

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

Klasa 12 (5)

Izdan 15 februara 1933.

PATENTNI SPIS BR. 9701

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

Postupak za proizvodnju akridin-derivata.

Dopunski patent uz osnovni patent broj 9067.

Prijava od 30 novembra 1931.

Važi od 1 juna 1932.

Najduže vreme trajanja do 31 avgusta 1946.

Patentom br. 9067 zaštićuju se postupci za spravljanje 2-alkoksi-6-halogen-9-amino-akridina, koji su u amino-grupi supstituisani bazisnim supstituentima. Ova se jedinjenja odlikuju naročito povoljnim dejstvom na parazite krvi.

Pri daljoj obradi ovog polja nadeno je, da se dolazi do jedinjenja istog terapijskog dejstva kad se, na mesto u amino-grupi bazisno supstituisanih 2-alkoksi-6-halogen-9-amino-akridina sprave drugi u amino-grupi bazisno supstituisani 9-amino-akridini, koji u položaju 6 sadrže neki halogen-atom ili alkil-grupu, a koji u položaju 6 sadrže neki halogen-atom ili alkil-grupu, a koji u položaju 2 mogu biti supstituisani nekim halogen-atomom, alkil- ili alkoksi-grupom.

Novi supstitucionni produkti 9-amino-akridina, koji u amino-grupi imaju bazisnu grupu, pristupačni su po istim metodama, koje su naznačene u patentu br. 9067. Tako se na pr. na baze odn. njihove soli, koje sadrže najmanje 2 bazna azotna atoma, od kojih jedan mora biti primaran ili sekundaran, može reagovati takvim supstitucionim proizvodima akridina, koji u položaju 9 nose jedan supstituent, sposoban za razmenu, u položaju 6 halogen-atom ili alkil-grupu, a u položaju 2 mogu biti supstituisani jednim halogen-atomom, jednom alkil- ili alkoksi-grupom. Supstituenti sposobni za razmenu u položaju 9 su na primer etarske ili estarske grupe, kao

na pr. halogen-, aroksi-, alkoksi-, merkapto- i supstituisane merkapto-grupe.

Za uvođenje bazisne grupe mogu se pri tome uzimati i takve baze, kod kojih je na pr. jedna od amino-grupa zatvorena jednom grupom, koja se lako da ocepiti, na pr. jednom acil-grupom, pri čemu se kiselina grupa naknadno na poznat način oceppljuje. Za uvođenje bazisno supstituisanog amina u položaju 9 može se postupiti i tako, da se bazisna grupa nagradi u nekoliko radnih faza, na primer tako, da se nekim amino-alkoholom ili amino-supstituisanim halogen-jedinjenjem dejstvuje na jedan akridin-supstitucionni produkt označene vrste i što se na akridin-jedinjenja, dobijena na takav način, koja u 9-amino-grupi nose halogenisane ili hidroksilizirane grupe — po potrebi posle esterifikacije hidroksilne grupe na pr. pomoću jedne halogen-vodonične kiseline — reaguje (dejstvuje) amonijakom, primarnim i sekundarnim aminima, tako da se dobiju odgovarajući supstitucionni produkti 9-amino-akridina, koji u amino-grupi nose neku bazisnu grupu.

Mesto da se pođe od akridina, koji u položaju 9 imaju supstituente sposobne za razmenu, a u položaju 6 neki halogen-atom ili alkil-grupu, a u položaju 2 mogu biti supstituisani nekim halogen-atomom, alkil- ili alkoksi-grupom, mogu se kao polazni materijal upotrebiti i takva akridin-jedinjenja, koja sem supstituenta u 9-položaju, sposobnog za reakciju, sadrže u 6-

položaju supstituenta, koji se po poznatim metodama može prevesti u halogen-atom ili alkil-grupu, a koja istovremeno u položaju 2 mogu nositi mesto halogen, alkil ili alkoksi neki supstituent, koji se može prevesti u ove grupe ili u vodonik.

Takvi su supstituenti u prvom redu halogen-atom, hidroksil-, nitro- i amino-grupe. U jedinjenjima, koja se dobijaju po uvođenju bazisnog ostatka u položaj 9, mogu se supstituenti, koji u datom slučaju stoje u položaju 6, a koji se mogu prevesti u halogen ili alkil, i oni, koji stoje u položaju 2 a mogu se prevesti u vodonik, halogen, alkil- ili alkoksi-grupe pretvoriti u jedan od imenovanih supstituenta, po za to uobičajenim metodama.

Najzad se može postupiti još i tako, da se za akridin-sintezu upotrebljavaju međuprodukti za dobijanje 9-amino-akridina po uobičajenim metodama, koji su u amino-grupi bazisno supstituisani, tako da u položaju 6 nose halogen-atom i alkil-grupu, a u položaju 2 halogen-atom, alkil ili alkoksi-grupu. Za tu svrhu spravlja se na pr. na uobičajeni način difenil-6-karbonske kiseline, koje su u amidnoj grupi kiseline bazisno supstituisane, koje u položaju 3 nose halogen-atom ili alkil-grupu ili neki supstituent, koji se može prevesti u jednu od tih grupa, i koje u položaju 4' mogu nositi neki halogen-atom, alkil- ili alkoksi-grupu ili neki supstituent, koji se može prevesti u ove grupe ili u vodonik, ove se karbonske kiseline podvrgnu zatvaranju prstena u akridin-derivat na uobičajeni način, pri čemu se, po potrebi, supstituenti, koji kod nagrađenog akridina stoje u položaju 2, pretvore u vodonik, halogen-alkil- ili alkoksi-grupe, a supstituent u položaju 6 u halogen ili alkil.

