

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

56 807

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 1/30

Zgłoszono: 23.III.1966 (P 113 652)

Pierwszeństwo: 24.III.1965 Szwajcaria

MKP C 07 d 34/06

Opublikowano: 28.III.1969

UKD

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 i R_2 oznaczają niezależnie jeden od drugiego atom wodoru, niższy rodnik alkilowy albo R_1 i R_2 razem oznaczają 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, bifenylilowy, fenoksyfenylowy, rodnik benzylowy lub dwufenyloalkilowy, 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 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 alkilidenowy lub alkilenowy o 1—5 atomach węgla w cząsteczce oraz ich soli 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 przy-

2

kład w przypadku wywołania raka skóry u myszy za pomocą dwumetylobenzantracenu. W badaniach na zwierzętach związki o ogólnym wzorze 1 charakteryzują się jako środki biologicznie czynne nadające się do leczenia chorób wirusowych jak Encephalitis, Encephalomyelitis i inne, jak również do leczenia neoplazji. Ponadto 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-butylowy, izobutylowy albo też łącznie tworzą 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-, albo p-fluorofenyłowym, o-chloro-, m-chloro- lub p-chlorofenyłowym, o- albo p-bromofenyłowym, o-jodo-, m-jodo-, lub p-jodofenyłowym, α , α , α -trójfluoro-o-tolilowym, α , α , α -trójfluoro-m-tolilowym, o-, m-, lub p-tolilowym, o-etylofenylowym, p-etylofenylowym, p-izopropylfenylowym, o-metoksy-, m-metoksy- lub p-metoksyfenylowym, p-etoksyfenylowym, p-(n-propoksy) - fenyłowym, p-izopropoksyfenylowym, o-, m- lub p-nitrofenylowym, o-, m- lub p-amiafo-

nylowym, o-, m- lub p-acetamidofenylowym, p-dwumetyloaminofenylowym, p-dwuetyloaminofenylowym, p-etyloaminofenylowym, 2,4- albo 2,5-dwufluorofenylowym, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,4-, 3,5- albo 2,6-dwuchlorofenylowym, 2,4-, 2,5- albo 2,6-dwubromofenylowym, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- albo 3,5-ksylilowym, 2,4-dwuetylofenylowym, 2,4-, 2,5-, 3,4- lub 3,5-dwumetoksyfenylowym, 2,5-dwuetoksyfenylowym, 2,4,5-trójklorofenylowym, 2,4,5-trójmetylofenylowym, mezytylowym, 3,4,5-trójmetyloksyfenylowym, 3-chloro-4-fluorofenylowym, 4-fluoro- lub 5-fluoro-o-tolilowym, 4-fluoro-m-tolilowym, 2-fluoro- albo 3-fluoro-p-tolilowym, 4-chloro-, 5-chloro- albo 6-chloro-o-tolilowym, 2-chloro-p-tolilowym, 2-bromo-p-tolilowym, 4-jodo-o-tolilowym, 3-jodo-p-tolilowym, 4-, α -, α -, α -czterofluoro-o-tolilowym, 4-, α -, α -, α -czterofluoro-m-tolilowym, 6-, α -, α -, α -czterofluoro-m-tolilowym, 4-chloro- α -, α -, α -trójfluoro-o-tolilowym, 4-chloro- α -, α -, α -trójfluoro-m-tolilowym, 6-chloro- α -, α -, α -trójfluoro-m-tolilowym, 4-bromo- α -, α -, α -trójfluoro-o-tolilowym, 4-bromo- α -, α -, α -trójfluoro-o-tolilowym, 6-bromo- α -, α -, α -trójfluoro-m-tolilowym, 3-chloro-6-metoksyfenylowym, 4-metoksy-o-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- α -, α -, α -trójfluoro-m-tolilowym, 2-nitro- α -, α -, α -trójfluoro-p-tolilowym, 2-metoksy-5-nitrofenylowym, 2-metoksy-6-nitrofenylowym, 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- α -, α -, α -trójfluoro-o-tolilowym, 2-amino-4,5-dwuchlorofenylo- wym, 4-amino-3,5-dwuchlorofenylo- wym, 6-amino-3,4-ksylilowym, 4-chloro-2,5-dwumetoksyfenylowym, 5-chloro-4-nitro-o-tolilowym, o-bifenylilowym, p-fenoksyfenylowym, o-(p-chlorofenoksy)-fenylowym, p-(p-chlorofenoksy)-fenylowym, 5-chloro-2-(p-chlorofenoksy)-fenylowym, benzylowym, o-chlorobenzylowym, p-chlorobenzylowym, p-metylobenzylowym, p-izopropylbenzylowym, p-metoksybenzylowym, 2,4-dwuchlorobenzylowym, 3,4-dwuchlorobenzylowym, dwufenylometylowym, 1,2-dwufenyloetylowym, 2,2-dwufenyloetylowym, 2,2-dwu-(p-chlorofenyl)-etylowym, rodnikiem 2-pirydylowym, 3-pirydylowym, 4-pirydylowym, 5-chloro-2-pirydylowym, 5-bromo-2-pirydylowym, 6-fluoro-3-pirydylowym, 2-chloro-3-pirydylowym, 4-metylo-2-pirydylowym, 5-metylo-2-pirydylowym, 6-metylo-2-pirydylowym, 6-metoksy-3-pirydylowym, 6-n-butoksy-3-pirydylowym albo 4,6-dwumetylo-2-pirydylowym. R_6 może oznaczać na przykład rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butylowy, izobutylowy, II rząd. butylowy, n-pentylowy, izopentylowy, albo n-heksylowy. A jako rodnik alkilidenowy może oznaczać rodnik metylenowy, etylidenowy, propylidenowy, izopropylidenowy, butylidenowy, izobutylidenowy albo pentylidenowy, a jako rodnik alkilenowy oznacza na przykład rodnik etylenowy, propylenowy, etyloetylenowy, trójmetylenowy, czterometylenowy, albo pięciometylenowy.

