



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

231 079

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 16 07 82
(21) PV 5465-82

(51) Int. Cl.³

C 07 C 97/24,
C 07 C 97/26

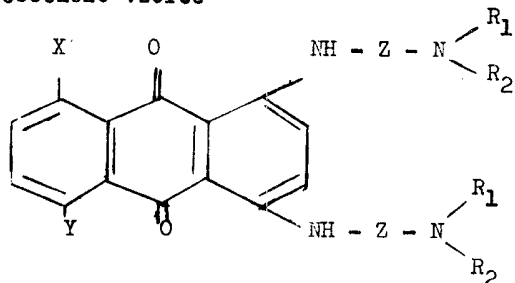
(40) Zveřejněno 15 02 84
(45) Vydáno 01 03 86

(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-diaminoantrachinonu

Způsob přípravy farmakologicky účinných derivátů 1,4-diaminoantrachinonu obecného vzorce



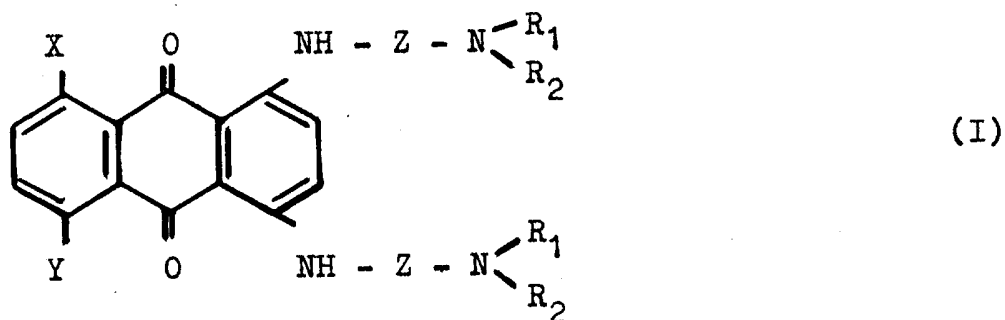
kde R_1 , R_2 , Z, X a Y mají význam dále uvedený reakcí odpovídajících dihydroxyanthrachinonů a aminů ve vodném, vodně organickém nebo organickém prostředí tak, že odpovídající amin reaguje s vychozí anthrachinonovou sloučeninou v její redukované a neredukované formě při jejich vzájemném poměru 1 : 0,25 až 4. Získané látky mohou být aplikovány jako modrá barviva na vlnu, pro farmaceutické účely se používají nejčastěji jejich soli s kyselinou chlorovodíkovou nebo vhodnými organickými kyselinami.

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, známých jako disperzní nebo přímá barviva, se obvykle využívá snadné výměny hydroxyskupin na anthrachinonu za aminoskupiny, která nastává působením příslušných aminů na leukoformu 1,4-dihydroxyanthrachinonu. Obdobně se postupuje i při přípravě derivátů 1,4-diaminoanthrachinonu substituovaného také v polohách 5- a 8-anthrachinonu.

V poslední době se předmětem zájmu stala pro své potenciální využití k léčbě některých forem zhoubného bujení příprava derivátů 1,4-diaminoanthrachinonu popřípadě substituovaného v polohách 5- a 8-, které nesou na aminoskupinách připojených k anthrachinonovému jádru alkyl ještě dále substituovaný, obvykle ω -hydroxyalkylaminoskupinou, alkylaminoskupinou nebo jiným, například cykloalifatickým zbytkem, obsahujícím atomy dusíku nebo kyslíku. V čs. patentu 204 010 je jako prostředí pro reakci leukochinizarinu a příslušným aminem využít ethanol, přičemž je reakce heterogenní a jak výchozí leukochinizarin, tak i produkt, který je v leukoformě, zůstávají nerozpuštěny. Také v něm. patentové přihlášce DOS 2 835 661 jsou reakce leukoformy hydroxyderivátů anthrachinonů s příslušnými aminolátkami prováděny v organických rozpouštědlech, jako je tetrametylendiamin a 2-ethoxyethanol nebo nižší alkoholy. Uvedenými postupy se deriváty 1,4-diaminoanthrachinonu získávají v leukoformě, kterou lze v suspenzi obtížně oxidovat na příslušné žádoucí produkty anthrachinonové, takže buďto část zůstává vzduchem neoxidována je nutné ji na úkor výtěžku odfiltrovat, nebo se úplné oxidace dosáhne v další operaci až

