

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)

196197

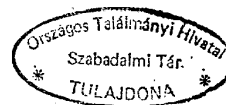
Bejelentés napja: (22) 1984.08.24. (21) (3191/84)

Elsőbbsége: (32) 1983.08.31.
(31) (P 33 31 296.6)
(33) DE

Közzététel napja: (41) (42) 1985.08.28.

Megjelent: (45) 1989.02.17.

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZO₄
C 07 D 303/22
C 07 D 303/27
A 61 K 31/335



Feltalálók: (72)

dr. Stache Ulrich, Hofheim am Taunus,
dr. Krämer Hans Peter, dr. Sedlacek
Hans Harald, Marburg,
DE

Szabadalmas: (73)

Hoechst AG., Frankfurt/Main,
DE

(54) ELJÁRÁS MONO- ÉS BIFUNKCIÓS ANTRAKI- NON-(OXI-2,3-OXIDO-PROPÁN)-SZÁRMAZÉKOK ÉS AZ EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű vegyületek előállítására - ahol a képletben

R₁ és R₁' jelentése hidrogénatom vagy egyikük (a) képletű csoportot jelent,

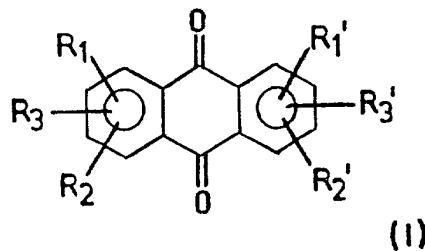
R₂ és R₂' azonosak vagy különbözőek, jelentésük hidrogénatom, vagy egy 10 vagy több hidroxi-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, 1-4 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, halogénatom vagy 15 nitrocsoport; azzal a kikötéssel, hogy ha R₂ és R₂' jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor csak két szubsztituens lehet jelen,

R₃ jelentése hidrogénatom és R₃' jelentése (a) képletű csoport - oly módon, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - ahol a képletben

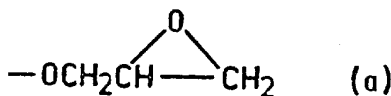
2

R₁ és R₁' jelentése hidrogénatom és R₂ és R₂' jelentése a fent megadott - bázis jelenlétében epiklór- vagy epibrómhidrinnel kezelnek.

A találmány szerinti vegyületek tumor-ellenes hatással rendelkeznek, továbbá közti-termékként használhatók 3-receptor blokkoló hatású vegyületek előállításánál.



(I)



(a)

196197

A találmány tárgya új (I) általános képletű mono- és bifunkciós antrakinnon-(oxi-2,3-oxido-propán)-származékok, és hatóanyagként az e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására szolgáló eljárás.

R₁ és R₁' Az (I) általános képletben jelentése hidrogénatom vagy egyikük (a) képletű csoportot jelent,

R₂ és R₂' azonosak vagy különbözőek, jelentésük hidrogénatom, vagy egy vagy több hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, 1-4 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, halogénatom vagy nitrocsoport; azzal a kikötéssel, hogy ha R₂ és R₂' jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor csak két szubsztituens lehet jelen,

R₃ jelentése hidrogénatom és R₃' jelentése (a) képletű csoport -

A találmány szerint olyan módon járunk el, hogy egy (II) általános képletű - antrakinnont - ahol a képletben R₁ és R₁' hidrogénatomot, R₂ és R₂' a fent megadottat jelentik - bázis jelenlétében, adott esetben valamilyen inert szerves oldószer hozzáadásával 0 °C és forráspont közötti hőmérsékleten epiklór- vagy epibromhidrinnel kezelünk, és így az (I) általános képletű vegyületet kapjuk.

A reakcióban bázisként előnyösen valamilyen szervetlen bázist - így például nátrium- vagy kálium-hidroxidot, vagy ezek metilátját, etilátját vagy terc-butirátját, továbbá kálium- vagy kalcium-karbonátot vagy -bikarbonátot - használunk. Bázisként hidroxiformában lévő DEWEX gyantát is használhatunk. Inert oldószerként előnyösen acetont, etil-metil-ketont, dimetil-formamidot, acetonitrilt, hexametil-foszforsav-triamidot vagy alkoholokat - így például terc-butanolt - használhatunk. A reakciót előnyösen 0 °C és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük. Az éterképzésnél keletkező vizet előnyösen folyamatos vízelválasztóval távolítjuk el. Különösen abban az esetben járunk így el, ha epiklórhidrint vagy epibromhidrint oldószer hozzáadása nélkül használunk. Kiméletesen és előnyösen úgy járunk el, hogy a reakcióelegyet 1 és 480 óra közötti ideig metil-etil-ketonban halogén-hidrogén megkötőként kálium-karbonátot használva visszafolyás közben forraljuk. Ebben a reakcióban a dihidroxiantrakinon származékokból epiklórhidrinnel rövid ideig tartó forraláskor - így például 48 óráig vagy ennél hosszabb ideig is - szelektíven a két hidroxicsoport közül csak az egyikből keletkezik glicidil-éter, míg a másik hidroxicsoport átalakításához lényegesen hosszabb reakcióidő - így például 500 óra vagy még en-

