

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

201 019 B

(22) Bejelentés napja: 1988.06.08.

(21) 2964/88

(33) PL

(32) 1988.03.30.

(31) P-271536

(51) Int Cl⁵

C 07 D 219/10

(41) (42) Közzététel napja: 1989.12.28.

(45) Megadás meghírdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.09.28. SZKV/1990.09.

(72) Feltalálók:

dr. Konieczny Marek, Gdansk,
dr. Cholady, Wieslaw, Wejherowo (PL)

(73) Szabadalmaz:

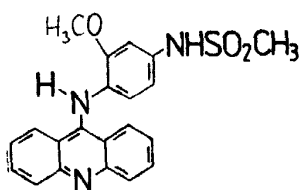
Politechnika Gdanska, Gdansk (PL)

(54) ELJÁRÁS 4'-(9-AKRIDINIL-AMINO)-3'-METOXI-METÁNSZULFONALINID ÉS LAKTÁTJA ELŐÁLLÍTÁSÁRA

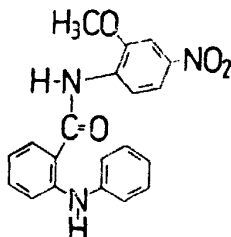
(57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás a tumorellenes hatású 4'-(9-akridinil-amino)-3'-metoxi-metánszulfonani lid (I/ képlet) és laktátja előállítására N-fenil-antranilsavból és 4-nitro-o-anizidinből. Az eljárást úgy végzik, hogy az N-fenil-antranilsavat aprotikus oldószerben klórozzák, a kapott N-fenil-antranilsav-kloridot aprotikus oldószerben feleslegben lévő 4-nitro-o-anizidinnel a II/ képletű N-fenil-antranilsav-N'-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-amiddá kondenzálják, amelyet izolálnak, hidrogéneznek és mezilezéssel aprotikus oldószerben a (III) képletű N-fenil-antranilsav-N'-(4-metánszulfonamido-2-metoxi-fenil)-amiddá alakítanak, a kapott vegyületet

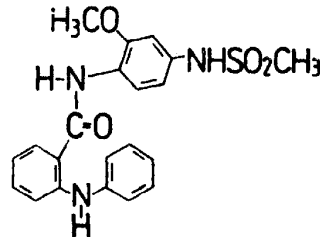
izolálják és tisztítják, majd foszfor-oxi-kloriddal gyűrűzárással 4'-(9-akridinil-amino)-3'-metoxi-metánszulfonaniliddé alakítják, a nyersterméket alkálifém-hidroxid vizes oldatából és valamely vízzel elegyedő szerves oldószerből álló keverékben oldják, az alkálifém-hidrogén-karbonát vizes oldatával kicsapják, és dimetil-acetamid/víz keverékéből kristályosítják, végül (kívánt esetben) a kapott 4'-(9-akridinil-amino)-3'-metoxi-metánszulfonanilidet tejsavban oldják, és valamely vízzel elegyedő szerves oldószerrel, előnyösen dioxánnal, tetrahidrofuránnal, metanollal vagy etanollal a kész laktátot kicsapják.



(I)



(II)



(III)

A leírás terjedelme: 3 oldal, 1 ábra

HU 201 019 B

A találmány tárgya eljárás az $I/$ képletű 4'-(9-akridinil-amino)-3'-metoxi-metán-szulfonanilid (m-AMSA) és laktátja előállítására.

Ezeknek a vegyületeknek tumorelles hatásuk van és gyógyszerként alkalmazhatók. A 4.258.191 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból ismeretes egy eljárás a 4'-(9-akridinil-amino)-3'-metoxi-metán-szulfonanilid előállítására. Eszerint a 4-nitro-anizidinből 4-butiramido-3-metoxi-nitrobenzolt készítenek, a nitrocsoporthoz redukálják és a kapott 4-butiramido-3-metoxi-anilin aminocsoportját mezilezik, majd a butirolcsoportot hidrolízisnek vetik alá. Így 4-amino-3-metoxi-metánszulfonanilidet kapnak. Az utolsó lépésben 9-klór-akridin és a 4-amino-3-metoxi-metán-szulfonanilid kondenzálási reakciójával nyerik a 4'-(9-akridinil-amino)-3'-metoxi-metán-szulfonanilidet. Az eljárás hátránya a 9-klór-akridin, mint közbelső vegyület alkalmazása. A vegyület ugyanis bőrizgató hatású, ezenkívül nagy mennyiségű előállítása és alkalmazása során könnyen akridonná hidrolizál. További hátránya az eljárásnak, hogy a 4-nitro-o-anizidin aminocsoportját butirolcsoporttal védeni kell és ezt a védőcsoportot az utolsó lépésben el kell távolítani.

