

17 sierpnia 1931 r.

C07d 33/52

URZĄD PATENTOWY



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

## OPIS PATENTOWY

Nr 13812.

Kl. 12 p 1.

I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft  
(Frankfurt n. M., Niemcy).

### Sposób otrzymywania środków leczniczych działających przeciwko pasorzytom krwi.

Zgłoszono 3 września 1925 r.

Udzielono 18 maja 1931 r.

Pierwszeństwo: 11 września 1924 r. (Niemcy).

Stwierdzono, że można otrzymać nader cenne i bardzo skuteczne środki lecznicze przeciwko pasorzytom krwi, skoro aminopochodne szeregów chinolinowego, dwu- i trójarylometanowego, azynowego, oksyazynowego, tioazynowego, akrydynowego, ksantonowego, ich pochodne, produkty podstawienia i równoważniki przeprowadzić w bardziej zasadowe wieloaminowe pochodne tego rodzaju, zawierające nowo wprowadzone atomy azotu połączone za pomocą reszt alkiłowych z połączeniami aromatycznie aminogrupami związków chinolinowych, dwu- i trójarylometanowych, azynowych, oksyazynowych, tioazynowych, akrydynowych i ksantonowych.

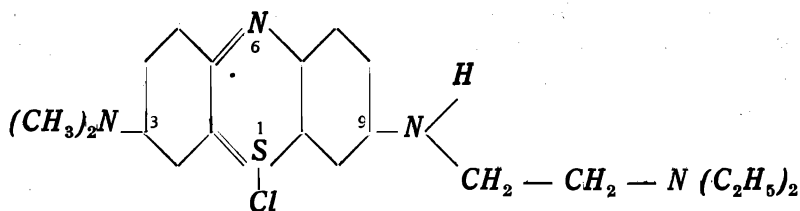
W celu otrzymania tych ciał postępuje się w taki sposób, iż do aminopochodnych związków chinolinowych, dwu- i trójarylometanowych, azynowych, oksyazynowych, tioazynowych, akrydynowych i ksantonowych przyłącza się w sposób znany resztę aminoalkylową, jako to resztę dwuetyloaminoetylową, dwumetyloaminoizopentylową, i podobne, np. działaniem odpowiednich chlorowco-alkyloamin, jako to chlorku dwumetyloaminoetylowego,  $\alpha$ -dwumetyloamino- $\beta$ -metylo- $\gamma$ -chlorobutanu lub ich produktów podstawienia, jak np. bromoetyloftalimidu, a następnie odszczepia kwas fталowy. Można również postępować i w ten sposób, iż reszty

aminoalkylowe wspomnianego powyżej rodzaju przyłącza się kolejno do aminopochodnych rozmaitych klas substancji, np. w ten sposób, iż te aminopochodne poddaje się uprzednio reakcji z tlenkiem etylenowym lub chlorowcowym alkoholem i otrzymane w ten sposób pochodne oksyalkyloaminowe przeprowadza się jak zwykle w chlorowcopochodne, a następnie w wieloaminopochodne, albo też zdolne do reakcji pochodne wspomnianych substancji, jak np. chlorowcopochodne związków chinolinowych, dwu- i trójarylometanowych, azynowych, oksyazynowych, tioazynowych, akrydynowych i ksantonowych zadaje się alifatycznymi dwuaminami, jak dwuetyloaminoetyloaminą, dwuetyloaminoetylo-metyloaminą,  $\alpha$ -dwumetyloamino- $\beta$ -metylo- $\gamma$ -aminobutanem i dwuaminami podobnymi. Można przytem również postępować i w ten sposób, iż odpowiednie produkty pośrednie, służące do otrzymania wspomnianych grup substancji, przeprowadza się w sposób powyżej opisany lub w jakikolwiek bądź inny znany sposób, np. przez gotowanie aromatycznych wielo-oksybenzenów, jak np. rezorcyny z dwusiarczynem i dwuaminą alifatyczną wspomnianego powyżej rodzaju w wieloami-

nowe pochodne i następnie otrzymane w ten sposób produkty pośrednie przeprowadza się w wieloaminowe pochodne wyżej wyszczególnionych grup substancji. Przekształceniu na wieloaminowe pochodne można poddawać zarówno pierwszorzędowe jak i drugorzędowe pochodne aminowe związków chinolinowych, dwu- i trójarylometanowych, azynowych, oksyazynowych, tioazynowych, akrydynowych i ksantonowych.