nél is hosszabb - szükséges. Azonban dihidroxiantrakinon származékból a bisz-glicidil-étert meglepő módon a hozam szempontjából előnyösebben (kb. 60%) és rövidebb reakcióidő alatt állíthatjuk elő a reakcióképesebb epibromhidrinnel. Továbbá - miként az epiklórhidrinnel végzett reakció esetén is - oxi-2,3-oxido-propán-csoportot tartalmazó származékokat kapunk; azaz (III) általános képletű elsődleges terméket egyáltalán nem, vagy csak kevesebbet kapunk. Ha azonban mégis az (I) általános képletű vegyületet a (III) általános képletű elsődleges vegyülettel keverékként keletkezik, akkor a keverék szerves oldószerben alkáliával végzett visszafolyás közbeni forralásával, vagy tetrahydrofuranban trietil-aminnal végzett kezelésével megváloított klór- vagy brom-hidrogén eliminációval egységesen (I) általános képletű vegyületet kapunk. A találmány szerint kapott termékeket átkristályosítással, vagy alumínium-oxidon vagy szilikagélen végzett szokásos kromatográfiás módszerrel tisztíthatjuk. Termékeveréket - így például di- vagy polihidroxiantrakinonok mono- vagy diglicidil-éter származékait - célszerűen szintén kromatográfiásan választunk szét. A reakciók végbemenetelét és szelektivitását - különösen a dihidroxiantrakinonok alkalmazásakor -, vékonyrétegekromatográfiás módszerrel állapítjuk meg. A kiindulási di- vagy polihidroxiantrakinonok mono- és diglicidil-étereinek R₁ értékei nagymértékben különböznek egymástól. A vékonyrétegekromatográfiás ellenőrzés különösen a hidroxiantrakinon-oxi-2,3-epoxi-propán származékok előállításakor válik be, hiszen a reakciót az antrakinnon-di(oxi-2,3-epoxi-propán)-származékhoz vezető további reakció előtt időben meg kell szakítanunk; továbbá az antrakinnon-di(oxi-2,3-oxido-propán) származékok keletkezésének megállításához is alkalmas.

A fentiekben körvonalazott reakciókörülmények az analóg - bázisok illetve lúgok jelenlétében végzett - éter-előállítási reakciókra érvényesek.

Meglepő a találmány szerinti vegyületek előállítási reakciója során tapasztalt szelektivitás.

A találmány szerinti (I) általános képletű antrakinnon- mono- vagy bisz(oxi-2,3-oxido-propán) előállításához kiindulási anyagként a következő hidroxiantrakinon származékokat - melyek az irodalomban ismertek - használjuk: adott esetben egy vagy több azonos vagy különböző szubsztituenssel, előnyösen halogénatommal, alkil-, alkoxi-, acil-oxi- vagy nitrocsoporttal helyettesített 1- vagy 2-hidroxiantrakinon; 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- és 2,7-, 1,2-, 1,3-, 1,4- és 2,4-dihidroxiantrakinon, továbbá tri- és tetrahidroxiantrakinon.

A kiindulási antrakinnonszármazékokból a találmány szerinti eljárással a következő glicidil-éter származékokat kapjuk:

Antrakinson-1-oxi-(2,3-oxido-propán)				
Antrakinson-2-oxi-(2,3-oxido-propán)				
1-Hidroxi-antrakinson-5-oxi-(2,3-oxido-propán)				
5-	"	"	-1-	"
1-	"	"	-6-	"
6-	"	"	-1-	"
1-Hidroxi-antrakinson-7-oxi-(2,3-oxido-propán)				
7-	"	"	-1-	"
1-	"	"	-8-	"
8-	"	"	-1-	"
2-	"	"	-6-	"
6-	"	"	-2-	"
2-	"	"	-7-	"
7-	"	"	-2-	"
Antrakinson-1,5-bisz(oxi-2,3-oxido-propán)				
"	-1,6	"	"	"
"	-1,7	"	"	"
"	-1,8	"	"	"
"	-2,6	"	"	"
"	-2,7	"	"	"
"	-1,2	"	"	"
"	-1,3	"	"	"
"	-1,4	"	"	"
"	-2,3	"	"	"

E vegyületek adott esetben egy vagy több azonos vagy különböző szubsztituenssel, előnyösen halogénatommal, alkil-, alkoxi-, hidroxi-, acil-oxi- vagy nitrocsoporttal helyettesítettek.

A találmány szerinti eljárással kapott termékek köztitermékek ϵ -receptor blokkoló szívre és keringésre ható szerek előállításában. Továbbá az antrakinson-bisz(oxi-2,3-epoxi-propán) származékokat polimerek - így például epoxigyanták és - lakkok - előállításánál a műanyag és lakk iparban újszerű, eddig nem ismert keresztszálalás ágensekként használhatjuk. Mindezen túl, a találmány szerinti termékek meglepő módon különböző in vitro és úgyszintén in vivo próbákban az adriamicin tumorelles hatásával összevethető vagy gyakran azt meghaladó hatással rendelkeznek, ugyanakkor akut toxicitásuk szignifikánsan alacsonyabb, és így terápiás indexük nagyobb a standardként használt adriamicinénál.

Az alábbiakban ismertetjük azokat a próbákat, amelyekkel a vegyületek tumorelles hatását in vivo és in vitro körülmények között megállapítjuk, valamint ismertetjük az akut toxicitási adatok meghatározásának körülményeit is.

a) A citotoxikus hatás vizsgálata in vitro körülmények között

A találmány szerinti vegyületek citotoxikus hatását egér L 1210 leukémias sejteken az alábbiak szerint határozzuk meg.

Proliferációs vizsgálat

Megállapítjuk, hogy a vizsgálandó anyag különböző koncentrációival in vitro inkubált

sejtek mennyi radioaktívan jelzett DNS előanyagot - így például ^{14}C -gyel jelzett timidint - képesek beépíteni.

