

23



P.- 53.049

Code 487
Int. Cl.: C07F11A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

F.E. 7-3-75

410884

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de MUNDIPHARMA AG

entidad suiza

con domicilio en Alban-Vorstadt 94, Basilea, Suiza

por: "METODO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE TRIHIDROXIAN
TRACENO BIS-FOSFORILADOS"

(Clase Internacional C07f)

22.1.73

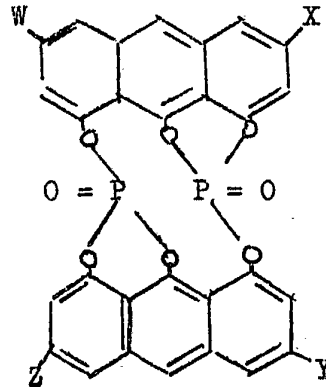
410884

P.- 53.049

Code 487

El presente invento se refiere a ciertos com-
 puestos de trihidroxiantraceno bis-fosforilados y a com
 posiciones farmacéuticas que los contienen, a los méto-
 dos para su preparación y a los métodos para su uso en
 5 el tratamiento de afecciones dermatológicas. En parti-
 cular, se refiere a compuestos que tienen la fórmula:

10



15

en donde W, X, Y y Z se seleccionan del grupo que con-
 siste en átomos de hidrógeno, grupos metilo, clorometi-
 20 lo, carboxilo, carbometoxi, carboetoxi, metoxi, acetoxi

16.1.73



410884

metilo, dialcohiléteres, en que dicho grupo alcoholito tie
ne una longitud de cadena de 1 a 3 átomos de carbono,
un grupo cloro y nitro, y a composiciones farmacéuticas
tales como ungüentos, lociones, champús, pastillas deter-
gentes, soluciones, cápsulas y tabletas que los contienen;
5 a los métodos para la preparación de dichos compuestos
y dichas composiciones farmacéuticas, y al método para
tratar seborrea, psoriasis, eccema y afecciones inflama-
torias.

10 La psoriasis es una afección cutánea crónica
y ocasionalmente una afección papuloscuamosa, recidiva
y aguda de etiología desconocida, que generalmente no res-
ponde a los agentes terapéuticos actualmente disponi-
bles. Si bien las lesiones recientes son más suscepti-
bles de tratamiento que las antiguas, de manera que el
15 ataque agudo se calmará usualmente dentro de un periodo
de tiempo razonablemente corto, casi siempre resulta se-
gura una recaída. Es bien admitido que el uso prolonga-
do de los agentes terapéuticos convencionales que se
20 utilizan para tratar la psoriasis reducirán la eficacia
del agente dando como resultado una exacerbación de la
afección a una forma más grave y resistente.

La dermatitis seborreica es una inflamación
descamante, eritematosa y crónica de la piel, que apare-
ce con frecuencia en unión con la psoriasis y el ecze-
25



410884

ma. El síntoma predominante es un mal funcionamiento de las glándulas sebáceas acompañado frecuentemente por una predisposición a afecciones cutáneas agudas y crónicas. El eczema se ha hecho sinónimo de la dermatitis crónica y está caracterizado por una descamación superficial aguda o crónica.

Se encontró inesperadamente que ciertos compuestos de antraceno bis-fosforilados eran capaces de afectar de modo beneficioso a lesiones psoriásicas, estados seborreicos y eczema. Además, los antedichos derivados de antraceno bis-fosforilados eran capaces de penetrar a través de la barrera histológica queratinosa y no eran afectados por oxidación y exposición a la luz.

La clase de derivados de antraceno bis-fosforilados representa una clase de compuestos químicos hasta ahora desconocidos por el hecho de que la fosforilación da como resultado la formación de una estructura bis-molecular que está impedida estéricamente para reducir el potencial de cambios químicos degradantes y, además, es capaz de afectar a reacciones químicas al nivel celular. Además de ello, la potenciación de la actividad farmacológica básica de la nueva molécula se obtiene por sustitución apropiada en las posiciones tres y/o seis. Mediante la introducción de un grupo carboxi-

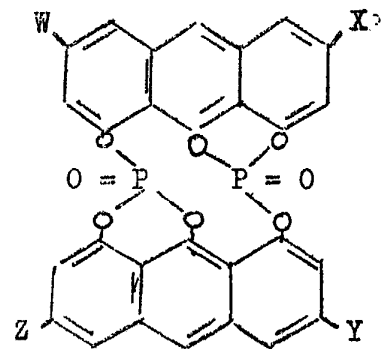


410884

lo en la molécula se pueden formar sales metálicas solubles o insolubles en agua.

Los nuevos compuestos de antraceno bis-fosforilados tienen la fórmula estructural genérica siguiente:

5 te:

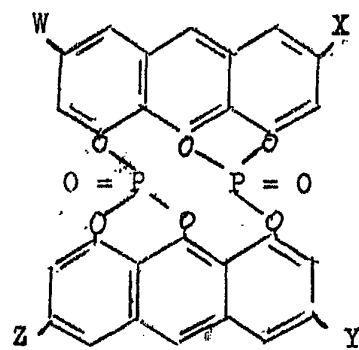


10

y puede considerarse que el diantraceno-1,1', 9,9', 8,8'-difosfato es el compuesto fundamental de la nueva clase. Mediante la utilización de materiales de partida apropiados, sustituidos en las posiciones tres o seis, se obtienen los correspondientes compuestos de diantraceno bis-fosforilados sustituidos en (3,3'), (6,6') y (3,6'). Compuestos preferidos de esta serie:

15

son:



20

25



410884

en donde W, X, Y y Z representan un grupo seleccionado de los grupos que consisten en grupos hidrógeno, metilo, clorometilo, carboxilo, carbometoxi, metoxi, acetoximetilo, dialcoholéter en que el grupo alcoholilo tiene una longitud de cadena de 1 a 3 átomos de carbono, cloro y nitro.