Powyżej wspomniane aminopochodne mogą zawierać aromatycznie związane grupy aminowe niejednokrotnie lecz wielokrotnie, a przyłączone do nich zasadowe łańcuchy boczne (reszty aminoalkylowe) mogą zawierać jedną lub kilka grup aminowych, związanych alifatycznie; łańcuchy te mogą być proste lub rozgałęzione i zawarte w nich alifatyczne grupy aminowe mogą znajdować się w położeniu  $\beta$  lub  $\gamma$  względem aromatycznie związanych grup aminowych, jak np. w reszcie  $\alpha$ - $\gamma$ -bis-dwumetylo-aminopropylowej lub *N*-dwuetyloaminoetylo-etyloaminoetylowej.

Przykład I. 1-chlorek-3-dwumetyloamino-9-dwuetylo-aminoetyloamino-fenotiazoniowy.



W celu otrzymania jedno-*N*-dwuetyloaminoetyloaminy gotuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin 93 części wagowe aniliny ze 135 częściami wagowymi chlorku dwuetylaminoetylowego w 800 częściach wagowych suchego benzenu. Utworzony chlorowodorek dwuetylo-

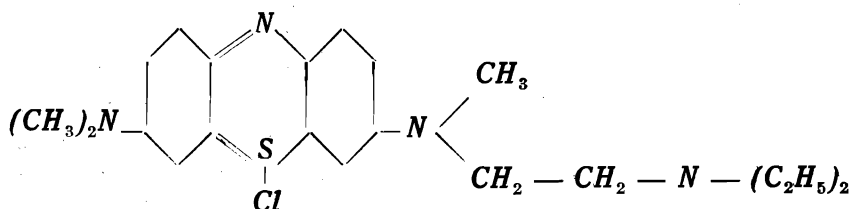
aminoetyloaminy odsąca się, przemywa nieznaczną ilością benzenu, rozpuszcza w wodzie i wytrąca potażem w postaci wolnej zasady i w celu usunięcia ewentualnie wysolonego czwartorzędowego związku amonowego, związek ten rozpuszcza się w nieznacznej ilości benzenu. Po wysuszeniu

potażem związek ten odpędza się jako ciecz bezbarwną w temperaturze 121 — 123°C, pod ciśnieniem 5 mm, przy małych ilościach przedgonu i pozostałości.

Otrzymywanie 1-chlorku-3-dwumetyloamino-9-dwuetyloaminoetylo-amino - fenotiazoniowego odbywa się w sposób zwykły drogą kondensacji utleniającej *p*-amino-dwumetyloaniliny zapomocą kwasu chromowego w obecności tiosiarczanu sodowe-

go i chlorku cynkowego. Wydajność i czystość barwnika jest dobra. Wydziela się go jako sól podwójną chlorku cynkowego. Uwolniony od cynku barwnik ten tworzy proszek brązowy, łatwo rozpuszczalny w wodzie, posiadający odcień niebieski podobny do błękitu metylenowego.

Przykład II. 1-chlorek 3-dwumetyloamino-9-(*N*-dwuetyloaminoetylo - metyloamino)-fenotiazoniowy.



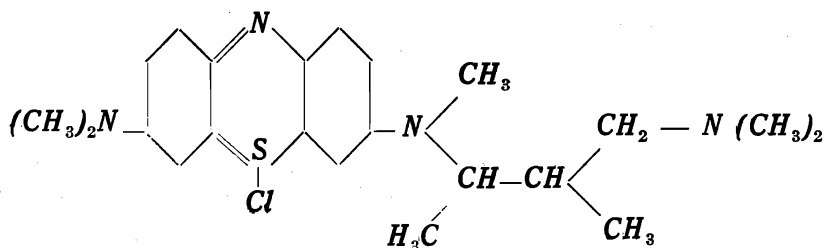
W celu otrzymania *N*-metylo-dwuetyloaminoetyloaniliny gotuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin 10 części wagowych metyloaniliny ze 135 częściami wagowymi chlorku dwuetylo-aminoetylowego w 250 częściach suchego benzenu. Daleszą przeróbkę wydzielonego chlorowodoru metylo-dwuetyloamino-etyloaniliny uskutecznia w sposób wskazany w przykładzie I. Otrzymana wolna zasada w postaci cieczy bezbarwnej wrze w temperaturze 124—126°C, pod ciśnieniem 5 mm, dając nieznaczne ilości przedgonu.

