

# KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

KLASA 12 (5).

IZDAN 1 APRILA 1936.

## PATENTNI SPIS BR. 12253

I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft, Frankfurt a. M., Nemačka.

Postupak za spravljanje akridin-derivata.

Dopunski patent uz osnovni patent broj 9067.

Prijava od 8 marta 1935.

Važi od 1 jula 1935.

Traženo pravo prvenstva od 9 marta 1934 (Nemačka).

Najduže vreme trajanja do 31 avgusta 1946.

Patentom broj 9067 i dopunskim patentom broj 9701 zaštićeni su postupci za spravljanje 9-amino-akridina, koji su u aminogrupi bazisno supstituisani i koji u položaju 6 sadrže halogen atom ili alkilgrupu, a u položaju 2 vodonični atom, halogen atom, alkil-grupu ili alkoksi-grupu. Ova se jedinjenja odlikuju naročito povoljnim dejstvom protiv krvnih parazita.

Pri daljoj obradi ovog polja nađeno je, da se do jedinjenja sa istim terapeutskim dejstvom dolazi, kad se mesto gore okarakterisanih jedinjenja sprave uobičajenim metodama rada drugi u amino-grupi bazisno supstituisani 9-aminoakridini, koji u položaju 6 sadrže halogen-atom ili alkil-grupu, a u položaju 2 alkil-merkaptogrupu.

Nova jedinjenja pokazuju ne samo dejstvo protiv krvnih parazita, već se odlikuju još i pojačanim dejstvom na bakterije. Njihove se soli u vodi mnogo lakše rastvaraju no soli ranije opisanih akridin-jedinjenja.

Novi supstitucionni proizvodi 9-amino-akridina, koji u amino-grupi imaju bazisnu grupu, dobijaju se po istim metodama rada koje su naznačene u patentu broj 9067 i dopunskom patentu broj 9701. Tako na pr. mogu reagovati baze odn. njihove soli, koje

sadrže najmanje dva bazisna azotna atoma — od kojih jedan mora biti primaran ili sekundaran, sa takvim supstitucionim proizvodima akridina, koji u položaju 9 nose supstituente koji je sposoban za razmenu, u položaju 6 halogen-atom ili alkil-grupu, a u položaju 2 jednu alkil-merkaptogrupu. Supstituenti u položaju 9, koji su sposobni za razmenu, jesu na primer etarske i estarske grupe, kao na pr. halogen —, ariloksi —, alkoksi —, merkaptogrupu, supstituirane merkaptogrupu ili sulfo-grupe.

Radi uvođenja bazisne grupe mogu se upotrebiti i takve baze, kod kojih je jedna od amino-grupa zatvorena nekom grupom, koja se lako može ocepiti, na pr. jednom acil-grupom, pri čemu se kiseli ostatak naknadno ocepljuje na poznati način. Za uvođenje bazisno supstituisanih amina u položaj 9 može se postupiti još i tako, da se bazisna grupa nagradi u nekoliko radnih stupnjeva, na primer tako, da se aminoalkoholom ili aminosupstituiranim halogen-jedinjenjem dejstvuje na akridin-supstitucionni proizvod označene vrste; na akridin-jedinjenja dobijena na taj način, koja u 9-amino-grupi nose halogeniziranu ili hidroksiliranu grupu — po potrebi po esterificiranju hidroksilne grupe na pr. pomoću neke halogen-vodo-

nične kiseline — djeluje se amonijakom, primarnim ili sekundarnim aminima i dobiju se odgovarajući supstitucijski proizvodi 9—amino—akridina, koji u amino—grupi imaju bazisnu grupu.