L 1210 exponenciális növekedési fázisban lévő ($5 \times 10^3/\text{ml}$ RPMI 1640-ben) sejteket mikrotérfogató lemezen 72 órán át 37°C hőmérsékleten, 5% szén-dioxid és 95% relatív nedvességtartalom mellett a vizsgált vegyület különböző koncentrációival inkubáljuk. Kontrollcsoportként olyan sejteket használunk, amelyeket csak friss táptalajjal inkubálunk. Minden meghatározást négyszer végzünk. 65 óra múlva $50 \mu\text{l}$ $1,5 \mu\text{C}/\text{ml}$ aktivitású ^{14}C timidint adunk hozzá, így a sejtek DNS-ét radioaktívan jelezzük. 7 órás inkubáció után a sejteket leszűrjük, a DNS-t 5%-os triklór-ecetsavval kicsapjuk, és egymás után vízzel illetve metanollal mossuk, majd 50°C -on szárítjuk. Ezután 5 ml szcintillációs folyadékot adunk hozzá, és a DNS-be beépült radioaktivitást meghatározzuk.

Az eredményeket úgy adjuk meg, hogy a kezeletlen kontrollra vonatkoztatjuk a vizsgált vegyülettel végzett inkubáció után kapott szcintillációs adatokat. Az így kapott mérőszámokból felvesszük a dózis-hatás görbékét, és grafikusán meghatározzuk az IC_{50} értékeket, azaz azokat a koncentrációkat, amelyekben - a vizsgálati körülmények között - a radioaktív timidin beépülése a kontrollhoz képest 50%-kal csökken.

Az 1. táblázatban foglaltuk össze a találmány szerinti vegyületek IC_{50} értékeit, összehasonlítva az adriamicin (ADM) IC_{50} értékével.

b) L 1210 leukémias sejtek telepképződésének vizsgálata lágy agaron

E vizsgálat során a vizsgálandó vegyületeknek a sejtek növekedését több nemzedéken át befolyásoló hatását állapítjuk meg (10-12 órás sejtciklusidő esetén a 7 napos vizsgálat idején mintegy 14 egymást követő nemzedéket figyelünk meg). A citosztatikus hatású vegyületek, a kezeletlen kontrollcsoporthoz képest, a megfigyelt telepszámot csökkentik. A vizsgálatot az alábbiak szerint végezzük.

Lemezenként 500 leukémias sejteket a vizsgált anyag különböző koncentrációival 1 órán át 37°C -on inkubálunk. Ezt követően a sejteket McCoy 5a tápoldattal kétszer mossuk, majd 0,3% agar hozzáadásával Petri csészékbe öntjük. A kontrollcsoportba csak friss táptalajjal inkubálunk. 1 órás inkubációs idő után bizonyos esetekben a fenti agarréteghez különböző koncentrációkat és vizsgált vegyületet hozzákeverünk, és így a teljes inkubációs periódusban a sejtek folyamatos kezelését valósítjuk meg. Az agar megdermesztése után a lemezeket 7 napon át 37°C -on 5% szén-dioxid és 95% relatív nedvességtartalmú inkubátorban tartjuk, majd a keletkezett 60μ átmérőjű telepek számát megállapítjuk.

pitjuk, és a kezelt agarlemezeken lévő telepek számát százalékosan a kezeletlen kontrollcsoporthoz viszonyítjuk. Felvesszük a dózis-hatás görbéket, és a vegyületek hatásának jellemzésére megállapítjuk az IC₅₀ értékeket. Az adriamicinre vonatkoztatott eredményeket az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Az 1. táblázat adataiból kitűnik, hogy a találmány szerinti termékek - meglepő módon - in vitro körülmények között L 1210 leukemiaegérsejteken az adriamicin hatásával összemérhető vagy - a szerkezettől függően - gyakran annak hatását felülmúló tumorelleses hatással rendelkeznek.

Az akut toxicitás meghatározása

NMRI egereket a 0. napon a vizsgált vegyület különböző dózisainak 0,5%-os karboxi-metil-cellulózzal készített 0,5 ml-es szuszpenzióból készített intraperitoneális injekciókkal kezelünk. A kontrollcsoportokat csupán 0,5 ml karboxi-metil-cellulózzal oldattal kezeljük. A vizsgált vegyület minden egyes koncentrációjából 5 egeret kezelünk. A 14. napon megállapítjuk a túlélő egerek számát, és Litchfield Wilcoxon módszer szerint az LD₅₀ értékeket meghatározzuk. A toxicitási adatokat az 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat:

A vizsgált anyag	Proliferációs vizsgálat IC ₅₀ (μ g/ml)	Sejttelep képződés vizsgálata IC ₅₀ (μ g/ml) Inkubáció: foly./1 ó.		Akut toxicitás (mg/kg) LD ₅₀
Adriamicin	6×10^{-3}	2×10^{-2}	4.4×10^{-2}	14
5. példa szerinti vegyület	4.4×10^{-3}	1×10^{-2}	8.3×10^{-3}	200
4. példa szerinti vegyület	2.2×10^{-3}	3.3×10^{-3}	4×10^{-3}	
3. példa szerinti vegyület	2.8×10^{-2}	3×10^{-2}	6.6×10^{-2}	
8. példa szerinti vegyület	2.8×10^{-2}	8.5×10^{-3}	3×10^{-2}	

A találmányt az alábbi példákkal világítjuk meg közelebbről az oltalmi kör korlátozása nélkül.

Kísérleti körülmények ismertetése

Az olvadáspontokat Tottoli (Büchi) készüléken határoztuk meg, az értékek korrigálatlanok.