El diantranol-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato se prepara mediante la fosforilación de antralina. La antralina es un compuesto conocido que posee la estructura de 1,8,9-trihidroxi-antraceno y es conocido también como 1,8,9-antracenetriol. La antralina puede ser sustituida en las posiciones 3 y 6 para dar el correspondiente diantracenetriol(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato sustituido en posiciones 3 y 6. Los compuestos diantracenetriólicos bis-fosforilados sustituidos aparecen en forma de una mezcla de tres isómeros, compuestos sustituidos en (3,3'), (6,6') y (3,6'). El correspondiente compuesto de antrona puede ser utilizado también como sustancia de partida en la preparación de los derivados diantracenetriólicos bis-fosforilados. Así, la 1,8-dihidroxi-9-antrona y los apropiados compuestos de 1,8-dihidroxi-9-antrona sustituidos en posiciones 3 y 6 pueden ser utilizados en la reacción de fosforilación para dar como resultado la formación de un correspondiente diantralin-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato o del apropiado

410884

23



compuesto sustituido en (3,3'), (6,6') y (3,6') correspondiente.

El oxiclорuro de fósforo es el agente de fosforilación preferido y la síntesis se lleva a cabo en piridina, morfolina o una amina terciaria como un disolvente de catalizador. La reacción es exotérmica y se desarrolla con rapidez hasta completarse a temperaturas por encima de 50°C. La reacción de fosforilación tiene lugar a través del grupo hidroxilo, para formar un bis-antralin-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato. Dichos compuestos pueden ser descritos también como compuestos diantraceno-triílicos bis-fosforilados o como los compuestos de diantralin-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato.

Cuando se hace reaccionar crisofanol-9-antrona con oxiclорuro de fósforo, se obtiene el dimetil-diantraceno-triil-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato en forma de una mezcla de los compuestos sustituidos por dimetilo en (3,3'), (6,6') y (3,6'). De manera similar, cuando se someten a fosforilación antralin-3-metilacetato, antralin-3-(2-etil-1-acetato), 3-dialcohol-éter-antralina, en que dicho grupo alcohol tiene una longitud de cadena de 1 a 3 átomos de carbono, y 3-clorometil-antralina, entonces se obtiene el correspondiente derivado de antraceno bis-fosforilado sustituido.

410884



El dicarboxi-diantralin-(1,1^o, 8,8^o, 9,9^o)-di
fosfato se obtiene mediante una mezcla de compuestos
sustituidos en (3,3^o), (6,6^o) y (3,6^o) y es capaz de
formar una sal de metal alcalino, soluble en agua, así
5 como sales metálicas insolubles en agua, debido a las
propiedades formadoras de sales del grupo carboxilo. El
di-(clorometil)-diantralin-(1,1^o, 8,8^o, 9,9^o)-difosfato
se obtiene mediante la fosforilación de 3-clorometil-an-
tralina.

10 El bis-(2-etil-1-acetato-antraceno-triil)-
(1,1^o, 8,8^o, 9,9^o)-difosfato se obtiene mediante la
fosforilación de antralin-3-(2-etil-1-acetato) y el
bis-(metil-acetato-antraceno-triil)-(1,1^o, 8,8^o, 9,9^o)-
difosfato se obtiene mediante la fosforilación de 1,8-
15 dihidroxi-9-antrono-3-metil-acetato.

El bis-(2-etil-1-acetato-antraceno-triil)-
(1,1^o, 8,8^o, 9,9^o)-difosfato se obtiene mediante la
fosforilación de antralin-3-(2-etil-1-acetato). El
bis-(metilacetoxi-antraceno-triil)-(1,1^o, 8,8^o, 9,9^o)-
20 difosfato se obtiene mediante la fosforilación de 1,8-
dihidroxi-9-antrono-3-metilacetato.

El correspondiente bis-(dialcoholéter-antraceno-
notriil)-(1,1^o, 8,8^o, 9,9^o)-difosfato, en que dicho
grupo alcoholilo tiene una longitud de cadena de 1 a 3
25 átomos de carbono se prepara por la fosforilación del

410884

23



apropiado compuesto de 3-(dimetiléter)-antralina, 3-(dietiléter)-antralina, 3-(etil-metil-éter)-antralina, 3-(dipropiléter)-antralina, 3-(diisopropil-éter)-antralina, 3-(metilpropiléter)-antralina, 3-(etil-propil-éter)-antralina, 3-(metil-isopropiléter)-antralina y 3-(etil-isopropil-éter)-antralina o las correspondientes 1,8-dihidroxi-9-antronas sustituidas en posición 3 en un disolvente seleccionado del grupo de piridina, morfolina y una amina terciaria.

10 Los compuestos de diantralina difosforilados se obtienen en forma de sustancias cristalinas, de color desde amarillo hasta pardo, que funden por encima de 300°C, insolubles en agua, alcohol, propilénglicol, acetona y cloroformo. Los compuestos son estables e inodoros. El análisis elemental revela una buena coincidencia con los valores teóricos para establecer la estructura y la composición de los nuevos compuestos.

20 Los nuevos compuestos tienen un espectro de infrarrojos característico. Las formas isómeras de los compuestos de diantraceno fosforilados sustituidos pueden ser separadas por cromatografía en capa delgada utilizando soluciones de elución de benceno-acetona. Los respectivos compuestos tienen valores R_f característicos útiles para identificar los diferentes isóme-

25

410884

ros.

La reacción de fosforilación se lleva a cabo preferiblemente con oxiclорuro de fósforo y un disolvente de catalizador de amina orgánica, tal como por ejemplo piridina, morfolina o una amina terciaria líquida. La proporción de oxiclорuro de fósforo al reactivo de antralina apropiado es al menos de 2 equivalentes molares-gramo de oxiclорuro de fósforo por cada mol de compuesto de antralina, si bien se prefiere un ligero exceso de 0,2 a 0,5 moles de oxiclорuro de fósforo. En ciertas condiciones puede encontrarse deseable aumentar la proporción de oxiclорuro de fósforo a compuesto de antralina hasta en cuatro veces de manera que se añadan 8 equivalentes molares-gramo de oxiclорuro de fósforo por cada mol de compuesto de antralina. La reacción es exotérmica y se desarrolla hasta completarse sin la ayuda de calor. Si bien los compuestos son moderadamente estables en caliente, el margen preferido de temperaturas para la reacción se encuentra entre 50°C y 80°C, que se mantiene durante un período de al menos una a cuatro horas.

