

APLIKACJA
Lp. NUMEROWY

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

64147

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 24.II.1968 (P 125 441)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 30.X.1971

Kl. 12 p, 1/30

MKP C 07 d, 37/24



Współtwórcy wynalazku: Andrzej Ledóchowski, Wojciech Gruszecki,
Barbara Stefańska, Barbara Horowska

Właściciel patentu: Starogardzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”
Przedsiębiorstwo Państwowe, Starogard-Gdański
(Polska)

Sposób wytwarzania N⁹-pochodnych 1-nitro-9-aminoakrydyn

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N⁹-pochodnych 1-nitro-9-aminoakrydyny o ogólnym wzorze podanym na rysunku, w którym R oznacza alkil, izoalkil, heterocyklo-(N)-alkil, aminoalkil, monoalkiloaminoalkil, dwualkiloaminoalkil.

Pochodne te stanowią grupę związków wykazujących silne działanie biologiczne a przede wszystkim przeciwnowotworowe.

Według dotychczas znanego sposobu, podanego w opisie patentowym nr 60640 N⁹-pochodne 1-nitro-9-aminoakrydyny otrzymuje się przez kondensację 1-nitro-9-chloroakrydyny z aminami w obecności fenolu. Reakcję prowadzi się w ten sposób, że 1-nitro-9-chloroakrydynę ogrzewa się wstępnie w środowisku fenolu do temperatury nie wyższej od 100°C, dodaje odpowiedniej aminy i dalej ogrzewa do temperatury nie wyższej od 100°C.

Stosowaną jako związek wyjściowy 1-nitro-9-chloroakrydynę otrzymuje się przez cyklizację kwasu N-(3'-nitrofenylo)-antranilowego za pomocą POCl₃ i rozdział powstającej mieszaniny izomerów 1- i 3-nitro-9-chloroakrydyny. Stosowane dotychczas metody rozdzielania, omówione w pracy A. Alberta: The Acridines E. Arnolds Ltd. London 1966, takie jak: krystalizacja frakcyjna z rozpuszczalników niewodnych, krystalizacja frakcyjna z alkoholowych roztworów amoniaku, hydroliza, krystalizacja frakcyjna otrzymanych akrydonów i ponowne chlorowanie, frakcyjna hydroliza, są na ogół bardzo pracochłonne, mało wydajne i często

2 prowadzą tylko do otrzymania jednego izomeru w stanie czystym.

Również sposób podany w opisie patentowym nr 51854, przez wstępną krystalizację z czterochlorku węgla, a następnie trzykrotną krystalizację 1-nitro-9-chloroakrydyny z octanu etylu i na koniec z mieszaniny cykloheksanu z chloroformem w stosunku około 1:1 lub benzenu, jest także bardzo pracochłonny i mało wydajny. Dlatego do rozdziału zastosowano sposób podany w polskim opisie patentowym nr 60794, wykorzystując różne zachowanie się 1- i 3-nitro-9-chloroakrydyny w stosunku do pirydyny w określonych warunkach prowadzenia procesu.

W tym celu mieszaninę izomerów miesza się z pirydyną, oddziela nierozpuszczalną 3-nitro-9-chloroakrydynę a z pozostałości, po uprzednim ogrzaniu do temperatury nie wyższej od 60°C, wydziela się pirydyniowe połączenie 1-nitro-9-chloroakrydyny.

Sposobem według wynalazku uzyskane połączenie pirydyniowe 1-nitro-9-chloroakrydyny ogrzewa się z równomolową ilością, ewentualnie w niewielkim nadmiarze, chlorowodoru aminy o wzorze ogólnym NH₂ R, w którym R ma wyżej podane znaczenie, przez 10 minut do 3 godzin, w temperaturze 60—120°C.

