



COMERCIAL

18 ES

11

NUMERO

450.859

10 A 1

21

FECHA DE PRESENTACION

22

31 ENE. 1978

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
606.805	22 de Agosto de 1.975	Norteamérica

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION

Procedimiento para preparar 2,6-antraquinonilnamidinas.-

71 SOLICITANTE (S)

American Cyanamid Company

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de A.

72 INVENTOR (ES)

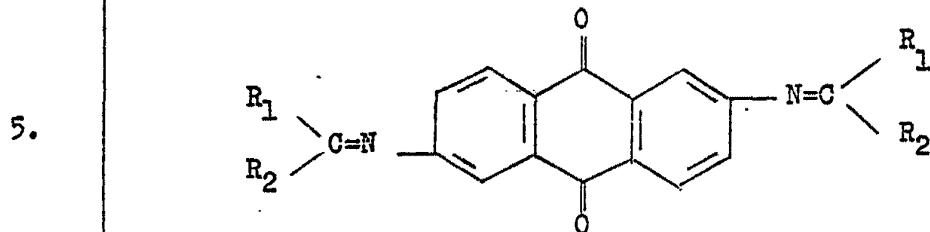
Stanley Albert Lang, Jr., Paul Frank Fabio, Yang-I Lin.
Keith Chadwick Murdock, Thomas Lynn Fields.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. José Miguel Gomez-Acebo Pombo.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos compuestos de la fórmula:



10.

en donde R₁ es hidrógeno, alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo (C₁-C₁₅), heterocíclico, fenilo o fenilo sustituido; en donde R₂ es un amino sustituido ($\text{N} \begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$) donde R₃ y R₄ son hidrógeno, fenilo, fenilo sustituido, alquilo o alquilo ramificado, y donde R₃ y R₄ se toman juntamente para formar anillos heterocíclicos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; el método de tratar con dichos compuestos infecciones amebicas hepáticas y cecales.

15.

Los compuestos de la presente invención son sólidos normalmente cristalinos que son solubles en dimetilformamida y dimetilsulfóxido y menos solubles en cloroformo, alcohol y acetona. Las sales (mono y di) son fácilmente solubles en agua y menos soluble en alcohol.

20.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los siguientes métodos:

25.

A) Se hace reaccionar 2,6-diaminoantraquinona (1 mol) con un complejo formado a partir de oxiclورو fosforoso (1,5 a 3 moles) y una N,N-dialquilamina o N-alquilamida (2 a 6 o más moles) en un solvente tal como acetonitrilo (bajo una relación de aproximadamente 1-3 litros de solvente por mol de amina) a una temperatura de 25° a 70°C durante un periodo de aproximadamente 1 a 24 hr.

30.

Más específicamente, se agrega oxiclورو fosforo-

- so entre -5° y 20°C a una solución N,N-dialquilamida o N-alquilamida en un solvente. La mezcla resultante se agita entre 0° y a temperatura ambiente durante 30 min a 6 hr. Se agrega la 2,6-diaminoantraquinona y la mezcla de reacción se agita entre 25° y 70°C durante 1 a 24 hr. La mezcla de reacción luego se vierte en agua helada y se gasifica. Los cristales resultantes se recogen por filtración y se recristalizan en un solvente apropiado o mezcla de solventes tal como cloroformo/hexano.
- 5.
10. B) Se hace reaccionar 2,6-diaminoantraquinona (1 mol) con un 1-aza-2-metoxi-1-cicloalqueno (2 a 5 o más moles) en un solvente tal como dimetilacetamida o dimetilformamida bajo una relación de aproximadamente 1 lt de solvente por mol de amina y ácido acético bajo una relación de aproximadamente 2
15. moles por mol de amina a temperatura de reflujo durante un periodo de 1 a 12 hr. La adición de éter a la mezcla de reacción provoca la precipitación del producto que se recoge y se recristaliza como en (A).
20. C) Se suspende 2,6-diaminoantraquinona (72 partes) en 300 partes de orto ácido de trietilo y se agregan 250 partes de anhídrido acético. La mezcla se somete a reflujo durante 1 a 8 hr, se enfría y el producto sólido se recoge, se lava y se seca. Se obtiene una purificación disolviendo este producto crudo en 1000 partes de cloroformo, filtración y
25. concentración del filtrado. Puede efectuarse una purificación adicional mediante recristalización en un solvente tal como dimetilformamida. Se suspende un bis-amino-éter (8 partes) en 45 partes de una amina apropiada. Se agrega un equivalente de ácido acético glacial por cada parte de
30. imino-éter y la suspensión se calienta en un baño de aceite

- a 100° - 160°C durante 8 a 24 hr. (Se recomienda el uso de una bomba con aminas de baja ebullición). La mezcla de reacción se enfría. Los productos que se cristalizan se recogen y se recrystalizan en un solvente tal como metanol, etanol, metil cellosolve o dimetilformamida. Para productos que no se cristalizan, los volátiles eliminanse en vacío y el residuo se disuelve en metanol. Para enfriarse el producto se cristaliza y se recrystaliza en un solvente apropiado como antes.
- 5.
10. D) Se combina dietil N,N'-(2,6-antraquinonilen) di-formimidato con por lo menos 2 equivalentes molares de una amina primaria o secundaria y se calienta a una temperatura de 130°-200°C durante 2 a 18 hr. La mezcla de reacción se despoja de volátiles bajo presión reducida y el producto puro se obtiene por recrystalización en un solvente apropiado.
15. E) Se combina diaminoantraquinona con 2 o más equivalentes molares de dialquilacetal de dialquilamida con o sin la amida correspondiente como solvente. La mezcla se calienta a 130°-150°C durante 2 a 66 hr. La mezcla de reacción se despoja de volátiles bajo presión reducida. El residuo se lava con hexano y el producto se obtiene por recrystalización en un solvente apropiado.
20. F) Se combina diaminoantraquinona con 2 o más equivalentes molares de una amida. A esta mezcla se agregan por lo menos 2 equivalentes de un aril sulfonil halogenuro. La mezcla se calienta por debajo de 100°C durante 2 a 3 hr. Se agrega alcohol a la mezcla de reacción. La sal insoluble se recoge y se trata con una base acuosa para obtener la base libre. Recrystalización en un solvente apropiado proporciona el producto purificado.
- 25.
- 30.

Los compuestos de la presente invención son activos para tratar infecciones amebicas hepáticas y cecales en animales de sangre caliente. Dos ensayos que establecen esta actividad son los siguientes:

5.

Organismo

10.

El organismo utilizado en ambos ensayos es la cepa 200 μ de Entamoeba histolytica, del National Institute of Health. Esta cepa y una flora fecal no identificada se cultivan en un medio de Cleveland-Collier a 37°C. Este medio consiste en una base de agar de infusión de hígado recubierta con una mezcla de suero de caballo: solución salina (1:6) a la cual se agrega unos pocos miligramos de polvo de arroz estéril. Las amebas se transfieren a un medio fresco dos veces semanales.

15.

Infecciones Cecales en Ratas Wister Albino Hembra

20.

25.

30.