Al concluirse la reacción de síntesis, la mezcla es dejada enfriarse a la temperatura ambiente, después de lo cual el material sólido separado es filtrado, es lavado con piridina y agua fría, y es secado.

410884

23



Un método alternativo consiste en verter la mezcla sobre hielo triturado y luego filtrar el material insoluble que es lavado con piridina para eliminar cualquier reaccionante que no haya reaccionado y es secado. La recristalización puede efectuarse disolviendo el compuesto en acetona, añadiendo agua hasta el punto de enturbiamiento y luego dejando cristalizar en frío. Todavía otro método alternativo de cristalización consiste en disolver el nuevo compuesto secado en alcohol hirviendo, y cristalizar en frío.

Cuando se utilizan en terapéutica, los respectivos compuestos pueden ser administrados por las vías oral, rectal o tópica, dependiendo de la patología que esté siendo sometida a tratamiento. El compuesto activo en forma de polvo arriba descrito puede ser aplicado directamente a una lesión cutánea o puede ser espolvoreado sobre la zona cutánea en tratamiento. Dicho uso proporciona el máximo efecto estimulante de los tejidos y es indicado sólo en ciertos estados agudos. En el curso usual de la terapia tópica, el compuesto activo es incorporado en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable para formar un unguento, una loción, un champú o una composición de pastilla limpiadora que se aplica a la zona afectada una a seis veces por día. También puede utilizarse para terapia por vía tópica un pre



410884

parado líquido de aerosol. Cuando se desea tratar un estado antiinflamatorio, tal como por ejemplo artritis, entonces el compuesto activo arriba descrito es administrado por las vías oral o rectal en la forma de una solución o suspensión, cápsulas, tabletas o supositorios.

Se encontrará útil preparar composiciones de limpieza que contengan los nuevos compuestos, y dichos preparados pueden estar en formas de dosificación líquidas o sólidas. Los preparados de limpieza líquidos son utilizados de modo preferente para tratar las zonas del cabello, del cráneo y otras zonas corporales en que se desea un control selectivo de la medicación. Dichos preparados líquidos que contienen los compuestos activos fosforilados pueden ser preparados en forma de champús o jabones líquidos y contienen desde 0,1 hasta 25% en peso de los nuevos derivados de antraceno fosforilados que se han seleccionado y descrito aquí. Los antedichos preparados líquidos de limpieza pueden ser preparados también en un vehículo acuoso que contenga de 5 a 40% en peso de un compuesto tensioactivo no iónico o aniónico, y de 0,1 a 25% en peso del compuesto activo seleccionado. Puede añadirse, si se desea, hasta 25% de glicerina, propilénglicol o un polietilénglicol que tenga un peso molecular de 200 a 800. Pueden añadirse también



410884

perfumes y agentes colorantes apropiados. El disolvente para la preparación de los preparados de limpieza líquidos es usualmente agua, aunque pueden añadirse también pequeñas cantidades de alcohol.

5 Puede encontrarse útil preparar un concentra
do de limpieza líquida en cuyo caso el compuesto fosfo
rilado activo es mezclado directamente con el vehículo
detergente. La concentración de detergente en dichos
preparados puede ser tan elevada como de 85% en peso y
10 el disolvente para dichos preparados puede ser agua o
aceite. Es especialmente importante que el pH de dichas
soluciones líquidas de limpieza no sea mayor de pH 6.

 Cuando se prefiere una barra limpiadora só-
lida, entonces se mezcla de 0,1% a 25% en peso del nue-
15 vo compuesto fosforilado que se ha seleccionado con un
diluyente farmacéuticamente aceptable, tal como, por
ejemplo, un compuesto de polietilén glicol que tenga un
peso molecular de desde 1.000 a 6.000, un alcohol graso
superior o un ácido graso superior y mezclas de los mis-
20 mos, y a esto se añade de 5 a 35% en peso de un com-
puesto tensioactivo farmacéuticamente compatible tal
como, por ejemplo, un compuesto detergente no iónico o
aniónico. Se han de evitar los jabones alcalinos dado
que se formará un color rojo en el margen de pH alcali-
25 no. Para preparar la barra se puede utilizar un método



410884

de extrusión, de troquelado o de colada en caliente.

El preparado de limpieza líquido y la barra
detergente sólida que contiene el ingrediente activo
se utilizan para limpiar así como también para tratar
5 la zona afectada. El método para la utilización de es-
tos preparados consiste en humedecer la zona afectada
y aplicar el champú o la barra detergente sólida al lu-
gar y desarrollar una copiosa espuma jabonosa. Se deja
que la espuma jabonosa permanezca in situ durante al
10 menos cinco minutos y luego se enjuaga. El proceso pue-
de repetirse si así se desea.

Preparados de aerosol proyectados para admi-
nistración por vía tópica de los nuevos compuestos pue-
den estar hechos con un agente propulsor halocarbona-
15 do, tal como por ejemplo freón. La concentración de
ingrediente activo en el preparado para pulverización
de aerosol es de 1% a 20% en peso. Puede utilizarse un
éster alcohólico, tal como por ejemplo miristato de iso-
propilo como un auxiliar para depositar el ingrediente
20 activo cerca de la capa de barrera de la piel. Sílice
fundida puede utilizarse como vehículo en el preparado
para aerosol.

Los siguientes ejemplos ilustran el invento
pero no se pretende que este invento esté limitado a
25 ellos.



