

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
 Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
824.872	15 de agosto de 1.977	EE.UU. de A.
873.040	30 de enero de 1.978	EE.UU. de A.
873.041	30 de enero de 1.978	EE.UU. de A.
873.174	30 de enero de 1.978	EE.UU. de A.
903.292	5 de mayo de 1.978	EE.UU. de A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D; A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ANTRAQUINONA.

71 SOLICITANTE (S)

AMERICAN CYANAMID COMPANY.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Wayne, New Jersey, EE.UU. de A.

72 INVENTOR (ES)

Keit Chadwick Murdock, Frederick Emil Durr, Ralph Grassing Child.

73 TITULAR (ES)

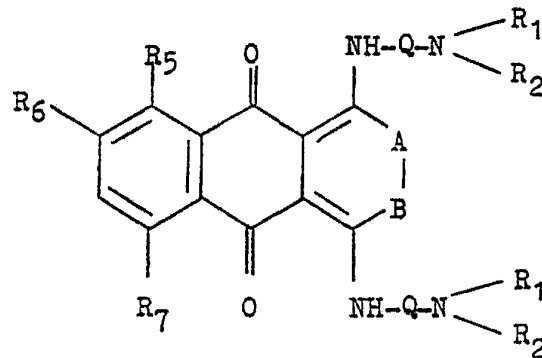
74 REPRESENTANTE

GOMEZ--ACEBO

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos compuestos orgánicos con propiedades farmacéuticas, de la siguiente fórmula general:

5

10

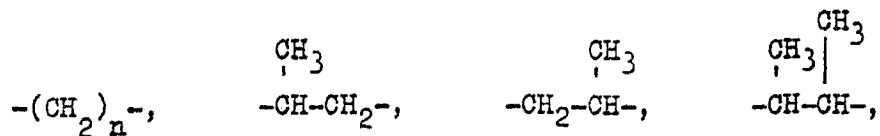


I

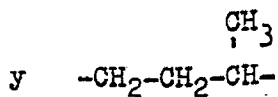
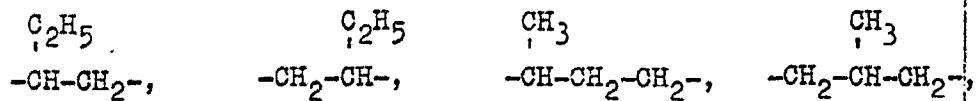
15

las formas tautómeras y las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde A-B se selecciona del grupo que consiste en CH=CH y CH₂-CH₂; Q es una porción molecular divalente seleccionada del grupo que consiste en aquellas de las fórmulas:

20



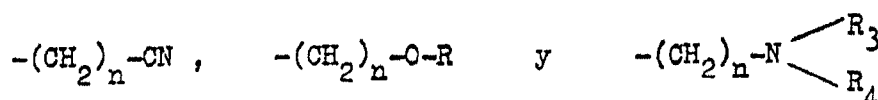
25



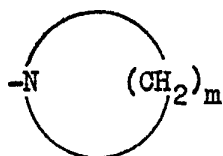
30

en donde n es un entero de 2 a 4, inclusive; R₁ y R₂ son cada

uno individualmente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, monohidroxi-
alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y en donde el átomo de carbono alfa respecto al átomo de nitrógeno no puede
5 llevar un grupo hidroxilo, dihidroxialquilo que tiene de 3 a 6 y en donde el átomo de carbono alfa respecto al átomo de nitrógeno no puede portar un grupo hidroxilo, formilo, alcancilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, trifluoracetilo y porciones moleculares de las fórmulas:

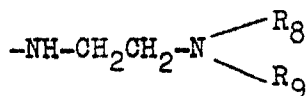


en donde n es un entero de 2 a 4, inclusive, R es alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y R₃ y R₄ son cada uno individualmente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno,
15 alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y monohidroxi-
alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y en donde el átomo de carbono alfa respecto al átomo de nitrógeno no puede portar un grupo hidroxilo; y R₁ y R₂ tomados juntos con su átomo de N (itrógeno) asociado y R₃ y R₄ tomados junto con su átomo de N (itrógeno) asociado es morfolino, tiomorfolino, piperazino, 4-metil-
20 1-piperazino o una porción molecular de la fórmula:



en donde m es un entero de 2 a 6, inclusive; con la condición de que la relación de número total de átomos de carbono a la suma de número total de átomo de oxígeno mas el número total de átomo de nitrógeno en las cadenas laterales en la posición 1 y
30 la posición 4 no puede exceder 4; R₅ se selecciona del grupo

que consiste en hidrógeno, hidroxilo, cloro y alcanciloxi de 1 a 6 átomos de carbono; R₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo; R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, cloro, alcanciloxi de 1 a 6 átomos de carbono y una porción molecular de la fórmula:



en donde R₈ y R₉ son cada uno individualmente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo y β-hidroxietilo; con la condición de que cuando Q es -(CH₂)_n- entonces:

a) R₁, R₂, R₅, R₆ y R₇ no pueden ser simultáneamente hidrógeno;

b) cuando R₅, R₆ y R₇ son hidrógeno R₁/R₂ no puede ser H/monohidroxialquilo; y: cuando n es 2 entonces R₁/R₂ no puede ser -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, H/CH₃, H/C₂H₅ ó C₂H₅/C₂H₅, y cuando n es 3 R₁/R₂ no puede ser CH₃/CH₃, ó -(CH₂)₅-;

c) cuando R₅ y R₇ son hidroxilo y: n es 2 entonces R₁/R₂ no puede ser CH₃/CH₃; C₄H₉/C₄H₉, ó -(CH₂)₅-; n es 3 entonces R₁/R₂ no puede ser H/H, CH₃/CH₃, C₃H₇/C₃H₇, ó -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-; n es 4 entonces R₁/R₂ no puede ser C₂H₅/C₂H₅, C₄H₉/C₄H₉, ó -(CH₂)₄-;