Una capa recolectada (0,25 ml) que contiene un gran número de amebas se inyecta en el intestino ciego de ratas destetadas anestesiadas durante la paratomía. El tratamiento se comienza en el día después de inoculación. Los compuestos se disuelven o se suspenden en agar acuoso al 0,85% y se administran una vez diaria por alimentación forzada durante 5 días consecutivos. 6 días después de la inoculación de la amebas, las ratas se sacrifican y una raspadura de la pared del intestino ciego de cada rata se mezcla con una gota de solución salina al 0,85% y se examina microscópicamente con relación a amebas. Una rata se considera curada si no se observan amebas. El régimen de cura o despejamiento (número curado/número tratado) para cada régimen se calcula y se corrige con relación a curas no específicas observadas en los controles infectados no

5. tratados. Una dosis activa es la dosis mínima en términos de mg/kg/día, que despeja o cura más de 50% o más de las ratas así tratadas. Los resultados de compuestos típicos de la presente invención aparecen en la siguiente tabla junto con los resultados obtenidos utilizando drogas efectivas conocidas como medio de comparación.

Infecciones Hepáticas en Hamsters Dorados Hembra

10. Un trozo de esponja absorbible cargada con amebas, de aproximadamente 25 mm cuadrados se introduce entre los lóbulos medio de los hígados de hamsters anestesiados durante laparotomía. Hamster no tratados mueren generalmente debido a la infección resultante aproximadamente 7 días después de la inoculación. El tratamiento se comienza en el día de inoculación tan pronto los hamsters se recuperan de la anestesia quirúrgica. Los compuestos de ensayo se disuelven o se suspenden en ágar acuoso al 0,2% y se administran una vez diaria, mediante alimentación forzada, durante 5 días consecutivos. Los regímenes efectivos evitan la mortandad. Los regímenes de sobrevivencia se corrigen con relación a sobrevivientes no específicos observados en grupos no tratados. Una dosis activa es la dosis mínima expresada en mg/kg/día que protege 50% más de los hamsters así tratados como se evidencia por la sobrevivencia 14 días después de la inoculación. Los resultados de compuestos típicos de la presente invención aparecen en la siguiente tabla junto con la dosis activa de drogas efectivas conocidas como medio de comparación.

15.

20.

25.

T A B L A

Compuestos	Infección Cecal Dosis Activa Mí- nima mg/kg/día	Infección Hepá- tica Dosis Activa Mínima mg/kg/día
5. N',N''-(2,6-antraquinonilen) bis-N,N-dimetil formamidina	20	10
N',N''-(2,6-antraquinonilen) bis-N,N-diethylacetamidina	10	2,5
N',N''-(2,6-antraquinonilen) bis-N-octil-N-metil formamidina	50	-
10. N',N''-(2,6-antraquinonilen) bis-N,N-diisopropil formamidina	20	100
2,6-bis(piperidinometilenemino)- antraquinona	20	100
2,6-bis(1-piperidinopropili- den)-amino/antraquinona	50	-
2,6-bis(1-iperidinoetilidin)- amino/antraquinona	50	-
15. 2,6-bis(1-(4-metilpiperidino)- etiliden/amino)antraquinona	10	-
6-n-propiloxi-3-nitroimidazo 1,2-b/-piridacina	20	25
2-metil-5-nitroimidazol-1-etanol	10	10
20. Nitrimidacina	20	100
Tinedazol	5	25

Las 2,6-antraquinenilen amidas novedosas de la presente invención son útiles para aliviar infecciones amebicas hepáticas y cecales en animales de sangre caliente cuando se administran en cantidades que varían de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg del peso corporal por día. Un régimen de dosificación preferida para resultados óptimos sería aproximadamente 2 mg/kg a aproximadamente 29 mg/kg. Así, una dosificación diaria empleada para un sujeto de aproximadamente 70 kg de peso corporal

es aproximadamente 35 mg a aproximadamente 2,8 g, y preferiblemente aproximadamente 140 mg a aproximadamente 2,0 g.

5. Preparaciones orales apropiadas consisten, por ejemplo, en cápsulas, tabletas, pastillas, suspensiones, jarabes y similares. En los casos de tabletas el ingrediente activo principal se mezcla con ingredientes convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sucrosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, goma o materiales similares como diluentes o portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos.
- 10.

También se contemplan en la presente invención formulaciones de liberación sostenida.

15. Las formas líquidas en que las composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración incluyen emulsiones apropiadamente aromatizadas con aceites comestibles, tales como aceite de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de maní y similares, como así también tónicos y vehículos farmacéuticos similares. Pueden prepararse suspensiones o soluciones estériles para uso parenteral.
20. También son deseables para uso inyectable preparaciones isotónicas que contienen preservativos apropiados.

EJEMPLO 1

Dietil éster de ácido N,N'-(2,6-antraquinonilén)-di-formimidico

25. Una porción de 35,7 g de 2,6-diaminoantraquinona se mezcla con 100 ml de trietilortoformiato que contiene 5 gotas de H_2SO_4 , concentrado. La mezcla se calienta hasta reflujo y el alcohol se elimina a medida que se forma durante un periodo de 2 hr. La mezcla de reacción se enfría a $-10^{\circ}C$, el sólido que se forma se recoge por filtración, se lava alcohol 2B y se seca al aire. Una recristalización en
- 30.

dimetilformamida produce cristales color castaño, p.f. 235°-250°C.

EJEMPLO 2

2,6-bis[4-metil-1-piperacilmetilen]amino]antraquinona

5.

Una porción de 5,25 g de dietil éster de ácido N,N'-(2,6-antraquinonilén)-di-formimidico, 4,0 ml de N-metil piperacina y 100 ml de dimetilformamida se calientan juntos en un baño de vapor durante la noche. La mezcla se enfría se filtra y el sólido se lava con dimetilformamida y alcohol 2B y se seca en vacío a 78°C sobre P₂O₅ produciendo un sólido anaranjado, p.f. 278°-281°C.

10.

EJEMPLO 3

N',N''-(2,6-antraquinonilén)bis-N,N-dimetilformamidina

15.

Una suspensión de 7,15 g de 2,6-diaminoantraquinona en 17,68 g de N,N-dimetilformamida dietil acetal se agita y se calienta en un baño de aceite a 150°C durante 17 hr. El subproducto, etanol, se separa por destilación. Se agrega una porción de 30 ml de dimetilformamida y la mezcla caliente se filtra. El sólido se lava con acetona proporcionando varillas de color rojo-castaño. Estas varillas se recristalizan en 30 ml de dimetilformamida y se secan 4 hr a 30°C proporcionando un sólido de color amarillo pálido.

20.

EJEMPLO 4

N',N''-(2,6-antraquinonilén)bis-N,N-dietil formamidina

25.

Una porción de 5,95 g de 2,6-diaminoantraquinona y 14,7 g de dimetil acetal de dietilformamida preparado según es descrito por H. Bredereck y otros, Chem. Ber. 101, 41-50 (1968) se combinan y se someten a reflujo durante 66 hr a 150°C en un baño de aceite. Se separa el

30.