Jeżeli czas ogrzewania jest zbyt krótki, lub temperatura zbyt niska, reakcja w ogóle nie zachodzi, albo zachodzi z niewielką wydajnością. Przy prze-

3

dłużeniu czasu lub podwyższeniu temperatury powstają substancje smoliste, które obniżają wydajność i utrudniają wyodrębnianie oraz oczyszczanie produktu końcowego. Wyodrębnianie produktu reakcji prowadzi się przez zalkalizowanie mieszaniny reakcyjnej, ekstrakcję eterem, osuszenie i wytrącenie pochodnej w postaci chlorowodoru działaniem eterowego, alkoholowego itp. roztworu chlorowodoru oraz przez końcową krystalizację z rozpuszczalników lub mieszaniny rozpuszczalników.

Pochodne w postaci chlorowodoru można też bezpośrednio wyodrębnić z mieszaniny poreakcyjnej dodatkiem bezwodnego eteru i przez dalszą krystalizację z rozpuszczalników lub mieszaniny rozpuszczalników.

Przykład — 30 g mieszaniny 1- i 3-nitro-9-chloroakrydyny miesza się z 135 ml pirydyny i odsącza nierozpuszczalną 3-nitro-9-chloroakrydynę. Przemycie osadu 15 ml pirydyny i krystalizacja z benzenu daje 8 g czystej 3-nitro-9-chloroakrydyny o temperaturze topnienia 212—213°C. Przesącz pirydynowy ogrzewa się przez 20 minut w temperaturze 60°C, po czym pozostawia na noc w temperaturze pokojowej. Wydzielone kryształy połączenia pirydyniowego 1-nitro-9-chloroakrydyny przemywa się benzenem, chloroformem a następnie krystalizuje się z mieszaniny alkoholu metylowego z eterem. Otrzymuje się 16 g połączenia pirydyniowego 1-nitro-9-chloroakrydyny o temperaturze topnienia 154—156°C.

0,8 g uzyskanego połączenia pirydyniowego 1-nitro-9-chloroakrydyny ogrzewa się z 0,4 g dwuchlorowodoru dwumetyloaminopropyloaminy przez 30 minut w temperaturze 80—100°C. Po oziębieniu mieszaninę alkalinizuje się 10% wodnym roztworem wodorotlenku potasu i sączy wydzielony osad, który rozpuszcza się w eterze. Wyciąg eterowy suszy się bezwodnym siarczanem magnezu i dodatkiem

4

eterowego roztworu chlorowodoru wytrąca się dwuchlorowodorek 1-nitro-9-(3'-dwumetyloaminopropyloamino)-akrydyny. Po krystalizacji z mieszaniny alkoholu metylowego i eteru otrzymuje się produkt z wydajnością 90% o temperaturze topnienia 223—224°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki 1-nitro-9-(propyloamino)-akrydyna o temperaturze topnienia 247°C (z rozkładem), 1-nitro-9-(3'-pikolidyno-N-(propyloamino)-akrydyna o temperaturze topnienia 250°C (z rozkładem), 1-nitro-9-(4'-dwumetyloaminobutyloamino)-akrydyna o temperaturze topnienia 189°C (z rozkładem), dwuchlorowodorek 1-nitro-9-(4'-dwumetyloaminobutyloamino)-akrydyny o temperaturze topnienia 198—199°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania N⁹-pochodnych 1-nitro-9-aminoakrydyny o ogólnym wzorze podanym na rysunku, w którym R oznacza alkil, izoalkil, heterocyklo-(N)-alkil, aminoalkil, monoalkiloaminoalkil, dwualkiloaminoalkil przez reakcję 1-nitro-9-chloroakrydyny z aminą **znamienny tym**, że 1-nitro-9-chloroakrydynę w postaci jej połączenia pirydyniowego ogrzewa się z równomolową ilością, ewentualnie w niewielkim nadmiarze chlorowodoru aminy o ogólnym wzorze NH₂ R, w którym R ma wyżej podane znaczenie, w czasie 10 minut do 3 godzin, w temperaturze nie wyższej od 120°C, po czym mieszaninę reakcyjną alkalinizuje się, a produkt końcowy wyodrębnia się przez ekstrakcję eterem, albo w postaci chlorowodoru działając na pozostałość z ekstraktu eterowego eterowym roztworem chlorowodoru oraz przez następną krystalizację z rozpuszczalników.