Według wynalazku ester 10 — hydroksyalkanoiloakrydanu o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R , R_3 , R_4 i A mają znaczenie wyżej podane, na przykład halogenek, korzystnie chlorek albo bromek, ester kwasu arylosulfonowego albo ester kwasu alkanosulfonowego, 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. Reakcję prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika organicznego takiego jak niższy alkohol np. etanol, n-butanol lub 2-metoksyetanol, w środowisku eteru jak eter dwumetylowy glikolu etylenowego i eter dwumetylowy glikolu dwumetylowego, czterowodorofuran albo dioksan, w środowisku węglowodoru aromatycznego jak benzen, toluen, ksylen i/albo 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 fenylowy, stosuje się trzeciorzędowe zasady organiczne jak na przykład trójetoloamina, dwuizopropylotoloamina, pirydyna albo symetryczna kolidyna. Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej albo podwyższonej do około 200°C. Halogenki, jako zdolne do reakcji estry związków o ogólnym wzorze 2, można zaktywować jodkiem sodowym albo potasowym.

Według odmiany sposobu według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1, w którym R_6 oznacza niższy rodnik alkilowy R_5 posiada znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, z wyjątkiem rodnika fenylowego i podstawionych rodników fenylowych, a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i A mają znaczenie wyżej podane, otrzymuje się poddając związek o ogólnym wzorze 5, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i A mają znaczenie wyżej podane, a R'_6 oznacza niższy rodnik alkilowy, reakcji ze zdolnym do reakcji estrem związku o ogólnym wzorze 6, w którym R'_5 posiada znaczenie podane dla R_5 z wyjątkiem rodnika fenylowego i podstawionych rodników fenylowych.

Według innej odmiany sposobu według wynalazku otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym R_6 oznacza niższy rodnik alkilowy, a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 i A mają znaczenie podane na wstępie opisu przy omawianiu wzoru 1, jeżeli na związek o wzorze 7, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 i A mają wyżej podane znaczenie, działa się zdolnym do reakcji estrem niższego alkanolu albo w warunkach redukujących niższym ketoalkanem. Jako zdolne do reakcji estry związków o ogólnym wzorze 6 i estry niższych alkanoli stosuje się zwłaszcza halogenki, estry kwasu alkanosulfonowego i estry kwasu arylosulfonowego. Reakcje tych estrów ze związkami o wzorze ogólnym 5 lub 7 prowadzi się w środowisku organicznych rozpuszczalników, jak na przykład, w metanolu, etanolu, acetonie, butanone, albo w benzenie, korzystnie w obecności środka wiążącego kwas, na przykład w obecności węglanu alkalicznego. Niższe ketoalkany, jak formaldehyd i aldehyd octowy poddaje się reakcji ze związkami o ogólnym wzorze 7 w obecności zaktywowanego katalitycznie wodoru w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego, przy

czym formaldehyd może także być rozpuszczony w kwasie mrówkowym i dodany na ciepło.

