



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

264 757

(11) (B1)

(13)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 50/18
C 07 C 97/24

(22) Přihlášeno 26 03 85

(21) PV 2156-85

(40) Zveřejněno 15 12 88

(45) Vydáno 15 12 89

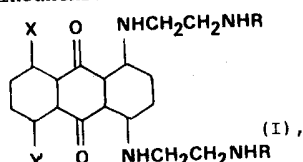
(75)

Autor vynálezu

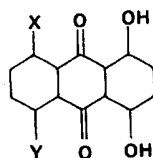
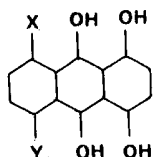
HAVLÍČKOVÁ LIBUŠE ing. CSc., KOLONIČNÝ ALOIS ing., PARDUBICE,
KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA, OBRUBA KAREL ing. CSc., PARDUBICE

(54) Způsob přípravy farmakologicky účinných derivátů
1,4-diaminoanthrachinonu

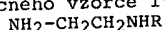
(57) Způsob přípravy farmakologicky účinných
derivátů 1,4-diaminoanthrachinonu obecného
vzorce I



kde R je atom vodíku, alkyl s přímým nebo roz-
větveným řetězcem, kde alkyl představuje 1 až
4 atomy uhlíku a může být dále substituován
hydroxyskupinou, X a Y jsou stejné nebo různé
a představují atom vodíku, chloru nebo skupinu
hydroxylovou, reakcí směsi redukované a neredu-
kované formy odpovídajících 1,4-dihydroxy-
anthrachinonů obecného vzorce II a III



kde symboly X a Y mají dříve uvedený význam
s aminy obecného vzorce IV



(IV),

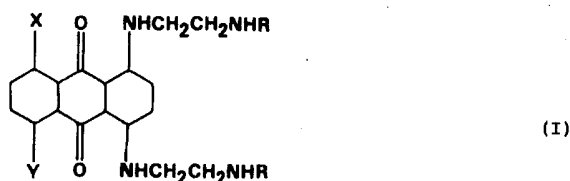
kde R má význam dříve uvedený tak, že se
reakční teplota pohybuje v rozmezí od 10 do
40 °C. Příprava vhodné formy meziprojektu
pro další použití s možností zařazení filtra-
ce, oproti dříve získané mazlavé konzistenci
vyráběného meziprojektu.

Vynález se týká způsobu přípravy farmakologicky účinných derivátů 1,4-diaminoanthrachinonu. Při přípravě nebo průmyslové výrobě 1,4-diaminoanthrachinonu a jeho N-alkyl- i N,N'-dialkyl-derivátů se obvykle využívá snadné výměny hydroxyskupin na anthrachinonové sloučenině za aminoskupiny, která nastává působením příslušných aminů na redukovanou, tzv. leukoformu 1,4-diaminoanthrachinonu. Obdobně se postupuje i při přípravách derivátů 1,4-diaminoanthrachinonu substituovaného také v polohách 5- a 8-.

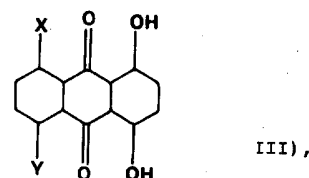
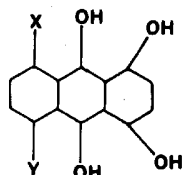
V poslední době se předmětem zájmu pro své potenciální využití při farmakoterapii zhoubného bujení staly deriváty 1,4-diaminoanthrachinonu popřípadě substituovaného v polohách 5- a 8-, v nichž na aminoskupinách připojených k anthrachinonovému jádru je 2-aminoethylový zbytek, popřípadě dále substituovaný na terminálním atomu dusíku, a jejich příprava.

Při přípravě farmakologicky významných sloučenin anthrachinonové řady reakcí příslušných aminů s leukochinizarinem nebo jeho deriváty substituovanými v polohách 5- a 8- za vyšší teploty (40 až 80 °C) se postupem podle čs. AO 204 010 a podle DOS 2 835 661 získají meziproducty v leukoformě obtížně oxidovatelné na formu anthrachinonovou, navíc v mazlavé formě, s níž se obtížně manipuluje. Oproti těmto dvěma způsobům je postup podle čs. AO 231 079 výhodný tím, že oxidace meziproductu je usnadněna v důsledku použití směsi leukoformy a anthrachinonové formy výchozí látky k reakci s příslušným aminem. Nicméně při použití 1,2-diaminoethanu a N-monosubstituovaných 1,2-diaminoethanů k reakci činí mazlavá konzistence meziproductů i produktů potíže jak při manipulaci, tak i tím, že nedovoluje zařadit čisticí operaci, jakou by byla například filtrace pevné fáze.

