

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 761344 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 761344

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 12.05.1976

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 12.05.1976

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 15.11.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

14.05.1975 DE 2521357

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Hoechst AG, Frankfurt/Main, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Winkelmann, Erhardt, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Raeter, Wolfgang, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

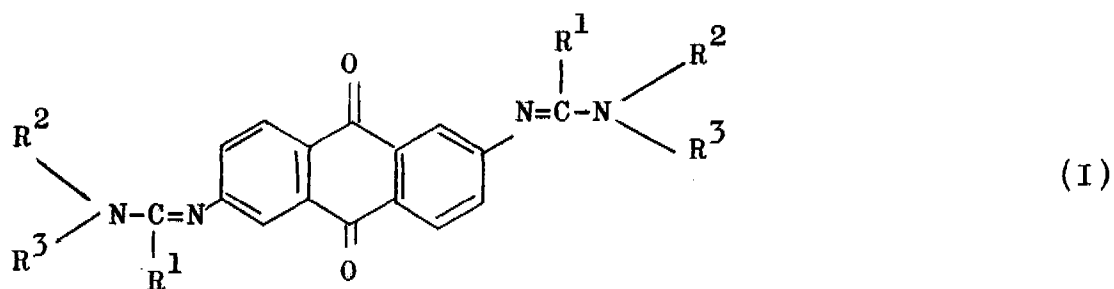
Antrakioni-bis-amidiineja ja menetelmä niiden valmistamiseksi

Antrakininon-bis-amidiner och förfarande för deras framställning

Hoechst Aktiengesellschaft, 6230 Frankfurt/Main 80, Länsi-Saksa

Antrakinoni-bis-amidiineja ja menetelmä niiden valmistamiseksi -
Antrakinon-bis-amidiner och förfarande för deras framställning

Keksinnön kohteena ovat antrakinoni-bis-amidiinit, jotka
vastaavat kaavaa I

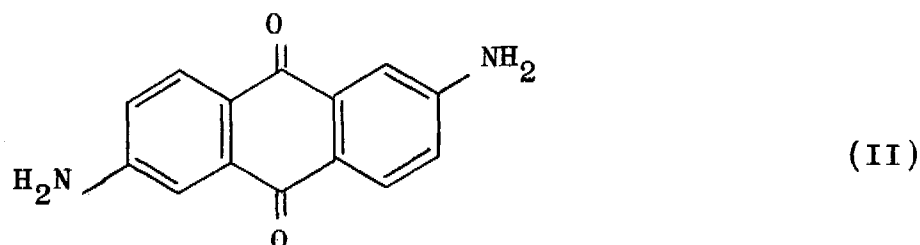


jossa R^1 , R^2 , R^3 voivat olla samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, suora- tai sivuketjuista alkyylia, jossa on 1-4 hiiliatomia, kuten metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä tai isobutyyliä tai jossa R^1 ja R^2 3-5-hiiliatomisena alkyleeniketjuna yhdessä amidiinoryhmän typpi- ja hiiliatomin kanssa ovat pyrroliidiini-, piperidiini- tai heksametyyleeni-imiini-renkaan osana, tai

jossa R^2 ja R^3 4-5-hiiliatomisena alkyleeniketjuna yhdessä amidii-noryhmän typpiätoimin kanssa voivat olla pyrrolidiini-, piperidiini-, morfoliini- tai tiomorfoliini-renkaan osana, samoin kuin näiden yhdisteiden (I) ja fysiologisesti hyväksyttävän hapon additio-suolat.

Keksinnön kohteena on edelleen menetelmä kaavaa I vastaa-vien antrakini-bis-amidiinien samoin kuin niiden ja fysiologi-sesti hyväksyttävän hapon additiosuolojen valmistaminen, tunnettu siitä, että

A) 2,6-diamino-antrakininonin, joka vastaa kaavaa II

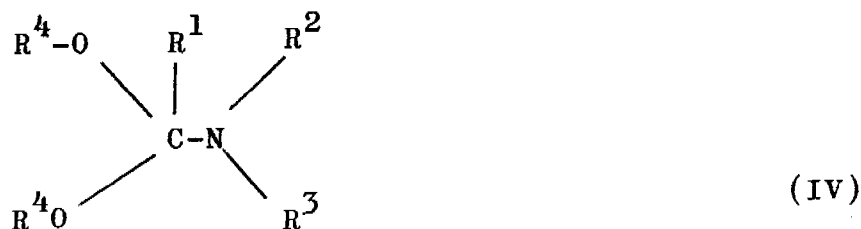


a) annetaan reagoida karbonihappoamidin, karbonihappotio-amidin, laktaamin tai tiolaktaamin kanssa, joka vastaa kaavaa III



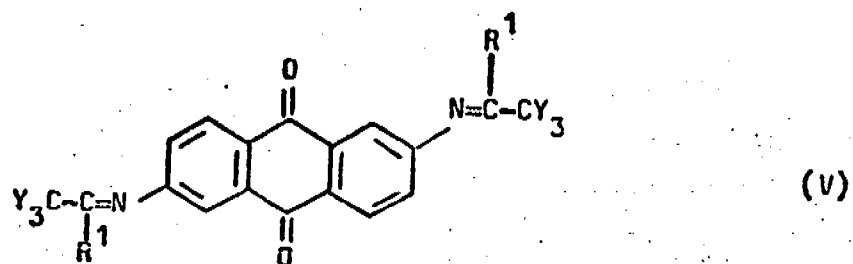
jossa Z merkitsee happea tai rikkiä ja substituentteilla R^1 , R^2 ja R^3 on mainitut merkitykset, kondensointiaineen läsnäollessa, tai

b) karbonihappoamidin tai laktaamin asetaalin kanssa, joka vastaa kaavaa IV



jossa substituentteilla R^1 , R^2 , R^3 on mainitut merkitykset ja R^4 merkitsee metyyliä tai etyyliä, tai

B) bis-trihalogeenietylideeni-yhdisteen, joka vastaa kaavaa

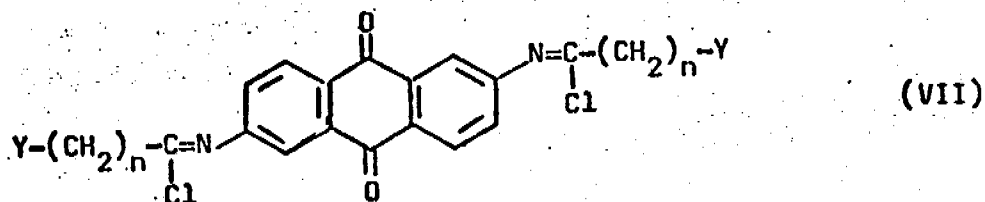


jossa R^1 :llä on mainittu merkitys ja Y merkitsee halogeenia, erityisesti fluoria, klooria, bromia, annetaan reagoida amiinin kanssa, joka vastaa kaavaa VI



jossa R^2 :lla ja R^3 :lla on mainitut merkitykset, tai

C) 2,6-diamino-antrakinonin bis-imiinikloridi-yhdisteen, joka vastaa kaavaa VII

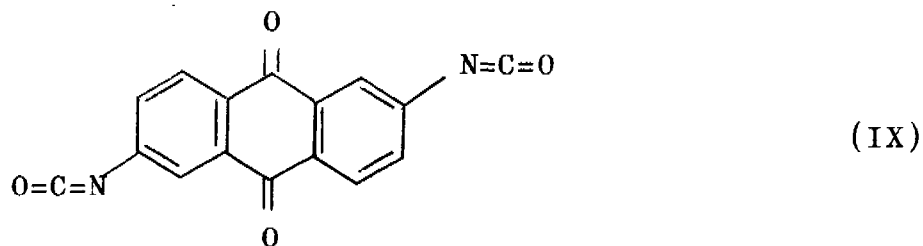


jossa Y merkitsee halogeenia, erityisesti fluoria, klooria tai bromia, ja n lukua kolme, neljä tai viisi, annetaan reagoida amiinin kanssa, joka vastaa kaavaa VIII