Stosowane jako substancje wyjściowe zdolne do reakcji estry związków o ogólnym wzorze 2 wytwarza się przez reakcję akrydanu albo podstawionych akrydanów o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 mają wyżej podane znaczenie, z halogenkami chlorowco-alkanoilu, halogenkami alkanosulfonyloksyalkanoilu albo halogenkami arylosulfonyloksyalkanoilu w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego, jak na przykład w benzenie albo toluenie, na ciepło.

Związki tego typu na przykład 10-chloroacetyloakrydan, 10-(3-chloropropionylo)-akrydan i 10-(5-jodowalerylo)-akrydan są znane. Niektóre podstawione akrydany o wzorze ogólnym 4 są znane, a dalsze wytwarza się w analogiczny sposób.

Stosowane jako substancje wyjściowe związki o ogólnym wzorze 5 otrzymuje się analogicznie do wyżej opisanego sposobu wytwarzania produktów końcowych o ogólnym wzorze 1. To samo dotyczy związków o ogólnym wzorze 7. Aminy o ogólnym wzorze 3 i zdolne do reakcji estry związków o ogólnym wzorze 6 są na ogół znane.

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. Do stosowania w lecznictwie wytwarza się nietoksyczne sole takich kwasów, które byłyby dopuszczalne farmakologicznie. Korzystne przy tym jest, aby wytwarzane sole krystalizowały dobrze i były niehygroscopijne. Do wytwarzania soli związków 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, cytrynowy, benzoesowy, 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 tejże. Poza tym związki o wzorze 1 mogą występować w postaci syropów, środków do rozpylania, aerozoli, maści albo pudrów.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. a) 16,4 g (0,057 mola) 10-(chloroacetylo)-9,9-dwumetyloakrydanu, 24 g (0,136 mola) 3,4-dwuchlorobenzylaminy i 0,1 g jodku potasowego rozpuszcza się w 100 ml etanolu i gotuje pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin, po czym

oddestylowuje się 80 ml etanolu i wytrącony chlorowodorek 3,4-dwuchlorobenzylaminy filtruje się na nuczcy i przemywa 200 ml eteru etylowego. Do przesączu dodaje się mieszając 50 ml 2 n kwasu solnego, przy czym wytrąca się trudno rozpuszczalny chlorowodorek 10-[N-(3,4-dwuchlorobenzyl)-glicylo]-9,9-dwumetyloakrydanu, który odsącza się na nuczcy i przemywa eterem etylowym. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny metanolu i eteru etylowego. Temperatura topnienia 248°C z rozkładem.

W analogiczny sposób wytwarza się: chlorowodorek 10-[N-(2,4-dwuchlorobenzyl)-glicylo]-9,9-dwumetyloakrydanu o temperaturze topnienia 235°C z rozkładem;

chlorowodorek 10-(N-benzylglicylo)-9,9-dwumetyloakrydanu o temperaturze topnienia 239°C z rozkładem;

chlorowodorek 10-[N-(p-chlorobenzyl)-glicylo]-9,9-dwumetyloakrydanu o temperaturze topnienia 254°C z rozkładem;

chlorowodorek 10-[N-(2,4-dwuchlorobenzyl)-glicylo]-9-metyloakrydanu o temperaturze topnienia 230°C z rozkładem;

chlorowodorek 10-{N-[2,2-dwu-(p-chlorofenyl)-etylo]-glicylo}-9,9-dwumetyloakrydanu o temperaturze topnienia 246°C z rozkładem;

chlorowodorek 10-[N-(3,4-dwuchlorobenzyl)-glicylo]-9-metyloakrydanu o temperaturze topnienia 248°C z rozkładem;

chlorowodorek 9,9-dwumetylo-10-[N-(3-pirydylo)-glicylo]-akrydanu o temperaturze topnienia 241°C z rozkładem;

chlorowodorek 9-etylo-9-metylo-10-[N-(3,4-dwuchlorobenzyl)-glicylo]-akrydanu o temperaturze topnienia 216°C z rozkładem;

chlorowodorek 9,9-dwumetylo-10-[N-(5-chloro-2-pirydylo)-glicylo]-akrydanu o temperaturze topnienia 180°C z rozkładem.

chlorowodorek 9,9-dwumetylo-10-[N-(1'-keto-3'-chlorobenzylamino)-propylo]-akrydanu o temperaturze topnienia 208°C z rozkładem.