Taki sam związek można otrzymać, skoro jednometylo-anilinę przeprowadzić, zadając ją chloroalkoholem lub tlenkiem etylenowym w oksyetylometyloanilinę, tę zaś — działaniem chlorku tionylu w chlo-

roetylometyloanilinę, w której chlor działaniem dwuetyloaniliny podstawia się resztą dwuetyloaminy. Otrzymana w ten sposób metylo-dwu-etyloamino-etyloanilina posiada taki sam punkt wrzenia, a mianowicie wrze w temperaturze 124—126°C przy 5 mm ciśnienia.

Otrzymywanie 1-chlorku 3-dwumetyloamino-9-(*N*- dwuetyloamino-etylo-metyloamino)-fenotiazoniowego uskutecznia się w sposób podobny jak w przykładzie I. Barwnik uwolniony od cynku tworzy proszek łatwo rozpuszczalny w wodzie o połysku brązu i odcieniu niebieskim.

Przykład III. 1-chlorek 3-dwumetylo-9-[*N*-( $\alpha$ -dwumetyloamino- $\beta$ -metylo- $\gamma$ -butylo)-metyloamino]-fenotiazoniowy.



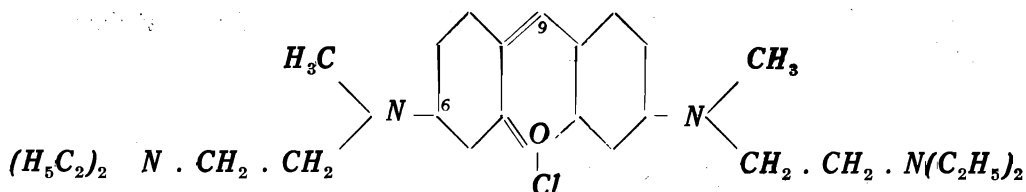
W celu otrzymania *N*-metylo- $\alpha$ -dwumetyloamino- $\beta$ -metylo- $\gamma$ -butyloaniliny ogrzewa się w ciągu około 24 godzin do 110—120°C 107 części wagowych metyloaniliny z 200 częściami wagowymi chlorowodorku  $\alpha$ -dwumetyloamino- $\beta$ -metylo- $\gamma$ -chlorobutanu aż do otrzymania stopu całkowicie rozpuszczalnego w wodzie.

Otrzymany produkt reakcji rozpuszcza się w wodzie i alkalizuje potażem. Wydzieloną *N*-metylo-*N*-( $\alpha$ -dwumetyloamino- $\beta$ -metylo- $\gamma$ -butylo)-anilinę przerabia się w sposób wskazany w przykładzie I. Zasada ta odpędza się jako ciecz bezbarwną w temperaturze 133—135°C przy ciśnieniu 6 mm, dając jako przedgon małą ilość metyloaniliny. Związek ten można również otrzymać zapomocą gotowania w ciągu 30 godzin metyloaniliny z chloroalkylaminą w benzenie. Powstały produkt przeprowadza się w zwykły sposób w *p*-nitrozozwiązek, a następnie w *p*-amino-*N*-metylo- $\alpha$ -dwumetyloamino- $\beta$ -metylo- $\gamma$ -butyloanilinę. 1-chlorek 3-dwumetyloamino-9-[*N*-( $\alpha$ -dwumetyloamino- $\beta$ -metylo- $\gamma$ -butylo)-metyloamino]-fenotiazoniowy otrzymuje się podobnie jak w przykładzie I, stosując dwumetyloanilinę zamiast *p*-aminodwumetyloaniliny.

1-chlorek 3-dwumetylo-amino-9-[*N*-( $\alpha$ -dwumetyloamino- $\beta$ -metylo- $\gamma$ -butylo)-metyloamino]-fenotiazoniowy uwolniony od cynku tworzy ciemnoniebieski, błyszczący

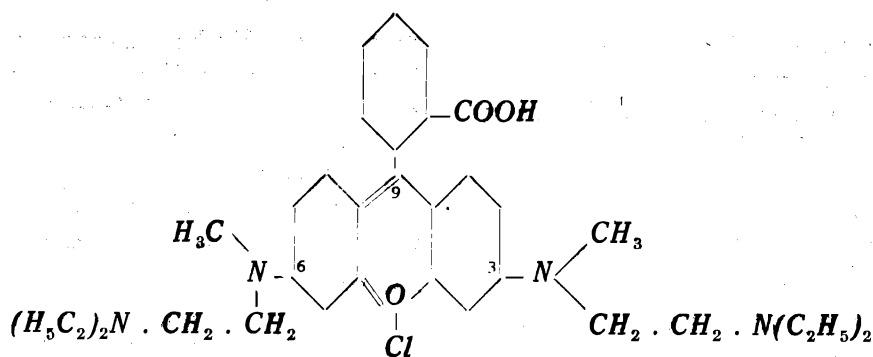
proszek, łatworozpuszczalny w wodzie, barwiąc ją niebiesko.