- condensador de reflujo y se deja que el destilado se separe por ebullición. Los volátiles restantes se eliminan bajo vacío. El residuo se suspende con 50 ml de hexano, se filtra y el sólido se lava con hexano y se seca al aire.
5. Este sólido se extrae con 2 X 100 ml de metanol, en ebullición, se filtra mientras está caliente, el filtrado se enfría a -10°C produciendo un sólido que se recupera por filtración y se seca bajo vacío sobre P_2O_5 . Este sólido se recristaliza en 200 ml de metil cellosolve en ebullición,
10. se enfría a -10°C , se filtra y el sólido rojo se seca bajo vacío sobre P_2O_5 , p.f. $182^{\circ}\text{--}184^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 5

N'.N''-(2,6-antraquinonilen) bis-N,N-dibutilformamidina

15. Se combina una porción de 50 ml de N,N'-dibutilformamida y 5,95 g de 2,6-diaminoantraquinona y se agregan 16,9 g de p-toluensulfonil cloruro. La mezcla se calienta en un baño de vapor durante 2 1/2 hr. Se agrega una porción de 150 ml de alcohol 2B y la mezcla se calienta hasta ebullición y se filtra mientras está caliente.
20. El filtrado se enfría a -10°C y se recupera un sólido color castaño y se seca a 78°C bajo vacío sobre P_2O_5 . Este sólido se disuelve en 300 ml de agua caliente y se agregan 20 ml de NaOH 1N. El sólido que se forma se recristaliza en 150 ml de metanol (enfriado a -10°C), y se seca a 78°C
25. bajo vacío sobre P_2O_5 proporcionando un sólido anaranjado que tiene un punto de fusión de $98^{\circ}\text{--}100^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 6

N'.N''-(2,6-antraquinonilen)bis-N,N-dietil acetamidina

30. A una solución de 276,0 g de N,N'-dietilacetamida secada en 800 ml de acetonitrilo, que se enfría en un baño

5. de agua helada a 5°-10°C, se agregan gota a gota 87,4 ml de oxiclورو fosforoso durante un periodo de 10 a 15 min. Se elimina el baño de agua helada y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hr. Se agrega una porción de 95,2 g de 2,6-diaminoantraquinona y la mezcla resultante se agita sin calentamiento durante 1 hr y luego a 60°C durante 7 1/2 hr. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se vierte en 1000 ml de agua helada. La solución acuosa se diluye hasta 3000 ml y se hace básica con hidróxido de sodio 5N. Los cristales de color anaranjado-amarillo formados se recogen por filtración, luego el material se lava con agua y se seca al aire. El producto se disuelve en 450 ml de cloroformo, se filtra y se separa por filtración con aproximadamente 400 ml de hexano para proporcionar el producto final como cristales anaranjados, p.f. 173°-175°C.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 7

N',N''-(2,6-antraquinonilen)bis-N,N-dipropil formamidina

20. Una porción de 95,3 g de 2,6-diaminoantraquinona, 260 ml de trietil ortoformiato y 6 gotas de H₂SO₄ concentrado se combinan y se calientan en un baño de aceite durante 2 hr de manera de separar el etanol por destilación. Se agrega una porción de 140 ml de trietil ortoformiato y el calentamiento se continúa a 140°C en un baño de aceite durante 6 hr. La mezcla se enfría en un baño de hielo y se filtra. El sólido se lava dos veces con éter, se seca a 64°C durante la noche y luego a 78°C bajo vacío sobre P₂O₅ proporcionando un sólido de color castaño. Una porción de 10 g de sólido y 50 ml de di-n-propilamina se combinan y se calientan con agitación en un baño de aceite a
- 25.
- 30.

140°C durante 90 min. La mezcla se deja enfriar durante la noche y los volátiles se eliminan bajo vacío. El sólido de color castaño se recrystaliza en 400 ml de alcohol 2B proporcionando un sólido anaranjado. Este sólido se recrystaliza en 200 ml de metil cellosolve (enfriado a -10°C) proporcionando un sólido anaranjado, p.f. 182°-185°C.

5.

EJEMPLO 8

N',N''-(2,6-antraquinonilen)bis-N-octil-N-metil formamidina

Se combinan una porción de 10,0 g de dietil éster de ácido N,N''-(2,6-antraquinonilen)-di-formimidico y 13,3 g de N-metil octilamina y se calienta en un baño de aceite a 150°C durante 90 min. La mezcla se enfría y el componente volátil se elimina bajo vacío. El residuo se suspende con dos porciones de 50 ml de hexano, se filtra y el sólido anaranjado se seca al aire. Este producto se recrystaliza en una mezcla caliente de 100 ml de benceno y 200 ml de hexano. El enfriamiento de la mezcla a 4°C proporciona el producto que se seca a 78°C bajo vacío sobre P₂O₅ proporcionando un sólido anaranjado, p.f. 81°-83°C.

10.

15.

EJEMPLO 9

N',N''-(2,6-antraquinonilen)-bis-N,N-diisopropil formamidina

Una porción de 5,95 g de 2,6-diaminoantraquinona y 10,0 g de diisopropilformamida se combinan para formar una suspensión. A esta suspensión se agregan 14,3 g de p-toluen-sulfonyl cloruro. La mezcla se calienta en un baño de vapor durante 2 1/2 hr. Se agrega una porción de 100 ml de alcohol 2B y la mezcla se somete a reflujo durante 5 min. La mezcla se calienta hasta ebullición y el sólido se recupera por filtración, se lava con alcohol 2B y se seca al aire. Este sólido se suspende en 150 ml de agua caliente, se filtra mien-

25.

30.

5. tras está caliente y el sólido insoluble se lava dos veces con agua. El filtrado y los lavados se tratan con NaOH 10N en exceso hasta un pH de 10. El precipitado anaranjado se lava dos veces con agua y se seca al aire. Este sólido se recristaliza en 150 ml de alcohol 2B (enfriado a -10°C) y se seca a 78°C bajo vacío sobre P_2O_5 proporcionando un sólido anaranjado, p.f. $206^{\circ}\text{--}208^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 10

$\text{N}^1, \text{N}^{11}-(2,6\text{-antraquinonilen})\text{bis}(\text{N}-(\text{p-clorofenil})\text{formamida})$

10. Una porción de 10,0 g de dietil éster de ácido $\text{N}^1, \text{N}^{11}-(2,6\text{-antraquinonilen})\text{-di-formimidico}$ y 7,66 g de p-cloroanilina se combinan y se calientan en un baño de aceite a 160°C durante 7 hr y se deja reposar a temperatura ambiente. El residuo sólido se recristaliza en 350 ml de dimetilformamida (enfriado a -10°C) y se seca a 78°C bajo vacío sobre P_2O_5 proporcionando un sólido rojo.
- 15.

EJEMPLO 11

$\text{N}^1, \text{N}^{11}-(2,6\text{-antraquinonilen})\text{bis}(\text{N-metil-N-fenil})\text{formamida}$

20. Una porción de 10,0 g de dietil éster de ácido $\text{N}^1, \text{N}^{11}-(2,6\text{-antraquinonilen})\text{di-formimidico}$ y 25 ml de N-metil-anilina se calientan a 140°C durante 2 hr en un baño de aceite y luego se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se tritura con dos porciones de 50 ml de hexano y se seca al aire. El sólido color anaranjado-castaño se recristaliza en 200 ml de dimetilformamida enfriado a 4°C . El sólido se recupera por filtración, se lava con dimetilformamida y dos veces con alcohol 2B y se seca a 78°C bajo vacío sobre P_2O_5 proporcionando un sólido anaranjado oscuro, p.f. $308^{\circ}\text{--}312^{\circ}\text{C}$.
- 25.

EJEMPLO 12

2,6-bis(piperidinometilenamino)antraquinona

5. Una mezcla de 7,0 g de dietil éster de ácido N,N'-(2,6-antraquinonilén)di-formimídico y 7,48 g de piperidina se calienta en un baño de aceite a 130°-140°C durante 2 hr y se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se tritura con dos porciones de 50 ml de hexano y el sólido color castaño se seca al aire. Este sólido se recristaliza en 275 ml de metil cellosolve en ebullición que se filtra mientras está caliente y luego se enfría a 4°C. El sólido se lava con metil cellosolve y con alcohol 2B y se seca a 78°C bajo vacío sobre P₂O₅ proporcionando un sólido anaranjado, p.f. 229°-233°C.