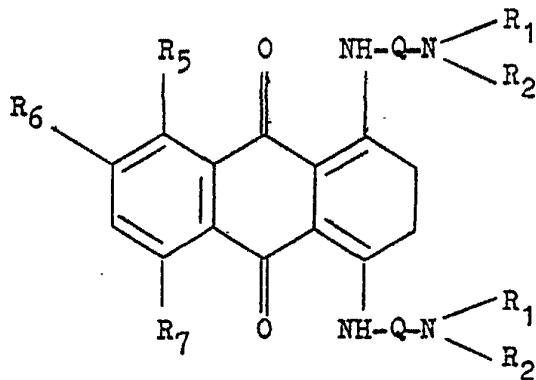
d) cuando R₅ es OH entonces uno de R₆ y R₇ debe ser H, cuando R₅ es H entonces ambos de R₆ y R₇ deben ser H; y

e) solamente uno de R₁ y R₂ puede ser alcancilo.

Los compuestos de la fórmula general precedente I en donde A-B es CH₂-CH₂ son compuestos generalmente estables y son conocidos como las formas leuco de las correspondientes antraquinonas. Se conoce que estas formas leuco existen en sus respectivas formas tautómeras y todas tales formas son equiva-

lentes a los propósitos de la presente invención. Las formas leuco (de aquí en adelante, bases leuco), y los tautómeros de las mismas pueden representarse mediante las siguientes fórmulas generales:

5

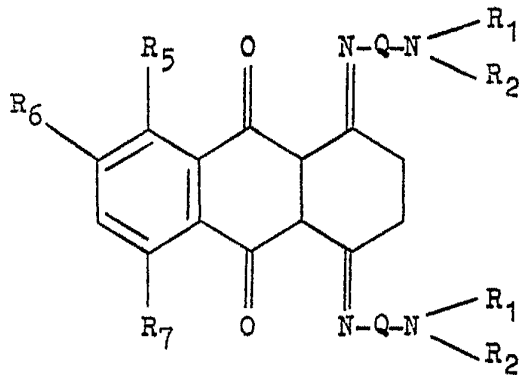


(II, bases leuco)

10



15



(III, forma tautómera)

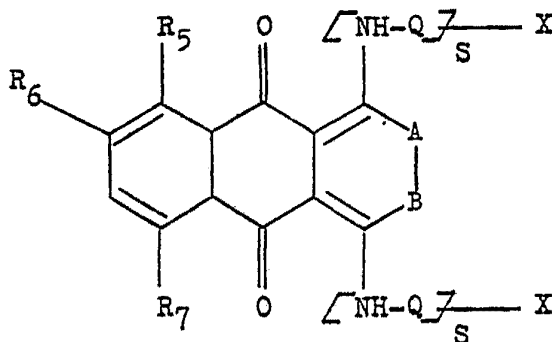
20

La presente invención también se relaciona con procedimientos para preparar los nuevos compuestos representados por las fórmulas precedentes I, II y III.

25

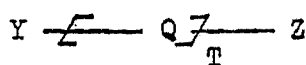
Por lo tanto, un procedimiento contemplado por la presente invención comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula general:

5



con un compuesto de la fórmula

10



15

donde uno de X e Y es NR_1R_2 ó $NHCOCF_3$ y el otro es seleccionado del grupo que consiste en OR_{10} , Cl, Br, I, $N(R_{10})_2$, NO_2 , SO_3R_{10} , SO_2R_{10} , SOR_{10} , SR_{10} , N_3 , ONO , y tetrazolilo, en donde R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, para-tolilo y bencilo; S y T son diferentes y se eligen entre 0 y 1; Z se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y NR_1R_2 ó un grupo convertible en el mismo; siempre que:

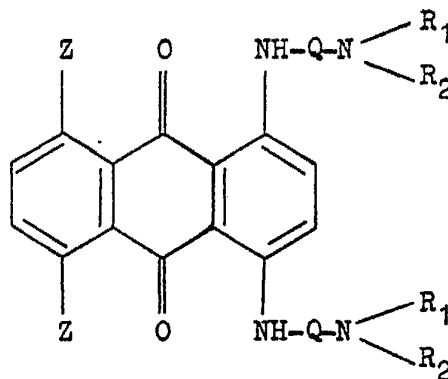
20

- a) solamente X puede ser $NHCOCF_3$ y solamente cuando S es 0 y Z no es hidrógeno o alquilo;
- b) excepto como en a), cuando S es 0, entonces R_1/R_2 y H/H es Z no es hidrógeno ó alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- c) cuando T es 0 y Y es NR_1R_2 entonces Z es hidrógeno;
- d) cuando T es 0 y X es NR_1R_2 por lo menos uno de R_1/R_2 es hidrógeno y Z es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- e) cuando uno de R_5 y R_7 es cloro o alcanciloxi entonces el otro es igual y R_6 es hidrógeno; y

30

f) solamente uno de R_1 y R_2 puede ser alcanoilo; y cuando $R_5 = R_7 =$ cloro o alcanoilo convertidos en hidroxilo, y cuando X es NHCOCF_3 , eliminar el grupo COCF_3 , y cuando Z es un grupo convertible en NR_1R_2 efectuar su conversión al mismo; y, si se desea: convertir A-B cuando es $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ en CH=CH ; y poner en contacto el producto con un reactivo formador de sal farmacológicamente aceptable bajo condiciones formadoras de sal.

La presente invención también se relaciona con procedimientos para preparar los nuevos compuestos de la siguiente fórmula general:



y las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos; en donde R_1 , R_2 , y Q son como se han definido anteriormente aquí, y Z es hidrógeno o hidroxilo.

La presente invención también se relaciona con las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos de las fórmulas I, II y III.