Nyní bylo zjištěno, že uvedený nedostatek lze odstranit provedením přípravy způsobem podle vynálezu. Způsob přípravy farmakologicky účinných derivátů 1,4-diaminoanthrachinonu obecného vzorce I



kde R představuje atom vodíku, alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, kde alkyl představuje 1 až 4 atomy uhlíku a může být dále substituován hydroxyskupinou, X a Y jsou stejné nebo různé a představují atom vodíku, chloru nebo skupinu hydroxylovou, reakcí směsi redukované a neredukované formy výchozích 1,4-dihydroxyanthrachinonů obecného vzorce II a III



kde symboly X a Y mají již dříve uvedený význam, v organickém polárním prostředí, s aminem obecného vzorce IV



kde R má dříve uvedený význam, spočívá podle vynálezu v tom, že reakční teplota je nižší než 40 °C s výhodou 20 až 25 °C. Reakci lze uskutečnit v organickém polárním prostředí, které může být tvořeno rozpouštědly, jako jsou alifatické nižší alkoholy, alkoxyalkoholy, terciární aminy přebytek reagujícího aminu a další polární rozpouštědla a jejich směsi.

K reakci lze použít řadu primárních alifatických aminů, avšak způsob podle vynálezu je zejména významný při reakcích s aminy obecného vzorce IV, tedy u monoalkylových derivátů 1,2-diaminoethanu, zvláště nese-li alkylový substituent další hydrofilní skupinu, například skupinu hydroxylovou. Množství aminu použitého při reakci je minimálně stechiometrické (2 moly

aminu na 1 mol tricyklické výchozí látky), s výhodou větší, a to 3 až 4násobek stechiometrického množství, nebo se amin použije jako rozpouštědlo.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce III, které se aplikují částečně v redukované formě jako leukosloučeniny II, jsou nejčastěji chinizarin, (leukochinizarin), 5-hydroxychinizarin (a příslušný leukoderivát), 5,8-dichlorchinizarin (a leukoderivát) a 1,4,5,8-tetrahydroxyanthrachinon (a jeho leukoderivát). Izolované reakční produkty se dále zpracovávají oxidací na jednotný produkt v oxoformě odpovídající vzorci I a pro farmaceutické účely se převádějí do formy solí s kyselinou chlorovodíkovou nebo i jinými vhodnými organickými kyselinami.

Provedení přípravy anthrachinonových kancerostatik je ilustrováno následujícími příklady.

P ř í k l a d 1

V atmosféře inertního plynu, (dusík, argon) se do směsi 20 g (0,192 mol) 2-(2-hydroxyethylamino)ethylaminu a 20 ml ethanolu vnese během 10 minut 7,1 g (0,023 5 mol) směsi 1,4,5,8-tetrahydroxyanthrachinonu a jeho leukoderivátu, která obsahuje tohoto leukoderivátu 70 %. Reakční teplota během vnášení a po dalších 6 až 8 hodin se udržuje v rozmezí 20 až 25 °C. Konec reakce se stanoví chromatografií na tenké vrstvě silikagelu. Po vymizení výchozích látek se odsaje krystalický produkt, tvořený směsí 1,4-bis[2-(2-hydroxyethylamino)ethylamino]-5,8-dihydroxyanthrachinonu a jeho leukoderivátu. Výtěžek činí 7,5 g tmavě modře zbarvené krystalické látky, v níž se obsah obou složek stanovuje kapalinovou chromatografií. Oxidace 7,7 g směsi se uskuteční v prostředí 25 ml ethanolu popřípadě 2-ethoxyethanolu působením 6 g chloranilu a proběhne kvantitativně při teplotě 20 až 25 °C za 8 hodin. Konec oxidace lze stanovit chromatografií na tenké vrstvě silikagelu.

Produkt tvořený 1,4-bis[2-(2-hydroxyethylamino)ethylamino]-5,8-dihydroxyanthrachinonem, se převede na sůl s kyselinou chlorovodíkovou přidavkem 10 ml ethanolu obsahujícího 4 N chlorovodíku v 1 000 ml. Vzniklý dihydrochlorid se srazí přidavkem 100 ml diethyletheru a odsaje. Výtěžek tmavě modré látky o teplotě tání 203 až 205 °C činí 7,7 g (0,014 9 mol), tj. 63,5 % na výchozí hydroxyanthrachinonové látky.

Tenkovrstvá chromatografie

Roztoky reakční směsi se tečují na tenkou vrstvu silikagelu, například Silufol. Vhodná vyvíjecí soustava je například směs octan ethylnatý: ethanol: čpavek v poměru 5:2:1.

Kapalinová chromatografie

Ke stanovení obsahu složek v produktu reakce se provede kapalinová chromatografie na převrácené stacionární fázi (Separon SW - C₁₈) s použitím mobilní fáze methanol: amoniak 8% smíšené v poměru 8:3 a za spektrometrické detekce při 254 nm. Kvalita produktu po oxidaci se hodnotí kapalinovou chromatografií na aminové stacionární fázi (Separon SIX - NH₂) s elucí mobilních fází o složení octan ethylnatý: ethanol: konc. amoniak v poměru 24:2:1. K detekci slouží spektrofotometrický detektor nastavený na vlnovou délku 289 nm.

