

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

66640

Patent dodatkowy
do patentu _____

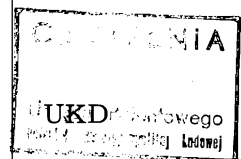
Zgłoszono: 31.VIII.1968 (P 128 854)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 30.XII.1972

Kl. 12p,1/30

MKP C07d 37/24



Współtwórcy wynalazku: Andrzej Ledóchowski, Barbara Wysocka-Skrzela

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

Sposób wytwarzania 10-(dwualkiloaminoalkileno)-1-nitro-9-akrydonów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N-podstawionych pochodnych akrydonu o ogólnym wzorze podanym na rysunku, w którym R_1 oznacza rodnik alkilenowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawierającym nie więcej niż 4 atomy węgla, a R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy. Związki te wykazują działanie przeciwnowotworowe.

Według dotychczas znanych metod N-podstawione pochodne 9-akrydonu, nie zawierające podstawników w pierścieniu akrydynowym otrzymuje się na drodze kondensacji 9-akrydonu z 2-chlorodwuetyloaminoetanem wobec amidku sodu (Eisleb 0 — Ber 74 B 1433/1941) lub z dwualkiloaminochloroalkanem wobec alkalicznego środka, takiego jak wodorotlenek potasu w etanolu; według opisu patentowego St. Zjedn. Am. nr 2 709 171. Natomiast według opisu patentowego nr 56 606 10-(dwualkiloaminoalkileno)-1-nitro-9-akrydony otrzymuje się przez kondensację 1-nitro-9-akrydonu z dwualkiloaminochloroalkanem w środowisku wysokowrzących rozpuszczalników organicznych wobec amidku sodu w temperaturze 90—180°C w ciągu 1—20 godzin, a produkt reakcji wydziela się z mieszaniny reakcyjnej drogą ekstrakcji i krystalizacji.

Sposób wytwarzania 10-(dwualkiloaminoalkileno)-1-nitro-9-akrydonów według wynalazku jest dogodny na skalę techniczną i polega na kondensacji soli i metalu alkalicznego kwasu N-(3'-nitrofenyleno)-antranilowego z N,N-dwualkilochloroalkanem lub jego chlorowodorkiem, w rozpuszczalnikach

2

organicznych, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, najkorzystniej w benzenie, w czasie 10—40 godzin, w obecności bezwodnego węglanu metalu alkalicznego, a następnie na cyklizacji otrzymanego kwasu N-(3'-nitrofenylo)-N-(dwualkiloaminoalkileno)-antranilowego przez ogrzewanie z takimi czynnikami cyklizującymi, jak POCl_3 , kwas siarkowy, kwas fosforowy itp. i rozdzieleniu powstałej mieszaniny 1- i 3-nitro-10-(dwualkiloaminoalkileno)-9-akrydonów, najkorzystniej na żelu krzemionkowym. W tym celu mieszaninę izomerów rozpuszcza się w rozpuszczalniku organicznym lub w mieszaninie rozpuszczalników i przepuszcza przez kolumnę wypełnioną żelalem krzemionkowym.

Wypływające frakcje o jednakowym składzie łączy się razem i po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem, suchą pozostałość zawierającą jeden z izomerów poddaje się krystalizacji z rozpuszczalników.

Przykład I. 13,5 g kwasu N-(3'-nitrofenylo)-antranilowego, 7 g bezwodnego węglanu potasu i 50 ml alkoholu metylowego ogrzewa się przez 2 godziny w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Następnie oddziela się nieprzereagowany węglan potasu, a z przesączu po zagęszczeniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 14 g soli potasowej kwasu N-(3'-nitrofenylo)-antranilowego.

Przykład II. 15 g soli potasowej kwasu N-(3'-nitrofenylo)-antranilowego przygotowanej jak w przykładzie I, 8 g chlorowodorku 3-dwumetyloami-

nochloropropanu i 7 g bezwodnego węglanu potasu ogrzewa się 40 godzin w 150 ml benzenu, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Mieszaninę reakcyjną sączy się a z przesączu dodatkiem eterowego roztworu chlorowodoru wytrąca się kwas N-(3'-nitrofenylo)-N-(3'-dwumetyloaminopropylo)-antranilowy.