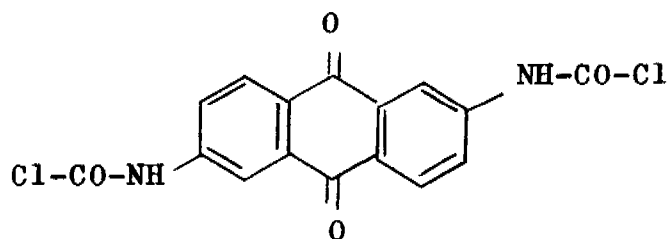
jossa R^3 :lla on mainittu merkitys, tai

D) bis-isosyanaatin, joka vastaa kaavaa IX



annetaan reagoida kaavaa III vastaavan yhdisteen kanssa, tai

E) bis-karbamidihappokloridin, joka vastaa kaavaa X



annetaan reagoida kaavaa III vastaavan yhdisteen kanssa.

Kaavaa III vastaavina lähtöaineina (karbonihappoamideina ja tioamideina) tulevat kysymykseen esimerkiksi formamidi, tioformamidi, N-metyyli-, N-etyyli-, N-propyyli-, N-isopropyyli-, N-butyli-, N-isobutyli-, N,N-dimetyyli-, N,N-dietyyli-, N,N-di-propyyli-, N,N-di-isopropyyli-, N,N-dibutyli-, N,N-di-isobutyli-sormamidi, -tioformamidi, -asetamidi, -tioasetamidi, -propioniamidi, -tiopropioniamidi, -butyriamidi, -tiobutyriamidi, -valeramidi, -tiovaleramidi, edelleen N-formyyli-, N-asetyyli-, N-propionyyli-, N-butyryyli-, N-valeryyli-pyrrolidiini, -piperidiini, -morfoliini, tiomorfoliini.

Muina kaavaa III vastaavina lähtöaineina (laktaameina ja tiolaktaameina) tulevat kysymykseen esimerkiksi butyrolaktaami (pyrrolidoni-2), valerolaktaami (piperidoni-2), kaprolaktaami (2-oksoheksametyleenimini), butyro-, valero-, kapro-tiolaktaami, N-metyyli-, N-etyyli-, N-propyyli-, N-butyli-butyro-, -valero-, kapro-tiolaktaami.

Kaavaa IV vastaavina lähtöaineina tulevat kysymykseen esimerkiksi formamidi, N-metyyli-, N-etyyli-, N-propyyli-, N-isopropyyli-, N-butyli-, N-isobutyli-, N,N-dimetyyli-, N,N-dietyyli-,

N,N-dipropyyli-, N,N-di-isopropyyli-, N,N-dibutyryli-, N,N-di-isobutyryli-formamidi, -asetamidi-, -propioniamidi-, -butyryriamidi-, -valeramidi-, dimetyyli-, dietyyli-asetaaali, N-formyyli-, N-asetyyli-, N-propionyyli-, N-butyryyli-, N-valeryyli-pyrrolidiini-, -piperidiini-, -morfoliini-, -tiomorfoliini-, dimetyyli-, dietyyli-asetaaali, butyrolaktaami-, (pyrrolidoni-2), valerolaktaami-, (piperidoni-2), kaprolaktaami-, (2-oksoheksametyyleeni-imini), butyro-, valero-, kapro-tiolaktaami-, N-metyyli-, N-etyyli-, N-propyyli-, N-butyryli-butyro-, -valero-, -kapro-laktaami-, -butyro-, -valero-, kapro-tiolaktaami-, dimetyyli-, -dietyyli-asetaaali.

Kaavaa V vastaavina lähtöaineina tulevat kysymykseen esimerkiksi 2,6-bis-trifluori-(kloori, bromi)-etylideeni-imino-antrakiniini, 2,6-bis-trifluori-(kloori, bromi)-propylideeni-imino-antrakiniini, 2,6-bis-trifluori-(kloori- bromi)-butylideeni-imino-antrakiniini.

Kaavaa VI vastaavina lähtöaineina tulevat kysymykseen esimerkiksi ammoniakki, alkyyli-amiinit kuten metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyylibutyryli-, isobutyryli-, dimetyyli-, dietyyli-, dipropyyli-, di-isopropyyli-, dibutyryli-, di-isobutyryli-amiini sekä sykliset amiinit kuten pyrrolidiini, piperidiini, morfoliini, tiomorfoliini.

Kaavaa VII vastaavina lähtöaineina tulevat kysymykseen esimerkiksi 2,6-bis- ω -kloori-(bromi)-butyro-, -valero-, tai -kaproimidikloridi.

Kaavaa VIII vastaavina lähtöaineina tulevat kysymykseen esimerkiksi ammoniakki, metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyryli-, isobutyryli-amiini.

Kaavoja II, III, IV, VI ja VIII vastaavat lähtöaineet ovat tunnettuja kirjallisuuden perusteella.

Kaavaa V vastaavia lähtöaineita voidaan valmistaa antamalla 2,6-diaminoantrakininonin reagoida trifluori-(kloori, bromi)-asetaldehydin (Fluoral, Chloral, Bromal) tai 1,1,1-trifluori-(kloori, bromi)-asetonin kanssa vettä lohkaisten normaalia korkeammassa lämpötilassa.

Kaavaa VII vastaavia lähtöaineita voidaan valmistaa antamalla 2,6-diamino-antrakininonin reagoida ω -halogeenialkaanihappokloridien, kuten ω -kloorivoihappokloridin, ω -kloorivaleriaanahappokloridin, ω -kloorikapronihappokloridin kanssa vastaaviksi amideiksi ja muuttamalla nämä sen jälkeen fosforipentakloridin avulla imidiklorideiksi.

Kaavoja IX ja X vastaavia lähtöaineita voidaan valmistaa tunnetulla tavalla antamalla 2,6-diamino-antrakinonin reagoida fosgeenin kanssa; tällöin muodostuu, lämpötilojen ollessa huoneen lämpötilaa alhaisemman lämpötilan ja huoneen lämpötilan välillä, kaavaa X vastaavia yhdisteitä; lämpötilojen ollessa suurempia kuin 100°C , muodostuu kaavaa IX vastaavia yhdisteitä.