Wyżej wymienione związki można wytwarzać także sposobem opisanym w przykładzie II i IV.

b) 10-(chloroacetylo)-9,9-dwumetyloakrydan stosowany jako substancja wyjściowa wytwarza się następująco: 104,7 g (0,50 mola) dwumetyloakrydanu rozpuszcza się w 500 ml absolutnego benzenu i gotuje z 62,0 g (0,55 mola) chlorku chloroacetylenu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się do suchości i pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny chlorku metylenu i heksanu. Otrzymuje się 128,7 g 10-(chloroacetylo)-9,9-dwumetyloakrydanu o temperaturze topnienia 134—136°C.

Przykład II. 2,855 g (0,010 mola) 10-(chloroacetylo)-9,9-dwumetyloakrydanu (porównaj z przykładem I), 2,43 g (0,015 mola) 3,4-dwuchloroaniliny i 2,6 g (0,020 mola) dwuizopropylętyloaminy ogrzewa się w ciągu 20 godzin na łaźni olejowej w temperaturze 130—140°C. Po zestaleniu do ochłodzonej masy dodaje się 20 ml wody i 20 ml eteru i rozciera się. Nierozpuszczoną pozostałość filtruje się na nuczcy i przemywa kolejno 25 ml wody i 25 ml eteru etylowego. Surowiec fil-

tracyjny przekształca się z mieszaniny chlorku metylenu i heksanu, przy czym otrzymuje się 10-[N-(3,4-dwuchlorofenyl)-glicyl]-9,9-dwumetyloakrydan o temperaturze topnienia 240°C.

W analogiczny sposób wytwarza się na przykład: 9,9-dwumetylo - 10-(N-fenylglicyl) - akrydan o temperaturze topnienia 197°C;

10-[N-(p-chlorofenyl) - glicyl] - 9,9-dwumetyloakrydan o temperaturze topnienia 216°C;

10-[N-(4-chloro- α , α , α -trójfluoro-m-tolilo)-glicyl]-9,9-dwumetyloakrydan o temperaturze topnienia 166°C;

10-[N-(5-chloro-(2-p-chlorofenoksy)-fenyl) - glicyl]-9,9-dwumetyloakrydan o temperaturze topnienia 187°C;

10-[N-(o-bifenylilo)-glicyl] - 9,9-dwumetyloakrydan o temperaturze topnienia 174°C;

10-[N-(4,5-dwuchloro-o-tolilo)-glicyl] - 9,9-dwumetyloakrydan o temperaturze topnienia 212°C;

10-[N-(4-chloro-2,5-dwumetoksyfenyl) - glicyl]-9,9-dwumetyloakrydan o temperaturze topnienia 174°C;

10-[N-(p-acetamidofenyl)-glicyl] - 9,9-dwumetyloakrydan o temperaturze topnienia 245°C;

9,9-dwumetylo-10-[N-(p-dwumetyloaminofenyl)-glicyl] - akrydan o temperaturze topnienia 130°C;

10-[N-(4-chloro - 3-nitrofenyl)glicyl]-9,9-dwumetyloakrydan o temperaturze topnienia 233°C;

10-[N-(m-aminofenyl)-glicyl] - 9,9-dwumetyloakrydan o temperaturze topnienia 205°C;

10-[N-(2,4,5-trójchlorofenyl) - glicyl]-9,9-dwumetyloakrydan o temperaturze topnienia 211°C;

6-chloro-2-metoksy-10 - [N-(3-trójfluorometylo-4-chlorofenyl)-glicyl] - 9,9-dwumetyloakrydan o temperaturze topnienia 202°C;

chlorowodorek 10-[N-(3,4-dwuchlorobenzyl)-glicyl] - 9,9-dwumetylo-3-trójfluorometyloakrydanu o temperaturze topnienia 208°C z rozkładem;

10-[N-(3,4-dwuchlorofenyl) - glicyl]-9,9-pentametylenoakrydan o temperaturze topnienia 171°C.