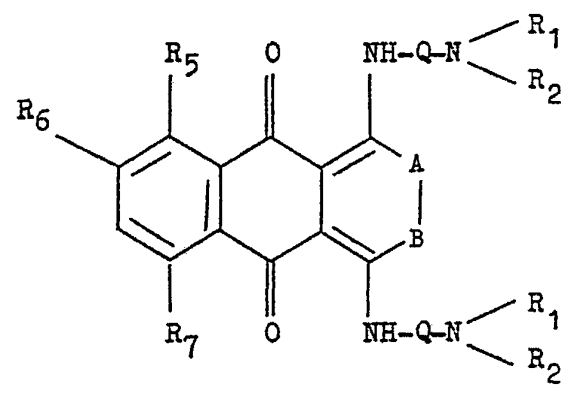
La presente invención también se relaciona con preparaciones y composiciones farmacéuticas terapéuticas, compuestos de la fórmula I, II y III y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, como así también mezclas de los

mismos como los ingredientes activos.

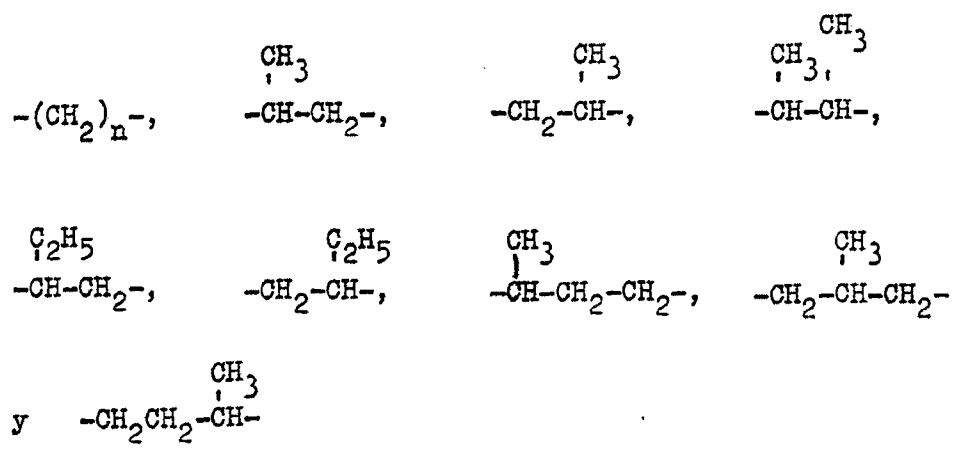
La presente invención también se relaciona con métodos para utilizar los compuestos y las preparaciones y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos dados a conocer aquí.

Descripción detallada de la Invención

Los nuevos compuestos de la presente invención son representados por la siguiente fórmula general:



las formas tautómeras y las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos, en donde A-B se seleccionan del grupo que consiste en CH=CH y CH₂-CH₂; Q es una porción molecular divalente seleccionada del grupo que consiste en aquellas de las fórmulas:



tal de átomos de nitrógeno en las cadenas laterales en la posición 1 y la posición 4 no puede exceder 4;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, cloro y alcanoiloxi de 1 a 6 átomos de carbono;

5 R₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo;

R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, cloro, alcanoiloxi de 1 a 6 átomos de carbono y una porción molecular de la fórmula:



en donde R₈ y R₉ son cada uno individualmente seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo y β-hidroxietilo; con la condición de que cuando Q es -(CH₂)_n- entonces:

15 a) R₁, R₂, R₅, R₆ y R₇ no pueden ser simultáneamente hidrógeno;

b) cuando R₅, R₆ y R₇ son hidrógeno R₁/R₂ no puede ser H/monohidroxialquilo, y;

cuando n es 2 entonces R₁/R₂ no puede ser -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, H/CH₃, H/C₂H₅ ó C₂H₅/C₂H₅, y cuando n es 3 R₁/R₂ no puede ser CH₃/CH₃, ó -(CH₂)₅-;

20 c) cuando R₅ y R₇ son hidroxilo y: n es 2 entonces R₁/R₂ no puede ser CH₃/CH₃, C₄H₉/C₄H₉, ó -(CH₂)₅-; n es 3 entonces R₁/R₂ no puede ser H/H, CH₃/CH₃, C₃H₇/C₃H₇, ó -(CH₂)₂-; n es 4 entonces R₁/R₂ no puede ser C₂H₅/C₂H₅, C₄H₉/C₄H₉, ó -(CH₂)₄-;

25 d) cuando R₅ es OH entonces es uno de R₆ y R₇ debe ser H, cuando R₅ es H entonces ambas de R₆ y R₇ deben ser H; y

e) solamente uno de R₁ y R₂ puede ser alcanoiloxi.

Estos compuestos son generalmente obtenibles como materiales cristalinos de color castaño rojizo a negro azul que tienen característicos puntos de fusión y espectro de absorción

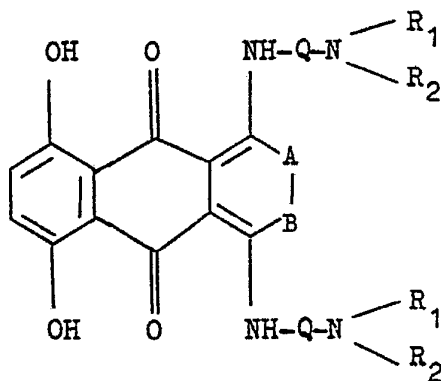
30

y que pueden purificarse por lixiviación con alcanoles inferiores dado que las bases libres son en su mayoría insolubles en agua y algunas de ellas son insolubles en la mayoría de los solventes orgánicos. Las bases orgánicas de la presente invención (I, II y III) forman sales de adición no tóxicas con una variedad de reactivos formadores de sales orgánicas e inorgánicas farmacológicamente aceptables. Por lo tanto, las sales de adición de ácido, formadas por mezcla de la base libre orgánica con 1,2 o hasta 8 equivalentes de un ácido, apropiadamente en un solvente neutro, son formadas con ácidos tales como sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, sulfámico, cítrico, láctico, málico, succínico, tartárico, acético, benzoico, glucónico, ascórbico, y similares. Los ácidos preferidos son clorhídrico y acético. Para propósitos de la presente invención las bases libres son equivalentes a sus sales de adición de ácido no tóxicos. Las sales de adición de ácido de las bases orgánicas de la presente invención son, en general, sólidos cristalinos, relativamente solubles en agua, metanol y etanol pero relativamente insolubles en solventes orgánicos no polares tales como éter dietílico, benceno, tolueno, y similares.