Valmistusmenetelmän muunnelmien A) - E mukaiset reaktiot suoritetaan tarkoituksenmukaisimmin käyttämällä kulloinkin kysymykseen tulevia lähtöaineita ekvivalenttimäärin. Kun kysymyksessä ovat haihtuvat reaktio-osapuolet, ylimäärän käyttäminen on kuitenkin suositeltavaa.

Reaktiot suoritetaan lähinnä liuottimessa tai dispergointiaineessa, joskin tiettyjä reaktioita voidaan suorittaa liuotinta tai dispergointiainetta käyttämättä, kuten seuraavassa selostetaan.

Liuotin- tai dispergointiaineina tulevat kysymykseen esimerkiksi: menetelmässä A) a) aromaattiset, mahdollisesti halogenoidut hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni, ksyleeni, klooribentseeni, diklooribentseeni, triklooribentseeni; klooratut alifaattiset hiilivedyt kuten metyleenikloridi, kloroformi; alifaattiset eetterit kuten di-isopropyylieetteri, etyleeniglykoli-dimetyylieetteri, -dietyylieetteri, dietyleeniglykoli-dimetyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani.

Erittäin edullista on, että reaktiossa käytettäviä kaavaa III vastaavia karbonihappoamideja tai laktaameja käytetään ylimäärin. Ylimäärä voidaan tarvittaessa saada takaisin reaktioerän jatkokäsittelyn yhteydessä.

Menetelmässä A)b) ovat käyttökelpoisia alkoholit kuten metanoli, etanoli, propanoli, butanoli, metoksietanoli, etoksietanoli, tai erityisen edullista on käyttää ylimäärin reaktiossa käytettäviä kaavaa IV vastaavia karbonihappoamidien tai laktaamien asetaaleja.

Menetelmissä B) - E) ovat käyttökelpoisia korkealla kiehuvat aromaattiset, mahdollisesti halogenoidut hiilivedyt kuten tolueeni, ksyleeni, mono-, di-, triklooribentseeni, nitrobentseeni; tällöin on erityisen edullista työskennellä ilman liuottimia tai käyttämällä menetelmässä B) ylimäärin reaktion käytettävää kaavaa VI vastaavaa reaktio-osapuolta, menetelmässä C) ylimäärin kaavaa VIII vastaavaa yhdistettä, menetelmissä D) tai E) ylimäärin kaavaa III vastaavaa yhdistettä.

Menetelmän A) a) reaktiot on edullista suorittaa kondensointiaineen läsnäollessa. Kondensointiaineina tulevat kysymykseen lähinnä epäorgaaniset ja orgaaniset happohalogenidit, esimerkiksi tionyylikloridi, fosforitrikloridi, fosforipentakloridi, fosforioksidikloridi, kloorisulfonihappo, fosgeeni, oksalyylikloridi, kloorimuuraahaishappoalkyyliesteri, bentsoyylikloridi, bentseenisulfohappokloridi, 4-tolueenisulfohappokloridi.

Jos menetelmän A) a) mukaisessa reaktiossa käytetään karbonihappotioamideja tai tiolaktaameja, on suositeltavaa, että reaktioseoksessa käytetään rikkiä sitovaa ainetta. Rikkiä sitovina aineina tulevat kysymykseen esimerkiksi raskasmetallioksidit kuten elohopeaoksidi ja lyijyoksidi.

Menetelmän A) a) mukaisessa reaktiossa on tarkoituksenmukaista käyttää ekvivalenttimäärin reaktiokomponentteja, so. moolia kohden 2,6-diamino-antrakinia 2 moolia karbonihappoamidia, tai -tioamidia, laktaamia, tiolaktaamia ja 2 moolia happohalogenidia, sekä haluttaessa 2 moolia rikkiä sitovaa ainetta. Kolmea viimeksimainittua komponenttia, erityisesti karbonihappoamideja ja laktaameja voidaan käyttää edullisesti myös ylimäärin (liuottimina).

Menetelmämuunnelmasta riippuen reaktiolämpötilat ovat 0°C :n ja 200°C :n välillä, lähinnä

menetelmissä A) a) ja A) b) välillä $25-100^{\circ}\text{C}$,
 menetelmissä B) ja C) välillä $80 - 120^{\circ}\text{C}$,
 menetelmissä D) ja E) välillä $150-180^{\circ}\text{C}$.

Reaktioajat vaihtelevat menetelmämuunnelmasta ja lämpötila-alueesta riippuen muutamista minuuteista muutama tuntiin.

Menetelmän A) a) reaktiotuotteet saadaan talteen suoloinaan. Ne voidaan eristää sellaisinaan, tai muuttaa haluttaessa, tekemällä vesiliuokset alkaliseksi, vapaiksi emäksiksi.

Alkaliseksi tekemiseen käytetään tavallisesti vahvoja emäksiä kuten ammoniakkia, soodaa, potaskaa, natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia tai niiden vesiliuoksia. Vapautetut emäkset voidaan puolestaan muuttaa fysiologisesti hyväksyttävien happojen kanssa suoloiksi.

Fysiologisesti hyväksyttävinä happoina tulevat kysymykseen esimerkiksi halogeenivetyhapot, erityisesti suolahappo, edelleen rikkihappo, fosforihappo, etikkahappo, propionihappo, maitohappo, viinihappo.

Menetelmällä saatavat tuotteet voidaan tarvittaessa puhdistaa kiteyttämällä uudelleen sopivasta liuottimesta tai liuotinseoksesta.

Kaavaa I vastaavat uudet yhdisteet ovat lääkeopillisesti hyvin siedettäviä ja soveltuvat alkueläinten aiheuttamien tautien torjuntaan ihmisissä ja eläimissä, joita tauteja aiheuttavat esim. *Entamoeba histolytica*-infektiot. Sen lisäksi ne vaikuttavat sisäelämysmatoihin, siimaeläimiin kuten lajiin *Trichomonas foetus*.

Suun kautta annettavat lääkkeet annetaan tavallisina farmaseuttisina valmisteina, esim. tabletteina tai kapsелеina, jotka sisältävät annosta kohden noin 5 - 570 mg vaikutusainetta seoksena tavanomaisen kantajan ja/tai lisäainesten kanssa. Potilaalle annetaan yksittäisannoksena, tapauksen laadusta riippuen, 2 - 100 mg vaikutusainetta kehon painon kiloa kohden.

Valmistusesimerkkejä:

Esimerkki 1 : (Menetelmä A/a)

1.1) 2,6-bis-(dimetyyliamino-metyleen-imino)-antrakini

238 g (1 mooli) 2,6-diamino-antrakinia suspendoidaan 2,5 litraan dimetyyliformamidia ja sen jälkeen lisätään 30-40°C:ssa sekoittaen tiputtamalla 310 g (2 moolia) fosforioksidikloridia. Sen jälkeen lämmitetään sekoittaen vielä tunnin ajan 75°C:ssa. Jäähdytettäessä lopputuote alkaa saostua erilleen suolana. Kiteytymistä voidaan täydentää lisäämällä metyleenikloridia tai asetonia. Suola suodatetaan erilleen, pestään metyleenikloridilla, imetään kuivaksi, liuotetaan 700 ml:aan vettä, tehdään alkaliseksi väkeväällä ammoniakkin vesiliuoksella ja vapaata emästä ravistellaan perusteellisesti useaan kertaan metyleenikloridin tai kloroformin kanssa. Yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivataan natriumsulfaatilla, haihdutetaan kuiviin ja jäännös kiteytetään uudelleen dimetyyliformamidista.