Wymienione wyżej związki można także wytwarzać sposobem opisanym w przykładzie I i V.

Przykład III. 18 g (0,070 mola) 10-(chloroacetylo)-akrydanu (temperatura topnienia 120°C, wytworzony analogicznie jak w przykładzie Ib) i 18,7 g (0,174 mola) benzyloaminy rozpuszcza się w 120 ml etanolu i ogrzewa w ciągu 8 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie oddestylowuje się 100 ml etanolu. Do pozostałości dodaje się 100 ml eteru etylowego i wytrącony chlorowodorek benzyloaminy filtruje się na nuczyci. Surowiec filtracyjny przemywa się 150 ml eteru etylowego. Do przesączu dodaje się mieszając 65 ml 2 n kwasu solnego, przy czym trudno rozpuszczalny chlorowodorek 10-(N-benzylglicyl)-akrydanu wytrąca się. Przekryształowany, przemyty eterem etylowym i przekryształowany z mieszaniny metanolu i eteru etylowego posiada temperaturę topnienia 215°C z rozkładem.

W analogiczny sposób wytwarza się na przykład chlorowodorek 10-[N-(p-chlorobenzyl) - glicyl]-akrydanu o temperaturze topnienia 220°C z rozkładem.

Wymienione wyżej związki można wytwarzać

także sposobem opisanym w przykładzie II.

Przykład IV. 10,3 g (0,036 mola) 10-(chloroacetylo)-akrydanu (porównaj z przykładem III), 10 g (0,061 mola) 3,4-dwuchloroaniliny i 10 g (0,077 mola) dwuizopropylloetyloaminy ogrzewa się w ciągu 20 godzin na łaźni olejowej w temperaturze 130—140°C. Po ochłodzeniu dodaje się do zestalonej masy 80 ml wody i 80 ml eteru etylowego i rozcieńcza się. Nierozpuszczalną pozostałość filtruje się na nuczyci i przemywa kolejno 100 ml wody i 100 ml eteru etylowego. Surowiec filtracyjny przekryształowuje się z mieszaniny chlorku metylenu i heksanu, przy czym otrzymuje się 10,5 g 10-[N-(3,4-dwuchlorofenyl) - glicyl] - akrydanu o temperaturze topnienia 140°C.

W analogiczny sposób wytwarza się na przykład: 10-(N-fenylglicyl)-akrydan, temperatura topnienia 167°C;

10-[N-(p-chlorofenyl) - glicyl] - akrydan, temperatura topnienia 190°C;

10-[N-(2,4-dwuchlorofenyl) - glicyl] - akrydan, temperatura topnienia 190°C;

10-[N-(4-chloro- α , α , α -trójfluoro-m-tolilo)-glicyl]-akrydan, temperatura topnienia 145°C;

10-[N-(3,4-ksylilo)-glicyl]-akrydan, temperatura topnienia 138°C;

10-[N-(α , α , α -trójfluoro-m-tolilo)-glicyl]-akrydan, temperatura topnienia 152°C;

10-[N-(3,4-dwuchlorofenyl) - glicyl] - 2-metyloakrydan o temperaturze topnienia 142°C;

10-[N-(3,4-dwuchlorofenyl) - alanylo] - akrydan, temperatura topnienia 182°C;

chlorowodorek 10-[5-(3,4-dwuchlorobenzylamino)-walerylo]-akrydanu, temperatura topnienia 157°C z rozkładem;

Wymienione powyżej związki można wytwarzać także sposobem opisanym w przykładzie I i V.

Przykład V. 12,6 g (0,042 mola) 10-(3-chloropropionyl)-9,9-dwumetyloakrydanu (temperatura topnienia 137—138°C, wytworzony analogicznie jak w przykładzie Ib), 53 g (0,415 mola) p-chloroaniliny, 1 g jodku potasowego i 100 ml n-butanolu gotuje się w ciągu 14 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu dodaje się 4,2 g (0,050 mola) kwasnego węglanu sodowego i oddestylowuje się z parą wodną nadmiar p-chloroaniliny jak również n-butanolu. Pozostałość rozpuszcza się w eterze etylowym, roztwór eterowy przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża. Otrzymuje się 16 g brunatnego oleju, który chromatografuje się na kolumnie wypełnionej 500 g tlenku glinowego. Wymywanie rozpoczyna się heksanem, a następnie benzenem. Frakcje łączy się, zawierają one 10-[N-(p-chlorofenyl) - β -alanylo] - 9,9-dwumetyloakrydan w ilości 12 g, który przekryształowuje się z mieszaniny chlorku metylenu i heksanu; wykazuje on temperaturę topnienia 164°C.