Bazisna grupa, koja supstituiše amino-grupu, može sadržati jedan ili više azotnih atoma i može biti dalje supstituisana drugim supstituentima, na pr. hidroksil-grupom, ona može imati etarske ili tioetarske veze i može se sastojati iz alifatičnih, izocikličnih i heterocikličnih sastojaka.

Primer.

24,8 gr. 6,9-dihlor-akridina istope se u ključalom vodenom kupatilu sa 125 gr fenola, pa se istopini doda kap po kap 17 gr α -dietil-amino- δ -aminopentan. Posle dvočasovnog zagrevanja na 90–100° unese se reakciona smeša u 1000 cm³ 2n-NaON pa se izdvojena baza rastvori u etru. Ekstrahovanjem etarskog rastvora sa 10% nom sirćetnom kiselinom i razlaganjem tako zakišelnog rastvora sa kalium-karbonatom i etrom, prečisti se baza i najzad se, destilacijom sa parom, prečisti od poslednjih ostataka viška alifatičnog diamina. Iz

dobro isušenog etarskog rastvora taloži se sa etarskom hlorovodoničnom kiselinom dihidro-hlorid dobijenog 6-hlor-9- (α -dietil-amino- δ -pentil-amino) —akridina, koji se prekrystalisavanjem iz malo alkohola dobija u žutim kristalima, koji se raspadaju na 234–236°. Na isti se način dobija iz α -dietil-amino- δ -aminobutana (tačka ključanja pod pritiskom 8 mm 61°) dihidro-hlorid 6-hlor-9- (α -dietil-amino- γ -butil-amino) —akridina koji se raspada kod 240° C od prilike.

Do sada nepoznati 6,9-dihlor-akridin (slabo žuti kristalići iz benzola koji se tope kod 167–168°) dobija se iz 3-hlor-difenil-amin-6-karbonske kiseline (iz alkohola prizme sa tačkom topljenja 200 do 201°) zatvaranjem prstena i hloriranjem nagrađenog akridona.

Na sličan način dobija se iz:

a) 2-metil-6, 9-dihlor-akridina 2-metil-6-hlor-9- (α -dietil-amino- δ -pentil-amino) acridin, čiji dihidro-hlorid kristališe kao žumance žut iz alkohola + etar i raspada se kod 245–246°.

Radi spravljanja 2-metil-6, 9-dihlor-akridina kondenzuje se 2,4-dihlor-benzoeva kiselina sa 4-toluidinom u 4'-metil-3-hlor-difenil-amin-6-karbonsku kiselinu (iz alkohola tačka topljenja 232 do 233°), zatvori se prsten i hlorira. 2-metil-6,9-dihlor-akridin gradi, prekrystalisan iz benzola, slabo žute igle sa tačkom topljenja 146–147°.

b) iz 2, 6, 9-trihlor-akridina dobija se 2, 6-dihlor-9- (α -dietil-amino- δ -pentil-amino) —akridin. Prekrystalisavanjem iz metil-alkohola i etra dobija se žuti u vodi lako rastvoran hidrohlorid, koji je neutralan prema kongo-indikatoru.

Za spravljanje 2, 6, 9-tri-hlor-akridina kondenzuje se 2, 4-dihlor-benzoeva kiselina sa 4-hlor-anilinom u 3, 4'-dihlor-difenil-amin-6-karbonsku kiselinu (iz alkohola raspada se kod 236–237°), prsten se zatvori i hlorira. 2, 6, 9-trihlor-akridin gradi prekrystalisan iz benzola, slabo žute kristaliće sa tačkom topljenja 202–203°.

c) Iz 2-metoksi-6-metil-9-hlorakridina dobija se 2-metoksi-6-metil-9 (α -dietilamino- δ -pentil-amino) —akridin, čiji se žuti dihidro-hlorid, prekrystalisan iz metil-alkohola i etra, raspada kod 242°.

Za spravljanje 2-metoksi-6-metil-9-hlor-akridina kondenzuje se 4-metil-2-hlor-benzoeva kiselina sa 4-anisidinom u 4'-metoksi-3-metil-difenil-amin-6-karbonsku kiselinu (iz benzola tačka topljenja 182°), zatvori prsten i hlorira. 2-metoksi-6-metil-9-

hlor—akridin gradi, prekrystalisan iz benzina, slabo žute igle tačke topljenja 159 do 160°.

d) Iz 6—metil—9—hlor—akridina dobija se 6—metil—9—(α—dietil—amino—δ—penti—amino)—akridin, čiji se žuti dihidro—hlorid, prekrystalisan iz metil—alkohola + etra, raspada kod 220—222°.