Umesto što se polazi od akridina, koji u položaju 9 imaju supstituent koji je sposoban za razmenu i koji u položaju 6 sadrže halogenatom ili alkilgrupu, a u položaju 2 alkilmerkaptu grupu, mogu se kao polazni materijal upotrebiti i takva akridin—jedinjenja, koja sem supstituenta u položaju 9, koji je sposoban za razmenu, imaju u položaju 6 supstituent, koji se, poznatim metodama može zameniti halogen—atomom ili alkil—grupom i/ili u položaju 2 supstituent, koji se može pretvoriti u alkil—merkaptu. Ovakvi su supstituenti u prvom redu halogen—atom, merkaptu —, nitro — i amino—grupe.

Može se najzad raditi i tako, da se pođe od međuprodukata, koji su upotrebljivi za akridin sintezu; od ovih se međuprodukata uobičajenim metodama nagrađuje 9—amino—akridini, koji u položaju 6 imaju halogen—atom ili alkil—grupnu, a u položaju 2 alkil—merkaptu—grupnu. Za tu svrhu na pr. spravljaju se po uobičajenim metodama u amino—grupi bazisno supstituisani amidi difenil—6—karbonske kiseline, koji u položaju 3 imaju halogen—atom ili alkil—grupnu ili neki supstituent, koji se može pretvoriti u jednu od ovih grupa, a u položaju 4' alkil—merkaptu—grupnu ili neki supstituent, koji se može prevesti u tu grupu. Ovi se amidi na poznat način podvrgnu zatvaranju prstena pri čemu se dobija akridin—derivat; pri tome se po potrebi supstituent koji kod nagrađenog akridina stoji u položaju 2 pretvori u alkil—merkaptu—grupnu, a supstituent, koji stoji u položaju 6 pretvori se u halogen ili alkil.

Bazisni ostatak koji supstituiše amino—grupnu može sadržati jedan atom azota ili više njih i može biti supstituisan daljim supstituentima, na pr. hidroksilnim grupama; on može sadržati etarska ili tio—etarska vezanja i može biti sastavljen od alifatičnih, izocikličnih i heterocikličnih sastojaka.

### Primer 1:

29,4 gr. 2—metil—merkaptu—6,9—dihloridina stope se u ključalom vodenom kupatilu sa 100 gr. fenola, pa se istopini dodaje kap po kap 17 gr.  $\alpha$ —dietilamino— $\delta$ —aminopentan. Posle jednočasovnog zagrevanja na 90—100° unese se reakciona smeša u 1000 cm<sup>3</sup> 2n—natrium—hidroksida, a izdvojena baza ekstrahuje se etrom. Etarski rastvor ekstrahuje se 10% nom sirćetnom kise-

linom, pa se rastvor sirćetne kiseline po dodatku natrium—hiproksida ponova ekstrahuje etrom. Iz tako dobijenog etarskog rastvora nove baze dobija se pomoću etarskog rastvora limunove kiseline nerandžasto—žuti citrat 2—metilmerkaptu—6—hlor—9— ( $\alpha$ —dietilamino— $\delta$ —pentil—amino) — akridina. Rastvara se vrlo lako u vodi i alkoholu sa nerandžastom bojom i žuto—zelenom fluorescencom.

Za spravljanje 2—metil—merkaptu—6,9—dihlor—akridina kondenzuje se 2,4—dihlor—benzoeva kiselina sa 4—amino—tiofenol—metil—etrom u 4'—metil—merkaptu—3—hlor—difenil—amin—6—karbonsku kiselinu (iz alkohola gotovo bezbojne igle čija je tačka topljenja 196—197°), koja se zatim zadržava u prsten i hlorira.

2—metil—merkaptu—6,9—dihlorakridin iskristališe iz benzola u žutim kristalima čija je tačka topljenja 184—185° (po prethodnom stapanju).

Zameni li se  $\alpha$ —dietil—amino— $\delta$ —aminopentan sa 16 gr. dietil—amino— $\delta$ —aminobutanom (tačka ključanja pod pritiskom od 6 mm 62°; tačka topljenja pikrata 157—158°), onda se dobija citrat 2—metil—merkaptu—6—hlor—9— ( $\alpha$ —dietilamino— $\delta$ —butilamino) akridina, koji po svima svojim osobinama ima sličnosti sa pentiljedinjenjem.