EJEMPLO 13

15. Dietil éster de ácido N,N'-2,6-antraquinonilén-di-acetimídico

20. Una mezcla de 35,7 g de 2,6-diamino antraquinona, 100 ml de trietilortoacetato y 6 gotas de ácido sulfúrico concentrado se calienta durante 6 hr en un baño de aceite a 130°C con un condensador de absorción y una columna Vigreux de 10 cm. Se recoge una porción de 5 ml de alcohol etílico, luego la mezcla se deja agitar a temperatura ambiente durante la noche. Se agregan 60 ml adicionales de trietilortoacetato, la mezcla se somete a reflujo durante 6 hr más y se deja agitar durante la noche a temperatura ambiente. El sólido que tira a color castaño recogido por filtración se lava con éter y se seca bajo vacío. Una porción de 10 g del producto precedente se recristaliza en 400 ml de metilcellosolve, y el sólido se filtra y se lava dos veces con éter y se seca bajo vacío a 50°C para proporcionar cristales de color anaranjado-canela.

25.

30.

5. Una porción de 1,0 g del sólido previamente descrito que tira a color castaño se recrystaliza en 100 ml de dimetilformamida para proporcionar cristales color anaranjado luego de secar bajo vacio a 50°C. Los materiales recrystalizados se combinan para proporcionar el producto final, p.f. 195°-197°C.

EJEMPLO 14

N',N''-2,6-antraquinonilenbis(N-1,1,3,3-tetrametilbutil)formamida

10. Una porción de 95,3 g de 2,6-diaminoantraquinona, 260 ml de trietilortoformiato y 6 gotas de ácido sulfúrico concentrado se combinan en un matraz de fondo redondo de 1 lt que es equipado con una columna Vigreux corta unida a un condensador de separación. El matraz se calienta hasta reflujo en un baño de aceite de manera que se separa alcohol etílico por destilación. Luego de 2 hr se recoge un total de 35 ml de alcohol etílico, luego se agregan 140 ml de trietilortoformiato a la mezcla de reacción espesada y se continúa el calentamiento en un baño de aceite a 140°C.
15. Se recogen aproximadamente 100 ml de destilado en aproximadamente un periodo de 6 hr a aproximadamente 80°C. La columna luego se elimina y se reemplaza por un condensador de separación y el calentamiento del baño de aceite se continúa a 165°C. Se recogen 15 ml adicionales de destilado a 140°C. El matraz se separa del baño de aceite, se enfría en un baño de hielo y se filtra. El sólido se lava dos veces con éter, se seca por prensado y se seca en un horno ventilado a 64°C durante la noche. El secado se continúa bajo vacio a 78°C sobre pentóxido fosforoso para proporcionar un sólido de color castaño, p.f. 233°-280°C, identifica-
- 20.
- 25.
- 30.

do como dietil éster de ácido N,N'-(2,6-antraquinonilén)di-formimídico.

5. Una suspensión de 10 g del compuesto precedente y 20 ml de octilamina terciaria en un matraz abierto se calienta en un baño de aceite a 170°C. La mezcla se espesa en aproximadamente 10 min. y se mezcla periódicamente con una espátula. Se separa por destilación durante un periodo de 2 hr un líquido con un punto de ebullición de aproximadamente 80°C. El calentamiento se detiene y la mezcla se debe enfriar en un baño de aceite durante la noche. La mezcla de reacción luego se suspende con hexano y se filtra, esta etapa se repite y el sólido anaranjado oscuro se seca al aire. El producto luego se extrae con tres porciones de 100 ml de benceno en ebullición y luego de secar se recristaliza en 100 ml de metil cellosolve para proporcionar un sólido anaranjado-amarillo, p.f. 195°-198°C.

EJEMPLO 15

2,6-bis(1-(4-metil-1-piperacín)etilidén)amino)-antraquinona

20. Una mezcla de 7,5 g de dietil éster de ácido N,N'-2,6-antraquinonilendiacetimidico y 40 ml de N-metilpipericina se calienta en un baño de aceite a 145°C con un condensador de reflujo durante 24 hr. El condensador se separa y la mezcla se calienta durante 30 min adicionales. Al enfriarse la temperatura ambiente se forma una masa sólida que se diluye con 100 ml de éter dietílico y se filtra para proporcionar un sólido que tira a color canela que se lava con éter dietílico y se seca bajo vacío. El material secado se recristaliza en 85 ml de dimetilformamida para proporcionar cristales amarillentos. El producto se seca bajo vacío a 80°C.

EJEMPLO 16

N,N'-(2,6-antraquinonilen)bis(N,N-dimetil)acetamidina

5. A una mezcla de 5,96 g de 2,5-diaminoantraquinona y 20 ml de N,N-dimetilacetamida se agrega 14,3 g de p-toluen-sulfonil cloruro. El material luego se calienta en un baño de vapor durante 2 hr con un cambio de color de rojo a casta-
ño. Se agrega una porción de 100 ml de alcohol etílico 2B la solución se calienta hasta ebullición y se filtra. El filtrado se enfría a -10°C. El sólido recogido luego se lava
10. con alcohol 2B. El sólido se suspende en agua caliente, se filtra mientras está caliente, y los sólidos insolubles se lavan dos veces con agua caliente. El filtrado y los lavados se basifican con NaOH. El sólido anaranjado se seca, se recristaliza en alcohol 2B y se seca a 78°C bajo vacío
15. con P₂O₅, p.f. 295^o-330^oC.

EJEMPLO 17

Dietil éster de ácido N,N'-2,6-antraquinonilen-propionimídico

20. Una mezcla de 7,2 g de 2,6-diaminoantraquinona, 30 ml de trietilorto propionato y 25 ml de anhídrido acético se somete a reflujo durante 2 hr. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se recoge un sólido por filtración que luego se lava con éter dietílico y se seca bajo vacío. El producto se recristaliza en dimetilformamida para propor-
cionar cristales anaranjados, p.f. 195^o-198^oC.

EJEMPLO 18

2,6-bis(1-(4-metil-1-piperacil)propilidenamino)-antraqui-
nona

25. Una mezcla de 8.12 g de dietil éster de ácido N,N'-
2,6-antraquinonilendipropionimídico y 40 ml de N-metilpipe-
30. racina se calienta en un baño de aceite a aproximadamente

5. 140°C con un condensador de reflujo durante 20 hr. El condensador se separa y la mezcla se calienta 1 hr adicional, luego se concentra hasta un jarabe de color castaño espeso bajo vacío. El jarabe se agita con 125 ml de éter dietílico y el sólido color castaño anaranjado se recoge por filtración, se lava con éter y se seca bajo vacío. El material secado se recristaliza en 70 ml de dimetilformamida para proporcionar cristales de color amarillo oscuro, p.f. 208°-210°C.

EJEMPLO 19

10. 2,6-bis[(1-piperidinopropiliden)amino]antraquinona

15. Una mezcla de 8.12 g de dietil éster de ácido N,N'-2,6-antraquinonilendipropionimídico y 40 ml de piperidina se calienta en un baño de aceite a 115°C con un condensador de reflujo durante 18 hr. El condensador se separa y la mezcla se calienta 1 hr adicional, luego se concentra bajo vacío hasta un jarabe de color castaño. El jarabe luego se agita con 100 ml de éter dietílico resultando en un sólido color castaño que se filtra y se lava con éter, luego se seca bajo vacío. El producto secado se recristaliza en 40 ml de dimetilformamida para proporcionar cristales de color amarillo oscuro, p.f. 183°-185°C.