působením oxidačních činidel, jako je nitrobenzen nebo chloranil, což znamená určitou komplikaci pro přípravu čistých látek, vhodných pro zpracování na farmaceutické přípravky. Nyní bylo zjištěno, že uvedené nedostatky lze podstatně omezit provedením způsobu dle vynálezu.

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



kde R_1 a R_2 jsou stejné nebo různé a představují vodík, alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, kde alkyl obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a může být dále substitován hydroxyskupinou nebo metylaminoskupinou, cykloalkyl s 5 až 6 atomy uhlíku a dále R_1 a R_2 mohou spolu s atomem dusíku tvořit 3 až 6 členný nasycený heterocyklický kruh, který může obsahovat další atom dusíku nebo atom kyslíku,

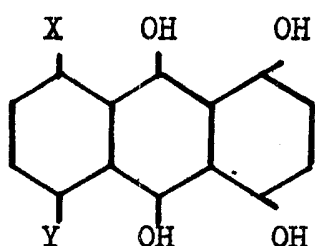
Z představuje dvojmocný, přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový můstek o počtu atomů uhlíku 1 až 6,

X a Y jsou stejné nebo různé a představují vodík, hydroxyl, popřípadě skupinu $-NH-Z-N$ s substituenty R_1 a R_2

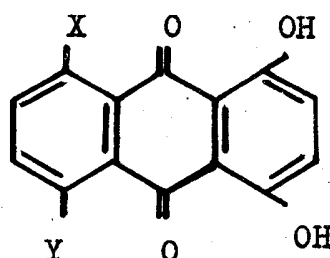
reakcí odpovídajících dihydroxyanthrachinonů a aminů ve vodném, vodně organickém nebo organickém prostředí spočívá podle vynálezu v tom, že amin obecného vzorce II



kde symboly Z, R₁, R₂ mají dříve uvedený význam reaguje s výchozí anthrachinovou sloučeninou a její redukované a neredukované formě obecného vzorce IV a III



(IV)



(III)

kde X a Y mají dříve uvedený význam, přičemž použitý poměr uvedených složek IV a III je 1 : 0,25 až 4.

Reakci lze výhodně provádět ve vodě, dále v organických rozpouštědlech jako jsou alifatické nižší alkoholy, alkoxyalkoholy nebo další rozpouštědla, která nepůsobí oxidačně.

Výběr aminů obecného vzorce II, které mohou být použity do reakce je velmi široký a jejich volba závisí především na určení produktů. Pro přípravu látek s antineoplastickými vlastnostmi přicházejí v úvahu nejčastěji nesymetricky substituované deriváty 1,2-diaminoethanu nebo 1,3-diaminopropanu, například 2(2-metylaminoethyl amin)ethylamin nebo 2(2-hydroxyethylamino)ethylamin či morfolinoethylamin. Množství použitého aminu je minimálně stechiometrické (2 moly aminu na 1 mol tricyklické výchozí látky), s výhodou větší, a to 2 až 3 násobek stechiometrického množství nebo se amin použije v roli rozpouštědla.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce III, které se aplikují částečně v redukované formě jako leukosloučeniny, jsou nejčastěji chinizarin (leukochinizarin), 5-hydroxychinizarin (a příslušný leukoderivát) nebo 1,4,5,8-tetrahydroxyanthrachinon (a jeho leukoderivát).

Provedení reakce je uvedeno v následujících příkladech. Látky získané způsobem podle vynálezu jsou intenzivně modře zbarveny a mohou být aplikovány například jako modrá barviva na vlnu. Pro farmaceutické účely se používají nejčastěji je-

jich soli s kyselinou chlorovodíkovou nebo vhodnými organickými kyselinami, jako je kyselina citronová, askorbová, octová.