Na gore opisan način dobija se 2—metil—merkaptu—6—hlor—9— ( $\beta$ —dietilamino—etoksi—etilamino)—akridin, kad se na 2—metil—merkaptu—6,9—dihlor—akridin djeluje  $\beta$ —dietil—amino—etoksi—etil—aminom. Djeluje li se na rastvor tako dobijenog hidrohlorida rastvorom natrium—metilendi—salicilata, onda se dobija nerandžasto—žut prašak, koji je u vodi nerastvoran, ali u alkoholu rastvoran.

2—metil—merkaptu—6—hlor—9— ( $\beta$ —dietil—aminoetil—merkaptu—etilamino)—akridin dobija se dejstvom gore pomenutog 2—metil—merkaptu—6,9—dihlorakridina na  $\beta$ —dietil—amino—etil—merkaptu—etil—amin na gore opisan način. On daje sa metilen—disalicilnom kiselinom tako isto nerandžastu so.

### Primer 2:

30,8 gr. 2—etil—merkaptu—6,9—dihlor—akridina tretiraju se sa 17 gr.  $\alpha$ —dietil—amino— $\delta$ —aminopentanom na način koji je opisan u primeru 1. Kada se etarskom rastvoru nove baze doda etarski rastvor hlороводоника, onda se dobija dihidrohlorid 2—etil—merkaptu—6—hlor—9— ( $\alpha$ —dietilamino— $\delta$ —pentil—amino) akridina kao žut, veoma hidroskopian talog. Njegov vodeni rastvor može u duploj razmeni sa vode-

nim rastvorom natriumove soli metilen—di-salicilne kiseline ili drugih visokomolekular-nih organskih kiselina da se pretvori u žuti prašak, koji je u vodi nerastvoran. Nasuprot tome se citrat rastvara vrlo lako u vodi. Iso se tako ponaša i citrat 2—etil—merkapt—6—hlor—9—( $\alpha$ —dietilamino— $\gamma$ —propil-amino)—akridina, koje se dobija zamenom  $\alpha$ —dietilamino— $\delta$ —amino—pentana sa  $\alpha$ —di-etilamino— $\gamma$ —aminopropanom (tačka ključanja pod pritiskom od 8 mm 59°).

Za spravljanje 2—etilmerkapt—6,9—dihlorakridina (žuti kristalni prašak iz ligraina tačka topljenja 126—127°) kondenzuje se 2,4—dihlorbenzoeva kiselina sa 4—aminotiofe-nol—etiletrom u 4'—etilmerkapt—3—hlor-difenilamino—6—karbonsku kiselinu (sitne žučkaste iglice iz alkohola, tačka topljenja 177—178°), koja se zatim zatvara u prsten i hlorira.

### Primer 3:

27, 4 gr. 2—metilmerkapt—6—metil—9—hlor—akridina tretiraju se sa 17 gr.  $\alpha$ —di-etilamino— $\delta$ —aminopentanom na način koji je opisan kod primera 1. Citrat 2—metil—merkapt—6—metil—9—( $\alpha$ —dietilamino— $\delta$ —pentilamino)—akridina je žuti kristalni prašak. Iz njegovog vodenog rastvora taloži razblaženi rastvor natriumhidroksida, natrium-karbonata ili amonijaka slobodnu bazu kao žuto ulje, koje se lako rastvara u etru, me-tilenhloridu, benzolu, alkoholu itd. Zamenom  $\alpha$ —dietilamino— $\delta$ —aminopentana sa  $\alpha$ —di-etilamino— $\beta$ ,  $\beta$ —dimetil— $\gamma$ —aminopropanom (tačka ključanja pod pritiskom od 16 mm 76°) dobija se citrat 2—metil—merkapt—6—me-til—9—( $\alpha$ —dimetilamino— $\beta$ ,  $\beta$ —dimetil— $\gamma$ —propil—amino)—akridin, koji ima iste oso-bine.