Näin saadaan 275 g (79 % teoreettisesta määrästä) 2,6-bis-(dimetyyliamino-metyleen-imino)-antrakinia oranssinvärisinä kiteinä, joiden sulamispiste on 237°C.

Vapaasta emäksestä voidaan valmistaa tavalliseen tapaan, vastaavaa moolimäärää suolahapon alkoholiliuosta käyttäen, dihydrokloridia (sulamispiste > 300°C).

Esimerkissä 1 selostetulla menetelmällä voidaan saada:

- 1.2) 2,6-diamino-antrakinonista (DAC) ja formamidista 2,6-bis-(aminometyleeni-imino)-antrakinonia;
- 1.3) DAC:stä ja N-metyyliformamidista 2,6-bis-(metyyliamino-metyyleeni-imino)-antrakinonia;
- 1.4) DAC:stä ja N-etyyliformamidista 2,6-bis-(etyyliamino-metyyleeni-imino)-antrakinonia;
- 1.5) DAC:stä ja N-n-propyyliformamidista 2,6-bis-(n-propyyliamino-metyyleeni-imino)-antrakinonia;
- 1.6) DAC:stä ja N-isopropyyliformamidista 2,6-bis-(isopropyyliamino-metyyleeni-imino)-antrakinonia;
- 1.7) DAC:stä ja N-n-butyyliformamidista 2,6-bis-(n-butyyliamino-metyyleeni-imino)-antrakinonia;
- 1.8) DAC:stä ja N-isobutyyliformamidista 2,6-bis-(isobutyyliamino-metyyleeni-imino)-antrakinonia;
- 1.9) DAC:stä ja N-dietyyliformamidista 2,6-bis-(dietyyliamino-metyyleeni-imino)-antrakinonia, jonka sulamispiste on 173⁰C;
- 1.10) DAC:stä ja N-di-n-propyyliformamidista 2,6-bis-(di-n-propyyliamino-metyyleeni-imino)-antrakinonia, jonka sulamispiste on 110⁰C;
- 1.11) DAC:stä ja N-di-isopropyyliformamidista 2,6-bis-(di-isopropyyliamino-metyyleeni-imino)-antrakinonia;
- 1.12) DAC:stä ja N-di-n-butyyliformamidista 2,6-bis-di-n-butyyliminometyleeni-imino)-antrakinonia, jonka sulamispiste on 50⁰C;
- 1.13) DAC:stä ja N-di-isobutyyliformamidista 2,6-bis-(di-isobutyyliminometyleeni-imino)-antrakinonia;
- 1.14) DAC:stä ja N-formyylipyrrolidiinista 2,6-bis-(pyrrolidiinometyleeni-imino)-antrakinonia, jonka sulamispiste on 293⁰C;
- 1.15) DAC:stä ja N-formyylipiperidiinistä 2,6-bis-(piperidiinometyleeni-imino)-antrakinonia, jonka sulamispiste on 300⁰C;
- 1.16) DAC:stä ja N-formyylimorfoliinista 2,6-bis-(morfoliinometyleeni-imino)-antrakinonia, jonka sulamispiste on 300⁰C;
- 1.17) DAC:stä ja N-formyylitiomorfoliinista 2,6-bis-(tiomorfoliinimetyleeni-imino)-antrakinonia, jonka sulamispiste on 275⁰C.
- 1.18) 2,6-diamino-antrakinonista (DAC) ja asetamidista 2,6-bis-(amino-1-etyyleeni-imino)-antrakinonia;
- 1.19) DAC:stä ja N-metyyliasetamidista 2,6-bis-(metyyliamino-1-etyyleeni-imino)-antrakinonia;
- 1.20) DAC:stä ja N-etyyliasetamidista 2,6-bis-(etyyliamino-1-etyyleeni-imino)-antrakinonia;

- 1.21) DAC:stä ja N-n-propyyliasetamidista 2,6-bis-(n-propyyliamino-1-etyleenimino)-antrakinia;
- 1.22) DAC:stä ja N-isopropyyliasetamidista 2,6-bis-(isopropyyliamino-1-etyleenimino)-antrakinia;
- 1.23) DAC:stä ja N-n-butyliasetamidista 2,6-bis-(n-butyliamino-1-etyleenimino)-antrakinia;
- 1.24) DAC:stä ja N-isobutyliasetamidista 2,6-bis-(isobutyliamino-1-etyleenimino)-antrakinia;
- 1.25) DAC:stä ja N-dimetyliasetamidista 2,6-bis-(dimetyliamino-1-etyleenimino)-antrakinia, jonka sulamispiste on 306°C;
- 1.26) DAC:stä ja N-dietyliasetamidista 2,6-bis-(dietyliamino-1-etyleenimino)-antrakinia, jonka sulamispiste on 176°C;
- 1.27) DAC:stä ja N-di-n-propyyliasetamidista 2,6-bis-(di-n-propyyliamino-1-etyleenimino)-antrakinia;
- 1.28) DAC:stä ja N-di-isopropyyliasetamidista 2,6-bis-(di-isopropyyliamino-1-etyleenimino)-antrakinia;
- 1.29) DAC:stä ja N-di-n-butyliasetamidista 2,6-bis-(di-n-butyliamino-1-etyleenimino)-antrakinia;
- 1.30) DAC:stä ja N-di-isobutyliasetamidista 2,6-bis-(di-isobutyliamino-1-etyleenimino)-antrakinia;
- 1.31) DAC:stä ja N-asetyylipyrrolidiinista 2,6-bis-(pyrrolidiino-1-etyleenimino)-antrakinia, jonka sulamispiste on 300°C;
- 1.32) DAC:stä ja N-asetyylipiperidiinistä 2,6-bis-(piperidiino-1-etyleenimino)-antrakinia;
- 1.33) DAC:stä ja N-asetyylimorfoliinista 2,6-bis-(morfoliino-1-etyleenimino)-antrakinia;
- 1.34) DAC:stä ja N-asetyylitiomorfoliinista 2,6-bis-(tiomorfoliini-1-etyleenimino)-antrakinia;
- 1.35) 2,6-diamino-antrakininista (DAC) ja propioniamidista 2,6-bis-(amino-1-propyleenimino)-antrakinia;
- 1.36) DAC:stä ja N-metyylipropioniamidista 2,6-bis-(metyyliamino-1-propyleenimino)-antrakinia;
- 1.37) DAC:stä ja N-etyylipropioniamidista 2,6-bis-(etyyliamino-1-propyleenimino)-antrakinia;
- 1.38) DAC:stä ja N-n-propyylipropioniamidista 2,6-bis-(n-propyyliamino-1-propyleenimino)-antrakinia;
- 1.39) DAC:stä ja N-isopropyylipropioniamidista 2,6-bis-(isopropyyliamino-1-propyleenimino)-antrakinia;

