

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

56606

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 p, 1/30

Zgłoszono: 05.X.1966 (P 116 738)

Pierwszeństwo: _____

MKP C 07 d 37/22

Opublikowano: 10.XII.1968

CZYTELNIA

UKD
Urzedu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej

Współtwórcy wynalazku: dr inż. Andrzej Ledóchowski, mgr inż. Barbara Wysocka-Skrzela, doc. dr Czesław Radzikowski

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

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

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych N-podstawionych pochodnych akrydonu o ogólnym wzorze podanym na rysunku, w którym R_1 oznacza rodnik alkilenowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, a R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy. Związki te wykazują działanie przeciwnowotworowe.

Znane jest otrzymywanie N-podstawionych pochodnych 9-akrydonu bez podstawników w rdzeniu akrydonowym na drodze reakcji 9-akrydonu z 2-chlorodwumetyloaminoetanem wobec amidku sodowego Eisleb O. — Ber. 74B, 1433 (1941) oraz na drodze kondensacji 9-akrydonu z 2-chlorodwumetyloaminopropanem wobec wodorotlenku potasu w etanolu Stoughton R. — (U.S. Patent Office, May 24, 1955, vol. 694, n. 4 2.709.171).

Według wynalazku 1-nitro-9-akrydon o temperaturze topnienia około 350° ogrzewa się z amidkiem sodowym w środowisku wysoko wrzących rozpuszczalników organicznych w ciągu 0,5—2 godzin w temperaturze 80—120°, po czym wprowadza N,N-dwualkiloaminochloroalkan i ogrzewa dalej 1—20 godzin w temperaturze 90—180°. Jeśli czas ogrzewania jest zbyt krótki, lub temperatura zbyt niska, reakcja w ogóle nie zachodzi albo zachodzi z niewielką wydajnością. Gdy czas reakcji jest zbyt długi lub temperatura zbyt wysoka powstają substancje smoliste, które obniżają wydajność i utrudniają wyodrębnienie oraz oczyszczenie produktu kondensacji. Wyodrębnienie pro-

2

duktu kondensacji prowadzi się przez zadanie mieszaniny poreakcyjnej wodą, zakwaszenie i odsączenie. Przesącz alkalizuje się, ekstrahuje rozpuszczalnikami organicznymi i po wysuszeniu zadaje eterowym lub alkoholowym roztworem chlorowodoru, a następnie krystalizuje wytrącony osad z bezwodnego etanolu lub z innych rozpuszczalników.

Otrzymane sposobem według wynalazku pochodne 1-nitro-9-akrydonu wykazują, jak już wspomniano, silną aktywność przeciwnowotworową. Poniżej podaje się przykładowo wyniki badań dla 10-/3-dwumetyloaminopropylu-1-nitro-9-akrydonu.

Badania in vitro: w hodowli tkanki nowotworowej linii KB — (nowotwór pochodzenia ludzkiego), powyższy związek powoduje zahamowanie o 50% przyrostu białka (LD_{50}) przy stężeniu 10⁻⁹ g/ml, w próbie Miyamury wykazuje bardzo silne działanie — strefa zahamowania aktywności dehydrogenaz komórek raka Ehrlicha przy stężeniu 1 mg/ml wynosi 37 mm.

Badania in vivo: hamuje wzrost mięsaka Crocker (Sa 180) u myszy o 50%; 70%, przy stosowaniu dawki odpowiednio: 0,2; 0,4 mg/kg.

Przykład. 2,4 g 1-nitro-9-akrydonu, 3,9 g amidku sodu oraz 30 ml kwasu ogrzewa się w ciągu 2 godzin, oziębia się do temperatury pokojowej i dodaje 1,58 g chlorowodoru 3-dwumetyloaminochloropropanu i ogrzewa ponownie w cią-

gu 3 godzin. Po oziębieniu, do mieszaniny poreakcyjnej dodaje się około 100 ml wody i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym, sączy się, alkali-
zuje 15% roztworem wodorotlenku potasu i ekstrahuje 4-krotnie benzenem. Połączone ekstrakty
benzenowe suszy się bezwodnym siarczanem magnezu, a następnie zakwasza eterowym roztworem
chlorowodoru. Wytrącony pomarańczowy olej, po
uprzednim zdekantowaniu rozpuszczalnika, ogrze-
wa się w absolutnym etanolu i wytrąca acetonem
pomarańczowy, higroskopijny osad, który ponow-
nie rozpuszcza się w bezwodnym etanolu. Po ozię-
bieniu otrzymuje się pomarańczowe igły o tem-
peraturze topnienia 239—240°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania 10-/dwualkiloaminoalkile-
no/-1-nitro-9-akrydonów o ogólnym wzorze po-

danym na rysunku, w którym R_1 oznacza rod-
nik alkilenowy o łańcuchu prostym lub rozga-
łęzionym, a R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy,
znamienny tym, że 1-nitro-9-akrydon poddaje
się reakcji z dwualkiloaminochloroalkanem w
środowisku wysokowrzących rozpuszczalników
organicznych wobec amidku sodu w tempera-
turze 90—180° w ciągu 1—20 godzin, po czym
produkt reakcji wydziela się z mieszaniny
reakcyjnej drogą ekstrakcji i krystalizacji.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że
produkt reakcji wydziela się z mieszaniny re-
akcyjnej przez zadanie jej wodą, zakwaszenie
i odsączenie, po czym otrzymany przesącz al-
kalizuje się, ekstrahuje rozpuszczalnikami or-
ganicznymi i po wysuszeniu zadaje eterowym
lub alkoholowym roztworem chlorowodoru,
a następnie krystalizuje wytrącony osad z bez-
wodnego etanolu lub innych rozpuszczalników.