Příklad 1

Směs 8,0 g leukochinizarinu a 4,1 g chinizarinu se homogenizuje (popřípadě v atmosféře dusíku nebo argonu) s 15 ml vody a pak se přidá 12,4 g 2-(2-aminoethylamino)ethanolu. Po 1 hodině míchání za normální teploty se reakce dokončí zahřevem na 50 až 70 °C po dobu 2 až 6 hodin podle výsledku kontroly chromatografií na tenké vrstvě. Po vymizení výchozích látek se při teplotě 50 °C uvádí do reakční směsi vzduch k oxidaci leukoformy produktu na formu anthrachinonovou, což trvá cca 2 hodiny a může být kontrolováno opět chromatograficky. Pak se reakční směs odpaří ve vakuu do sucha a získá se sytě zbarvený modrý produkt chromatograficky čistý 1,4-bis(2-(2-hydroxyethylamino)ethylamino)anthrachinon.

Chromatografie:

Roztoky reakční směsi se tečkují na tenkou vrstvu silikage-lu například Silufol. Vhodná vyvíjecí soustava je například octan ethylnatý : ethanol : čpavek v poměru 4 : 1,2 : 1.

Charakteristika případně přítomných látek:

	barva	R _F	leukoderivát barva	R _F
hlavní produkt	modrá	0,30	žlutá	0,15
produkt reakce 1:1	fialová	0,50	žlutá	0,40
výchozí látka (chinizarin)	červená	0,92	žlutá	0,78

Příklad 2

Reakce se provede jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se k roztoku modrého produktu ve vodě před jeho odpařením k suchu přidá chlorid sodný v množství například 10 g i více a vzniklý roztok se pak odpaří, přičemž vznikne dobře manipulovatelná forma výsledného produktu ve směsi s chloridem sodným.

Příklad 3

Reakce se provede jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se

produkt izoluje jako sůl kyseliny chlorovodíkové, a to tak, že se zředěná kyselina přidá k produktu z příkladu 1 a získaná směs se zahřívá na teplotu 45 až 55 °C po dobu 3 hodin, ochladí, vodný roztok se přečistí extrakcí chloroformem a odpařením vodného roztoku se získá červený hydrochlorid produktu.

Analogicky se připravují soli produktu a kyseliny octové nebo jiných organických kyselin.

Příklad 4

Postupem stejným jako v příkladu 1, s tím že jako aminu se místo 2-(2-aminoethyl-amin)ethanolu použije 14 g 2-(2-methyl-aminoethyl-amin)ethylaminu, se získá 1,4-bis(2-(2-methylaminoethyl-amin)ethyl-amin)anthrachinon, teplota tání 131 až 133 °C.

Příklad 5

Směs 4 g leukoderivátů 1,4,5,8-tetrahydroxyanthrachinonu, připraveného z 1,5-diamino-4,8-dihydroxy-2,6-anthrachinondisulfonové kyseliny působením alkalického roztoku dithioničitanu sodného a 3,5 g 1,4,5,8-tetrahydroxyanthrachinonu se homogenizuje s 15 ml vody, přidá se 10 g 2-(2-hydroxyethyl-amin)ethylaminu a vzniklá reakční směs se za míchání zahřívá po dobu 6 hodin na teplotu 50 až 70 °C. Průběh reakce se kontroluje chromatograficky. Jakmile je reakce ukončena, oxiduje se produkt při 80 °C proudem vzduchu a po 1 až 2 hodinách oxidace se reakční směs odpaří do sucha. Získá se 5,8-dihydroxy-1,4-bis(2-(2-hydroxyethylamino)ethyl-amin)anthrachinon jako tmavě zelenomodrý produkt chromatograficky jednotný. Hodnota R_f v soustavě octan ethylát : etanol : čpavek (4 : 1,2 : 1) je 0,25.

Příklad 6

Reakce se provede analogicky podle příkladu 5 s tím rozdílem, že se produkt izoluje ve formě soli s kyselinou chlorovodíkovou, přičemž se oxidovaná reakční směs zahřívá 3 hodiny na 45 až 55 °C se zředěnou kyselinou, načež se červenavý roztok ochladí, přečistí extrakcí chloroformem, vodná fáze odpaří k suchu.