Será comprendido por aquellos expertos en el arte que todas dichas sales pueden reconvertirse en sus formas libres respectivas representadas por las fórmulas I, II y III mediante métodos conocidos por aquellos expertos en el arte, y todas dichas sales y formas libres son por lo tanto equivalentes para los propósitos de la presente invención.

Una realización preferida respecto de nuevos compuestos de la presente invención puede representarse mediante la siguiente fórmula general:

5



10

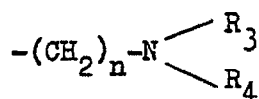
y sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptable en donde A-B y Q son como se han definido anteriormente aquí; R₁ es hidrógeno, alquilo, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono ó monohidroxi alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y en donde el átomo de carbono alfa respecto al átomo de ni-

15

trógeno puede no portar un grupo hidroxilo; R₂ es monohidroxi alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y en donde el átomo de carbono alfa respecto al átomo de nitrógeno puede no portar un grupo hidroxilo, dihidroxi alquilo que tiene de 3 a 6 áto-

20

mos de carbono y en donde el átomo de carbono alfa al átomo de nitrógeno no puede portar un grupo hidroxilo o una porción molecular de la fórmula:



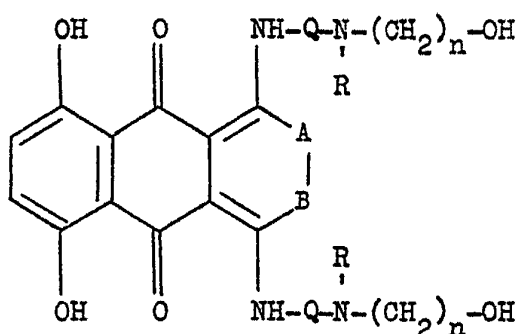
25

en donde n, R₃ y R₄ son como se han definido anteriormente aquí; con la condición de que la relación del número total de átomos de carbono a la suma del número total de átomos de oxígeno mas el número total de átomos de nitrógeno en cada una de las cadenas laterales en la posición 1 y la posición 4 no puede exceder 4.

30

Una segunda relación preferida del aspecto del nuevo compuesto de la presente invención puede representarse mediante la siguiente fórmula general:

5



10

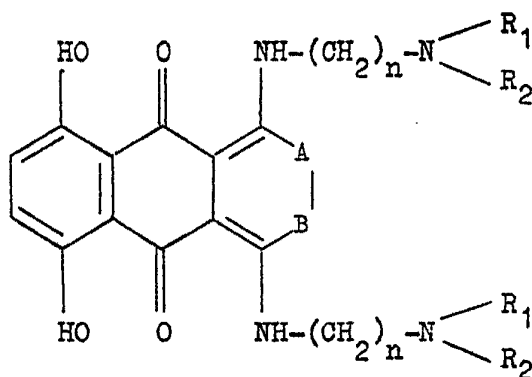
y sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables, en donde R es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y A-B, n y Q son como se han definido anteriormente aquí con la condición que relación del número total de átomos de carbono a la suma de número total de átomos de oxígeno mas el número total de átomos de nitrógeno en cada una de las cadenas laterales en la posición 1 y la posición 4 no puede exceder 4.

15

20

Una nueva realización preferida del aspecto de nuevos compuestos de la presente invención se relaciona con compuesto de la siguiente fórmula:

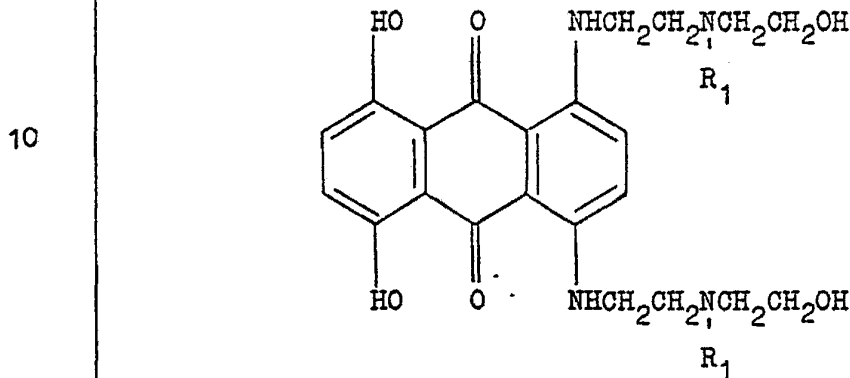
25



30

en donde n, R₁, R₂ y A-B son como se han definido anteriormente para la primera realización preferida y sus sales de adición farmacológicamente aceptable.