Aby otrzymać chlorowodorek, zasadę (8,2 g) rozpuszcza się w 100 ml eteru etylowego i dodaje 22 ml eterowego roztworu 1 n kwasu solnego. Wytrąconą sól filtruje się na nuczyci i przekryształowuje z mieszaniny metanolu i eteru etylowego. Temperatura topnienia produktu wynosi 192°C z rozkładem.

10-[N-(p-chlorofenyl) - β - alanylo]-9,9-dwumetyloakrydan można także wytworzyć sposobem opisanym w przykładzie II.

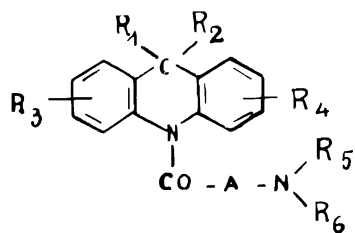
Przykład VI. 4,0 g (0,009 mola) 10-[N-(2,4-dwuchlorobenzyl)-glicylo] - 9,9 - dwumetyloakrydanu (wydzielony z chlorowodoru o temperaturze topnienia 235°C z rozkładem) rozpuszcza się w 1,6 g (0,030 mola) 85% kwasu mrówkowego i dodaje 2 ml (0,020 mola) 40% formaliny. Podczas mieszania w temperaturze pokojowej następuje silne pienienie się. Po zmniejszeniu wydzielania się gazu mieszaninę reakcyjną ogrzewa się jeszcze w ciągu 8 godzin na łaźni olejowej w temperaturze 100–110°C. Po ochłodzeniu dodaje się 3 ml 5 n kwasu solnego i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości, dodaje się 100 ml chlorku metylenu i z otrzymanego chlorowodoru 10-[N-(2,4-dwuchlorobenzyl)-N-metyloglicylo] - 9,9-dwumetyloakrydanu wydziela się w stanie wolnym zasadę stosując 20 ml 2 n ługu sodowego. Roztwór chlorku metylenowego przemywa się trzykrotnie 50 ml wody, suszy nad chlorkiem wapniowym i odparowuje. Pozostałość (3,9 g) rozpuszcza się w 100 ml eteru etylowego i przeprowadza w chlorowodorek stosując 3 ml 3 n eterowego roztworu kwasu solnego. Wytrącony chlorowodorek odsysa się i przekrystalizowuje z mieszaniny chlorku metylenu i heksanu. Otrzymuje się 3,9 g chlorowodoru 10-[N-(2,4-dwuchlorobenzyl) - N - metylo-glicylo]-9,9-dwumetyloakrydanu o temperaturze topnienia 204–205°C z rozkładem.

Przykład VII. 1,79 g (0,0042 mola) 10-[N-(2,4-dwuchlorobenzyl) - glicylo] - 9,9-dwumetyloakrydanu (wydzielony z chlorowodoru, temperatura topnienia 235°C z rozkładem) rozpuszcza się w 70 ml metanolu i gotuje w ciągu 6 godzin z 1,6 ml (0,026 mola) jodku metylu pod chłodnicą zwrotną. Następnie odparowuje się do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem, do pozostałości dodaje 10 ml 2 n ługu sodowego, ekstrahuje za pomocą 50 ml eteru etylowego i roztwór eterowy przemywa się dwukrotnie 15 ml wody. Po oddestylowaniu eteru pozostałość (1,7 g) rozpuszcza się w 50 ml eteru i dodaje 2 ml eterowego 3 n roztworu kwasu solnego. Wytrącony chlorowodorek 10-[N-(2,4-dwuchlorobenzyl) - N - metyloglicylo] - 9,9-dwumetyloakrydanu przekrystalizowuje się z mieszaniny chlorku metylenu i heksanu. Temperatura topnienia produktu wynosi 204–205°C z rozkładem.

