrahydrofuranu, methanolu a ethanolu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako aprotické rozpouštědlo použije benzen a toluen.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako myylační činidlo použije chlorid methansulfonové kyseliny.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako organické rozpouštědlo mísitelné s vodou použije dioxan, dimethylacetamid, ethanol, aceton a dimethylformamid.