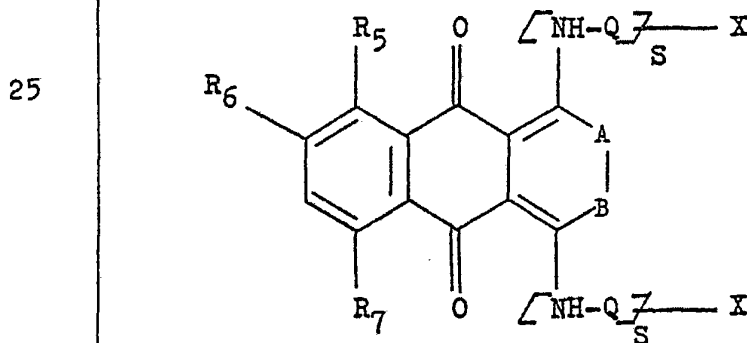
Una cuarta realización preferida del aspecto de nuevos compuestos de la presente invención se relaciona con compuestos de la siguiente fórmula:



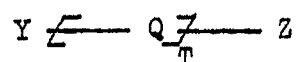
15 donde R₁ es hidrógeno ó -CH₂CH₂OH, y sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables. Las sales preferidas son el clorhidrato y el acetato.

Los nuevos compuestos de la presente invención representados por las fórmulas I, II y III pueden fácilmente prepararse mediante el siguiente procedimiento general.

Un compuesto de la fórmula:



se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula



5 en donde uno de X e Y es NR_1R_2 ó NHCOCF_3 y el otro se selecciona del grupo que consiste en OR_{10} , Cl, Br, I, $\text{N}(\text{R}_{10})_2$, NO_2 , SO_3R_{10} , SO_2R_{10} , SOR_{10} , SR_{10} , N_3 , ONO y tetrazolilo, en donde R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, para-tolilo y bencilo; S y T son diferentes y se eligen entre 0 y 1; Z se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y NR_1R_2 ó un grupo convertible en el mismo; siempre que:

- 10 a) solamente X puede ser NHCOCF_3 y solamente cuando S es 0 y Z no son hidrógeno o alquilo;
- 15 b) excepto como en a), cuando S es 0, entonces R_1/R_2 es H/H y Z no es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- c) cuando T es 0 e Y es NR_1R_2 entonces Z es hidrógeno;
- d) cuando T es 0 y X es NR_1R_2 por lo menos uno de R_1/R_2 es hidrógeno y Z es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 20 e) cuando uno de R_5 y R_7 es cloro o alcanoiloxi entonces el otro es igual y R_6 es hidrógeno; y
- f) solamente 1 de R_1 y R_2 puede ser alcanoiloxi; y cuando $\text{R}_5 = \text{R}_7 =$ cloro o alcanoiloxi convertirlos en hidroxilo, y cuando X es NHCOCF_3 , eliminar el grupo COCF_3 , y cuando Z es un grupo convertible en NR_1R_2 efectuada su conversión al mismo; y si se desea: convertir A-B cuando es $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ en CH=CH ; y poner en contacto el producto con un reactivo formador de sal farmacológicamente aceptable bajo condiciones formadoras de sal.

30 La reacción se lleva a cabo preferiblemente calentando

do los reaccionantes a una temperatura de aproximadamente 40°
a 110°C durante un período de aproximadamente 2 a aproximada-
mente 10 horas en un solvente inerte de reacción tal como agua,
alcohol inferior, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, i-pro
5 panol, cualquiera de los butanoles isómeros y similares; ó en
una amida solvente tal como formamida, dimetilformamida y simi-
lares, ó un solvente tal como N,N,N',N'-tetrametil etilendiami-
na ó mezclas de los mismos. Las precedentes temperaturas, tien-
pos y solventes y combinaciones de los mismos serán normalmen-
te suficientes para realizar el presente procedimiento. Otros
10 solventes y parámetros de reacción pueden a veces ser desea-
bles o requeridos y la elección de tales solventes y paráme-
tros de reacción adicionales está dentro de la experiencia del
arte y deben considerarse equivalentes para los propósitos de
15 la presente invención.

En la mayoría de los casos, el producto será un só-
lido y se cristalizará espontáneamente o por sembrado o raspa-
do, a partir de un solvente de reacción por enfriamiento y pue-
de recogerse por filtración o decantación. En otros casos la
mezcla de reacción puede concentrarse, por ejemplo a temperatu-
20 ra elevada bajo vacío, y al enfriarse el producto se cristali-
zará y puede recogerse por filtración o decantación como an-
tes.

En ciertos otros casos puede ser necesario evaporar
25 el solvente hasta sequedad de manera de recoger el producto ó
alternativamente mezclar o diluir la mezcla de reacción con
otro solvente miscible tal como agua y proceder a recoger el
producto por ejemplo por filtración o extracción. Aquellos
expertos en el arte serán capaces de elegir qué procedimiento
30 a seguir y todos esos procedimientos son considerados equiva-

lentes para los propósitos de la presente invención. El producto, una vez recogido, puede purificarse como por ejemplo, cristalización, cromatografía (capa delgada o columna) ó preferiblemente por lixiviación con un alcohol inferior. Otros procedimientos tales como maceración ó trituración en un solvente, por ejemplo, un solvente orgánico tal como etanol pueden ser utilizados y todos los procedimientos de purificación deben considerarse como equivalentes para los propósitos de la presente invención.

Aquellos expertos en el arte reconocerán que cuando un producto en la forma leuco es deseado, el material de partida tricíclico debe estar en la forma leuco, y debe tomarse cuidado de proteger tales materiales, especialmente cuando se está a temperaturas elevadas (es decir por encima de temperatura ambiente), contra agentes oxidantes tales como, por ejemplo oxígeno. Por lo tanto, cuando se desea un producto leuco la reacción se lleva a cabo normal y eficientemente en una atmósfera con la exclusión de aire, por lo tanto, la reacción puede llevarse a cabo en una atmósfera por ejemplo de nitrógeno ó argón, y esta precaución debe también tomarse durante los procedimientos de purificación especialmente aquellos que requieren temperaturas elevadas. Cuando se desea un producto aromático y se utiliza un material de partida aromático no son nuevamente necesarias tales precauciones.

