ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

261129
(11) (B1)

(51) Int. Cl.[4]
C 07 C 50/34

(22) Přihlášeno 22 12 86
(21) (PV 9651-86.K)

(40) Zveřejněno **15 06 88**

(45) Vydáno 15 05 89

(75)
Autor vynálezu HAVLÍČKOVÁ LIBUŠE ing. CSc., KOLONIČNÝ ALOIS ing., TIHELKA JIŘÍ ing., BRUNCLÍKOVÁ ZDENA ing., PARDUBICE

(54) Způsob přípravy leuko 1,4,5,8-tetrahydroxyanthrachinonu pro farmaceutické účely

1

Způsob přípravy leuko 1,4,5,8-tetrahydroxyanthrachinonu pro farmaceutické účely redukční hydrolýzou 1,5-diamino-4,8-dihydroxyanthrachinonu nebo 1,8-diamino-4,5-dihydroxyanthrachinonu v roztoku hydroxidu alkalického kovu působením dithioničitanu sodného tak, že se výchozí 1,5-diamino-4,8-dihydroxyanthrachinon nebo 1,8-diamino-4,5-dihydroxyanthrachinon nejprve přečistí rozpuštěním v koncentrované kyselině sírové a filtrací a izoluje za přítomnosti chelatačních činidel a při redukční hydrolýze se reakční amoniak odstraňuje průběžně z reakční směsi destilací ve formě čpavkové vody a produkt izoluje za přítomnosti chelatačních činidel.

2

Vynález se týká způsobu přípravy leuko 1,4,5,8-tetrahydroxyanthrachinonu v kvalitě, jakou vyžaduje jeho další zpracování na chemoterapeutika anthrachinonové řady, zvláště mitoxantron.

Na rozdíl od dosavadního určení leuko 1,4,5,8-tetrahydroxyanthrachinonu, který je vyráběn průmyslově nebo barvářské účely z barvářských meziproduktů, tak jak byly tyto výroby popsány, například v patentech SSSR č. 201 431, 230 188, 237 162, 266 777 nebo č. 802 260, nové určení leuko-1,4,5,8-tetrahydroxyanthrachinonu, totiž použití k syntéze chemoterapeutik pro humánní medicínu, klade na jeho kvalitu přísnější požadavky. Aby je bylo možno splnit, musí vlastní reakci předcházet čištění vhodného průmyslově získaného výchozího polotovaru, které je zaměřeno na odstranění mechanických nečistot a iontů těžkých kovů, ale i na odstranění doprovodných látek anthrachinonové nebo nedefinované struktury.

Vlastní příprava leuko 1,4,5,8-tetrahydroxyanthrachinonu musí být vedena tak, aby při redukční hydrolýze, uskutečňované z výchozího polotovaru za varu z roztoku hydroxidu alkalického kovu, nejčastěji sodného, působením dithioničitanu sodného v inertní atmosféře, byla desaminace úplná a aby se v produktu obsahy anorganických iontů ještě dále zmenšily.

Způsob přípravy leuko 1,4,5,8-tetrahydroxyanthrachinonu pro farmaceutické účely redukční hydrolýzou 1,5-diamino-4,8-dihydroxyanthrachinonu nebo 1,8-diamino-4,5-dihydroxyanthrachinonu v roztoku hydroxidu alkalického kovu působením dithioničitanu sodného spočívá podle vynálezu v tom, že se výchozí 1,5-diamino-4,8-dihydroxyanthrachinon nebo 1,8-diamino-4,5-dihydroxyanthrachinon nejprve přečistí rozpuštěním v koncentrované kyselině sírové a filtrací, načež se izoluje za přítomnosti chelatačních činidel, a při redukční hydrolýze se reakční amoniak odstraňuje průběžně z reakční směsi destilací ve formě čpavkové vody a produkt se izoluje za přítomnosti chelatačních činidel.

Jestliže příprava leuko 1,4,5,8-tetrahydroxyanthrachinonu pro farmaceutické účely vychází z 1,5-diamino-4,8-dihydroxyanthrachinonu, je vhodné využít jeho schopnosti tvořit krystalický sulfát v kyselině sírové o koncentraci 70 až 85 %, který lze odsát a promýt kyselinou sírovou o koncentraci 70 až 85 %, a tak zvýšit čisticí účinek postupu. Isomerní 1,8-diamino-4,5-dihydroxyanthrachinon takto přečišťovat nelze a je vhodné předřadit postupu podle vynálezu ještě předpírání surové výchozí látky roztoky hydroxidů alkalických kovů nebo zředěným čpavkem. Ředicí a promývací voda při čištění výchozích látek nesmí obsahovat mechanické nečistoty.