IR-spektrum: kálium-bromid pasztilla; Perkin-Elmer 521 rácsos spektrofotométer, csak a karakterisztikus sávokat adjuk meg. UV-spektrum: metanol oldószer, Beckman DK 1A. spektrofotométer. ¹H-NMR-spektrum: CDCl₃ (amennyiben nem tüntetünk fel külön más oldószert), tetrametil-szilán, mint belső standard, Varian A 60 vagy T 60 spektrométer. Tömegspektrum: MS9 (AEI) spektrométer.

Vékonyrétegkromatográfiás vizsgálat: Kieselgél F254 (Merck) típusú lemezek. Eluálószer (amennyiben külön mást nem említünk) metilén-klorid - etil-acetát=4 : 1 összetételű oldószerelegység. Futtatási távolság: 15 cm; egyszerű előhívás. Amennyiben az antrakinnon-származék saját színe alapján a foltot azonosítani nem tudnánk, az előhívást UV fényben végezzük.

Az oszlopkromatográfiás tisztításokat, amennyiben külön mást nem említünk semleges

alumínium-oxidon (Woelm), melynek aktivitása II, végezzük. Az epoxicsoport érzékenysége miatt mindig szigorúan savmentes metilén-kloridot használunk.

1. példa

45 Antrakinnon-2-(oxi-2,3-oxido-propán) előállítás

a) 10 g 2-hidroxi-antrakinnon 100 ml epiklórhidrinnel készített oldatához vagy szuszpenziójához vízelválasztóval ellátott lombikba visszafolyás közben (kb. 150 °C fürdőhőmérsékleten) 30 perc alatt 3 g nátrium-hidroxi 7 ml vízzel készített oldatát csepegtetjük keverés közben. Ezt követően további 8 órán át erős keveréssel visszafolyatás közben forraljuk. A kivált nátrium-kloridot szűrjük, a szűrletet kb. 100 ml savmentes metilén-kloriddal mossuk. Ezt követően a szűrletet enyhén vákuumban $1,06-1,3 \cdot 10^4$ Pa nyomáson az oldószer és a felesleges epiklórhidrin eltávolítása céljából bepároljuk. A kapott maradékot metilén-kloridban feloldjuk és alumínium-oxid tartalmú oszlopon (amelynek magassága 10 cm, átmérője 3 cm) átszűrjük, eluálószerként kb. 500 ml metilén-kloridot használunk.

Az oldószert lepároljuk, és a kapott maradékot metilén-klorid-metanol oldószerkeletéből éter hozzáadásával - a teljes mennyiség kiválása céljából - átkristályosítjuk. így 4,2 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 194-197 °C.

Tömegspektrum: m/e=280 (M⁺);

¹H-NMR-spektrum: (DMSO): az a) csoporthoz tartozó jelek:

δ=2,8 ppm (ABX-spektrum AB-része, 1-CH₂),

δ=3,4 ppm (m, 2-CH),

δ=4,3 ppm (ABX-spektrum AB-része, 3-CH₂).

IR-spektrum: 3080, 1675, 1590, 1580, 1500, 1330, 1300, 1240, 1150, 1030, 935, 850, 775, 715 cm⁻¹.

Vékonyréteggromatográfia (futtatószer: metilén-klorid : metanol=19 : 1), R_f=0,6. (A kiindulási anyag R_f=0,8).

b) 3,5 g 2-hidroxi-antrakinon 29 ml di-oxánnal készített keverékéhez 21,9 ml epibromhidrint és 29 ml 1 n vizes nátrium-hidroxidot adunk, és 2,5 órán át 50 °C hőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezt követően bepároljuk, és a maradékot metilén-kloriddal többször extraháljuk. A továbbiakban az 1. példa a) pontja szerint járunk el, és így 1,2 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek fizikai és spektrális jellemzői meg-egyeznek az 1a) szerinti vegyülettel.

2. példa

Antrakinon-1-(oxi-2,3-oxido-propán) előállítása

27 g 1-hidroxi-antrakinon 630 ml etil-metil-ke-tonnal készített oldatához 27 g kálium-karbonátot és 135 ml epibromhidrint adunk, majd a reakcióelegyet keverés közben 100 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezt követően szűrjük deritőszűrőn a szűrletet vákuumban bepároljuk, és a kapott maradékot etil-metil-ke-tonból a teljes oldódás elérése céljából metilén-klorid hozzáadásával átkristályosítjuk. így 13,5 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 177-180 °C.

Tömegspektrum: m/e=280 (M⁺);

¹H-NMR-spektrum: (DMSO): az a) csoporthoz tartozó jelek:

δ=3,0 ppm (ABX-spektrum AB-része, 3-CH₂),

δ=3,45 ppm (m, 2-CH),

δ=4,3 ppm (ABX-spektrum AB-része, 1-CH₂), az aromás jelek 7,25 és 8,3 ppm között azonosíthatók.

3. példa

1-Hidroxi-antrakinon-1-(oxi-2,3-oxido-propán) előállítása

a) 20 g 1,4-dihidroxi-antrakinon 500 ml etil-metil-ke-tonnal készített oldatához 20,5 g

kálium-karbonátot és 100 ml epiklorhidrint adunk, és a reakcióelegyet keverés közben 20 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezt követően az oldatlan részt szűrővel elkülönítjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott maradékot acetontól, adott esetben a teljes oldódás biztosítása céljából metilén-klorid hozzáadásával, többször átkristályosítjuk. így 11,2 g téglavörös színű cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 148 °C.

Tömegspektrum: m/e=296 (M⁺) (a 4. példa szerinti biszepoxid mólcsúcsánál [352=m/e (M⁺) nem jelenik meg mólcsúcs];

¹H-NMR-spektrum: (CDCl₃): az a) csoporthoz tartozó jelek:

δ=2,9 ppm (ABS-spektrum AB-része, 3-CH₂),

δ=3,4 ppm (m, 2-CH),

δ=4,3 ppm (ABX-spektrum AB-része, 1-CH₂).