Es bien conocido en el arte que la forma leuco puede fácilmente convertirse a la forma aromática cuando se desea mediante una variedad de métodos. Por lo tanto, la oxidación por aire es uno de tales métodos, otros métodos son el tratamiento como por ejemplo, nitrobenzono caliente, cloranilo, peróxido de hidrógeno, ó perborato de sodio. Todos estos métodos

y otros métodos para la conversión de la forma leuco a la forma aromática, deben considerarse equivalentes para los propósitos de la presente invención.

5 Aquellos expertos en el arte también comprenderán que cuando el sustituyente Z es un grupo convertible en $-N \begin{matrix} \swarrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$ que dicha conversión podrá fácilmente llevarse a cabo mediante procedimientos obvios, bien conocidos por aquellos expertos en el arte y dentro de la experiencia en el arte. La conversión del grupo Z en $N \begin{matrix} \swarrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$ mediante todos estos procedimientos es

10 por lo tanto contemplado para la presente invención y todos tales procedimientos deben considerarse equivalentes para el propósito de la presente invención. Los procedimientos preferidos contemplados por la presente invención para convertir el grupo Z en $-N \begin{matrix} \swarrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$ se ejemplifican seguidamente. Se comprenderá

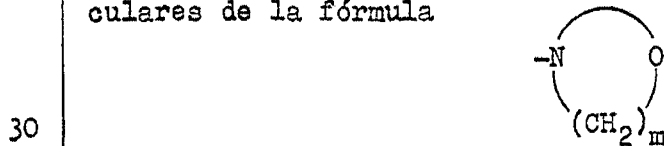
15 que estos son meramente ejemplos de dicha conversión, que no están destinados a delimitar el alcance de la presente invención.

Otros procedimientos de conversión serán conocidos por aquellos expertos en el arte y deben considerarse totalmente equivalentes para los propósitos de la presente invención.

20 Así, cuando Z es un grupo de aldehído o cetona, es decir $\overset{O}{\parallel}C-R$, en donde R se elige entre hidrógeno o alquilo, un tratamiento con una amina de la fórmula $HN \begin{matrix} \swarrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$ donde R_1 y R_2 son como se han definido aquí bajo condiciones reductoras tal como hidrógeno con catalizador níquel Raney o borohidruro de sodio lo

25 grará la deseada conversión.

También contemplado para Z están las porciones moleculares de la fórmula



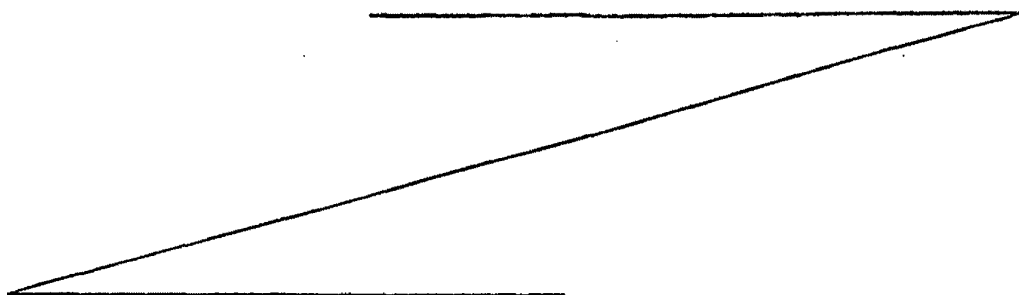
donde m es 2 ó 3. El tratamiento de este grupo con ácido, por ejemplo cloruro de hidrógeno etanólico-acuoso a 40-80°C durante 1 a 6 horas lo convertirá en $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_m\text{-OH}$ que es una porción molecular contemplada por el grupo $\text{-N} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$.

5 También contemplado para Z están diferentes grupos salientes eficientes, tales como Cl, Br, I, para-tosilo, y similares. Cuando Z es un grupo saliente dado a conocer precedentemente o un equivalente, el tratamiento con una amina de la fórmula $\text{HN} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ en por ejemplo un alcohol inferior solvente
10 efectuará la deseada conversión.