- 1.40) DAC:stä ja N-n-butyylipropioniamidista 2,6-bis-(n-butyylimino-1-propyleeni-imino)-antrakinonia;
- 1.41) DAC:stä ja N-isobutyylipropioniamidista 2,6-bis-(isobutyylimino-1-propyleeni-imino)-antrakinonia;
- 1.42) DAC:stä ja N-dimetyylipropioniamidista 2,6-bis-(dimetyylimino-1-propyleeni-imino)-antrakinonia, jonka sulamispiste on 207°C;
- 1.43) DAC:stä ja N-dietyylipropioniamidista 2,6-bis-(dietyylimino-1-propyleeni-imino)-antrakinonia, jonka sulamispiste on 78°C;
- 1.44) DAC:stä ja N-di-n-propyylipropioniamidista 2,6-bis-(di-n-propyyliamino-1-propyleeni-imino)-antrakinonia;
- 1.45) DAC:stä ja N-di-isopropyylipropioniamidista 2,6-bis-(di-isopropyyliamino-1-propyleeni-imino)-antrakinonia;
- 1.46) DAC:stä ja N-di-n-butyylipropioniamidista 2,6-bis-(di-n-butyylimino-1-propyleeni-imino)-antrakinonia;
- 1.47) DAC:stä ja N-di-isobutyylipropioniamidista 2,6-bis-(di-isobutyylimino-1-propyleeni-imino)-antrakinonia;
- 1.48) DAC:stä ja N-propionyylipyrrolidiinista 2,6-bis-(pyrrolidiino-1-propyleeni-imino)-antrakinonia;
- 1.49) DAC:stä ja N-propionyyli-piperidiinistä 2,6-bis-(piperidiino-1-propyleeni-imino)-antrakinonia;
- 1.50) DAC:stä ja N-propionyyli-morfoliinista 2,6-bis-(morfoliino-1-propyleeni-imino)-antrakinonia;
- 1.51) DAC:stä ja N-propionyyli-tiomorfoliinista 2,6-bis-(tiomorfoliini-1-propyleeni-imino)-antrakinonia;
- 1.52) 2,6-diamino-antrakinonista (DAC) ja pyrrolidoni-2(butyrolaktaamista) 2,6-bis-(pyrrolidoni-2-imino)-antrakinonia;
- 1.53) DAC:stä ja 1-metyylipyrrolidoni-2:sta 2,6-bis-(1-metyylipyrrolidoni-2-imino)-antrakinonia, jonka sulamispiste on 269°C;
- 1.54) DAC:stä ja 1-etyylipyrrolidoni-2:sta 2,6-bis-(1-etyylipyrrolidoni-2-imino)-antrakinonia;
- 1.55) DAC:stä ja 1-propyyli-pyrrolidoni-2:sta 2,6-bis-(1-propyyli-pyrrolidoni-2-imino)-antrakinonia;
- 1.56) DAC:stä ja 1-butyylipyrrolidoni-2:sta 2,6-bis-(1-butyylipyrrolidoni-2-imino)-antrakinonia;
- 1.57) DAC:stä ja piperidoni-2:sta (valerolaktaami) 2,6-bis-(piperidiino-2-imino)-antrakinonia;

- 1.58) DAC:stä ja 1-metyylipiperidoni-2:sta 2,6-bis-(1-metyylipiperidoni-2-imino)-antrakinonia, jonka sulamispiste on 289°C;
- 1.59) DAC:stä ja 1-etyylipiperidoni-2:sta 2,6-bis-(1-etyylipiperidoni-2-imino)-antrakinonia;
- 1.60) DAC:stä ja 1-propyylipiperidoni-2:sta 2,6-bis-(1-propyylipiperidoni-2-imino)-antrakinonia;
- 1.61) DAC:stä ja 1-butyylipiperidoni-2:sta 2,6-bis-(1-butyylipiperidoni-2-imino)-antrakinonia;
- 1.62) DAC:stä ja 2-oksoheksametyyleeni-imiinistä (kaprolaktaami) 2,6-bis-(2-oksoheksametyyleeni-imino-2-imino)-antrakinonia;
- 1.63) DAC:stä ja 1-metyyli-2-oksoheksametyyleeni-imiinistä 2,6-bis-(metyyli-2-oksoheksametyyleeni-imino-2-imino)-antrakinonia, jonka sulamispiste on 310°C;
- 1.64) DAC:stä ja 1-etyyli-2-oksoheksametyyleeni-imiinistä 2,6-bis-(1-etyyli-2-oksoheksametyyleeni-imino-2-imino)-antrakinonia;
- 1.65) DAC:stä ja 1-propyyli-2-oksoheksametyyleeni-imiinistä 2,6-bis-(1-propyyli-2-oksoheksametyyleeni-imino-2-imino)-antrakinonia;
- 1.66) DAC:stä ja 1-butyyli-2-oksoheksametyyleeni-imiinistä 2,6-bis-(1-butyyli-2-oksoheksametyyleeni-imino-2-imino)-antrakinonia.

Esimerkki 2 (Menetelmä A.a)

2,6-bis-(1-metyylipyrrolidoni-2-imino)-antrakinoni

4,8 g 2,6-diamino-antrakinonia liuotetaan 100 ml:aan 1-metyylipyrrolidoni-2:ta (N-metyyli-butyrolaktaami) ja 30-40°C:ssa sekoittaen lisätään tiputtaen 6,1 g fosforioksidikloridia. Sen jälkeen lämmitetään vielä tunnin ajan 60°C:ssa. Liuoksen jäähtyessä lopputuote alkaa saostua erilleen suolana. Saostumista täydennetään lisäämällä 20 ml metyleenikloridia. Suola kuodatetaan erilleen, pestään metyleenikloridilla, kuivataan ilmassa, liuotetaan 20 ml:aan vettä, alle kaadetaan 40 ml metyleenikloridia ja emäs vapautetaan lisäämällä 15 ml väkevää ammoniakkin vesiliuosta ja ravistellaan perusteellisesti. Metyleenikloridiuute kuivataan natriumsulfaattilla, haihdutetaan kuiviin ja jäännös kiteytetään uudelleen tolueenista. Näin saadaan 6,2 g (78 % teoreettisesta määrästä) 2,6 g (78 % teoreettisesta määrästä) 2,6-(1-metyylipyrrolidoni-2-imino)-antrakinonia oranssinpunaisina kiteinä, joiden sulamispiste on 269°C.

Samalla tavalla voidaan valmistaa esimerkin 1 yhdisteitä 1.52 ja 1.54 - 1.66.

Esimerkki 3 (Menetelmä A.b)2,6-bis-(dimetyyliamino-metyyleeni-imino)-antrakinoni

2,4 g 2,6-diamino-antrakinonia suspendoidaan 50 ml:aan pyridiiniä, lisätään 4,4 g dimetyyliformamidi-dietyyliasetaattia ja reaktioseosta lämmitetään kiehattaen (noin 120°C:ssa) 3 tuntia. Kun liuosta jäähdytetään lopputuote kiteytyy erilleen, suodataan, pestään pienellä määrällä asetonia ja kiteytetään uudelleen dimetyyliformamidista.