Vékonyréteggromatográfia: R_f=0,8 (R_f a kiindulási anyag esetén 0,95).

b) A 3a) példa szerinti módon 20 g 1,4-dihidroxi-antrakinon 500 ml etil-metil-ke-tonnal vagy acetonnal készített oldatához 20,5 g kálium-karbonátot és 50 ml epibromhidrint adunk, majd a reakcióelegyet 8 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A továbbiakban a 3a) példa szerinti módon járunk el, és így acetontól végzett többszöri átkristályosítás után a 3a) példa szerinti vegyülettel fizikai adataikat tekintve azonos terméket kapunk. Azonban a kapott nyers termékben vékonyréteggromatográfias analízissel a 4. példa szerinti 1,4-biszepoxidot, mint mellékterméket azonosítani tudjuk, amelytől azonban a 3a) példa szerinti vegyület acetontól végzett frakcionált átkristályosítással vagy semleges alumínium-oxidon végzett oszlopkromatográfiával elválasztható.

Vékonyréteggromatográfia:

1) tisztított termék: R_f=0,8 (egyéb foltok nem láthatók);

2) nyerstermék: főfolt R_f=0,8
mellékfolt R_f=0,4

3) kiindulási anyag R_f=0,95.

4. példa

Antrakinon-1,4-bisz-(oxi-2,3-oxido-propán) előállítása

60 g 1,4-dihidroxi-antrakinon 150 ml etil-metil-ke-tonnal készített oldatához 61,5 g kálium-karbonátot és 300 ml epibromhidrint adunk, majd 100 órán át keverés közben visszafolyatással forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni és az oldhatatlan részt szűrővel elkülönítjük. A szűrletet vákuumban betöményítjük, a kapott olajat kb. 1 l dietil-éterrel kristályosítjuk. A kapott kristályokat szűrjük, dietil-éterrel többször mossuk, majd szárítjuk. így 64 g piszkos-sárgás-zöld kristályokat kapunk, melyek vékonyréteggroma-

tográfias analízis szerint kevés szennyezést tartalmaznak. A kristályokat kb. 200-300 ml savmentes metilén-kloridban feloldjuk és az oldatot semleges, II aktivitású alumínium-oxid (Woelm) tartalmú oszlopon (melynek magassága 10 cm, átmérője 8,5 cm) kromatografáljuk. Kb. 200 ml előszűrő lejövő eluátumot elkülönítjük, majd az elúciót savmentes metilén-kloriddal mindaddig folytatjuk, amíg terméket tartalmazó eluátumot kapunk (mintegy 1,5-4 l oldószert használunk az elúcióhoz). Ezután az eluátumot vákuumban bepároljuk és a kapott sárga maradékot acetón-metilén-klorid oldószerelegyből kristályosítjuk (forrón oldjuk a kristályos sárga maradékot, és a metilén-kloridot kidesztilláljuk) olyan módon, hogy a még meleg oldathoz dietil-étert adunk. Szűrés és dietil-éterrel végzett mosás után a csapadékot szárítjuk, és így kb. 20 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja: 168 °C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃): az a) csoporthoz tartozó jelek:

δ=2,8 ppm (ABS-spektrum AB-része, 3-CH₂),

δ=3,45 ppm (m, 2-CH),

δ=4,3 ppm (ABX-spektrum AB-része, 1-CH₂);

Tömegspektrum: m/e=352 (M⁺);

Vékonyrétegekromatográfia: R_f=0,4.

5. példa

Antrakínon-2,6-bisz-(oxi-2,3-oxido-propán) előállítása

a) 40 g 2,6-dihidroxi-antrakínon 1000 ml 2-butanonnal készített oldatához illetve szuszpenziójához 40,8 g kálium-karbonátot és 200 ml epibromhidrint adunk, és keverés közben 110 órán át visszafolyatással forraljuk. Az oldhatatlan részt szűrjük ezt követően, a szűrletet vákuumban bepároljuk, és a kapott maradékot adott esetben metilén-klorid hozzáadásával etil-metil-kezonban feloldjuk. Az oldatot rövid ideig aktivszénnel kezeljük, majd szűrjük és az oldószert egy részét ledesztilláljuk. A terméket kikristályosítása után elkülönítjük, majd 2-butanonból és/vagy acetontól többször átkristályosítjuk. Így 5-10 g világossárga cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 188-191 °C. Ez a termék az átkristályosítás folyamán némelykor magasabban olvadó formájában is kiválhat, amelynek olvadáspontja 218-220 °C.

b) A fentiek szerint szűréssel elkülönített oldhatatlan részt Soxleth-extrakciós készülékben abszolút acetonnal extraháljuk. Az extrakciós közeg lehűlése után kivált világoszöld kristályos anyagot szűréssel elkülönítjük (súlya kb. 20 g) és ismételtelen, ez esetben abszolút metilén-kloriddal, Soxleth-extrakciós készüléken extraháljuk. Az oldószert ezt követően ledesztilláljuk, és a kapott maradékot acetontól vagy 2-butanontól

metilén-klorid hozzáadásával átkristályosítjuk. Így kb. 10 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 218-220 °C. A cím szerinti vegyület mindkét formája, így az alacsony és a magas olvadáspontú alakja is, azonos IR-, NMR-, és tömegspektrum adatokkal, valamint vékonyrétegekromatogrammon azonos R_f-értékkel jellemezhető.