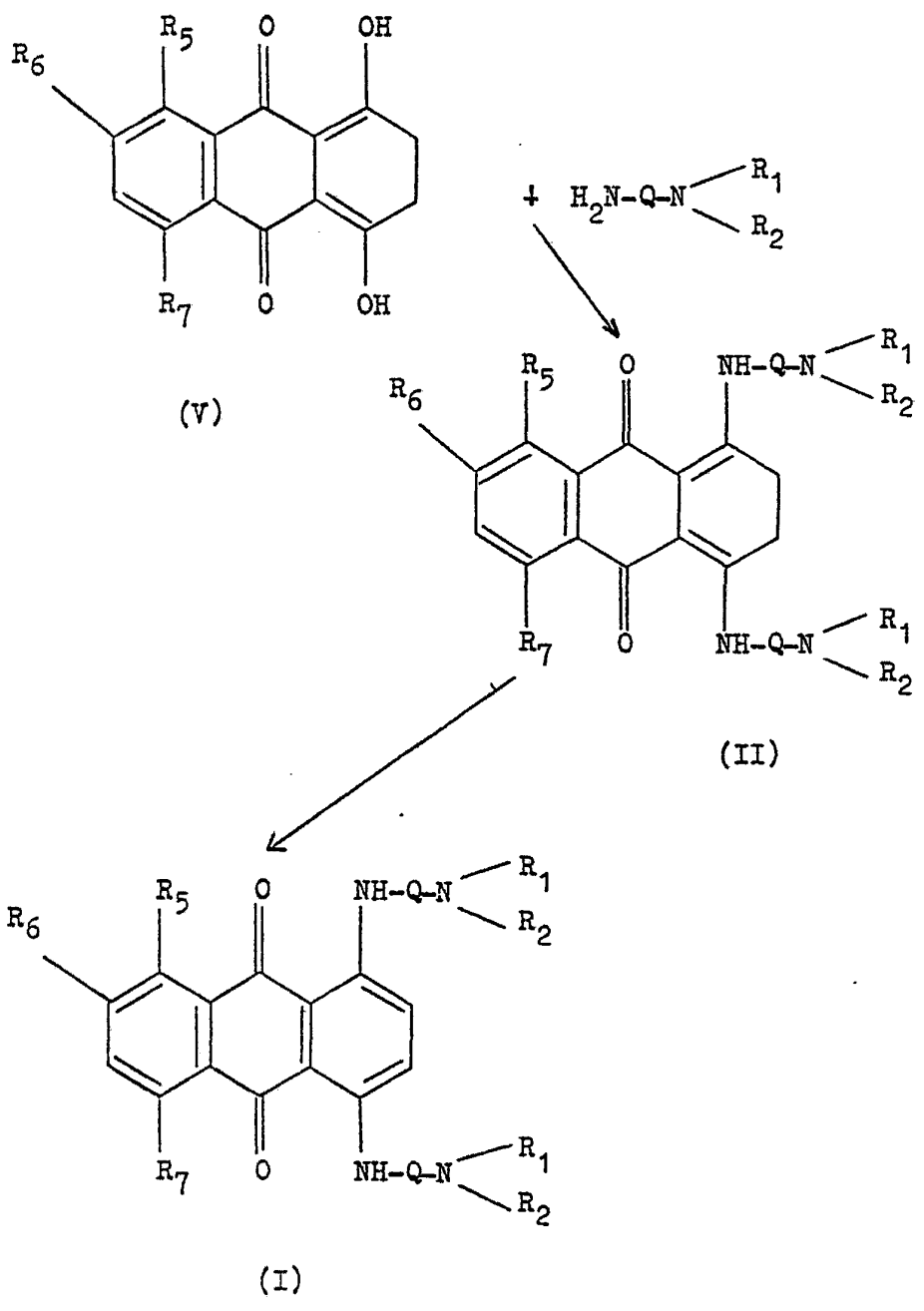
Además, cuando Z es una amina primaria o secundaria, es decir -NH_2 ó -NHR_1 , entonces una alquilación adicional lo convertirá al grupo deseado $\text{-N} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$. Son conocidos agentes alquilantes bien conocidos que fácilmente efectuarán esta
15 conversión. Tales agentes como alquil haluros, alquil sulfatos, acrilonitrilo substituidos e insubstituidos, y similares son contemplados. También pueden utilizarse aldehidos y cetonas que se condensan bajo condiciones reductoras.

20 Todas estas conversiones y otros procedimientos de conversión son considerados equivalentes para los propósitos de la presente invención.

Una realización preferida del aspecto primordial del procedimiento de la presente invención queda representado por el siguiente esquema de reacción:



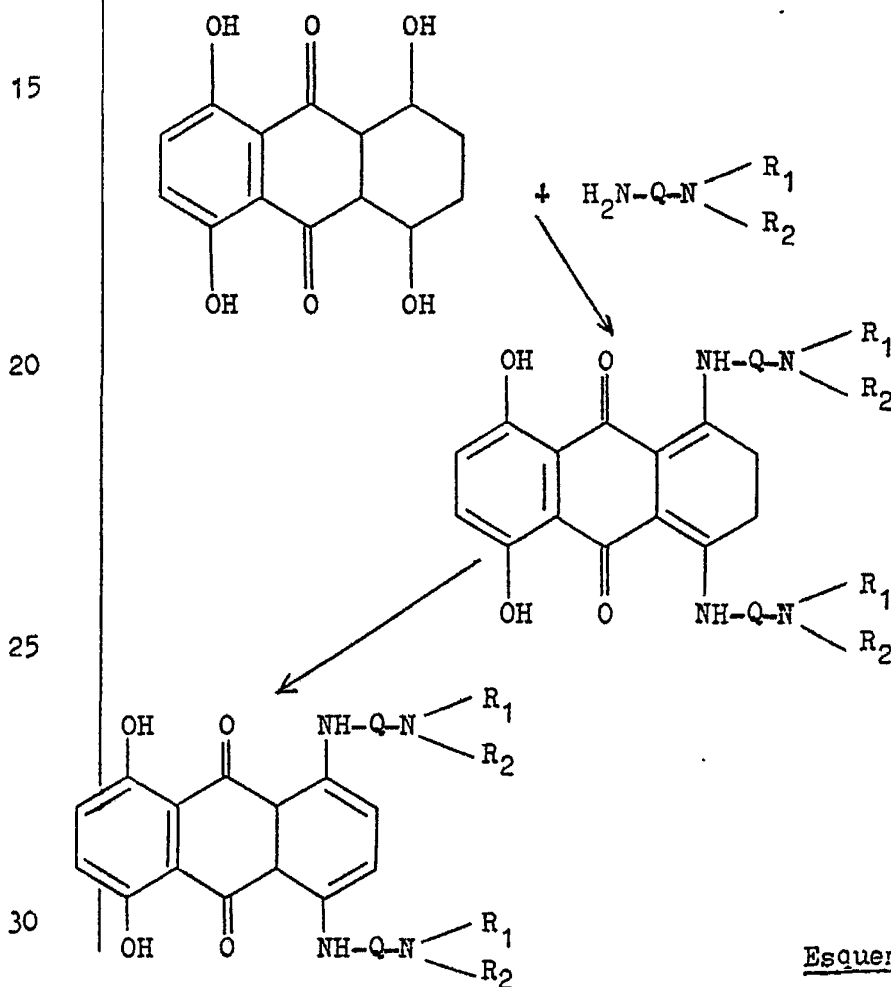
5
10
15
20
25
30



en donde R₁, R₂, R₅, R₆ y Q son como se han definido anterior-
mente aquí. De acuerdo con este esquema de reacción, se con-
densa leuco 1,4-dihidroxi-antraquinona (IV) con una apropiada
alquilén diamina (V) en un solvente tal como N,N,N',N'-tetrame-
tiletildiamina, etanol, agua, dimetilformamida, o mezclas de

los mismos a aproximadamente 40°C aproximadamente 60°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante varias horas para producir las correspondientes bases leuco (II). Las bases leuco (II) pueden fácilmente oxidarse a derivados totalmente aromáticos (I) mediante una variedad de métodos tales como oxidación en aire o tratamiento con nitrobenzenceno caliente, o tratamiento con cloranil, peróxido de hidrógeno o perborato de sodio. El producto luego puede ponerse en contacto con un reactivo formador de sal o cuaternizante farmacológicamente aceptable bajo condiciones formadoras de sal o cuaternizantes.