Näin saadaan 2,9 g (83 % teoreettisesta määrästä) 2,6-bis-(dimetyyliamino-metyyleeni-imino)-antrakinonia oranssinvärisinä kiteinä, joiden sp. on 238°C.

Samalla tavalla voidaan valmistaa esimerkin 1 yhdisteitä 1.2 - 1.66. käyttämällä vastaavia kaavan IV mukaisia asetaaleja, joita on mainittu selostuksen sivulla 3 kappaleessa 3.

Esimerkki 4 (Menetelmä B)2,6-bis-(morfoliino-metyyleeni-imino)-antrakinoni

Seosta, jossa on 5 g 2,6-bis-(trikloorietyleeni-imino)-antrakinonia 100 ml:ssa morfoliinia lämmitetään ilman laimenninta 2 tuntia 130°C:ssa (paluujäähdytys). Tällöin lohjennut kloroformi haihtuu pois. Ylimääräinen morfoliini tislataan pois vakuuissa ja jäännös kiteytetään uudelleen dimetyyliformamidista.

Näin saadaan 2,6-(morfoliino-metyyleeni-imino)-antrakinonia, sp. 300°C.

Lähtöaineena käytettävää 2,6-bis-(trikloorietyleeni-imino)-antrakinonia saadaan antamalla 2,6-diamino-antrakinonin reagoida ylimäärin käytettävän vedettömän kloraalin (triklooriasetaldehydin) kanssa 5 tuntia 70°C:ssa polyfosforihapossa fosforipentoksidin läsnäollessa.

Samalla tavalla voidaan valmistaa esimerkin 1 yhdisteitä 1.1 - 1.51. käyttämällä vastaavia kaavojen V ja VI mukaisia lähtöaineita, joita on mainittu kappaleissa 4 ja 5 sivulla 3 ja kappaleessa 1 sivulla 4.

Esimerkki 5 (menetelmä C)2,6-bis-(1-metyylipyrrolidoni-2-imino)-antrakinoni

48,4 g (0,1 moolia) antrakinoni-2,6-bis-(ω-klooributyryyli-imidikloridia) suspendoidaan 1500 ml:aan etyleeniglykolidimetyylieetteriä ja suspensioon johdetaan kaasumaista monometyyliaminiä.

Tapahtuva reaktio on eksotermisen. Eksotermisen reaktion päätyttyä lämmitetään vielä tunnin ajan 85°C :ssa (paluujäähdytys) ja jatketaan monometyyliamiinin johtamista seokseen. Jäähdyttämisen jälkeen erilleen kiteytynyt lopputuote suodatetaan erilleen ja kiteytetään uudelleen tolueenista. Näin saadaan 5,1 g (64 % teoreettisesta määrästä) 2,6-bis-(1-metyylipyrrolidoni-2-imino)-antrakinonia, sp. 268°C .

Lähtöaineena käytettävää antrakinoni-2,6-bis-(ω -klooributyryyli-imidikloridia) saadaan antamalla 2,6-bis-(ω -klooributyryyliamino)-antrakinonin reagoida fosforipentakloridin kanssa bentseenissä 30 minuuttia 80°C :ssa, ja tislamalla sen jälkeen muodostunut fosforioksidikloridi pois vakuuissa. Jäännöksenä jälle jäävän raakatuotteen annetaan reagoida edelleen sellaisenaan. Antamalla 2,6-diamino-antrakinonin reagoida ω -klooributyryylikloridin kanssa ilman laimenninta 110°C :ssa, saadaan 2,6-bis-(ω -klooributyryyliamino)-antrakinonia; sp. 300°C .

Samalla tavalla voidaan valmistaa esimerkin 1 yhdisteitä 1.52 ja 1.54 - 1.66 käyttämällä vastaavia kaavojen VII ja VIII mukaisia lähtöaineita, joita on mainittu kappaleissa 2 ja 3 sivulla 4.

Esimerkki 6 (menetelmä D)

2,6-bis-(dimetyyliamino-metyleeni-imino)-antrakinoni

14,5 g antrakinoni-2,6-di-isosyanaattia suspendoidaan 250 ml:aan dimetyyliformamidia ja lämmitetään 2 tuntia 160°C :ssa (paluujäähdytys). Tällöin haihtuu lohjennut hiilidioksidi. Ylimääräinen dimetyyliformamidi tislataan pois vakuuissa ja jäännös kiteytetään uudelleen dimetyyliformamidista.

Näin saadaan 2,6-bis-(dimetyyliamino-metyleeni-imino)-antrakinonia, sp. 238°C .

Lähtöaineena käytettävää antrakinoni-2,6-di-isosyanaattia saadaan antamalla 2,6-diamino-antrakinonin reagoida fosgeenin kanssa kiehuvaan ksyleenissä tai o-diklooribentseenissä 140°C :ssa. Kun liuotin on tislattu pois vakuuissa raakatuote uutetaan tetrahydrofuraanilla, haihdutetaan kuiviin ja jäännöksen annetaan reagoida edelleen sellaisenaan. Samalla tavalla voidaan valmistaa esimerkin 1 yhdisteitä 1.1 - 1.51. käyttämällä vastaavia kaavan III mukaisia lähtöaineita, joita on mainittu kappaleessa 2 sivulla 3.

Esimerkki 7 (menetelmä E)2,6-bis-(dimetyyliamino-metyyleeni-imino)-antrakinoni

Seosta, jossa on 10 g antrakinoni-2,6-bis-karbamidihappokloridia 250 ml:ssa dimetyyliformamidia lämmitetään 2 tuntia 160⁰C:ssa. Ylimääräinen dimetyyliformamidi tislataan pois vakuu-
missa ja jäännös kiteytetään uudelleen dimetyyliformamidista.

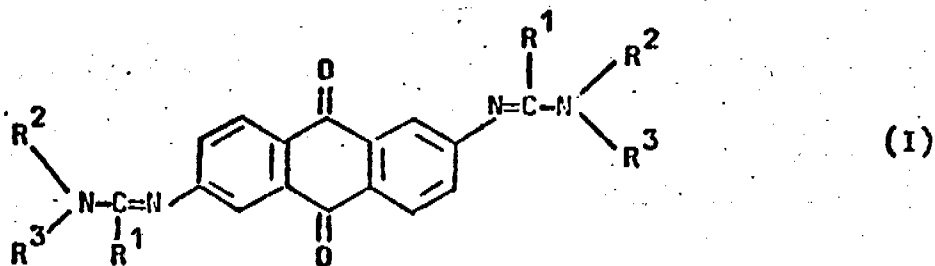
Näin saadaan 2,6-bis-(dimetyyliamino-metyyleeni-imino)-antrakinonia, sp. 238⁰C.

Lähtöaineena käytettävää antrakinoni-2,6-bis-karbamidihappokloridia saadaan antamalla 2,6-diamino-antrakinonin reagoida fosgeenin kanssa ksyleenissä tai o-diklooribentseenissä huoneen lämpötilassa. Näin saadun tuotteen annetaan reagoida edelleen sellaisenaan.