Redukční hydrolýza a manipulace s produktem před vykyselením na volný leuko 1,4,5,8-tetrahydroxyanthrachinon vyžadují inertní atmosféru, dostatečné množství a koncentraci alkálií i redukovadla. Redukovadlo, jímž je dithioničitan sodný, působí rasantněji výměnu obou aminoskupin za hydroxyskupiny, je-li přidáno při teplotě reakční směsi vyšší než 90 °C. Protože jde o rovnovážnou reakci, dosáhne se podle vynálezu úplného odstranění aminoskupin z anthrachinonového jádra vypuzením reakčního amoniaku z reakční nádoby ve formě destilátu, tj. čpavkové vody. Přitom se zároveň koncentruje louh v reakční směsi a její teplota vystoupí nad 100 °C, obvykle 102 až 103 °C. Redukční prostředí je vhodné dodržovat po celou reakční dobu přídavky dithioničitanu sodného, neboť ten se při reakční teplotě zvolna rozkládá.

Alkalická sůl leuko 1,4,5,8-tetrahydroxyanthrachinonu se z roztoku, k němuž bylo přidáno chelatační činidlo, vylučuje při ochlazení pod 80 °C. Při izolaci je vhodné zamezit působení vzdušného kyslíku; produkt je na vzduchu celkem stálý po okyselení, izoluje se filtrací a promývá dostatečným množstvím horké destilované vody.

Chelatačními činidly se rozumějí látky, které jsou schopny tvořit komplexy s kovovými kationty, zejména kyselinu ethylendiamintetraoctovou a její soli. V procesu čištění jsou přidávány do roztoků nebo do srážecích kapalin zředěné kyseliny sírové nebo vody, aby se odstranily kovy, jejichž komplexy jsou stálé v kyselém prostředí, při redukční hydrolýze se aplikují v alkalickém prostředí, do reakční směsi před ochlazováním, aby se odstranily kovy, poskytující komplexy stálé v prostředí zásaditém, popřípadě ještě i po vykyselení na konci přípravy.

Způsobem redukční hydrolýzy podle vynálezu lze připravit leuko 1,4,5,8-tetrahydroxyanthrachinon vhodný pro farmaceutické použití také z 1,5-diamino-4,8-dihydroxyanthrachinon-2,6-disulfokyseliny nebo 1,8-diamino-4,5-dihydroxyanthrachinon-2,7-disulfokyseliny, které byly předčištěny krystalizací z vody za přítomnosti chelatačních činidel a s filtrací vodných roztoků od mechanických nečistot.

Farmaceuticky použitelný leuko 1,4,5,8-tetrahydroxyanthrachinon připravený podle vynálezu je prakticky čistá látka s příměsí vyoxidovaného 1,4,5,8-tetrahydroxyanthrachinonu, která při dalším zpracování není na závadu. Leuko 1,4,5,8-tetrahydroxyanthrachinon připravený podle vynálezu je například vhodný pro přípravu mitoxantronu a příbuzných sloučenin podle čs. AO č. 231 079 nebo pro přípravu speciálních barviv pro kapalné krystaly.

Níže uvedené příklady ilustrují provedení způsobu podle vynálezu.

Příklad 1

Suchý homogenizovaný surový 1,5-diami-

no-4,8-dihydroxyanthrachinon v množství 70 gramů se při teplotě 70 až 75 °C vnese za míchání do 560 g konc. kyseliny sírové o koncentraci 96 %, přidá se 0,4 g dvojsodné soli kyseliny ethylendiamintetraoctové. Po 1 hodině míchání při teplotě 70 až 75 °C se roztok zfiltruje přes skleněnou fritu hustoty S_2 nebo polypropylenovou filtrační plachetku. Filtrát se při teplotě 75 až 80 °C naředí pomalým přikapáním 150 ml 51,6% kyseliny sírové a míchá do ochlazení na 65 °C. Sulfát výchozí báze se pak nechá vyloučit v krystalické formě do druhého dne. Sraženina se dobře odsaje na skleněné fritě o hustotě S_2, promyje 120 ml kyseliny sírové o koncentraci 78 %, dobře vymačká a promyje 2 000 ml filtrované nebo destilované vody. Získaná pasta se suspenduje v 1 000 mililitrech filtrované nebo destilované vody, zalkalizuje přídavkem cca 20 ml konc. čpavku na brillant. žluť, ohřeje na 60 °C a míchá při této teplotě po dobu 30 min. s případnými přídavky čpavku na udržení slabě alkalické reakce a za tepla se sraženina odsaje. Po promytí objemem 1 000 ml filtrované nebo destilované vody teplé 60 °C se získá cca 169 g vodné pasty, která se předloží pro následující redukční hydrolýzu.

K suspenzi přečištěné výchozí báze (159 g vodné pasty) ve 2 700 ml filtrované nebo destilované vody a 240 ml roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 30 %, která byla za míchání v mírném proudu dusíku ohřáta na teplotu 95 °C se naráz přidá 108 g dithioničitanu sodného kvality „pro analýzi". Reakční směs se ohřeje na teplotu min. 100 °C k živému varu, přívod dusíku se ztlumí na minimum a z reakční směsi se během 90 minut nechá destilovat čpavková voda. Po této době se 6krát v intervalech 15 až 20 minut přidá vždy 6 g dithioničitanu sodného a 24 mililitrů 30% roztoku hydroxidu sodného.