Tömegspektrum: m/e=352 (M⁺);

¹H-NMR-spektrum: (DMSO): az a) csoporthoz tartozó jelek:

δ=2,8 ppm (ABX-spektrum AB-része, 1-CH₂),

δ=3,4 ppm (m, 2-CH),

δ=4,3 ppm (ABX-spektrum AB-része, 3-CH₂);

15 Vékonyrétegekromatográfia: R_f=0,78 (R_f a kiindulási anyag esetén 0,37).

c) Hasonló módon kivitelezett reakcióelegyet 110 óra reakcióidő után szobahőmérsékletre hűtünk, az oldhatatlan részt szűréssel

20 elkülönítjük és a b) példa szerinti módon Soxleth-extrakciós készülékben acetonnal extraháljuk. A 20 °C hőmérsékleten kivált kristályokat a b) példa szerinti módon elkülönítjük és metilén-kloriddal Soxleth-extrakciós

25 készülékben extraháljuk. Ezt követően az elkülönítést a b) példa szerint végezzük és így 24 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 219-222 °C. Az így

30 kapott termék spektrális adatai és vékonyrétegekromatográfiasan meghatározott R_f-értéke azonosak az a) és b) pont szerinti vegyületeivel.

6. példa

Antrakínon-2,7-bisz-(oxi-2,3-oxido-propán) előállítása

40 30 g 2,7-hidroxi-antrakínon 700 ml etil-metil-kezonnal készített oldatához 30,6 g kálium-karbonátot és 150 ml epibromhidrint adunk. A reakcióelegyet keverés közben 120 órán át visszafolyatással forraljuk. Ezt követően forrón szűrjük derítoszűrőn, a szűrletet vákuumban bepároljuk és a maradékot a 4. példa szerint alumínium-oxidon metilén-kloriddal kromatografáljuk. A kapott anyagot etil-metil-kezonból a teljes oldódás biztosítása céljából metilén-klorid hozzáadásával átkristályosítjuk. Így 10,8 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 203-212 °C.

Tömegspektrum: m/e=352 (M⁺);

55 ¹H-NMR-spektrum: az a) csoporthoz tartozó jelek:

δ=2,8 ppm (ABX-spektrum AB-része, 3-CH₂),

δ=3,45 ppm (m, 2-CH),

δ=4,3 ppm (ABX-spektrum AB-része, 1-CH₂).

60

65

7. példa

Antrakinin-1,2-(oxi-2,3-oxido-propán) előállítás

30 g 1,2-dihidroxi-antrakinin 700 ml etil-metil-ke-tonnal készített oldatához 30,6 g kálium-karbonátot és 150 ml epibromhidrint adunk. A reakcióelegyet keverés közben 100 órán át visszafolyatással forraljuk. Ezt követően forrón szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, a kapott maradékot etil-metil-ke-tonból adott esetben a teljes oldódás biztosításához metilén-klorid hozzáadásával átkristályosítjuk. így 13,0 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 220 °C. Tömegspektrum: m/e=352 (M⁺); ¹H-NMR-spektrum: az a) csoporthoz tartozó jelek: δ=2,8 ppm (ABX-spektrum AB-része, 3-CH₂), δ=3,45 ppm (m, 2-CH), δ=4,3 ppm (ABX-spektrum AB-része, 1-CH₂).

8. példa

Antrakinin-1,8-bisz-(oxi-2,3-oxido-propán) előállítás

30 g 1,8-dihidroxi-antrakinin 700 ml etil-metil-ke-tonnal készített oldatához 30,6 g kálium-karbonátot és 150 ml epibromhidrint adunk. A reakcióelegyet keveréssel 100 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezt követően forrón szűrjük, a szűrletet bepároljuk, és a kapott maradékot etil-metil-ke-tonból adott esetben a teljes oldódás biztosításához metilén-klorid hozzáadásával átkristályosítjuk. így 10,5 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 187-189 °C. Tömegspektrum: m/e=352 (M⁺); ¹H-NMR-spektrum: az a) csoporthoz tartozó jelek: δ=2,8 ppm (ABX-spektrum AB-része, 3-CH₂), δ=3,45 ppm (m, 2-CH), δ=4,3 ppm (ABX-spektrum AB-része, 1-CH₂).

9. példa

Antrakinin-1,5-bisz-(oxi-2,3-oxido-propán) előállítás

30 g 1,5-dihidroxi-antrakinin 700 ml etil-metil-ke-tonnal készített oldatához 30,6 g kálium-karbonátot és 150 ml epibromhidrint adunk. A reakcióelegyet keveréssel 100 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezt követően forrón szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk és a kapott maradékot adott esetben metilén-klorid eluálószerrel a 4. példa szerinti módon alumínium-oxidon kromatografáljuk, és etil-metil-ke-tonból adott esetben a teljes oldódáshoz metilén-klorid hozzáadásával átkristályosítjuk. így 11,0 g cím szerinti

vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 205 °C.

Tömegspektrum: m/e=352 (M⁺);

¹H-NMR-spektrum: az a) csoporthoz tartozó jelek:

δ=2,8 ppm (ABX-spektrum AB-része, 3-CH₂),

δ=3,45 ppm (m, 2-CH),

δ=4,3 ppm (ABX-spektrum AB-része, 1-CH₂).