Samalla tavalla voidaan valmistaa esimerkin 1 yhdisteitä 1.1 - 1.51 käyttämällä vastaavia kaavan III mukaisia lähtöaineita, joita on mainittu kappaleessa 2 sivulla 3.

Patenttivaatimukset:

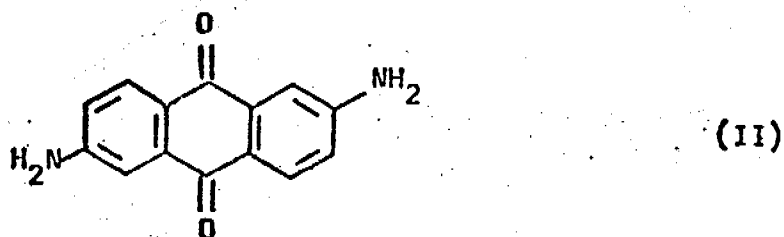
1. Antrakinoni-bis-amidiinit, jotka vastaavat kaavaa I



jossa R^1 , R^2 , R^3 voivat olla samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, suora- tai sivuketjuista alkyyliä, jossa on 1-4 hiiliatomia tai jossa R^1 ja R^2 3-5 hiiliatomisena alkyleeniketjuna yhdessä amidiinoryhmän typpiätomien ja hiiliatomin kanssa ovat pyrrolidiini-, piperidiini- tai heksametyyleeni-imiini-renkaan osana, tai jossa R^2 ja R^3 4-5-hiiliatomisena alkyleeniketjuna yhdessä amidiinoryhmän typpiätomien kanssa voivat olla pyrrolidiini-, piperidiini-, morfoliini- tai tiomorfoliini-renkaan osana, sekä näiden yhdisteiden (I) ja fysiologisesti hyväksyttävän hapon additiosuolat.

2. Menetelmä antrakinoni-bis-amidiinien, jotka vastaavat kaavaa I, sekä näiden ja fysiologisesti hyväksyttävän hapon additiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

A) 2,6-diamino-antrakinonin, joka vastaa kaavaa II



annetaan reagoida

a) karbonihappoamidin, karbonihappotioamidin, laktaamin tai tiolaktaamin kanssa, joka vastaa kaavaa III



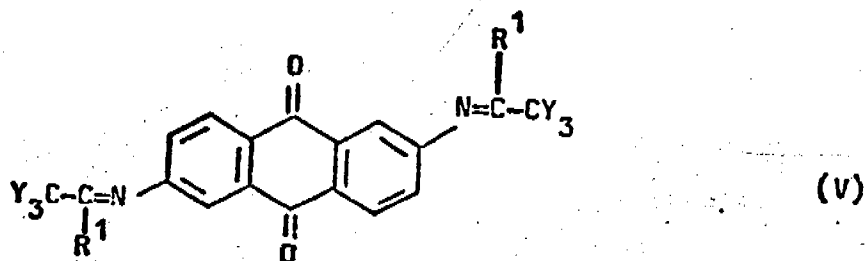
jossa Z merkitsee happea tai rikkiä ja substituentteilla R^1 , R^2 ja R^3 on mainitut merkitykset, kondensointiaineen läsnäollessa, tai

b) karbonihappoamidin tai laktaamin asetaalin kanssa, joka vastaa kaavaa IV



jossa substituentteilla R^1 , R^2 , R^3 on mainitut merkitykset ja R^4 merkitsee metyyliä tai etyyliä, tai

B) bis-trihalogeenietylildeeni-yhdisteen, joka vastaa kaavaa V

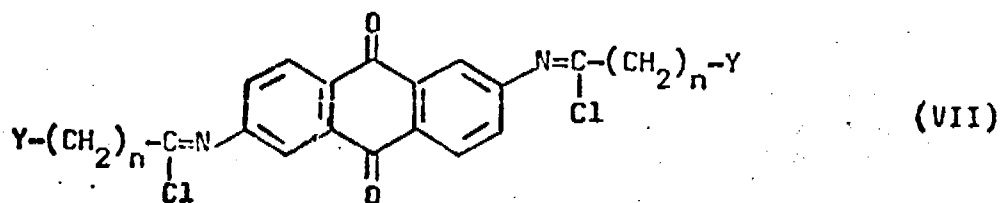


jossa R^1 :llä on mainittu merkitys ja Y merkitsee halogeenia, annetaan reagoida amiinin kanssa, joka vastaa kaavaa VI



jossa R^2 :lla ja R^3 :lla on mainitut merkitykset, tai

C) 2,6-diamino-antrakinonin bis-iminikloridi-yhdisteen, joka vastaa kaavaa VII

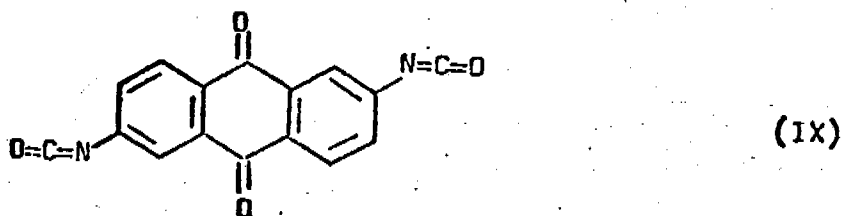


jossa Y merkitsee halogeenia ja n lukua kolme, neljä tai viisi, annetaan reagoida amiinin kanssa, joka vastaa kaavaa VIII



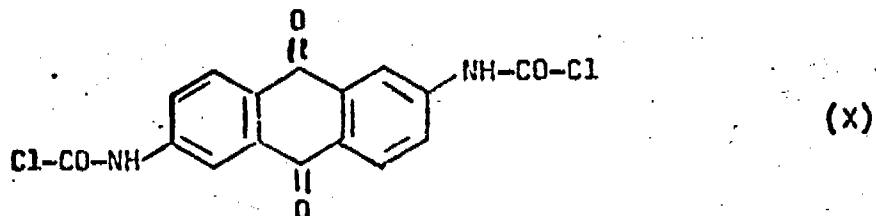
jossa R^3 :lla on mainittu merkitys, tai

D) bis-isosyanaatin, joka vastaa kaavaa IX



annetaan reagoida kaavaa III vastaavan yhdisteen kanssa, tai

E) bis-karbamidihappokloridin, joka vastaa kaavaa X



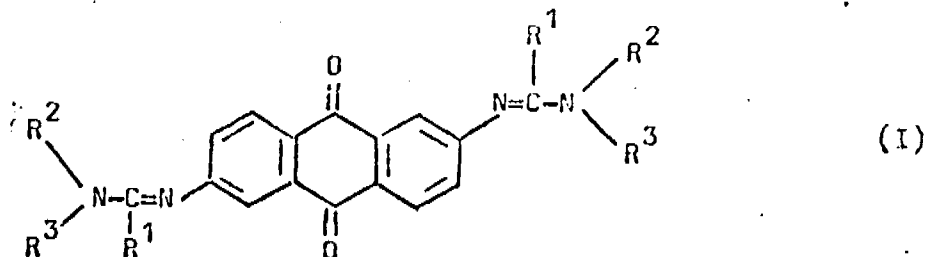
annetaan reagoida kaavaa III vastaavan yhdisteen kanssa.