EJEMPLO 20

20. 2,6-bis[(1-piperidinoetiliden)amino]antraquinona

25. Una mezcla de 7.56 g de dietil éster de ácido N,N'-2,6-antraquinonilendiacetimídico y 40 ml de piperidina se calienta en un baño de aceite a 120°C, con un condensador de reflujo durante 20 hr. El condensador se separa y la mezcla se calienta 1 hr adicional, luego se concentra bajo vacío hasta un jarabe oscuro. El jarabe se tritura con 100 ml de éter dietílico, el sólido anaranjado resultante se recoge
- 30.

por filtración, se lava con éter y se seca bajo vacío. El material secado se recrystaliza en 40 ml de dimetilformamida para proporcionar cristales amarillos, p.f. 233°-235°C.

EJEMPLO 21

5. 2,6-bis(4-(3-dimetilaminopropil)piperidino/metilen)-amino
antraquinona

Una suspensión de 7,0 g de dietil éster de ácido N,N'-(2,6-antraquinonileno)-diformimidico y 15,0 g de 4-(3-dimetilaminopropil)-piperidina dihidrocloruro se calienta en un baño de aceite a 160°C durante 3 hr en un matraz equipado con una columna Vigreux corta unida a un condensador de separación, durante este tiempo el destilado a 78°C se deja separar por ebullición. La mezcla de reacción se deja enfriar en un baño de aceite y luego se suspende con hexano y se filtra. El sólido se disuelve en 100 ml de dimetilformamida en ebullición y se filtra en caliente. El filtrado resultante se enfría a -10°C y se filtra para obtener un sólido anaranjado. El sólido se recrystaliza en 25 ml de metil cellosolve y se filtra en caliente para clarificarlo. El filtrado se enfría a -10°C y el sólido anaranjado se recoge. El producto luego se seca bajo vacío a 78°C sobre pentóxido fosforoso para proporcionar un sólido anaranjado, p.f. 171°-174°C.

EJEMPLO 22

- 2,6-bis(1-morfolinoetiliden)aminoantraquinona

25. Una porción de 72 g de 2,6-diaminoantraquinona, 300 ml de trietilortoacetato y 250 ml de anhídrido acético se somete a reflujo durante 3 hr, se enfría en un baño de hielo y los cristales resultantes que tira a color castaño se recogen por filtración, se lavan con éter y se secan proporcionando dietil éster de ácido N,N'-2,6-antraquinonileno-

di-acetimídico.

5. Una porción de 7,56 g de imino éter y 40 ml de morfina se calienta en un baño de aceite a 135°C con condensador de reflujo durante 18 hr. La mezcla se enfría en un baño de hielo. Los cristales que tiran a color castaño se recogen por filtración, se lavan con éter y se secan bajo vacío. Los cristales se suspenden en 100 ml de dimetilformamida, se calientan hasta ebullición y se filtran. El filtrado se agita en un refrigerador durante 3 hr y los cristales amarillo-anaranjado se recogen por filtración y se secan bajo vacío, p.f. 285°-288°C.

EJEMPLO 23

2,6-vis/[(1-morfolinopropiliden)amino]antraquinona

15. Una mezcla de 8.12 g de N,N'-2,6-antraquinonilendi-propionimídico dietil éster de ácido (Ejemplo 17) y 40 ml de morfina se calienta en un baño de aceite con un condensador de reflujo a 130°C durante 18 hr. La mezcla luego se enfría en un baño de hielo y el sólido amarillo oscuro se recoge por filtración, se lava con éter y se seca bajo vacío a 80°C. p.f. 220°-223°C.

EJEMPLO 24

2,6-bis/[(1-(4-metilpiperidino)etiliden)amino]antraquinona

25. Una porción de 7,56 g de dietil éster de ácido N,N'-2,6-antraquinonilendiacetimídico y 40 ml de 4-metilpiperidina se calienta en un baño de aceite a 130°C con un condensador de reflujo durante 18 hr. La mezcla se enfría en un baño de hielo, el sólido anaranjado se recoge por filtración, se lava con éter y se seca bajo vacío a 80°C. Este sólido se recristaliza en 100 ml de metilcellosolve y los cristales amarillos se secan bajo vacío a 80°C, p.f. 200°-202°C.

EJEMPLO 25

2,6-bis(4-metilpiperidin)propilidenamino)antraquinona

5. Una mezcla de 8,12 g de dietil éster de ácido N,N'-2,6-antraquinonilendipropionimídico y 40 ml de 4-metilpiperidina se calienta con un condensador de reflujo a 130°C durante 18 hr. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo y se filtra. El filtrado se concentra bajo vacío hasta una goma de color castaño oscuro que luego se absorbe en 50 ml de metilcellosolve con calentamiento. La solución
10. se almacena en un congelador durante 2 hr. El producto se recoge por filtración y se lava con una pequeña cantidad de metilcellosolve y luego con éter dietílico. El producto se seca bajo vacío a 80°C para proporcionar cristales amarillos, p.f. 150°-153°C.

15.

EJEMPLO 26

N',N''-2,6-antraquinonilendis(N,N-dipropil)propionamidina

20. Una mezcla de 8,12 g de dietil éster de ácido N,N'-2,6-antraquinolidendipropionimídico, 50 ml de di-n-butilamio y 2,35 ml de ácido acético glacial se calienta a 110°C en un baño de aceite con un condensador de reflujo durante 18 hr. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra, el precipitado se lava con éter dietílico. El filtrado y los lavados combinados se concentran bajo vacío hasta un jarabe de color castaño oscuro que se absorben aproximadamente 50 ml de alcohol metílico y se almacena en un
25. congelador durante la noche.

El producto se recoge por filtración y se seca bajo vacío para proporcionar cristales anaranjados p.f. 125°-128°C.

EJEMPLO 27

N',N''-2,6-antraquinonilenbis(N,N-dibutil)propionamida

5. Una mezcla de 8.12 g de dietil éster de ácido N,N'-2,6-antraquinonilendipropionimídico, 50 ml de di-n-butilamina y 2,35 ml de ácido acético glacial se calienta en un baño de aceite a 150°C durante 18 hr. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo y se diluye con un volumen igual de éter dietílico. El sólido color castaño rojizo resultante se recoge por filtración, se lava con éter y se seca bajo vacío. El material secado se absorbe en aproximadamente 40 ml de metanol y se deja reposar en el refrigerador durante la noche. La solución se filtra y los cristales anaranjados se secan bajo vacío a 80°C. El producto se recristaliza en 30 ml de alcohol etílico 2B para proporcionar cristales anaranjados, p.f. 115°-117°C.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 28

N',N''-2,6-antraquinonilenbis(N-butyl-N-metil)propionamida

20. Una mezcla de 8,12 g de dietil éster de ácido N,N'-2,6-antraquinonilendipropionimídico, 45 ml de N-acetil butilamina y 2,35 ml de ácido acético se calienta a 130°C en un baño de aceite con un condensador de reflujo durante 18 hr. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se concentra bajo vacío hasta un jarabe color castaño oscuro que se absorbe en 30 ml de metanol y se almacena en un congelador. Luego de 2 hr los cristales anaranjados se filtran y se lavan con una pequeña cantidad de metanol y se secan bajo vacío. El producto luego se recristaliza en 30 ml de metanol para proporcionar cristales amarillos, p.f. 80°-82°C.
- 25.