Ismert továbbá a 4.335.244 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból egy eljárás a 4'-(9-akridinil-amino)-3'-metoxi-metán-szulfonanilid (m-AMSA) laktátja előállítására. Az eljárás abból áll, hogy az m-AMSA-bázist acetoneban feloldják és a kapott oldathoz tejsavat adnak. A reakció eredményeképpen a kristályos m-AMSA laktátot acetone-szolvát formában kapják, amely 1 mól laktátra számítva mintegy fél mól acetone-t tartalmaz. Az m-AMSA-laktát-hemiacetone-t vízes oldatának liofilizálásával nyerik az acetone-mentes terméket.

A találmány tárgya új eljárás az $I/$ képletű 4'-(9-akridinil-amino)-3'-metoxi-metán-szulfonanilid és laktátja előállítására. Az eljárás abból áll, hogy az N-fenil-antranilsav valamely aprotikus oldószerezrel készített szuszpenzióját klórozzuk, a kapott N-fenil-antranilsav-kloridot aprotikus oldószerezben 4-nitro-o-anizidin felesleggel kondenzáltatjuk és így a $II/$ képletű N-fenil-antranilsav-N'-(2-metoxi-4-nitrofenil)-amidhoz jutunk. A kapott vegyületet izoláljuk, hidrogénezük, majd aprotikus oldószerezben végzett mezilezéssel a $III/$ képletű N-fenil-antranilsav-N'-(4-metán-szulfonamido-2-metoxi-fenil)-amiddá alakítjuk. Ezt a vegyületet izoláljuk, tisztítjuk, majd foszfor-oxi-kloriddal gyűrűzárással 4'-(9-akridinil-amino)-3'-metoxi-metán-szulfonaniliddé alakítjuk. A nyerstermeket alkálifém-hidroxid vízes oldatából és valamely vízzel elegyedő szerves oldószerezből álló keverékben oldjuk, az alkálifém-hidrogén-karbonát vízes oldatával kicsapjuk és dimetil-acetamid/víz keverékéből kristályosítjuk. Ezután a kapott 4'-(9-akridinil-amino)-3'-metoxi-metán-szulfonanilidot tejsavban oldjuk és valamely vízzel elegyedő szerves oldószerezrel, előnyösen dioxánnal, tetrahidrofuránnal, metanollal vagy etanollal a kész laktátot kicsapjuk.

Előnyös, ha aprotikus oldószereként a szintézis valamennyi lépésében benzolt vagy toluolt alkalmazunk.

Ugyancsak előnyös, ha mezilezőszereként metán-

szulfonsav-kloridot, vízzel elegyedő szerves oldószereként pedig dioxánt, dimetil-acetamidot, etanolt, acetone-t vagy dimetil-formamidot alkalmazunk.

A találmány szerinti eljárást a következő példával közelebbről is bemutatjuk.

Példa

149 g N-fenil-antranilsavat és 70 ml tionil-kloridot 700 ml vízmentes benzolban szobahőmérsékleten 15 percen át kevertetünk, majd az oldószert és a tionil-klorid felesleget vákuumban lepároljuk. A maradékhoz 700 ml petrolétert adunk, majd az reakcióelegyet kevertetjük és szűrjük. A szűrési maradékot kétszer 100 ml petroléterrel mossuk és az egyesített éteres szűrleteket vákuumban bepároljuk. A maradékhoz 1000 ml vízmentes benzolt és 235 g 4-nitro-o-anizidint adunk és a reakcióelegyet másfél órán keresztül az elegy forráspontján melegítjük. A reakcióelegyet ezután még forrón leszűrjük és a szűrési maradékot kétszer 100 ml vízmentes benzollal mossuk. Az egyesített benzolos szűrletből 800 ml oldószert lepárolunk, majd 200 ml etanolt adunk hozzá és a kicsapódó terméket szűrjük, majd háromszor 100 ml etanollal mossuk. Szárítás után 229 g sárga terméket kapunk, amely az N-fenil-antranilsav n'-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-amidja. Olvadáspontja 141–142 °C.

A kitermelés az elméletinek 90%-a.