3. Lääkeaineet, t u n n e t t u siitä, että ne sisältävät patenttivaatimuksen 1 kaavan I mukaista yhdistettä seoksena farmaseuttisissa tuotteissa tavallisesti käytettävän kantajan kanssa.

4. Patenttivaatimuksen 1 kaavan I vastaavan yhdisteen käyttö alkueläinten, sisälmysmatojen ja ulkoloisien torjumiseen ihmisissä ja eläimissä.

5. 2,6-bis-(dimetyyliamino-metyleeni-imino)-antrakinoni.
6. 2,6-bis-(dimetyyliamino-1-etyleeni-imino)-antrakinoni.
7. 2,6-bis-(dietyyliamino-1-etyleeni-imino)-antrakinoni.
8. 2,6-bis-(dimetyyliamino-1-propyleeni-imino)-antrakinoni.

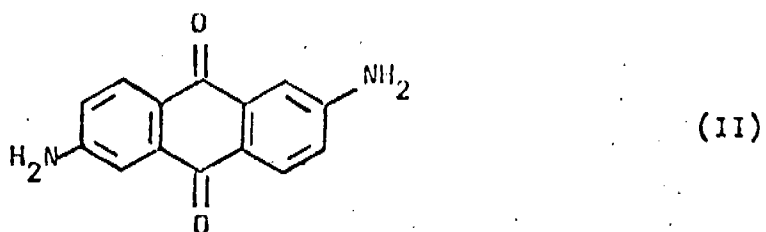
1. Antrakinon-bis-amidiner med formeln I



där R^1 , R^2 , R^3 kan vara lika eller olika och betyder väte, rakkedjig eller grenad alkyl med 1 - 4 C-atomer, t.ex. metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl eller isobutyl eller där R^1 och R^2 som alkylkedja tillsammans med amidinogruppens kväve- och kolatom kan utgöra beståndsdel av en pyrrolidin-, piperidin- eller hexametylenimin-ring, eller där R^2 och R^3 som alkylkedja med 4 eller 5 C-atomer tillsammans med amidinogruppens kväveatom kan utgöra beståndsdel av en pyrrolidin-, piperidin-, morfolin- eller tiamorfolin-ring, samt additionssalter av dessa föreningar (I) med en fysiologiskt tolererbar syra.

2. Förfarande för framställning av antrakinon-bis-amidiner med formeln I samt deras additionssalter med en fysiologiskt tolererbar syra k ä n n e t e c k n a t d ä r a v,

A) att 2,6-diamino-antrakinon med formeln II



a) i närvaro av ett kondensationsmedel omsätts med en karboxylsyraamid, karboxylsyratioamid, laktam eller tiolaktam med formeln III



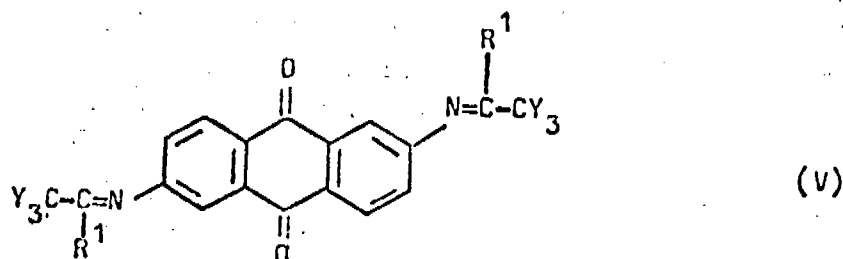
där Z betyder syre eller svavel och R^1 , R^2 och R^3 har de angivna betydelserna, eller

- b) omsätts med en acetal av en karboxylsyraamid eller en laktam med formeln IV



där R^1 , R^2 , R^3 har de angivna betydelserna och R^4 betyder metyl eller etyl, eller

- B) att en bis-trihalogenetyliden-förening med formeln V

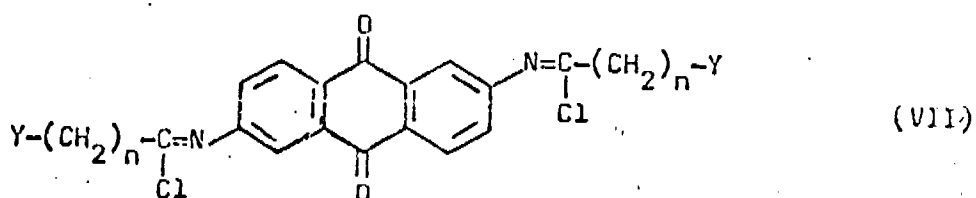


där R^1 har den angivna betydelsen och Y betyder halogen, isynnerhet fluor, klor, brom, omsätts med en amin med formeln VI



där R^2 och R^3 har de angivna betydelserna, eller

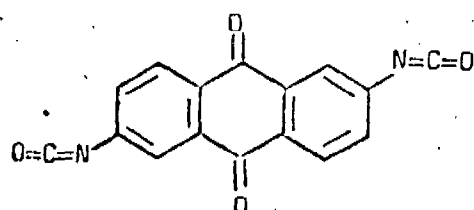
- C) att en bis-iminklorid-förening av 2,6-diamino-antrakinon med formeln VII



där Y betyder halogen, isynnerhet fluor, klor eller brom, och n betyder talet tre, fyra eller fem, omsätts med en amin med formeln VIII

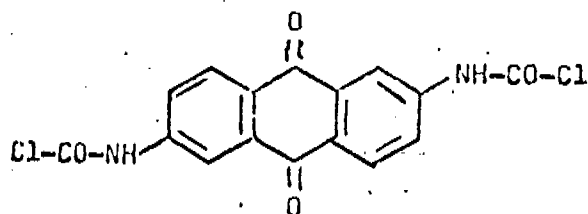


där R^3 har den angivna betydelsen, eller
 D) att ett bis-isocyanat med formeln IX



(IX)

omsätts med en förening med formeln III, eller
 E) att en bis-karbamidsyraklorid med formeln X



(X)

omsätts med en förening med formeln III.

3. Farmaceutiskt medel, k ä n n e t e c k n a t genom en halt av en förening med formeln I i krav 1, i blandning med en farmaceutiskt vanlig bärsubstans.

4. Användning av en förening med formeln I i krav för bekämpning av protozoer, helminther och ektoparasiter hos människa och djur.

5. 2,6-bis-(dimetylamino-metylenimino)-antrakinon.

6. 2,6-bis-(dimetylamino-1-etylenimino)-antrakinon.

7. 2,6-bis-(dietylamino-1-etylenimino)-antrakinon.

8. 2,6-bis-(dimetylamino-1-propylenimino)-antrakinon.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland

Iso-Britannia - Storbritannien

Norja - Norge

Ranska - Frankrike

Ruotsi - Sverige

Saksa - BRD - Tyskland

Sveitsi - Schweiz

Tanska - Danmark

USA P 3184482 (260-378)

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

29.3-78

2 H elle

Allekirjoitus