Za spravljanje 2—metilmerkapt—6—metil—9—hlorakridina (limunasto—žuti kri-stali koji iz benzola imaju tačku topljenja 143°) kondenzuje se 4—metil—2—hlorben-zoeva kiselina sa 4—aminotiofenol metiletrom u 4'—metil—merkapt—3—metil—difenila-min—6—karbonsku kiselinu (gotovo bezbojni kristali iz benzola sa t. topljenja 190°); naj-zad se prsten zatvori i hlorira.

2—metilmerkapt—6—metil—9—( $\alpha$ —dietilamino— $\epsilon$ —pentilamino)—akridin dobi-ja se, kad se na 2—metil—merkapt—6—

metil—9—hlor—akridin dejstvuje  $\alpha$ —dietil—amino— $\epsilon$ —aminopentanom na gore opisani način. Sa limunskom kiselinom daje žuti ci-trat, koji se u vodi lako rastvara.

2—butilmerkapt—6—hlor—9—( $\alpha$ —di-etilamino— $\delta$ —pentilamino)—akridin dobija se na gore opisan način reakcijom 2—butil—merkapt—6,9—dihlor—akridina sa  $\alpha$ —dietil-amino— $\delta$ —aminopentanom. Sa limunskom kiselinom dobija se narandžasto žut, u vodi lako rastvoran citrat, — 2—butilmerkapt—6,9—dihlorakridin, koji služi kao polazni ma-terijal jeste žut kristalni prašak čija je tačka topljenja 88—89°. Dobija se kondenzacijom 4—butilmerkapt—1—aminobenzola (tačka ključanja pod pritiskom od 7mm 155—156°) sa 2,4—dihlor—benzoevom kiselinom i naknad-nim zatvaranjem prstena nagrađene 4'—butil-merkapt—3—hloridifenilamin—6—karbonske kiseline (kristali koji se posle prekrystalisa-vanja iz alkokola tope kod 153—154°C), kao i hloriranjem akridin—jedinjenja koje je na-građeno zatvaranjem prstena.

2—izooktilmerkapt—6—hlor—9—( $\alpha$ —dietilamino— $\delta$ —pentil—amino)—akridin do-bija se na gore opisan način reakcijom 2—izooktilmerkapt—6,9—dihlorakridina sa  $\alpha$ —dietilamino— $\delta$ —aminopentanom. Sa limun-skom kiselinom gradi tamnožutu so, koja se u vodi lako rastvara.— 2—izooktilmerkapt—6,9—dihlorakridin, koji služi kao polazni ma-terijal, jeste posle prekrystalisavanja iz ligr-ina žuti kristalni prašak čija je tačka toplje-nja 80—81°. Dobija se kondenzacijom 4—izooktilmerkapt—1—aminobenzola (tačka ključanja 177—179° pod pritiskom od 6 mm) sa 2,4—dihlorbenzoevom kiselinom i zatva-ranjem prstena nagrađene 4'—izooktil mer-kapt—3—hloridifenilamin—6—karbonske ki-seline (iz petroletra žuti kristali, čija je tačka topljenja 85—86°), kao i naknadnim hlorira-njem akridin—jedinjenja, koje je nagrađeno zatvaranjem prstena.

### Patentni zahtev:

Izmena postupka za spravljanje akridin—derivata, koji je zaštićen patentom broj 9067 i dopunskim patentom broj 9701, naznačena time, što se na način, koji je naveden u osnovnom i u dopunskom pa-tentu, ovde spravlja 2—alkilmerkapt—6—halogen—ili 6—alkil—9—aminoakridini koji su u aminogrupi bazisno supstituisani.