Za spravljanje 6—metil—9—hlor—akridina kondenzuje se 4—metil—2—hlor—benzoeva kiselina sa anilinom u 3—metil—difenil—amin—6—karbonsku kiselinu (iz benzola tačka topljeja 176°), zatvori se prsten i hlorira. 6—metil—9—hlor—akridin gradi, prekrystalisan iz etra, gotovo bezbojne kristaliće sa tačkom topljenja 120—121°.

e) Iz 2,6—dimetil—9—hlor—akridina dobija se 2,6—dimetil—9—(α—dietil—amino—δ—penti—amino)—akridin, čiji žuti dihidro—hlorid prekrystalisan iz metil—alkohola + etra ima tačku raspadanja 219—221°.

Za spravljanje 2,6—dimetil—9—hlor—akridina kondenzuje se 4—metil—2—hlor—benzoeva kiselina sa 4—toluidinom u 3, 4'—dimetil—difenil—amin—6—karbonsku kiselinu (iz benzola tačka topljenja 178°), prsten se zatvori i hlorira se. 2,6—dimetil—9—hlor—akridin gradi, prekrystalisan iz benzina, slabo žute igle sa tačkom topljenja 128°.

f) Iz 6—metil—2,9—dihlor—akridina dobija se 6—metil—2—hlor—9—(α—dietil—amino—δ—penti—amino)—akridin, čiji žuti dihidrohlorid, prekrystalisan iz metilalkohola + etra ima tačku raspadanja 218—220°.

Za spravljanje 6—metil—2,9—dihlor—akridina kondenzuje se 4—metil—2—hlor—benzoeva kiselina sa 4—hlor—anilinom u 4'—hlor—3—metil—difenil—amin—6—karbonsku kiselinu (iz benzola tačka topljenja 203°), prsten se zatvori i hlorira. 6—metil—2,9—dihlor—akridin kristališe iz hlor—benzola u zelenkasto—žutim kristalicima i raspada se iznad 200° postepeno dobijajući mrku boju.

Iz 2—etil—6,9—dihlor—akridina dobija se 2—etil—6—hlor—9—(α—dietil—amino—δ—penti—amino)—akridin, čiji se žuti dihidro—hlorid, prekrystalisan iz alkohola + etra, raspada kod 140°.

Za spravljanje 2—etil—6,9—dihlor—akridina kondenzuje se 2,4—dihlor—benzoeva kiselina sa 4—etil—anilinom u 4'—

etil—3—hlor—difenil—amin—6—karbonsku kiselinu (iz alkohola tačka topljenja 181°), prsten se zatvori i hlorira. 2—etil—6,9—dihlor—akridin kristališe iz benzola u slabo žuto obojenim iglama sa tačkom topljenja 102°.

Patentni zahtevi:

1. Izmjena postupka po patentu br. 9067 za spravljanje akridin-derivata, naznačen time, što se ovde — mesto u 2—alkoksi—6—halogen—akridinama — zameni jedan supstituent u 9—položaju, koji je sposoban za reakciju, kod drugih akridin—jedinjenja, koja u položaju 6 imaju halogen—atom ili alkil-grupu ili neki supstituent, koji se može prevesti u te grupe i koji u položaju 2 imaju halogen—atom, alkil- ili alkoksi-grupu ili neki supstituent, koji se može prevesti u te grupe ili u vodonik, zameni po uobičajenim metodama nekom primarnom ili sekundarnom amino-grupom, koja je supstituisana jednim bazisnim ostatkom, a po potrebi se supstituenti, koji stoje u položaju 2 pretvore na poznat način u vodonik, halogen, alkil- ili alkoksi-grupu, dok se supstituenti u položaju 6 pretvore u halogen ili alkil-grupu, ili se za akridin—sintezu podesni, na odgovarajućem mestu supstituisani međuproducti po uobičajenim metodama prevedu u 9—amino—akridine, koji su u amino-grupi supstituisani nekom bazisnom grupom, koji u položaju 6 imaju halogen ili alkil-grupu, a koji u položaju 2 mogu biti supstituisani halogenom, alkil- ili alkoksi-grupom, pri čemu su isključena jedinjenja 2—alkoksi—6—halogen, koja se obijaju prema glavnom patentu.

2. Način izvođenja postupka shodno zahtevu 1, naznačen time, što se amidi difenil—6—karbonske kiseline, koji su bazisno supstituisani u kiseloj amidnoj grupi, koji u položaju 3 imaju halogen—atom ili alkil-grupu ili neki drugi supstituent, koji se može prevesti u te grupe, i koji u položaju 4 mogu nositi halogen—atom, alkil- ili alkoksi-grupu ili neki supstituent, koji se može provesti u ove grupe ili u vodonik, na uobičajeni način podvrgnu akridin—sintezi i po potrebi se supstituenti, koji stoje u položaju 2 nagrađenog akridina pretvore u vodonik, halogen, alkil ili alkoksi-grupe, a supstituenti u položaju 6 u halogen ili neku alkil-grupu po za to uobičajenim metodama.