Metody znane, służące do otrzymywania oksazyn i azyn, z chwilą zastosowania ich do opisanych powyżej amin, ich nitrozo- i *p*-amino-pochodnych prowadzą również łatwo do odnośnych oksyazyn i pochodnych azynowych. Rozumie się, że zamiast opisanych powyżej wieloamin można stosować i inne związki o budowie podobnej, jak np. związki piperydynowe. Również i tiazyny, oksyazyny, akrydyny i t. d. zawierające wolne aminogrupy dają związki wieloaminowe, skoro do całkowicie wytworzonego związku zastosuje się metody, wskazane w niniejszym opisie i stosowane według wynalazku tylko do aryloamin pierwszo- i drugorzędowych. Dobierając do otrzymywania wieloamin, jako materiał wyjściowy hydroksylowane aryloaminy, działając np. na *N*-metylo-*m*-aminofenol chlorkiem dwuetylo-aminoetylowym i wytwarzając *N*-dwuetyloaminoetylo-*N*-metylo-*m*-aminofenol, udaje się zapomocą metod zwykłych otrzymać związki, należące do grupy ksantonu. Przy przeprowadzonej w sposób zwykły kondensacji *N*-dwuetyloaminoetylo-*N*-metylo-*m*-aminofenolu z aldehydem mrówkowym otrzymuje się np. chlorek 3,6-bis-(*N*-metylo-dwuetyloaminoetyloamino)-ksantoniowy o wzorze



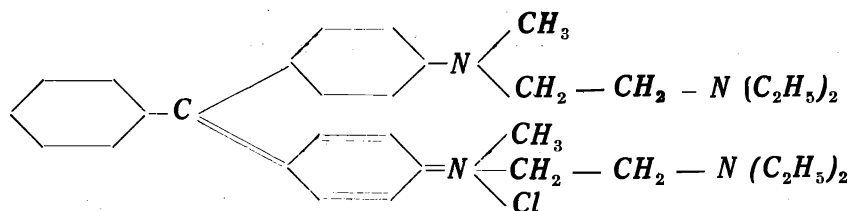
Stapiając *N*-dwuetyloaminoetylo-*N*-metylo-*m*-aminofenol z kwasem ftalowym, otrzymuje się związek w rodzaju rodami-

ny, a mianowicie chlorek 3,6-bis-(*N*-metylo-dwuetylo-aminoetyloamino)-9-(*o*-karboksyfenylo)-ksantoniowy o wzorze:



Inne postacie wykonania sposobu według wynalazku niniejszego są następujące.

Przykład IV. Chlorek dwu-*p*-(*N*-metylo-dwuetyloamino - etyloamino) - trójfenylo-metanowy.

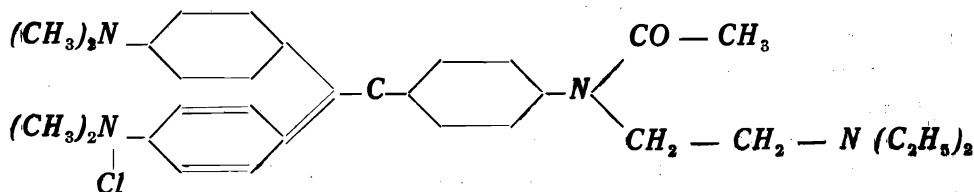


31 części wagowych metylo-dwuetyloaminoetyloaniliny ogrzewa się mieszając z 13,5 częściami wagowymi suchego kwasu szczawiowego i 8 częściami wagowymi benzaldehydu, dodając 15 części wagowych wody w ciągu 24 godzin przy temperaturze 105—110°C. Produkt reakcji zadaje się obrachowaną ilością sody i zapomocą destylacji z parą wodną uwalnia od metylo-dwuetyloaminoetyloaniliny i benzaldehydu, które nie uległy przemianie.