218 g N-fenil-antranilsav-N'-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-amidot 1500 ml benzolhoz adunk és a vegyületet folyamatos keverés közben Raney nikkal jelenlétében 2 órán keresztül hidrogénnel redukáljuk. A reakcióelegyhez 300 g vízmentes nátrium-szulfátot adunk és 3 óra múlva a szárítószerrel és a katalizátort leszűrjük, a tölcseren lévő maradékot háromszor 200 ml benzollal mossuk. Az egyesített szűrletet vákuumban 1000 ml-re besűrítjük, hozzáadunk 53 ml vízmentes piridint és 51 ml metánszulfonsav-kloridot, majd 3 órán keresztül a forrásig melegítjük. Ekkor az oldószert vákuumban lepároljuk és a maradékot 1500 ml 4%-os nátrium-hidroxidban oldjuk. A kapott oldatot szűrjük és a szűrletet lassan, intenzív keverés közben 1500 ml 7%-os, jéggel készített sósavba öntjük. A kicsapódó nyers-terméket szűrjük, háromszor 200 ml desztillált vízzel mossuk és etanollal kristályosítjuk. Így 210 g N-fenil-antranilsav-N'-(4-metánszulfonamido-2-metoxi-fenil)-amidot kapunk, amelynek olvadáspontja 141–142 °C.

A kitermelés az elméleti 85%-a.

A kapott N-fenil-antranilsav-N'-(4-metánszulfonamido-2-metoxi-fenil)-amidból 206 g-ot 300 ml foszfor-oxi-kloridhoz adunk, és a reakcióelegyet visszafolyató hűtővel 1 órán keresztül a forrásponton melegítjük. Ekkor a foszfor-oxi-kloridot vákuumban ledesztilláljuk és a maradékhoz 300 ml dioxánt adunk, majd szűrjük. A kapott terméket háromszor 100 ml dioxánnal mossuk. Az így nyert szűrési maradékot 2500 ml 4%-os vízes nátrium-hidroxid oldat és 500 ml dioxán keverékében oldjuk. A kapott oldatot szűrjük és a szűrletet lassan, intenzív keverés közben 3000 ml 8%-os vízes nátrium-hidrogén-karbonát oldathoz adjuk. A kicsapódó terméket szűrjük, háromszor mossuk 250 ml

desztillált vízzel és 750 ml meleg dimetil-acetamidban oldjuk. A kapott oldatot szűrjük, a szűrletet 90 °C-ra melegítjük és intenzív keverés közben 1200 ml 80 °C hőmérsékletű desztillált vizet adunk hozzá. A keveréket szobahőmérsékletre hűtjük, a termék lassan kikristályosodik belőle. A kapott kristályokat leszűrjük és háromszor 100 ml metanollal mossuk. Szárítás után 169 g 4'-(9-akridin-amino)-3'-metoxi-metán-szulfonanilidet kapunk, amelynek olvadáspontja 232–233 °C.

A kitermelés az elméleti 86%-a.

Elemanalízis a $C_{21}H_{19}N_3O_3S$ összegképletre:

számított: C: 64,10%, H: 4,87%,

talált C: 64,20%, H: 4,97%,

64,22%, 5,02%.

NMR-spektrum (CF_3COOH) δ : 3,3 (szingulett, 3H, CH_3SO_2), 3,7 (szingulett, 3H, CH_3O), 7,0–8,2 (multiplett, 11H /aromások/).

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

Tömegspektroszkópia (FD): 393.

15,7 g 4'-(9-akridinil-amino)-3'-metoxi-metán-szulfonanilidet keverés közben 40 ml 40%-os tejsavban oldunk 80 °C hőmérsékleten. Az így kapott oldathoz részletekben hozzáadunk 600 ml dioxánt. Az oldatból megkezdődik a termék kristályosodása. Egy óra múlva a keverést abbahagyjuk és az oldatot 10 órán keresztül pihentetjük. A kapott kristályokat szűrjük, háromszor 50 ml dioxánnal mossuk, majd szárítjuk. 17,6 g 4'-(9-akridinil-amino)-3'-metoxi-metán-szulfonanilid-laktátot kapunk, amelynek olvadáspontja 168–174 °C.

A kitermelés az elméleti 91%-a.

Elemanalízis a $C_{24}H_{25}N_3O_6S$ összegképletre:

számított: C: 59,61%, H: 5,21%, N: 8,69%,

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

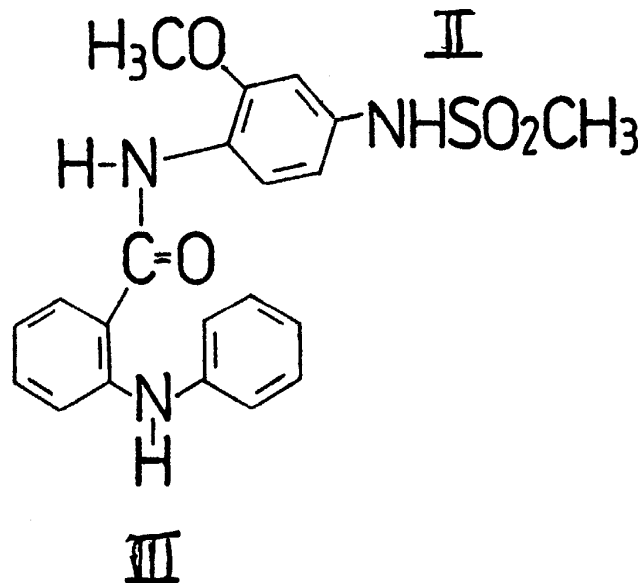
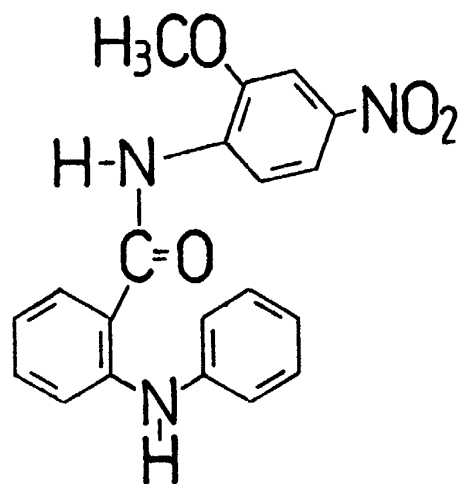
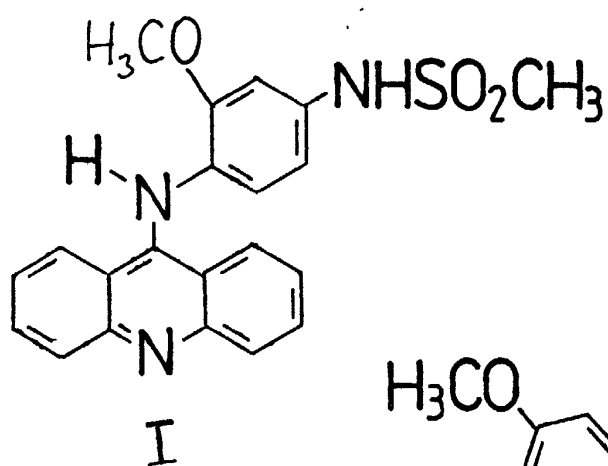
NMR-spektrum (DMSO) δ : 1,2 (duplett, 3H, CH_3 — savból), 3,0 (szingulett, 3H, CH_3SO_2), 3,6 (szingulett, 3H, CH_3O), 4,1 (quartett, 1H, $-CH-OH$), 6,7–8,0 (multiplett, 11H, /aromások/).

IR-spektrum (KBr): 1620, 1530, 1340, 1160, 995

cm^{-1} .

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- 5 1. Eljárás 4'-(9-akridinil-amino)-3'-metoxi-metánszulfonanilid (I/ képlet) és laktátja előállítására N-fenil-antranilsavból és 4-nitro-o-anizidinből, *azzal jellemezve*, hogy az N-fenil-antranilsavat aprotikus oldószerben klórozzuk, a kapott N-fenil-antranilsav-kloridot aprotikus oldószerben feleslegben lévő 4-nitro-o-anizidinnel a II/ képletű N-fenil-antranilsav-N'-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-amiddá kondenzáljuk, amelyet izolálunk, hidrogénezünk és mezilezéssel aprotikus oldószerben a III/ képletű N-fenil-antranilsav-N'-(4-metánszulfonamido-2-metoxi-fenil)-amiddá alakítunk, a kapott vegyületet izoláljuk és tisztítjuk, majd foszfor-oxi-kloriddal gyűrűzárással 4'-(9-akridinil-amino)-3'-metoxi-metánszulfonaniliddé alakítjuk, a nyerste-terméket
- 10 alkálifém-hidroxid vizes oldatából és valamely vízzel elegyedő szerves oldószerből álló keverékben oldjuk, az alkálifém-hidrogén-karbonát vizes oldatával kicsapjuk, és dimetil-acetamid/víz keverékéből kristályosítjuk, végül (kívánt esetben) a kapott
- 15 4'-(9-akridinil-amino)-3'-metoxi-metánszulfonanilid tejsavban oldjuk, és valamely vízzel elegyedő szerves oldószerrel, előnyösen dioxánnal, tetrahidrofuránnal, metanollal vagy etanollal a kész laktátot kicsapjuk.
- 20 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy aprotikus oldószerként benzolt vagy toluolt alkalmazunk.
- 25 3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy mezilezőszerként metánszulfonsav-kloridot alkalmazunk.
- 30 4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy vízzel elegyedő szerves oldószerként dioxánt, dimetil-acetamidot, etanolt, acetont vagy dimetil-formamidot alkalmazunk.
- 35
- 40



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
Felelős kiadó: dr. Szvoboda Gabriella

UNITAS-KÓDEX