410884

EJEMPLO 1

En un matraz de tres bocas, equipado con un agitador, un tubo de entrada, un tubo de entrada de nitrógeno gaseoso y un colector de gas se dispone una suspensión de 80 g de 1,8-dihidroxi-9-antrona en 200 ml de piridina. El oxígeno sobrenadante es eliminado por barrido con nitrógeno y se continúa con una corriente constante de nitrógeno gaseoso para mantener una atmósfera libre de oxígeno. La mezcla es agitada y se añade en pequeños incrementos una solución de 33,1 ml de oxiclорuro de fósforo (POCl_3) disueltos en 200 ml de piridina. Cuando se ha añadido la totalidad del oxiclорuro de fósforo la mezcla es calentada a alrededor de 80°C durante aproximadamente 2 horas y luego es enfriada a la temperatura ambiente. La mezcla es filtrada y el material cristalino separado es lavado con piridina fría y con agua hasta que ya no hay presente más ión cloruro en las aguas de lavado. Los cristales existentes sobre el filtro son secados y consisten en diantralin-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato.

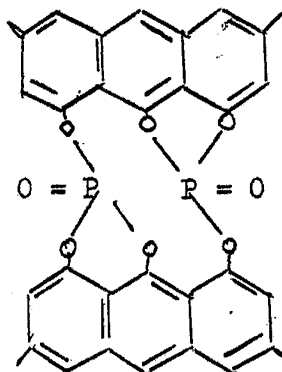
El nuevo compuesto, diantralin-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato tiene un peso molecular de 540 y una fórmula empírica de $\text{C}_{28}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{P}_2$. Tiene un análisis que coincide bien con los valores teóricos para carbono e hidrógeno (% de carbono : calculado, 61,23%, encontra-



410884

do, 61,93%; % de hidrógeno : calculado, 2,61%, encontrado, 2,99%). Puede postularse la siguiente fórmula estructural para el diantralín-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato:

5



10

El nuevo compuesto es un cristal amarillo inodoro, que funde por encima de 300°C. Es insoluble en agua, ligeramente soluble en etanol y propilén glicol, y soluble en acetona y cloroformo. Cuando es tratado con álcalis diluidos, pasa a disolución, con descomposición, formando un color rojo.

15

EJEMPLO 2

20

En un matraz apropiado que contiene 200 ml de piridina se añaden 12,5 g de crisofanol-9-antrona y luego se agrega en pequeños incrementos, con agitación, una solución de 35 g de oxocloruro de fósforo (POCl₃) disueltos en 200 ml de piridina. El aire sobre

25

410884

23



1973

nadante es reemplazado por nitrógeno gaseoso y la mezcla es calentada a 80°C durante un período de alrededor de 2 horas, mientras que se agita, tiempo después del cual se deja enfriar a la temperatura ambiente. Se separan cristales de color amarillo a pardo y son filtrados, lavados con piridina y con agua y secados en aire.

El compuesto formado es el bis-(metilantracenotriil)-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato racémico que tiene la fórmula empírica de $C_{30}H_{18}O_8P_2$ y un peso molecular de 568. El compuesto tiene el siguiente análisis:

% de carbono : calculado , 63,39%, encontrado, 56,0%;
% de hidrógeno : calculado, 3,19%, encontrado, 3,39%.

El nuevo compuesto funde por encima de 350°C y es insoluble en agua, ligeramente soluble en etanol y propilén glicol y extremadamente soluble en acetona y cloroformo. Es descompuesto lentamente por álcalis diluidos, virando gradualmente a un color rojo.

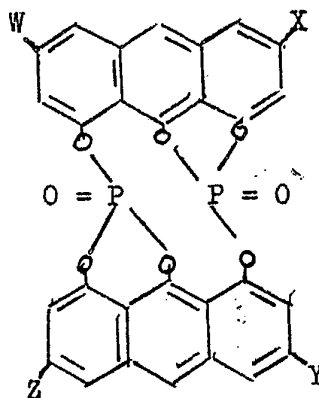
El bis-(metilantracenotriil)-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato es una mezcla de los (3,3'), (6,6') y (3,6')-dimetilantracenotriil-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfatos que pueden ser separados por cromatografía para dar 3,3'-dimetildiantracenotriil-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato, 6,6'-dimetildiantracenotriil-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato y 3,6'-dimetildiantracenotriil-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato. El nuevo compuesto tiene la si-

410884



guiente fórmula estructural postulada:

5



10

el compuesto sustituido en (3,3') en que X y Z son grupos metilo y W y Z son átomos de hidrógeno; el compuesto sustituido en (6,6') en que W e Y son grupos metilo y X y Z son átomos de hidrógeno; y el compuesto sustituido en (3,6') en que X e Y son grupos metilo y W y Z son átomos de hidrógeno.

15

EJEMPLO 3

En un recipiente apropiado provisto de un mecanismo agitador y un tubo de entrada de gas se dispone una solución de 28,5 g de ácido 1,8-dihidroxi-9-antrono-3-carboxílico disueltos en 200 ml de piridina. Se hace borbotear nitrógeno gaseoso a través de la solución y se añaden en pequeños incrementos, al tiempo que se agita, 33,5 g de oxloruro de fósforo (POCl₃), disuelt

20

25

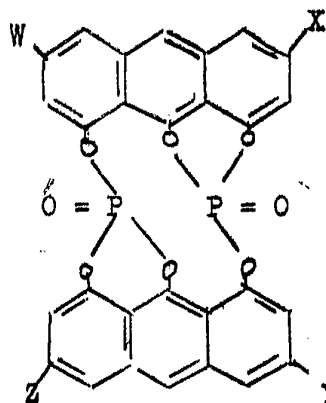
410884

23



73

tos en 200 ml de piridina. La mezola es calentada a
 alrededor de 80°C durante aproximadamente dos horas y
 luego es enfriada a la temperatura ambiente, filtrada
 y el material cristalino es lavado con piridina fría
 5 y con agua. El producto filtrado cristalino y sólido
 es secado y consiste en dicarboxi-diantralín-(1,1',
 8,8', 9,9')-difosfato. El nuevo compuesto es inodoro y
 tiene un peso molecular de 690 con una fórmula empíri-
 ca de $C_{30}H_{16}O_{12}P_2$. El nuevo compuesto se presenta en
 10 tres formas isómeras y se postula que tiene la siguien-
 te estructura:



15

20

El compuesto sustituido en (3,3') en que X y
 Z son grupos carboxilo y W e Y son átomos de hidróge-
 no.