P ř í k l a d 2

Postupem stejným jako v příkladu 1 s tím rozdílem že 7,1 g směsi 1,4,5,8-tetrahydroxyanthrachinonu a jeho leukoderivátu obsahuje tyto složky v poměru 1:9, tj. 90 % leukoformy, se provede reakce s 2-(2-hydroxyethylamino)ethylaminem. Získaný reakční produkt izolovaný odsátím se oxiduje v prostředí 2-ethoxyethanolu s použitím 7,5 g chloranilu.

P ř í k l a d 3

Analogicky dle příkladu 1 s tím rozdílem, že k reakci se použijí NH₂CH₂CH₂NHR, při čemž

se po následující oxidaci získají látky zahrnuté do obecného vzorce I, uvedené v následující tabulce.

T a b u l k a

X	Y	R	t tání (°C) pro dihydrochlorid
OH	OH	-H	350
OH	OH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	210 až 216
OH	OH	-CH ₂ CH(OH) CH ₃	177 až 185

P ř í k l a d 4

V atmosféře inertního plynu (dusík, argon) se do směsi 20 g (0,192 mol) 2-(2-hydroxyethylamino)ethylaminu a 40 ml ethanolu vnese během 10 minut při teplotě 20 až 25 °C směs obsahující 2 g 1,4-dihydroxyanthrachinonu a 8 g jeho leukoderivátu (dohromady 0,04 mol). Reakční směs se míchá v inertatmosféře při teplotě 20 až 25 °C po dobu 6 hodin. Postup a konec reakce se sleduje pomocí chromatografie na tenké vrstvě silikagelu. Po vymizení výchozích látek se do reakční směsi počne uvádět proud vzduchu k oxidaci leukoformy produktu na jednotný produkt, 1,4-bis[2-(2-hydroxyethylamino)ethylamino]anthrachinon. Výtěžek modré látky o teplotě tuhnutí 156 až 158 °C činí 12,1 g (0,029 mol; 73,3 %). Při převádění do formy soli se reakční produkt rozpustí v bezvodém ethanolu a roztok se nasytí plynným chlorovodíkem. Vyloučený červený hydrochlorid se odsaje a usuší.

Analogicky dle uvedeného příkladu lze k reakci místo 1,4-dihydroxyanthrachinonu a jeho leukoderivátu použít i příslušného 5-chlorderivátu nebo 5,8-dichlorderivátu.

Reakční průběh lze kontrolovat chromatografií na tenké vrstvě silikagelu (vyvíjecí soustava octan ethylnatý-ethanolkonc. amoniak v poměru 4:1, 2:1).

Kvalitu produktu lze hodnotit pomocí kapalinové chromatografie.

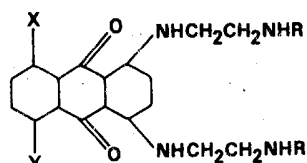
P ř í k l a d 5

V atmosféře inertního plynu se do směsi 20 g (0,192 mol) 2-(2-hydroxyethylamino)ethylaminu a 20 ml 2-ethoxyethanolu vnese během 10 minut 7,1 g směsi, která obsahuje 30 % 1,4,5,8-tetrahydroxyanthrachinonu a 70 % jeho leukoderivátu. Po dobu vnášení a dalších 6 až 8 hodin se reakční teplota udržuje v rozmezí 20 až 25 °C. Po vymizení výchozích látek se krystalický produkt odsaje. Výtěžek činí 7,4 g směsi 1,4-bis[2-(2-hydroxyethylamino)ethylamino]-5,8-dihydroxyanthrachinonu a jeho leukoderivátu.

Oxidace získaných 7,4 g reakčního produktu se uskuteční v prostředí 100 ml 2-methoxyethanolu po okyselení 10 ml ethanolu, obsahujícího chlorovodík o koncentraci 3,6 g HCl/100 ml, a za přídavku 4,5 chloranilu při teplotě 15 °C. Po vymizení leukosloučeniny se produkt z roztoku srazí přídavkem ethyletheru, sraženina se odsaje. Je tvořena tmavou látkou o teplotě tuhnutí 203 až 205 °C; výtěžek činí 8,4 g.

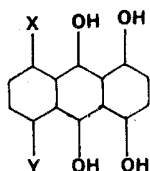
P R E D M Ě T V Y N Ā L E Z U

Způsob přípravy farmakologicky účinných derivátů 1,4-diaminoanthrachinonu obecného vzorce I

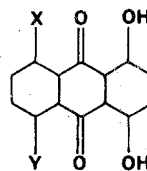


(I)

kde R představuje atom vodíku, alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, kde alkyl představuje 1 až 4 atomy uhlíku a může být dále substituován hydroxyskupinou X a Y jsou stejné nebo různé a představují atom vodíku, chloru nebo skupinu hydroxylovou, reakcí směsi redukováné a neredukované formy odpovídajících výchozích 1,4-dihydroxyanthrachinonů obecného vzorce II a III

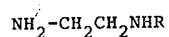


(II)



(III)

kde symboly X a Y mají dříve uvedený význam s aminy obecného vzorce IV



(IV)

kde R má význam dříve uvedený, vyznačený tím, že reakční teplota se pohybuje v rozmezí od 10 do 40 °C v rozmezí 20 až 25 °C.