10. példa

Antrakinin-6-(metoxi-karbonil)-1,4-bisz-(oxi-2,3-oxido-propán) előállítás

3 g 1,4-dihidroxi-6-(metoxi-karbonil)-antrakinin 70 ml abszolút etil-metil-ke-tonnal készített oldatához 3 g kálium-karbonátot és 15 ml epibromhidrint adunk. A reakcióelegyet a nedvesség teljes kizárásával keverés és visszafolyatás közben 100 órán át forraljuk. Ezt követően forrón szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk és etil-metil-ke-tonból, adott esetben a teljes oldódáshoz metilén-klorid hozzáadásával átkristályosítjuk. így 1,2 g amorf cím szerinti vegyületet kapunk. Tömegspektrum: m/e=410 (M⁺); ¹H-NMR-spektrum: az a) csoporthoz tartozó jelek: δ=2,8 ppm (ABX-spektrum AB-része, 3-CH₂), δ=3,45 ppm (m, 2-CH), δ=4,3 ppm (ABX-spektrum AB-része, 1-CH₂).

11. példa

Antrakinin-3-metil-1,8-bisz-(oxi-2,3-oxido-propán) előállítás

3 g 1,8-dihidroxi-3-metil-antrakinin 70 ml etil-metil-ke-tonnal készített oldatához 3 g kálium-karbonátot és 15 ml epibromhidrint adunk. A reakcióelegyet keveréssel 100 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezt követően forrón szűrjük, vákuumban bepároljuk a szűrletet, és a kapott maradékot etil-metil-ke-tonból, adott esetben a teljes oldódáshoz metilén-klorid hozzáadásával átkristályosítjuk. így 1,6 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 193-209 °C. Tömegspektrum: m/e=368 (M⁺); ¹H-NMR-spektrum: az a) csoporthoz tartozó jelek: δ=2,8 ppm (ABX-spektrum AB-része, 3-CH₂), δ=3,45 ppm (m, 2-CH), δ=4,3 ppm (ABX-spektrum AB-része, 1-CH₂).

12. példa

Antrakinin-5,8-diklór-1,4-bisz-(oxi-2,3-oxido-propán) előállítás

3 g 1,4-dihidroxi-5,8-diklór-antrakinin

70 ml etil-metil-ke-tonnal készített oldatához 3 g kálium-karbonátot és 15 ml epibrómhidrint adunk. A reakcióelegyet keveréssel 100 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Ezt követően forrón szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, és a kapott maradékot etil-metil-ke-tonból, adott esetben a teljes oldódásig metilén-klorid hozzáadásával átkristályosítjuk. így 1,1 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 201-212 °C. Tömegspektrum: m/e=421 (M⁺); ¹H-NMR-spektrum: az a) csoporthoz tartozó jelek: δ=2,8 ppm (ABX-spektrum AB-része, 3-CH₂), δ=3,45 ppm (m, 2-CH), δ=4,3 ppm (ABX-spektrum AB-része, 1-CH₂).

13. példa

Antrakínon-2-acetoxi-1,4-bisz-(oxi-2,3-oxido-propán) előállítás

3 g 1,4-dihidroxi-2-acetoxi-antrakínon 70 ml etil-metil-ke-tonnal készített oldatához 3 g kálium-karbonátot és 15 ml epibrómhidrint adunk. A reakcióelegyet keveréssel 100 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Ezt követően szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, és a kapott maradékot etil-metil-ke-tonból, adott esetben a teljes oldódásig metilén-klorid hozzáadásával átkristályosítjuk. így 1,0 g amorf cím szerinti vegyületet kapunk. Tömegspektrum: m/e=410 (M⁺); ¹H-NMR-spektrum: az a) csoporthoz tartozó jelek: δ=2,8 ppm (ABX-spektrum AB-része, 3-CH₂), δ=3,45 ppm (m, 2-CH), δ=4,3 ppm (ABX-spektrum AB-része, 1-CH₂).

14. példa

Antrakínon-5-nitro-1,4-bisz-(oxi-2,3-oxido-propán) előállítás

3 g 1,4-dihidroxi-5-nitro-antrakínon 70 ml etil-metil-ke-tonnal készített oldatához 3 g kálium-karbonátot és 15 ml epibrómhidrint adunk. A reakcióelegyet keveréssel 100 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Ezt követően forrón szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk és a kapott maradékot etil-metil-ke-tonból, adott esetben a teljes oldódásig metilén-klorid hozzáadásával átkristályosítjuk. így 1 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 171-182 °C. Tömegspektrum: m/e=401 (M⁺); ¹H-NMR-spektrum: az a) csoporthoz tartozó jelek: δ=2,8 ppm (ABX-spektrum AB-része, 3-CH₂), δ=3,45 ppm (m, 2-CH), δ=4,3 ppm (ABX-spektrum AB-része, 1-CH₂).

15. példa

Antrakínon-3-metoxi-1,8-bisz-(oxi-2,3-oxido-propán) előállítás

3 g 1,8-dihidroxi-3-metoxi-antrakínon 70 ml etil-metil-ke-tonnal készített oldatához 3,0 g kálium-karbonátot és 15 ml epibrómhidrint adunk. A reakcióelegyet keveréssel 100 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Ezt követően forrón szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, és a kapott maradékot etil-metil-ke-tonból, adott esetben a teljes oldódásig metilén-klorid hozzáadásával átkristályosítjuk. így 1,0 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 160-185 °C (elhúzódo). Tömegspektrum: m/e=382 (M⁺); ¹H-NMR-spektrum: az a) csoporthoz tartozó jelek: δ=2,8 ppm (ABX-spektrum AB-része, 3-CH₂), δ=3,45 ppm (m, 2-CH), δ=4,3 ppm (ABX-spektrum AB-része, 1-CH₂).