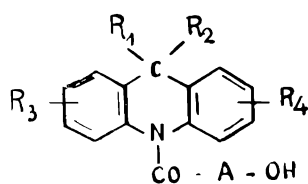
Przykład VIII. 8,4 g (0,03 mola) 9,9-dwumetylo-10-(N-metyloglicylo)-akrydanu o temperaturze topnienia 115°C, 3,9 g (0,03) chlorku benzylu i 7,8 g (0,06 mola) dwuizopropyluetyloaminy ogrzewa się w ciągu 20 godzin na łaźni olejowej w temperaturze 140–150°C. Po ochłodzeniu surowiec reakcyjny wytrząsa się z 300 ml eteru etylowego i 100 ml wody, fazę wodną oddziela się, a roztwór eterowy przemywa 50 ml 2 n ługu sodowego i trzykrotnie 50 ml wody. Po oddestylowaniu eteru pozostałość (12,0 g) rozpuszcza się w 30 ml acetonu i dodaje 4,5 g dwuwodzianu kwasu szczawiowego. Krystalizuje seskwiszczawian 10-(N-benzyl-N-metyloglicylo)-9,9-dwumetyloakrydanu o temperaturze topnienia 190°C z rozkładem.

Zastrzeżenia patentowe

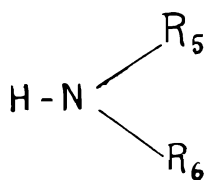
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych akrydanu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają niezależnie jeden od drugiego atom wodoru, niższy rodnik alkilowy albo R_1 i R_2 razem oznaczają rodnik polimetylenowy, R_3 i R_4 oznaczają niezależnie jeden od drugiego atom wodoru, chlorowca do liczby atomowej 35, rodnik trójfluorometylowy albo niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy, R_5 oznacza rodnik fenyłowy, bifenylilowy, fenoksyfenylowy, benzylowy lub dwufenyloalkilowy, 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 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 alkilidenowy lub alkilenowy o 1–5 atomach węgla w cząsteczce, **znamienny tym**, że zdolny do reakcji ester 10-hydroksyalkanoiloakrydanu 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 powyżej 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 zastr. 1, **znamienna tym**, że związek o ogólnym wzorze 5, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i A mają znaczenie wyżej podane, a R'_6 oznacza niższy rodnik alkilowy, poddaje się reakcji ze zdolnym do reakcji **estrem** związku o ogólnym wzorze 6, w którym R'_5 posiada znaczenie podane dla R_5 z wyjątkiem rodnika fenyłowego i podstawionych rodników fenyłowych, przy czym otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym R_6 oznacza niższy rodnik alkilowy, R_5 posiada znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1 z wyjątkiem rodnika fenyłowego i podstawionych rodników fenyłowych, a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i A mają znaczenie podane w zastr. 1, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.
3. Odmiana sposobu według zastr. 1, **znamienna tym**, że związek o ogólnym wzorze 7, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 i A mają znaczenie podane w zastr. 1, poddaje się reakcji ze zdolnym do reakcji **estrem** niższego alkanolu lub z niższym ketoalkanem w warunkach redukujących, przy czym otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 i A mają znaczenie podane w zastr. 1, a R_6 oznacza niższy rodnik alkilowy, po czym otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza się w sól z kwasem nieorganicznym lub organicznym.



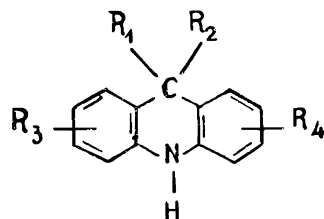
WZÓR 1



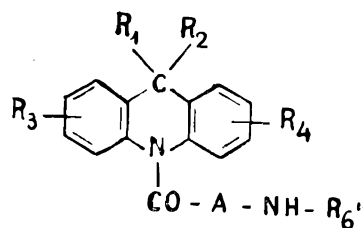
WZÓR 2



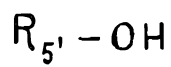
WZÓR 3



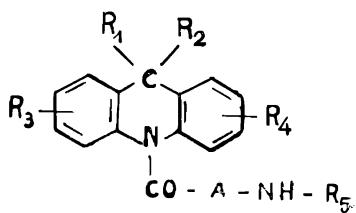
WZÓR 4



WZÓR 5



WZÓR 6



WZÓR 7