EJEMPLO 29

2,6-bis(4-metilpiperidino)metilamino)antraquinona

5. Una mezcla de 6,8 g de dietil éster de ácido N,N'-(2,6-antraquinonilen)-di-formimidico y 8,93 g de 4-metilpiperidina se calienta en un baño de aceite a 140°C durante 2 hr en un matraz equipado con una columna Vigreux corta unida a un condensador de separación, durante este tiempo se deja que el destilado a 78°C se separe por ebullición. La mezcla de reacción se deja enfriar en el baño de aceite durante la
10. noche, luego se tritura con dos porciones de 50 ml de hexano. El sólido de color castaño atizonado se seca al aire, se recristaliza en 275 ml de metilcellosolve en ebullición y se filtra y calienta para clarificarlo. El filtrado se enfría a 4°C y el sólido se filtra y se lava con metilcellosolve
15. seguido por alcohol etílico 2B. El producto se seca bajo vacío a 78°C sobre pentóxido fosforoso para proporcionar un sólido anaranjado, p.f. 229-233°C.

EJEMPLO 30

2,6-bis(4,5,6,7-tetrahidro-3H-acepin-2-ilamino)antraquinona

20. Una mezcla de 11,9 g de 2,6-diaminoantraquinona, 28,0 g de 1-aza-2-metoxi-1-ciclohepteno y 6,0 g de ácido acético glacial en 50 ml de N,N-dimetilacetamida se calienta bajo reflujo en un baño de aceite durante 2 hr. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se agregan 100 ml de
25. éter dietílico. El producto formado se filtra y se lava copiosamente con dimetilsulfóxido, alcohol etílico y finalmente éter para proporcionar cristales de color amarillo verdoso. Este material se disuelve en cloroformo y se filtra. El filtrado se evapora hasta aproximadamente 30 ml y el producto
30. final se separa por filtración con éter. La filtración y el

lavado con éter proporciona cristales de color anaranjado-amarillo, p.f. 295°-298°C.

EJEMPLO 31

N',N''-2,6-antraquinonilenbis(N,N'-dietil)propionamidina

5. Una porción de 72 g de 2,6-diaminoantraquinona, 300 ml de trietil orto propionato y 250 ml de anhídrido acético se someten a reflujo durante 2 hr y luego se enfría en un baño de hielo. Se recoge un sólido de color castaño rojizo mediante filtración, se lava con éter y se seca. Este
10. material se suspende en 1 lt de cloroformo y se filtra. El filtrado se trata con carbón vegetal activado, se filtra y se concentra bajo vacío hasta el sólido anaranjado de dietil éster de ácido N,N'-2,6-antraquinonilendi-propionimídico.
15. Una porción de 8,12 g del imino éter precedente, 65 ml de dietil amina y 2,35 ml de ácido acético glacial se calientan en una bomba a 125°C durante 16 hr. La bomba se enfría en un baño de hielo y luego se abre. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra bajo vacío hasta un sólido pegajoso. El sólido se absorbe en 30 ml de
20. metanol con ayuda de calor y luego se almacena en un congelador durante 2 hr. Los cristales de color anaranjado-amarillo que se forman se reogen por filtración, se lavan con una pequeña cantidad de metanol y se secan bajo vacío. Este material se suspende en 50 ml de metanol, se calientan hasta
25. ebullición y el sólido amarillo insoluble se recoge por filtración. Este sólido se suspende en 50 ml de agua y se filtra proporcionando un sólido amarillo que se seca bajo vacío a 80°C, p.f. 147°-150°C.

EJEMPLO 32

N',N''-2,6-antraquinonilenbis(N-butyl-N-metil)acetamidina

5. Una mezcla de 72 g de 2,6-diaminoantraquinona, 300 ml de trietil ortoacetato y 250 ml de anhídrido acético se somete a reflujo durante 3 hr, se enfría en un baño de hielo y los cristales color castaño se recogen por filtración, se lavan con éter y se secan. Este material se suspende en 800 ml de cloroformo, se filtra y el filtrado se concentra bajo vacío hasta sólido anaranjado de dietil éster de ácido N,N'-2,6-antraquinilendi-acetimídico.

10. Una porción de 7,56 g del imino éter precedente, 45 ml de N-metil butilamina y 2,35 ml de ácido acético glacial se calienta en un baño de aceite durante 17 hr y luego se filtra. El filtrado se evapora bajo vacío hasta una goma color castaño. Esta goma se disuelve, con la ayuda de calor, en 30 ml de metanol y luego se almacena en un congelador durante 2 hr. Los cristales anaranjados se recogen por filtración, se lavan con metanol, se secan y se recristalizan en 30 ml de metanol proporcionando el producto como cristales anaranjados, p.f. 114°-116°C.

EJEMPLO 33

N',N''-2,6-antraquinonilenbis(N,N'-dimetil)propionamidina

25. A una solución de 24,2 g de N,N-dimetilpropionamida en 200 ml de acetonitrilo, que se enfría en un baño de agua helada a 5°-15°C se agrega gota a gota 21,6 ml de oxiclóruo fosforoso. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 min, luego se agregan 23,8 g de 2,6-diaminoantraquinona y la agitación se continúa a temperatura ambiente durante 16 hr. La mezcla luego se agita durante 5 hr a 60°C. La mezcla de reacción se vierte en

30.

5. 1 lt de agua helada, se agita y luego se filtra a través de un embudo de vidrio sinterizado. El material retenido en el embudo se extrae repetidamente con agua y la solución combinada del filtrado y los extractos se hace básica con hidróxido de sodio 5N. Los cristales anaranjados formados se recogen por filtración. El material cristalino se lava con agua y se seca al aire. El producto luego se recristaliza en metilcellosolve para proporcionar cristales anaranjados, p.f. 206°-209°C.

10. EJEMPLO 34

Diclorhidrato de N',N''-(2,6-antraquinonilen)bis-N,N-dietilacetamidina

15. Una porción de N',N''-(2,6-antraquinonilen)-bis-N,N-dietilacetamida se suspende en alcohol metílico y se agrega HCl metanólico con agitación hasta que se logra una solución, se agrega éter dietílico hasta que se desarrolla una nebulosidad. La solución se mantiene a 0°C durante la noche y luego se filtra. El precipitado recogido es la sal de diclorhidrato de N',N''-(2,6-antraquinonilen)bis-N,N-dietilacetamidina.

20. EJEMPLO 35

Trihidrato de diclorhidrato de 2,6-bis(piperidinometileno)antraquinona

25. Una porción de 6,1 g de 2,6-bis(piperidinometileno)antraquinona, como se prepara en el Ejemplo 12, se suspende en 300 ml de cloroformo y se filtra. Al filtrado se agregan 10 ml de ácido clorhídrico 4,5N en alcohol isopropílico resultando en la formación de un precipitado color anaranjado pálido que se almacena a -10°C y luego se filtra. El producto recogido se lava sobre el filtro con cloroformo y se seca a 78°C bajo vacío sobre pentóxido fosforoso

30.

para proporcionar un sólido color anaranjado pálido como el trihidrato del diclorhidrato.

EJEMPLO 36

N',N''-2,6-antraquinonilenbis(N,N-dietil)benzamidina

5. A una solución de 75,2 g de dietilamina en 600 ml de éter dietílico se agrega una solución de 56,3 g de benzoil cloruro en 100 ml de éter. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 hr, luego se agregan 50 ml de agua de manera de disolver cualquier exceso de amina y clorhidrato de amina. La capa de éter se lava con 3 porciones adicionales de agua y luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El éter se elimina bajo vacío para proporcionar N,N-dietilbenzamidina como un aceite incoloro.