W celu przeprowadzenia otrzymanego produktu w postaci gęstego oleju, jako leu-

kozwiązku w barwnik, gotuje się go w ciągu kilku godzin w roztworze octowym z chloranilem lub innym środkiem utleniającym, jak np. nadttlenkiem ołowiu i t. d. Wytworzony barwnik wyosabnia się jako podwójną sól cynkową i oczyszcza. Uwolniony od cynku barwnik ten tworzy proszek błyszczący, o połysku bronzu, łatwo rozpuszczalny w wodzie o odcieniu niebieskozielonym.

Przykład V. Chlorek dwu-*p*-dwumetyloamino-*p*-(*N* - acetylo - dwuetyloamino-etyloamino)-trójfenylo-metanowy.



13 części wagowych czterometylo-dwuaminobenzhydrołu rozpuszcza się, chłó-

dząc lodem, w 20 częściach wagowych 20%-go kwasu solnego i dodaje się do roz-

tworu, zawierającego 11,7 części wagowych dwuetyloaminoetyloacetyloaniliny w 3 częściach wagowych 10%-ego kwasu solnego, poczem natychmiast ogrzewa się, mieszając, na łaźni wodnej do 40—50°C w ciągu około 1½ dnia.

Skoro hydrol zniknie, wówczas zasadę, którą początkowo wydziela się jako gąszcz żywicowaty, wyosabnia się, chłodząc, 50%-wym roztworem octanu sodowego, i przeprowadza w chlorowoderek zapomocą eterowego roztworu kwasu solnego.

Otrzymany związek tworzy żółtoszary proszek krystaliczny, topniejący z rozkładem w temperaturze 120—125°C.

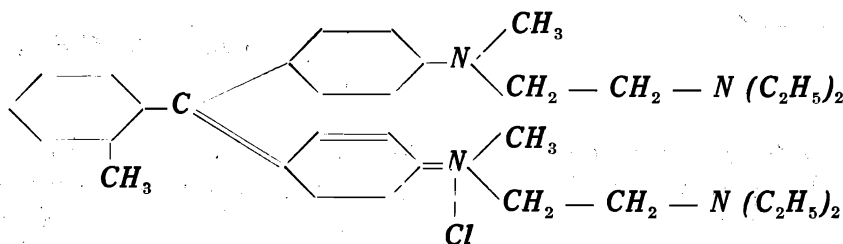
Zasadę tę rozpuszcza się w użytym w nadmiarze 33%-wym kwasie octowym i o-

grzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6—8 godzin z chloranilem, wziętym w ilości dwa razy większej od ilości teoretycznej.

Roztwór barwnika o mocnem zabarwieniu niebieskiem odsacza się od składników nierozpuszczonych i wytrąca zasadę barwnika, dodając lodu, 20%-ym ługiem sodowym.

Powstały związek dwu-*p*-dwumetyloamino-*p*-(*N*-acetylo - dwuetyloaminoetyloamino)-trójfenylokarbinol tworzy czerwono-brunatny proszek łatwo rozpuszczalny w rozcieńczonym kwasie octowym i topniejący w temperaturze 135—138°C.

Przykład VI. Chlorek dwu-[*p*-(*N*-metylo - dwuetyloaminoetyloamino) - fenyl]-*o*-toluylometanowy.



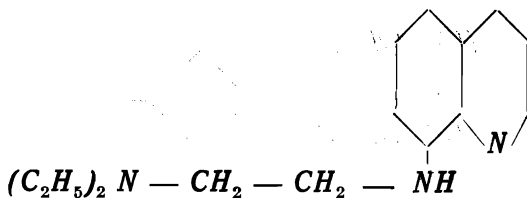
11 części wagowych kwasu *o*-toluylowego miesza się z 18 częściami wagowymi tlenochlorku fosforowego, poczem mieszaninę zadaje się 125 częściami wagowymi dwuetyloaminoetyloaminoetyloacetyloaniliny i po ochłodzeniu dodaje się powoli, mieszając energicznie, 20 części suchego chloru cynkowego. Skoro temperatura przestanie wzrastać, wówczas mieszaninę ogrzewa się jeszcze w ciągu 6—8 godzin na wrzącej łaźni wodnej.

Zawartość kolby wygotowuje się wodą, osadza sodą i pozostałość rozpuszcza w rozcieńczonym kwasie solnym. Wreszcie zasadę barwnika osadza się ługiem sodowym i rozpuszcza w eterze. Z wysuszzonego roztworu eterowego odpędza się eter, a pozostałość wyciąga alkoholem absolut-

nym i zakwasza 20%-ym kwasem solnym do odczynu kwaśnego przy próbie papierkiem kongo.