16. példa

Antrakínon-hidroxi-bisz-(oxi-2,3-oxido-propán) előállítás

6 g 1,4,6-trihidroxi-antrakínon 150 ml etil-metil-ke-tonnal készített oldatához 6,15 g kálium-karbonátot és 30 ml epibrómhidrint adunk. A reakcióelegyet keveréssel mindaddig visszafolytatás közben forraljuk, míg egy kivett próba tömegspektrumában m/e=368 (M⁺) mólcsúcs egyértelműen meg nem jelenik. A >368 mólcsúcsok összehasonlíthatóan kisebb kellenek hogy legyenek. Ez esetben a reakcióidő általában 2-4 nap. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni és az oldatlan részt szűréssel elkülönítjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és a kapott olajat kb. 20 ml dietil-éterrel a kristályosodásig kezeljük. A csapadékot szűrjük, dietil-éterrel többször mossuk, majd szárítjuk. így 10 g piszkos-vörös színű kristályos anyagot kapunk, amelyet metilén-klorid - acetone - dietil-éter oldószerkelegyből többször átkristályosítunk. így 2,9 g cím szerinti vörös színű terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 198-214 °C (igen elhúzódo, amelynek oka abban áll, hogy antrakínon-hidroxi-bisz-(oxi-2,3-oxido-propán) izomerek keveréke van jelen). ¹H-NMR-spektrum (CDCl₃): az a) csoporthoz tartozó jelek: δ=2,8 ppm (ABX-spektrum AB-része, 3-CH₂), δ=3,45 ppm (m, 2-CH), δ=4,3 ppm (ABX-spektrum AB-része, 1-CH₂). Tömegspektrum: m/e=368 (M⁺).

17. példa

Antrakinon-dihidroxibisz-(oxi-2,3-oxidopropán) előállítás

6 g 1,4,5,8-tetrahidroxiantrakinon 150 ml etil-metil-ketonnal készített oldathoz 6,15 g kálium-karbonátot és 30 ml epibromhidrint adunk. A reakcióelegyet keveréssel mindaddig visszafolytatás közben forraljuk, míg egy kivett próba tömegspektrumában $m/e=384$ (M^+) mólcsúcs egyértelműen meg nem jelenik. $A > 384$ mólcsúcsok összehasonlíthatóan kisebbek kellene hogy legyenek. Ez esetben a reakcióidő általában 3-5 nap. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni és az oldatlan részt szűréssel elkülönítjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és a kapott olajat kb. 20 ml dietil-éterrel a kristályosodásig kezeljük. A csapadékot szűrjük, dietil-éterrel többször mosunk, majd szárítjuk. Így 11 g piszkos-vörös színű kristályos anyagot kapunk, amelyet metilén-klorid - acetone - dietil-éter oldószerkelegyből többször átkristályosítunk. Így 2,4 g cím szerinti vörös színű terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 194-212 °C (igen elhúzódó, amelynek oka abban áll, hogy antrakinon-dihidroxibisz-(oxi-2,3-oxidopropán) izomerek keveréke van jelen.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃): az a) csoporthoz tartozó jelek:

$\delta=2,8$ ppm (ABX-spektrum AB-része, 3-CH₂),

$\delta=3,45$ ppm (m, 2-CH),

$\delta=4,3$ ppm (ABX-spektrum AB-része, 1-CH₂),

Tömegspektrum: $m/e=348$ (M^+).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására - ahol a képletben R₁ és R₁' jelentése hidrogénatom vagy egyikük (a) képletű csoportot jelent,
R₂ és R₂' azonosak vagy különbözőek, jelentésük hidrogénatom, vagy egy vagy több hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkanoil-, 1-4 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, halogénatom vagy nitro-csoport; azzal a kikötéssel, hogy ha R₂ és R₂' jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor

csak két szubsztituens lehet jelen,
R₃ jelentése hidrogénatom és R₃' jelentése (a) képletű csoport
5 azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - ahol a képletben R₁ és R₁' jelentése hidrogénatom és R₂ és R₂' jelentése a fent megadott - bázis jelenlétében epiklór - vagy epibromhidrinnel kezelünk. Elsőbbsége: 1984. 08. 24.
2. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására - ahol a képletben R₁ és R₁' jelentése hidrogénatom vagy egyikük (a) képletű csoportot jelent,
R₂ és R₂' azonosak vagy különbözőek, jelentésük hidrogénatom, vagy egy vagy több hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, halogénatom vagy nitro-csoport; azzal a kikötéssel, hogy ha R₂ és R₂' jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor csak két szubsztituens lehet jelen,
R₃ jelentése hidrogénatom és R₃' jelentése (a) képletű csoport
30 azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - ahol a képletben R₁ és R₁' jelentése hidrogénatom és R₂ és R₂' jelentése a fent megadott - bázis jelenlétében epiklór - vagy epibromhidrinnel kezelünk. Elsőbbsége: 1983. 08. 31.
3. Eljárás rosszindulatú dagantok ellen hatásos gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy valamilyen 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet - a képletben R₁, R₂, R₁', R₂', és R₃' jelentése az 1. igénypontban megadott - a gyógyszerkészítésben szokásos segédanyagokkal gyógyszerkészítményekké alakítunk. Elsőbbsége: 1984. 08. 24.
4. Eljárás rosszindulatú dagantok ellen hatásos gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy valamilyen 2. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet - a képletben R₁, R₂, R₁', R₂', és R₃' jelentése az 2. igénypontban megadott - a gyógyszerkészítésben szokásos segédanyagokkal gyógyszerkészítményekké alakítunk. Elsőbbsége: 1983. 08. 31.

1 lap rajz

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

89.1205.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató

196197

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 303/22

C 07 D 303/27

A 61 K 31/335