15. A una solución agitada de 23,8 g del producto precedente en 200 ml de acetonitrilo mantenido a 5°-10°C en un baño de agua helada se agregan 36,8 g de oxiclорuro fosforoso. El baño de agua helada se separa y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hr. Luego se agrega una porción de 23,8 g de 2,6-diaminoantraquinona y la mezcla se agita a 60°C durante 10 hr. La mezcla de reacción luego se vierte en 600 ml de agua helada y se hace básica con una solución de hidróxido de sodio 5N. El producto se forma como cristales anaranjados que se recogen por filtración y se lavan con agua. El producto luego se recrystaliza en cloroformo/hexano para proporcionar cristales de color anaranjado rojizo p.f. 243°-246°C.

EJEMPLO 37

2,6-bis(α -piperidinobencilidenamino)antraquinona

30. A una solución agitada de 28,6 g de benzoilpiperidina en 150 ml de acetonitrilo mantenida a 5°-10°C en un baño

5. de agua helada se agregan 18,4 g de oxiclорuro fosforoso. El baño de agua helada se separa y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hr. Luego se agrega una porción de 11,9 g de 2,6-diaminoantraquinona y la mezcla se agita a 60°C durante 10 hr. La mezcla de reacción luego se vierte en 500 ml de agua helada y se hace básica con una solución de hidróxido de sodio 5N. El producto se forma como cristales anaranjados que se recogen por filtración y se lavan con agua. El producto luego se recrystaliza en cloroformo/acetona para proporcionar cristales anaranjados, p.f. 264°-266°C.

EJEMPLO 38

N',N''-(2,6-antraquinonilen)bis-N-piperidino-N-p-clorobencilideno

15. A una solución agitada de 33,55 g de p-clorobenzoilpiperidina en 100 ml de acetonitrilo enfriada a 5°-15°C en un baño de agua helada se agregan 10,8 ml de oxiclорuro fosforoso durante un periodo de 30 min. El baño de agua helada se separa y la agitación se continúa a temperatura ambiente durante 30 min, luego se agregan 11,9 g de 2,6-diaminoantraquinona y la agitación se continua a temperatura ambiente durante 1 hr, luego a 60°C durante 20 hr. La mezcla de reacción luego se vierte cuidadosamente en una mezcla de 500 ml de agua helada y la agitación se continúa durante 1 hr agregando gradualmente 75 ml de hidróxido de sodio 10N. El sólido rojizo se recoge por filtración, se lava con agua y se seca bajo vacío a 80°C. El material secado se suspende en 300 ml de cloroformo y se filtra. El filtrado se lava cuatro veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo vacío. El residuo se suspende con 50 ml

de alcohol metílico y se filtra para recoger los cristales anaranjados que se lavan con éter dietílico. El producto se seca bajo vacío para proporcionar cristales anaranjados, p.f. 275°-277°C.

5

EJEMPLO 39

N',N''-(2,6-antraquinonilen)bis-N-dietil-N-p-clorobencilideno

10 A una solución agitada de 31,75 g de N,N-dietil-p-cloroben
zamida en 100 ml de acetonitrilo se enfrió a 5°-15°C en un baño
de agua helada se agregan 10,8 ml de oxibloruro fosforoso duran
te un periodo de 30 min, luego se agregan 11,9 g de 2,6-diami-
noantraquinona y la agitación se continua a temperatura ambien
te durante 1 hr, luego a 60°C durante 20 h. La mezcla de reac-
ción luego se vierte cuidadosamente en una mezcla de 500 ml de
15 hielo-agua y se continua la agitación durante 1 hr agregando
gradualmente 75 ml de hidróxido de sodio 10N. El sólido rojo
se recoge por filtración, se lava con agua y se seca bajo vacío
a 80°C. El material secado se suspende en 300 ml de cloroformo
y se filtra. El filtrado se lava dos veces con agua, se seca
sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo vacío
20 hasta un jarabe. Este material se suspende con 25 ml de alco-
hol metílico y los cristales de color anaranjado-rojo formados
se recogen por filtración. El producto se lava con éter dietí-
lico y se seca bajo vacío, p.f. 253°-255°C.

25

EJEMPLO 40

N',N''-2,6-antraquinonilenbis-N-isopropil acetamidina

A una solución de 99,2 g de isopropilamina en 600 ml de éter se agregan 60 g de acetyl cloruro a -10° en un baño de metanol helado. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se filtra. El

filtrado se concentra bajo presión reducida proporcionando un aceite. Este aceite se destila proporcionando N-isopropilacetamida como un aceite incoloro.

5. Una porción de 23,8 g de 2,6-diaminoantraquinona, 36,8 g de oxiclорuro fosforoso, 30,3 g de N-isopropilacetamida y 200 ml de acetonitrilo se hacen reaccionar como se describió en el ejemplo 1 proporcionando el producto como cristales anaranjados, p.f. 264°-267°C.

EJEMPLO 41

10. N',N''-2,6-antraquinonilenbis/N-metil acetamida

15. Una mezcla de 21,8 g de N-metil acetamida, 23,8 g de 2,6-diaminoantraquinona, 36,8 de oxiclорuro fosforoso y 200 ml de acetonitrilo se hacen reaccionar como se describió en el ejemplo 1 resultando en un producto crudo de color castaño, como cristales anaranjados, p.f. 266°-269°C.

EJEMPLO 42

- N',N''-2,6-antraquinonilenbis/N,N-dietyl acetamida

4,4'-metilenbis/3-hidroxi-2-naftoato.

20. Una porción de 4,326 g de N',N''-2,6-antraquinonilen-bis/N,N-dietyl acetamida y 3,884 g de ácido pamoico se disuelven en 20 ml de dimetilformamida y luego se filtra. Se agrega éter haciendo que el producto se precipite como cristales amarillos de la sal de pamoato, p.f. 253-255°C.

EJEMPLO 43

25. N',N''-2,6-antraquinonilenbis/N,N-dimetil ciclopropancarboxamida

30. A una solución de 300 ml de dimetilamina acuosa al 40% en 500 ml de éter se agrega 52,0 g de cloruro de ácido ciclopropano carboxílico en 100 ml de éter gota a gota a

5. 10-25°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se agrega una porción de 50 ml de agua. La capa de éter se separa, se lava con tres porciones de 50 ml de agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se filtra. El éter se elimina y el residuo se destila proporcionando N,N-dimetilciclopropanocarboxamida como un aceite incoloro.

10. Una porción de 34,0 g del producto precedente, 23,8 g de 2,6-diaminoantraquinona, 36,8 g de oxiclورو fosforoso y 200 ml de acetonitrilo se hacen reaccionar como se describió en el ejemplo 1. Una recristalización en 2-metoxietanol proporciona el producto como cristales anaranjados, p.f. 241-243°C.

EJEMPLO 44

15. N',N''-2,6-antraquinonilenbis/N,N-dietil ciclopropancarboxamida

Una porción de 134 ml de dietilamina en 600 ml de éter y 52,0 g de ácido ciclopropano carboxílico se hacen reaccionar como se describió en el ejemplo 45 proporcionando N,N-dietil-ciclopropanocarboxamida como un aceite incoloro.

20. Una porción de 42,4 g del producto precedente, 23,8 g de 2,6-diaminoantraquinona, 36,8 g de oxiclورو fosforoso y 200 ml de acetonitrilo se hacen reaccionar como se describió en el ejemplo 1. Una recristalización en 2-metoxietanol proporciona el producto como cristales anaranjados, p.f. 166-168°C.