El compuesto sustituido en (6,6') en que W
 25 e Y son grupos carboxilo y X y Z son átomos de hidró-

410884

23



geno.

El compuesto sustituido en (3,6') en que X e Y son grupos carboxilo y W y Z son átomos de hidrógeno.

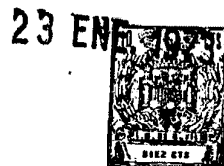
5 El nuevo compuesto es de color desde amarillo hasta pardo, con un punto de fusión por encima de 300°C y puede ser recristalizado en acetona-agua. El nuevo compuesto formado es insoluble en agua, ligeramente soluble en etanol y propilenglicol, y soluble en acetona,
10 cloroformo y éter de petróleo.

El nuevo compuesto forma una sal metálica cuando es tratado con soluciones o suspensiones de óxidos metálicos, hidróxidos metálicos, carbonatos metálicos, y bicarbonatos metálicos. El equivalente de neutralización de una suspensión acuosa de 0,01 moles-gramo
15 del nuevo compuesto formado es de 200 ml de solución de hidróxido de sodio décimo-normal o 200 ml de solución de hidróxido de potasio décimo-normal.

20 EJEMPLO 4

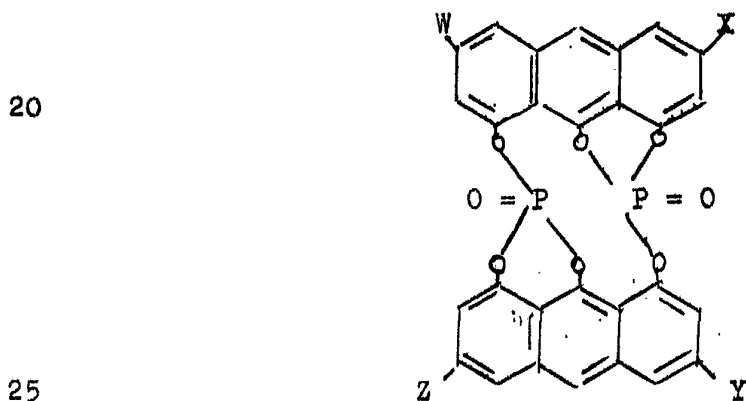
En un recipiente apropiado provisto con un mecanismo agitador y un tubo de entrada de gas se disponen 29 g de 1,8-dihidroxi-9-antrono-3-(2-etil-1-acetato) y 150 ml de piridina. Se hace borbotear nitrógeno
25 gaseoso a través de la mezcla y 3,5 g de oxiclورو de

410884



fósforo (POCl_3) disueltos en 100 ml de piridina, se añaden en pequeños incrementos con agitación. Cuando se ha añadido la totalidad del oxiclорuro de fósforo, la mezcla es calentada a 80°C durante un período de al menos una hora, tiempo después del cual es enfriada a la temperatura ambiente. La mezcla es dejada en reposo para cristalizar y los cristales son filtrados, son lavados con piridina y con agua, y son secados. El compuesto secado es el bis-(2-etil-1-acetato-antraceno-
5 triil)-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato. El compuesto puede ser recristalizado en acetona.

El nuevo compuesto formado es una sustancia cristalina de color amarillo con un punto de fusión por encima de 300°C y un peso molecular de 718 y una
15 fórmula empírica de $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{O}_{12}\text{P}_2$. El nuevo compuesto se obtiene en forma de una mezcla de tres formas isómeras y puede postularse la siguiente fórmula estructural:



16.1.73

410884



El compuesto sustituido en (3,3') en que X y Z son el grupo 2-etil-1-acetato y W e Y son átomos de hidrógeno.

5 El compuesto sustituido en (6,6') en que W e Y son el grupo 2-etil-1-acetato y X y Z son átomos de hidrógeno.

El compuesto sustituido en (3,6') en que X e Y son el grupo 2-etil-1-acetato y W y Z son átomos de hidrógeno.

10 El nuevo compuesto es insoluble en agua, ligeramente soluble en etanol y propilénglicol y éter de petróleo. Cuando es tratado con álcalis, se descompone para formar un color rojo.

EJEMPLO 5.

15 A una solución de 0,01 moles-gramo de cloruro de 1,8-dihidroxi-9-antrono-3-metilo, disueltos en 200 ml de piridina se añaden 0,025 moles-gramo de oxí-cloruro de fósforo (POCl_3) disueltos en 50 cm^3 de piridina y el conjunto es agitado durante la noche. Luego
20 la mezcla es descompuesta vertiendo sobre hielo tritu-rado y es filtrada. El material sólido que queda sobre el filtro es lavado con piridina y disuelto en aceto-na. La solución en acetona es diluída con agua hasta
25 el punto de enturbiamiento y es dejada reposar en una

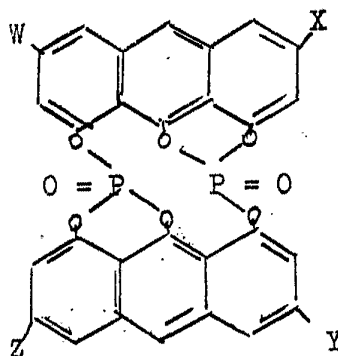


410884

nevera para cristalizar. Los cristales son filtrados y secados en aire. El compuesto cristalino secado es el dimetilcloro-diantralin-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato.

5 El nuevo compuesto es de color desde amarillo hasta pardo con un punto de fusión por encima de 300°C y es insoluble en agua, ligeramente soluble en etanol y propilén glicol y soluble en acetona y cloroformo. El nuevo compuesto tiene un peso molecular de 640 con
10 una fórmula empírica de $C_{38}H_{20}O_8P_2Cl_2$. El nuevo compuesto es una mezcla de tres formas isómeras y puede postularse la siguiente fórmula estructural:

15



20

El compuesto sustituido en (3,3'), en que X y Z son el grupo clorometilo y W e Y son átomos de hidrógeno.