Analogicky lze aplikovat i jiné kyseliny, například kyselinu octovou.

Příklad 7

Reakce se provede jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že suchý reakční produkt se rozpustí v bezvodém nižším alkoholu (například ethanolu, methanolu) a vzniklý roztok se sytí plynným chlorovodíkem. Vyloučený hydrochlorid se odfiltruje a suší.

Příklad 8

Reakce se provede analogicky podle příkladu 5. Získaný suchý produkt se rozpustí v bezvodém nižším alkoholu, například methanolu, a vzniklý roztok se sytí plynným chlorovodíkem. Vyloučený hydrochlorid se odfiltruje a usuší.

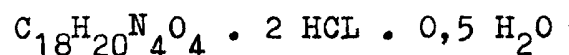
Příklad 9

Analogickým postupem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že jako aminu se místo 2(2-aminoethyl-amin)ethanolu použije 15 g 2-(diethylamin)ethylaminu, se připraví 1,4-bis(2-diethylaminoethyl-amino)anthrachinon. Získá se tmavě modrý produkt teploty tání 109 až 110 °C.

Příklad 10

Směs 6,5 g leukoderivátu 1,4,5,8 tetrahydroxyanthrachinonu a 5,0 g 1,4,5,8 - tetrahydroxyanthrachinonu se homogenizuje s 30 ml vody a přidá se 7,5 g etylendiaminu. Vzniklá směs se zahřívá v atmosféře dusíku, potom 4 až 6 hodin při teplotě 50 až 60 °C. Průběh reakce se kontroluje chromatograficky. Po ukončení reakce se reakční směs oxiduje vzduchem při teplotě 40 až 60 °C po dobu 2 až 4 hodin. Vyloučený produkt se zfiltruje a usuší ve vakuu. Získá se 1,4-bis(2-aminoethylamin)-5,8-dihydroxyantrachinon ve formě černomodré látky, jejíž hydrochlorid má teplotu tání vyšší než 300 °C.

Elementární analýzou bylo zjištěno



Vypočteno: N = 12,8 %
Cl = 16,2 %

nalezeno: N = 12,4 %
Cl = 15,1 %

Příklad 11

Analogickým postupem jako v příkladu 10 s tím rozdílem, že jako amin se místo etylendiaminu použije 3-dimetylamino-propylamin, se připraví 1,4-bis (3-dimetylamino-propylamino)-5,8-dihydroxyanthrachinon.

Po krystalizaci z heptanu se získají černomodré krystaly teploty tání 154 až 157 °C.

Příklad 12 až 16

Analogicky jako v příkladu 11 lze použít k reakci příslušné aminy $\text{NH}_2 - \text{Z} - \text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{smallmatrix}$, přičemž se získají látky zahrnuté pod obecný vzorec I, uvedené v následující tabulce:

Tabulka

X	Y	$-\text{HN}-\text{Z}-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{smallmatrix}$	teplota tání °C
OH	OH	$-\text{HN}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	233 - 235
OH	OH	$-\text{HN}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{smallmatrix}$	168 - 170
OH	OH	$-\text{HN}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{smallmatrix}$	193 - 196
OH	OH	$-\text{HN}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{smallmatrix} \text{NH}$	217 - 219
OH	OH	$-\text{HN}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{smallmatrix} \text{CH}_2$	200 - 203

Příklad 17

Analogicky jako v příkladu 11 lze provést reakci s tím, rozdílem, že se použije amin vzorce $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_3$ a získá se 1,4-bis(2(2-metylaminoethylamino)etylamin)-5,8-dihydroxyanthrachinon ve formě tetrahydrochloridu o teplotě tání 190 až 203 °C.

Příklad 18

Analogickým postupem jako v příkladu 10 s tím rozdílem, že jako amin se místo etylendiaminu použije N-(2-aminoethyl)morfolin, se připraví 1,4-bis(2-(morfolin)ethylamino)-5,8-dihydroxyanthrachinon. Po krystalizaci z toluenu se získají černomodré krystaly o teplotě tání 240 až 243 °C.