EJEMPLO 45

25. N',N''-2,6-antraquinonilenbis/N,N-dimetil ciclobutano carboxamida

30. A una solución de 19,1 g de amida de ácido N,N-dimetil ciclobutanocarboxílico en 150 ml de acetonitrilo se

5. agregó 18,4 g de oxiclóruo fosforoso a 5-10°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego, se agregó 11,9 g de 2,6-diaminoantraquinona. La mezcla se agitó a 60°C durante 10 horas, se vertió en 600 ml de agua helada y luego se basificó en 5N NaOH. Se recogieron cristales anaranjados mediante filtración y se lavó con agua. Los cristales se disolvieron en cloroformo y se filtraron. El cloroformo se eliminó bajo presión reducida. La recristalización del residuo en metil celosolve proporcionó 16,2 g de cristales anaranjados, p.f. 209-211°C.

EJEMPLO 46

2,6-bis[(1-metil-2-pirrolidiniliden)amino]antraquinona

15. A una solución de 34,5 g de 1-metil-2-pirrolidina en 150 ml de CH₃CN se agregaron 18,4 g de oxiclóruo fosforoso a 5-10°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla se agregaron 11,9 g de 2,6-diaminoantraquinona. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 10 h, se vertió en 1000 ml de agua helada y se basificó con 5N NaOH. Los cristales rojizos así obtenidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua. Una recristalización en metil celosolve proporciona 14,0 g de cristales rojizos, p.f. 267-269°C.

EJEMPLO 47

N,N'-2,6-antraquinonilenbis[N,N,2-trimetilpropionamida]

25. A una solución de 23,3 g de N,N,2-trimetilpropionamida en 150 ml de acetonitrilo se agregaron 36,8 g de oxiclóruo fosforoso a 5-10°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se agregaron 23,8 g de 2,6-diaminoantraquinona. La mezcla se agitó a 60°C durante 10 h, se vertió en 600 ml de agua helada y luego se

5. basificó con 5N NaOH. Se recogieron cristales anaranjados mediante filtración y se lavó con agua. Los cristales se disolvieron en cloroformo y se filtraron. El cloroformo se eliminó bajo presión reducida. Recristalización de residuo en metil celosolve proporcionó 8,0 g de cristales anaranjados, p.f. 166-168°C.

EJEMPLO 48

N',N''-2,6-antraquinonilenbis/N-etilacetamida

-10. A una solución de 26,1 g de N-etilacetamida en 200 ml de acetonitrilo se agregaron 36,8 g de oxiclورو fosforoso a 5-10°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego, se agregaron 23,8 g de 2,6-diaminoantraquinona. La mezcla se agitó a 60°C durante 10 h, se virtió en 600 ml de agua helada y luego se basificó con 5N NaOH. Se recogieron cristales anaranjados mediante filtración y se lavó con agua. Los cristales anaranjados se disolvieron en cloroformo y se filtraron. El cloroformo se eliminó bajo presión reducida. Una recristalización final en una mezcla de CHCl₃/hexano proporcionó 10,5 g de cristales anaranjados, p.f. 271-273°C.

15.

20.

EJEMPLO 49

Succinato de N',N''-2,6-antraquinonilenbis/N,N-dietilacetamida

25. Se mezcló una porción de 4,33 g de N',N''-2,6-antraquinonilenbis(N,N-dietil)acetamida en 100 ml de cloroformo y 1,18 g de ácido succínico en 100 ml de metanol. La solución resultante se evaporó bajo presión reducida hasta sequedad. El rendimiento resultante era de 5,5 g de cristales anaranjados, p.f. 165-166°C.

EJEMPLO 50

N',N''-2,6-antraquinonilénbis/N,N-dimetil-3-dimetil-propionamida

5. A una solución de 19,4 g de N,N-dimetilpivalamida en 100 ml de acetonitrilo se agregaron 18,4 g de oxocloruro fosforoso a 5-15°C durante un periodo de 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se calentó en un baño de aceite a 60°C durante 1 h.
10. Luego, se agregaron 11,9 g de 2,6-diaminoantraquinona y la temperatura del baño de aceite se elevó a 78°C durante 20 h. Luego, la mezcla se vertió en 500 ml de agua helada. La mezcla se separó en fases oleosa y acuosa. La fase acuosa se decantó del aceite y se filtró. El filtrado se basificó con 75 ml de NaOH 10N. Se precipitó considerable sólido, se recogió y se lavó tres veces con agua y se secó para resultar
15. en un producto con un punto de fusión de 158-160°C.

EJEMPLO 51

N',N''-2,6-antraquinonilénbis/N,N-dimetil-p-cloro-benzamida

20. A una solución agitada de 27,6 g de N,N-dimetil-p-clorobenzamida en 100 ml de acetonitrilo enfriado a 5-15°C en un baño de agua helada se agregaron 10,8 ml de oxocloruro fosforoso en un periodo de 30 min. El baño de agua helada se retiró y la agitación se continuó a temperatura ambiente
25. durante 30 min, luego se agregaron 11,9 g de 2,6-diaminoantraquinona y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 1 h, luego a 60°C durante 20 h. La mezcla de reacción luego se vierte en una mezcla de 500 ml de agua helada, cuidadosamente, y la agitación se continúa durante
30. 1 h agregando gradualmente 75 ml de hidróxido de sodio 10N.

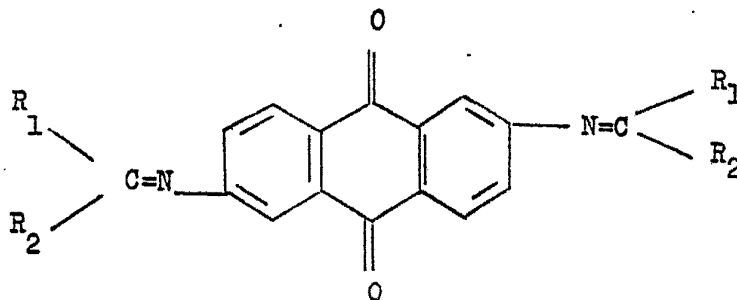
5. Se recoge el sólido anaranjado mediante filtración, se lava con agua y se seca en vacío a 80°C. El material secado se suspende en 300 ml de cloroformo y se filtra. El filtrado se lava 2 veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo vacío hasta un jarabe. Este material se suspende con 25 ml de alcohol metílico y los cristales rojos formados se recogen por filtración. El producto se lava con dietiléter y se seca bajo vacío, p.f. 296-298°C.

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

15.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar 2,6-antraquinonilena midinas, de fórmula:



5 donde R₁ es hidrógeno, alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo (C₁-C₁₅), heterocíclico, fenilo o fenilo sustituido; donde R₂ es un amino sustituido (N $\begin{matrix} \diagup R_3 \\ \diagdown R_4 \end{matrix}$) en donde R₃ y R₄ son hidrógeno, fenilo, fenilo sustituido, alquilo o alquilo ramificado, y donde R₃ y R₄ se toman juntamente para formar anillos heterocíclicos, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, caracterizado porque comprende hacer reaccionar 2,6-diaminoantraquinona con un complejo formado mezclando oxiclórico fosforoso y una N,N-dialquilamida o N-alquilamida en un solvente inerte a una temperatura de aproximadamente 25° a 70°C durante un periodo de aproximadamente 1 a 24 horas.

10

15

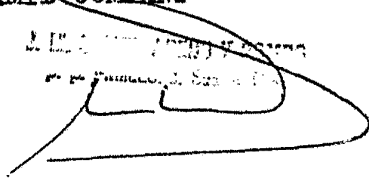
2.- Procedimiento para preparar 2,6-antraquinonilena midinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 36 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

18 FEB 1978
Madrid,

AMERICAN CYANAMID COMPANY

A. E. ...
...



6