25

El compuesto sustituido en (6,6') en que W e



410884

Y son el grupo clorometilo y X y Z son átomos de hidrógeno.

El compuesto sustituido en (3,6') en que X e Y son el grupo clorometilo y W y Z son átomos de hidrógeno.

5

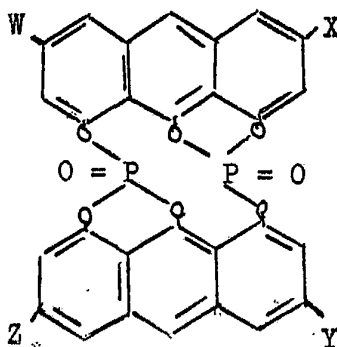
EJEMPLO 6

En lugar del 1,8-dihidroxi-9-antrono-3-(2-etil-1-acetato)-descrito en el Ejemplo 4, éste puede ser sustituido en proporciones moleculares iguales por 1,8-dihidroxi-9-antrono-3-metilacetato. El resto de las etapas son las mismas y el correspondiente compuesto formado es el bis-(metil-acetato-antraceno-triil)-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato. El compuesto es una mezcla de tres compuestos isómeros y tiene la siguiente fórmula postulada

15

lada

20



25

410884



1973

El compuesto sustituido en (3,3'), en que X y Z es metilacetato y W e Y son átomos de hidrógeno.

El compuesto sustituido en (6,6'), en que W e Y son metilacetato y X y Z son átomos de hidrógeno.

5 El compuesto sustituido en (3,6'), en que X e Y son metilacetato y W y Z son átomos de hidrógeno.

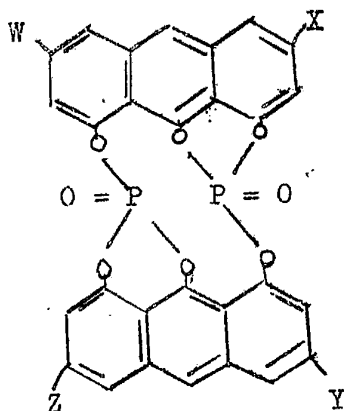
EJEMPLO 7

A una suspensión de 0,01 moles-gramo de 3-
10 (dimetiléter)-1,8-dihidroxi-9-antrona en 1.00 ml de piridina se añaden 0,08 moles-gramo de oxicl^oloruro de fósforo disueltos en 50 ml de piridina. La mezcla es agitada, calentada a 60°C durante un período de cuatro horas y luego es enfríada a la temperatura ambiente.
15 El material sólido separado es filtrado, es lavado con piridina y con agua, y es secado. El compuesto formado es el bis-(dimetiléter-antraceno-triil)-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato y aparece en forma de una mezcla de tres formas isómeras con la siguiente fórmula estructural postulada:
20

25

410884

23



10 El compuesto sustituido en (3,3'), en que X y Z son el grupo dimetiléter y W e Y son átomos de hidrógeno.

15 El compuesto sustituido en (3,6') en que X e Y son el grupo dimetiléter y W y Z son átomos de hidrógeno.

El compuesto sustituido en (6,6') en que W e Y son grupos dimetiléter y X y Z son átomos de hidrógeno.

20 De una manera similar, utilizando los siguientes compuestos de antrona sustituida como reaccionantes se obtiene el correspondiente compuesto de bis-(dialcoholéter-antracénil)-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato fosforilado.

25

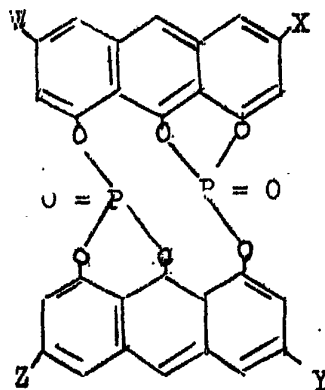
16.1.73



410884

Reaccionante de antrona sustituida	Correspondiente bis-(dialco- hiléter-antraceno-triil)-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato formado
3-(dietiléter)-1,8-dihidroxi-9-antrona	bis-(dietiléter-antraceno-triil)e (1,1', 8,8', 9,9')-difosfato.
3-(etil-metil-éter)-1,8-dihidroxi-9-antrona	bis-(etil-metil-éter-antraceno-triil)-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato
3-(dipropiléter)-1,8-dihidroxi-9-antrona	bis-(dipropiléter-antraceno-triil)-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato
3-(diisopropiléter)-1,8-dihidroxi-9-antrona	bis-(diisopropiléter-antraceno-triil)-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato
3-(metil-propil-éter)-1,8-dihidroxi-9-antrona	bis-(metil-propil-éter-antraceno-triil)-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato
3-(etil-propil-éter)-1,8-dihidroxi-9-antrona	bis-(etil-propil-éter-antraceno-triil)-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato
3-(metil-isopropil-éter)-1,8-dihidroxi-9-antrona	bis-(metil-isopropil-éter-antraceno-triil)-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato
3-(etil-isopropil-éter)-1,8-dihidroxi-9-antrona	bis-(etil-isopropil-éter-antraceno-triil)-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato

Cada uno de los antedichos compuestos fosforilados existe en tres formas con la siguiente fórmula postulada:



410884

23



El compuesto sustituido en (3,3'), en que X y Z son un grupo dialcoholéter seleccionado del grupo que consiste en dietiléter, etil-metil-éter, dipropil-éter, diisopropiléter, metil-propil-éter, etil-propil-éter, metil-isopropil-éter y etil-isopropil-éter, y W e Y son átomos de hidrógeno.

El compuesto sustituido en (3,6'), en que X e Y son un grupo dialcoholéter seleccionado del grupo que consiste en dietiléter, etil-metil-éter, dipropil-éter, diisopropiléter, metil-propil-éter, etil-propil-éter, metil-isopropil-éter, etil-isopropil-éter, y W y Z son átomos de hidrógeno.