Reakce se dokončí ještě záhřevem po dobu 1 h. na teplotu nad 100 °C. Objem destilátu od počátku reakce činí 300 až 600 ml kapaliny. Pak se do reakční směsi vnese 0,3 gramu chelatačního činidla (dvojsodné soli kyseliny ethylendiamintetraoctové), reakční směs se nechá samovolně ochladit na 80 stupňů Celsia a dále bez míchání na 60 °C. Při této teplotě se kapalina odsaje ponornou fritou o hustotě S_1, krystalická sedlina se krátce rozmíchá s 560 ml 60 °C teplého roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 3 %, který byl předem 1 h. sycen dusíkem, a kapalina se opět dobře odsaje ponornou fritou. Sedlina se rozmíchá se 1 400 ml destilované vody a okyselí přídavkem 120 ml kyseliny solné zředěné 1 : 1. Kyselá suspenze se ohřeje na 60 °C a po 30 min. se produkt odsaje na vzduchu přes skleněnou fritu o hustotě S_2. Pasta produktu se promyje 3 000 mililitry destilované vody teplé 70 až 80 °C, ususší při teplotě 95 °C a homogenizuje umletím na jemnost 100 Din. Získá se 49 až 54 g leuko 1,4,5,8-tetrahydroxyanthrachinonu v kvalitě pro farmaceutické účely.

Příklad 2

Postup je analogický jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že při čištění 1,5-diamino-4,8-dihydroxyanthrachinonu se chelatační činidlo přidá až k filtrátu, to jest do filtrovaného roztoku výchozí látky před srážením sulfátu přídavky cca 50% kyseliny sírové.

Příklad 3

Postup je analogický postupu podle příkladu 1 s tím rozdílem, že při čištění výchozího 1,5-diamino-4,8-dihydroxyanthrachinonu se chelatační činidlo přidá rozpuštěno ve zředěné cca 50% kyselině sírové užité ke sražení sulfátu.

Příklad 4

Do předložených 2 540 ml čpavkové vody, obsahující 635 ml koncentrovaného čpavku, se vnese 85 g surového 1,8-diamino-4,5-dihydroxyanthrachinonu a suspenze se míchá 30 min. při teplotě 60 až 70 °C. Odsátá pevná látka se promyje 1 300 ml čpavkové vody téže koncentrace a 850 ml vody. Dobře vymačkaná pasta se vnese do 370 ml kyseliny sírové o koncentraci 96 %, přidá se 0,8 g chelatačního činidla a roztok se míchá při teplotě 70 °C po dobu 1 hodiny. Po filtraci přes fritu o hustotě S_2 se filtrát při teplotě 70 °C zředí přídavkem 6 200 ml filtrované nebo destilované vody, po 30 min. se sraženina za tepla odsaje a promyje 4 200 ml filtrované nebo destilované vody teplé 70 °C rozmíchá v 1 700 ml destilované nebo filtrované vody a zalkalizuje cca 20 ml konc. čpavku. Pasta přečištěné výchozí látky odsátá při 60 °C se promyje 500 ml filtrované nebo destilované vody a zpracuje redukční hydrolýzou stejně, jako je uvedeno v příkladu 1.

Příklad 5

Surový 1,8-diamino-4,5-dihydroxyanthrachinon (50 g) se míchá po dobu 30 min. při 60 °C ve 1 500 ml zředěného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 12 %, pasta se odfiltruje, promyje 300 ml zředěného hydroxidu sodného o koncentraci 6 % a pak 1 500 ml vody. Další postup čištění, tj. přesrážením z kyseliny sírové a zpracování přečištěné výchozí látky redukční hydrolýzou je obdobné jako v příkladu 4.

Příklad 6

Postup podle příkladu 1 s tím rozdílem, že se do kyselé suspenze produktu po jeho okyselení kyselinou solnou přidá před ohřevem 0,1 g dvojsodné soli kyseliny ethylendiamintetraoctové.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy leuko 1,4,5,8-tetrahydroxyanthrachinonu pro farmaceutické účely redukční hydrolýzou 1,5-diamino-4,8-dihydroxyanthrachinonu nebo 1,8-diamino-4,5-dihydroxyanthrachinonu v roztoku hydroxidu alkalického kovu působením dithioničitanu sodného vyznačený tím, že se výchozí 1,5-diamino-4,8-dihydroxyanthrachinon nebo 1,8-diamino-4,5-dihydroxyanthrachinon nejprve přečistí rozpuštěním v koncentrované kyselině sírové a filtrací a izoluje za přítomnosti chelatačních činidel a při redukční hydrolýze se reakční amoniak odstraňuje průběžně z reakční směsi destilací ve formě čpavkové vody a produkt izoluje za přítomnosti chelatačních činidel.

Severografia, n. p. závod 7, Most

Cena 2,40 Kčs