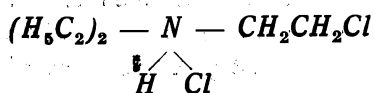
Po odparowaniu w próżni pozostają żółtoczerwone blaszki krystaliczne, hygroskopijne o połysku metalicznym.

Przykład VII. Dwuetyloaminoetylo-8-aminochinolina.



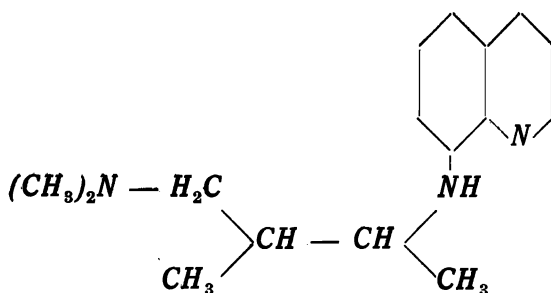
14,4 części wagowych *o*-aminochinoliny ogrzewa się w ciągu 24 godzin w tempera-

turze 120—140°C na łaźni olejowej z 17,2 częściami wagowymi chlorowodoru chloru dwuetylaminoetylowego o wzorze:



Stop wygotowuje się z 200 częściami wagowymi wody i przesącza. Przesącz, studząc, wysala się potażem i wydzielającą się masę żywicową wyciąga się eterem. Po kilkokrotnym przemyciu i następnie wysuszeniu roztwór eterowy odparowuje się i pozostałość w kolbie destyluje się z parą wodną dopóty, dopóki nie przestanie przechodzić o-amino-chinolina. Pozostałość wyciąga się ponownie eterem i po odparowaniu tegoż pozostałą ciecz oleistą destyluje frakcyjnie w celu oddzielenia od nieznacznych ilości niezmięnionej 8-amino-chinoliny. Otrzymany produkt tworzy jasną ciecz oleistą o punkcie wrzenia 180—182°C przy 4—5 mm ciśnienia, rozpuszczającą się całkowicie w rozcieńczonym kwasie solnym.

Przykład VIII. 8-(α-dwumetyloamino-β-metylo-γ-butyloamino)-chinolina.



14,4 części wagowych o-aminochinoliny i 15,05 wag. chlorowodoru α-dwumetyloamino-β-metylo-γ-chlorobutanu poddaje się reakcji jak w przykładzie poprzednim i przerabia dalej również w ten sam sposób.

Otrzymany produkt jest gęstą cieczą oleistą, wrzącą w temperaturze 175—183°C przy 2—3 mm ciśnienia.

#### Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób otrzymywania środków leczniczych działających przeciwko pasorytom krwi, znamienny tem, że albo do aromatycznie związanej grupy aminowej związków chinolinowych, dwu- i trójarylometanowych, azynowych, oksyazynowych, tioazynowych, akrydynowych i ksantonowych wprowadza się według metod zwykłych grupy aminoalkylowe, albo też podstawione grupami aminoalkyloaminowymi produkty pośrednie kondensuje według metod znanych na aminoalkyloaminopochodne związków chinolinowych, dwu- i trójarylometanowych, azynowych, oksyazynowych, tioazynowych, akrydynowych i ksantonowych.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tem, że pierwszorzędowe lub drugorzędowe aminopochodne związków chinolinowych, dwu- i trójarylometanowych, azynowych, oksyazynowych, tioazynowych, akrydynowych i ksantonowych poddaje się działaniu chlorowcoalkyloamin lub ich pochodnych.

3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tem, że do pierwszorzędowej lub drugorzędowej grupy aminowej związków chinolinowych, dwu- i trójarylometanowych, azynowych, oksyazynowych, tioazynowych, akrydynowych i ksantonowych wprowadza się resztę aminoalkylową w sposób znany, np. poprzez związki oksy- lub chlorowcoalkyloaminowe, poczem działa się dwuaminą.

4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tem, że zdolne do reakcji podstawniki w związkach chinolinowych, dwu- i trójarylometanowych, azynowych, oksyazynowych, tioazynowych, akrydynowych i ksantonowych zastępuje się grupami ami-

noalkyloaminowemi według metod znanych.

5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tem, że odpowiednie dwualkyloaminoalkyloamino-benzeny poddaje się według metod znanych syntezie chinolinowej, dwu- i trójarylometanowej, azynowej,

oksyazynowej, tioazynowej, akrydynowej lub ksantonowej.

I. G. Farbenindustrie  
Aktiengesellschaft.  
Zastępca: M. Skrzypkowski,  
rzecznik patentowy.