El compuesto sustituido en (6,6') en donde W e Y son un grupo dialcoholéter seleccionado del grupo que consiste en dietiléter, etil-metil-éter, dipropiléter, diisopropiléter, metil-propil-éter, etil-propil-éter, metil-isopropil-éter, etil-isopropil-éter, y X y Z son átomos de hidrógeno.

Cada uno de los antedichos compuestos de bis-(dialcohol-éter-antraceno-triil)-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato son compuestos cristalinos de color desde amarillo hasta pardo, inodoros y que funden por encima de 300°C. Los respectivos nuevos compuestos son insolubles en agua, ligeramente solubles en alcohol y propilén-glicol pero solubles en acetona y cloroformo y tie-

410884

23



73

nen un espectro de infrarrojos característico.

EJEMPLO 8

En lugar de la piridina utilizada en los Ejem
5 plos 1 a 6, ésta puede ser sustituida en volúmenes
iguales por morfolina o una amina terciaria líquida tal
como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina y
triiisopropilamina. El resto de las etapas son las mis-
mas y el respectivo compuesto obtenido es igual en cual-
10 quier aspecto que el que resulta de los Ejemplos 1 a 6
anteriores.

EJEMPLO 9

(a) Champús con base acuosa

15	Diantralín-(1,1', 8,8', 9,9')-di- fosfato	10 gramos
	Glicerina	5 gramos
	Monoestearato de glicerilo	3 gramos
	Laurilsulfato de sodio	5 gramos
20	Agua c.s.	para 100 gramos

El laurilsulfato de sodio y el monoestearato
de glicerilo son disueltos en alrededor de 60 cm³ de
agua. El compuesto de antralina fosforilada es mezcla
do con la glicerina para formar una pasta homogénea y
25 ésta es suspendida en la solución de laurilsulfato de
sodio. Luego se añade agua hasta el volumen apropiado.



410884

Si se desea utilizar un agente de suspensión, pueden añadirse 2% de carboximetilcelulosa, efectuando un apropiado ajuste en el agua añadida para llevar al volumen final.

5 Barras detergentes sólidas que contienen el nuevo compuesto de antraceno fosforilado pueden ser preparadas incorporando un compuesto obtenido como resultado de los Ejemplos 1 a 8 anteriores, con un vehículo o excipiente que comprende:

10	Detergente no iónico	35 partes
	Talco	10 partes
	Polioxietilenglicol 2000	55 partes

Los ingredientes sólidos son mezclados, amasados y extruidos a la forma de una barra. La barra es luego desmenuzada y mezclada con una cantidad terapéu-
15 camente suficiente del compuesto de antraceno fosforilado seleccionado y luego es configurada a la forma de una pastilla de tamaño apropiado.

La proporción de ingredientes arriba descri-
20 tos puede ser hecha variar para satisfacer necesidades especiales. Así, el margen de concentración de detergente puede estar entre 15% y 35%, mientras que el agente endurecedor, tal como talco, puede encontrarse entre 5% y 15%, siendo el resto diluyente. Diluyentes apropiados
25 son polioxietilenglicoles que tienen un peso molecular

410884²³ 1973



de 1.000 a 6.000, alcohol cetílico, alcohol estearílico,
co, ácido esteárico, y mezclas de éstos. Detergentes
apropiados son cualesquiera detergentes aniónicos, ta-
les como por ejemplo los oleatos, estearatos y lauratos
5 de polioxietilensorbitán, la serie de compuestos Pluro
nic o la serie de detergentes Neutronyx, o mezclas de
éstos. Pueden utilizarse laurilsulfato de sodio e Ige-
pon. Puede preferirse utilizar un jabón neutro como ve-
hículo para los compuestos activos en cuyo caso dichos
10 jabones deben tener un pH inferior a pH 6 para ser uti-
lizados de modo ventajoso. Dichas composiciones de jabón
son primero reducidas a la forma de un polvo, mezcladas
con el ingrediente activo y luego configuradas a la for-
ma de barras de tamaño apropiado.

15

EJEMPLO 10

Cuando se desea producir un preparado de pul-
verización de aerosol para la aplicación por vía tópi-
ca de un compuesto descrito en los Ejemplos 1 hasta 8
20 anteriores, entonces el compuesto seleccionado es mez-
clado con un halocarbano tal como por ejemplo tricloro-
fluorometano, diclorodifluorometano, diclorotetrafluoro-
etano, juntamente con un éster de ácido graso tal como
por ejemplo miristato de isopropilo y sílice fundida.
25 El conjunto es envasado luego en un recipiente apropia-
do puesto a presión equipado con una boquilla de pulve-

410884

rización para permitir la entrega del aerosol. Una formulación para la preparación de una composición de aerosol es la siguiente:

	Diantranol-difosfato	10 gramos
5	Miristato de isopropilo	4 gramos
	Sílice fundida	1 gramo
	Triclorofluorometano	30 gramos
	Diclorodifluorometano	55 gramos

Los componentes sólidos son triturados conjuntamente para lograr una mezcla íntima. Se añade una pequeña cantidad del triclorofluorometano y del diclorodifluorometano para producir una pasta homogénea. Luego esta pasta es mezclada con el resto del agente propulsor halocarbonado y el conjunto es envasado en un recipiente apropiado puesto a presión equipado con una boquilla de pulverización para permitir la entrega del aerosol.