Příklad 19

Analogickým postupem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že jako amin se místo 2(2-aminoethylamin)ethanolu použije N-cyklohexyl-1,3-propylendiamin. Připraví se 1,4-bis(cyklohexylaminopropylamino)anthrachinon. Odpovídá mu hodnota $R_F = 0,3$ při chromatografii na Silufolu v soustavě toluen-octan etylnatý (3 : 1).

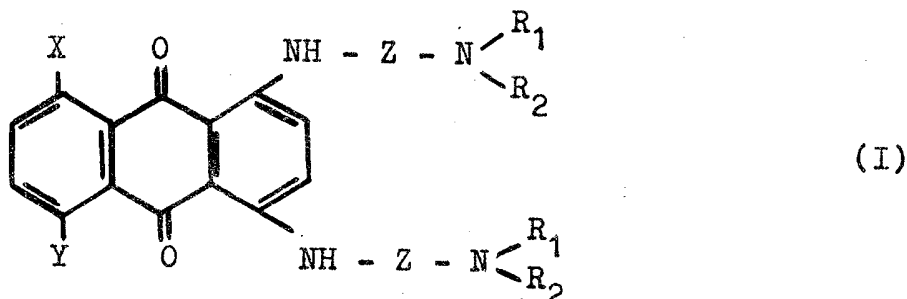
Příklad 20

Směs leukoderivátu 1,4,5-tetrahydroxyanthrachinonu a 1,4,5,8-tetrahydroxyanthrachinonu se předloží do 100 ml 2(2-hydroxyetylamin)ethylaminu a vzniklá reakční směs se zahřívá při teplotě 50 až 60 °C pod dusíkem po dobu 3 hodin. Reakční směs se zfiltruje a ve filtrátu se po ochlazení a stání 1 den vyloučí tmavě modrý 1,4,5-tris(2-(2-hydroxyetylamin)ethylamin)-8-hydroxyanthrachinon, který při chromatografii na Silufolu v soustavě octan etylnatý-etanol-amoniak (4 : 1,2 : 1) má hodnotu $R_F = 0,4$.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

231 079

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



kde R_1 a R_2 jsou stejné nebo různé a představují vodík, alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, kde alkyl obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a může být dále substituován hydroxyskupinou nebo metylaminoskupinou, cykloalkyl s 5 až 6 atomy uhlíku a dále R_1 a R_2 mohou spolu s atomem dusíku tvořit 3 až 6 členný nasycený heterocyklický kruh, který může obsahovat další atom dusíku nebo atom kyslíku,

Z představuje dvojmocný, přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový můstek o počtu atomů uhlíku 1 až 6,

X a Y jsou stejné nebo různé a představují vodík, hydroxyl, popřípadě skupinu $-NH-Z-N(R_1)(R_2)$

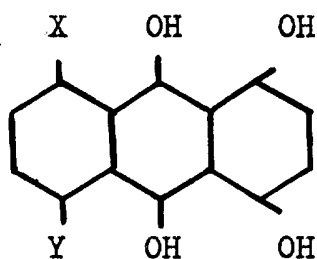
reakcí odpovídajících dihydroxyanthrachinonů a aminů ve vodném, vodně organickém nebo organickém prostředí vyznačený tím, že amin obecného vzorce II



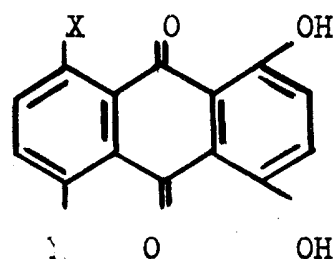
kde symboly Z, R_1 , R_2 mají dříve uvedený význam reaguje s výchozí anthrachinonovou sloučeninou v její redukované a neredukované

formě obecného vzorce IV a III

231 079



/IV/



(III)

kde Δ a λ mají dříve uvedený význam, přičemž použitý poměr uvedených složek IV a III je 1 : 0,25 až 4.