Po dwukrotnej krystalizacji z alkoholu etylowego otrzymuje się 13 g produktu, o temperaturze topnienia 180°C z wydajnością 70%.

Przykład III. 3 g kwasu N-(3'-nitrofenylo)-N-(3'-dwumetyloaminopropylo)-antranilowego przygotowanego jak w przykładzie II ogrzewa się 1,5 godziny na wrzącej łaźni wodnej z 15 ml stężonego kwasu siarkowego, a następnie wylewa do mieszaniny wody z lodem. Wydzielony osad rozpuszcza się w benzenie i dodatkiem eterowego roztworu chlorowodoru wytrąca się dwuchlorowodurek mieszaniny izomerów 1- i 3-nitro-10-(3'-dwumetyloaminopropylo)-9-akrydonu z wydajnością 80%.

Przykład IV. 0,5 g mieszaniny izomerów przygotowanej jak w przykładzie III rozpuszcza się w metanolu i przepuszcza przez kolumnę wypełnioną żelalem krzemionkowym, a wypływające frakcje analizuje się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Frakcje o jednakowej zawartości łączy się razem i po zagęszczeniu pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymane suche pozostałości poddaje się krystalizacji z mieszaniny alkohol etylowy-aceton.

Otrzymuje się 150 mg 1-nitro-10-(3'-dwumetyloaminopropylo)-9-akrydonu o temperaturze topnienia 239—240°C i 200 mg 3-nitro-10-(3'-dwumetyloaminopropylo)-9-akrydonu o temperaturze topnienia 217—218°C.

Zastrzeżenia patentowe

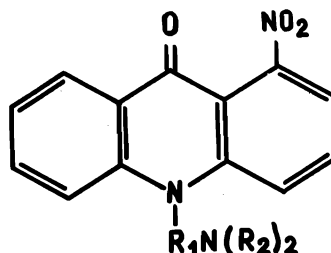
1. Sposób otrzymywania 10-(dwualkiloaminoalkileno)-1-nitro-9-akrydonów o ogólnym wzorze poda-

nym na rysunku, w którym R_1 oznacza rodnik alkilenowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającym nie więcej niż 4 atomy węgla, a R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy, **znamienny tym**, że sól metalu alkalicznego kwasu N-(3'-nitrofenylo)-antranilowego poddaje się kondensacji z N,N-dwualkiloaminochloroalkanem lub jego chlorowodorkiem, a z otrzymanego kwasu N-(3'-nitrofenylo)-N-(dwualkiloaminoalkileno)-antranilowego przez cyklizację otrzymuje się mieszaninę izomerów 1- i 3-nitro-10-(dwualkiloaminoalkileno)-9-akrydonu, którą następnie rozdziela się i oczyszcza przez krystalizację.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kondensację soli metalu alkalicznego kwasu N-(3'-nitrofenylo)-antranilowego z N,N-dwualkiloaminochloroalkanem lub jego chlorowodorkiem prowadzi się w rozpuszczalnikach organicznych, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, w czasie 10—40 godzin, w obecności bezwodnego węglanu metalu alkalicznego.

3. Sposób według zastrz. 1, 2, **znamienny tym**, że cyklizację kwasu N-(3'-nitrofenylo)-N-(dwualkiloaminoalkileno)-antranilowego prowadzi się przez ogrzewanie z czynnikami cyklizującymi, takimi jak POCl_3 , kwas siarkowy, kwas fosforowy itp.

4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że otrzymaną mieszaninę izomerów 1- i 3-nitro-10-(dwualkiloaminoalkileno)-9-akrydonu rozpuszcza się w rozpuszczalniku organicznym lub w mieszaninie rozpuszczalników i rozdziela na żelu krzemionkowym, a następnie po oddzieleniu rozpuszczalnika krystalizuje z rozpuszczalników organicznych.



WZÓR