En lugar del miristato de isopropilo pueden utilizarse otros ésteres de poliol de cadena corta, tales como, por ejemplo, monoestearato de glicerilo, para ayudar a la deposición de diantranol-difosfato cerca de las capas de barrera de la piel. Los agentes propulsores comprenden preferiblemente una mezcla de triclorofluorometano, diclorodifluorometano y diclorotetrafluoroetano si bien pueden utilizarse agentes propu

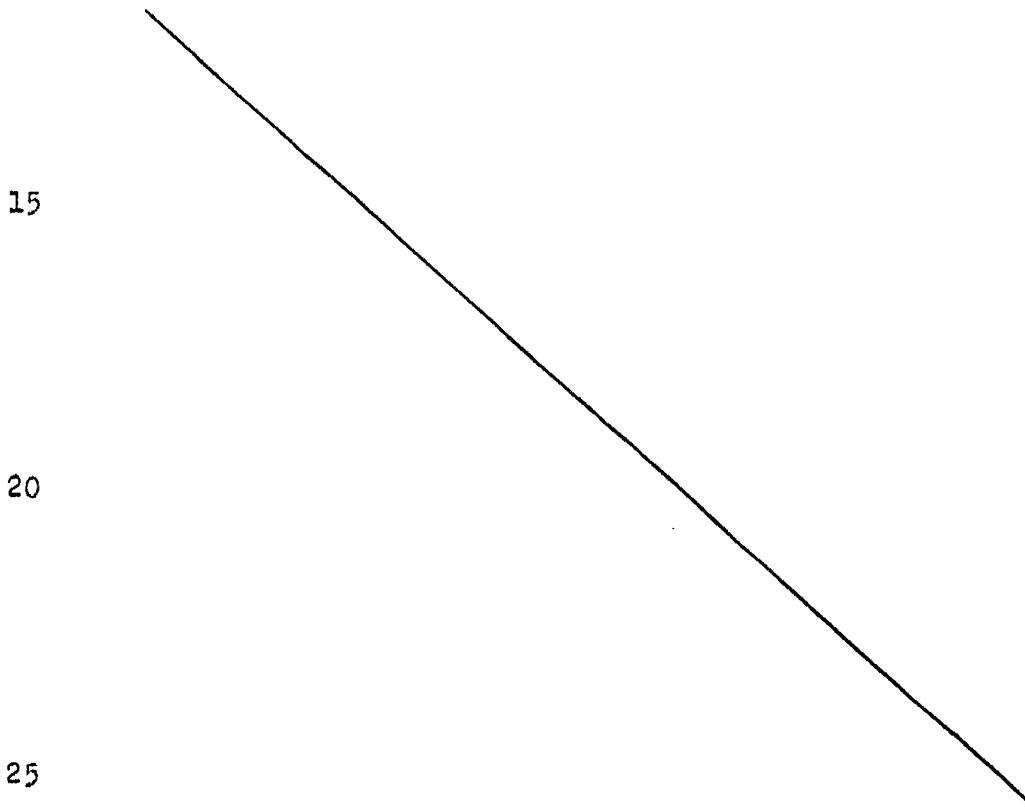
410884

23



sores halocarbonados individuales por sí solos. La proporción de los halocarbonos particulares utilizados en dichas mezclas no es crítica, y la proporción usual de mezclas de halocarbonos propulsores, que se conoce en la técnica, se encontrará como apropiada.

En lugar de diantranol-difosfato pueden utilizarse cualesquiera de los compuestos descritos en los Ejemplos 1 hasta 8 arriba indicados, en una concentración que varía entre 0,1% y 20% en peso con ajuste apropiado de las sustancias de vehículo en la formulación final.



14



410884

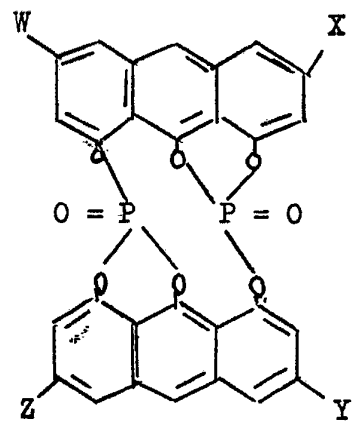
5

- REIVINDICACIONES -

10

1ª.- Método para preparar un compuesto de la estructura

15



20

en que W, X, Y y Z se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, clorometilo, carboxi, metoxi, acetoximetilo, acetoxietilo, alcoxialcoholo, cloro y nitró, que comprende las operaciones de a) añadir un compuesto hidroxiantracénico seleccionado de los grupos

25

que consisten en antralina, 1,8-dihidroxi-9-antraquino-

7.3.73

410884



na, 3-metil-1,8-dihidroxi-antraquinona, 3-cloro-1,8-dihidroxi-antraquinona, 3-carboxi-1,8-dihidroxi-antraquinona, 3-metoxi-1,8-dihidroxi-antraquinona, 3-acetoxi-1,8-dihidroxi-antraquinona, 3-acetoximetil-1,8-dihidroxi-antraquinona, 3-cloro-1,8-dihidroxi-antraquinona, 3-nitro-1,8-dihidroxi-antraquinona, 3-metil-antralina, 3-clorometil-antralina, 3-carboxi-antralina, 3-metoxi-antralina, 3-acetoxi-antralina, 3-acetoximetil-antralina, 3-cloro-antralina, 3-nitro-antralina a 200 ml de disolvente amínico seleccionado del grupo que consiste en piridina, morfolina o una amina terciaria; b) añadir óxicloruro de fósforo a la antedicha solución amínica; c) calentar, filtrar; y d) recuperar el derivado diantraceno-triílico fosforilado correspondiente que se ha formado.

2ª.- El método de la reivindicación 1ª, en que dicho compuesto hidroxiantracénico es 1,8-dihidroxi-antraquinona y dicho compuesto diantraceno-triílico difosforilado correspondiente es antralín-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato.

3ª.- El método de la reivindicación 1ª, en que dicho compuesto hidroxiantracénico es antralina y dicho compuesto diantraceno-triílico difosforilado correspondiente es diantralín-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato.

14
410884



5 4ª.- El método de la reivindicación 1ª, en que dicho compuesto hidroxiantracénico es metilantralina y dicho compuesto diantraceno-trifílico difosforilado correspondiente es dimetildiantralín-(1,1', 8,8', 9,9')-difosfato.

5ª.- Método para preparar compuestos de trihidroxiantraceno bis-fosforilados.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de treinta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 MAR. 1973

P.A.

[Handwritten signature]

7.3.73/RTA.-

[Handwritten signature]