Una realización subgenérica preferida del aspecto primordial del invento puede representarse mediante el siguiente esquema de reacción A:



Esquema A

en donde R_1 , R_2 y Q son como se han definido anteriormente aquí,

5 Una realización subgenérica más preferida del aspecto primordial del procedimiento de la presente invención es re-
presentado por el esquema de reacción A, en donde Q es como se
ha definido anteriormente aquí; R_1 es hidrógeno o alquilo que
tiene 1 a 4 átomos de carbono; R_2 es monohidroxialquilo que
tiene de 2 a 4 átomos de carbono y en donde el átomo de carbo-
no alfa respecto al átomo de nitrógeno no puede portar un gru-
10 po hidroxilo, dihidroxialquilo tiene 3 a 6 átomos de carbono y
en donde el átomo de carbono alfa respecto al átomo de nitró-
geno no puede portar un grupo hidroxilo o una porción molecular
de la fórmula:



en donde n , R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente
aquí; con la condición de que la relación del número total de
átomos de carbono a la suma del número total de átomos de oxí-
20 geno mas el número total de átomos de nitrógeno en cada una
de las cadenas laterales en la posición 1 y en la posición 4
no puede exceder 4, y poner en contacto el producto con un
ácido farmacológicamente aceptable, preferiblemente acético o
clorhídrico, para preparar sus sales de adición de ácido farma-
25 cológicamente aceptables.

Una segunda realización subgenérica preferida del
aspecto primordial del procedimiento de la presente invención
es representada por el esquema de reacción A precedente en don-
de R_1 es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de car-
30 bono y R_2 es $-(CH_2)_nOH$ y n y Q son como se han definido ante-

riormente aquí con la condición de que la relación del número total de átomos de carbono a la suma del número total de átomos de oxígeno mas el número total de átomos de nitrógeno en cada una de las cadenas laterales en la posición 1 y la posición 4 no puede exceder 4, y poner en contacto el producto con un ácido farmacológicamente aceptable, preferiblemente acético o clorhídrico, para preparar sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables.

La realización subgenérica mas preferida del aspecto primordial del procedimiento de la presente invención se representa por el esquema de la reacción A precedente en donde Q es $-(CH_2)_n-$ en donde n es un entero de 2 a 4, preferiblemente 2, y R_1 es hidrógeno ó $-CH_2CH_2OH$ y R_2 es $-CH_2CH_2OH$ y poner en contacto el producto con un ácido farmacológicamente aceptable, preferiblemente acético o clorhídrico, para preparar sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptable.

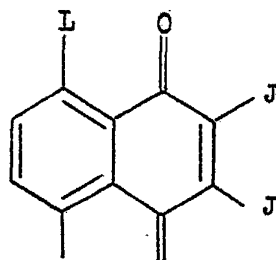
Los nuevos compuestos de la presente invención en donde A-B es CH=CH, R_5 y R_7 son ambos de hidrógeno o hidróxido, y R_6 es hidrógeno; pueden también prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula:



con un compuesto de la fórmula:

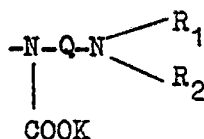


5



en donde G es alcanciloxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o

10



15

en donde K es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; L es hidrógeno, hidroxilo, o $\text{NH-Q-N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_2 \end{array}$; y J es hidrógeno, cloro o bromo; con la condición de que:

a) cuando G es $\text{-N-Q-N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_2 \\ | \\ \text{COOK} \end{array}$ L es hidrógeno o hidroxilo

20

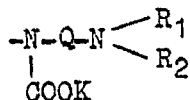
xi y J es cloro y el sustituyente K es eliminado del producto tricíclico;

b) cuando G es diferente a $\text{-N-Q-N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_2 \\ | \\ \text{COOK} \end{array}$ L es

25

$\text{NH-Q-N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_2 \end{array}$ y el producto ciclizado es aromatizado; y si se desea poner el producto en contacto con un reactivo formador de sal, farmacológicamente aceptable. Este procedimiento se lleva a cabo preferiblemente en un solvente inerte de reacción tal como tolueno, xileno o etanol con una temperatura de reacción de 60 a 150°C, preferiblemente en una atmósfera inerte tal como nitrógeno. Cuando se requiere, por ejemplo cuando G es diferente

30

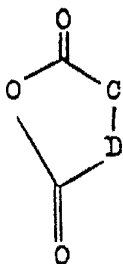


G es $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ | \\ \text{N}-\text{Q}-\text{N} \\ | \\ \text{COOK} \\ \text{R}_2 \end{array}$ el sustituyente K es eliminado del produc-

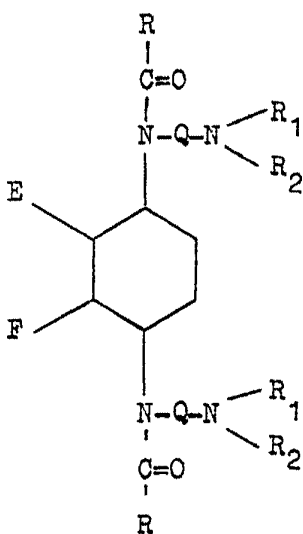
to tricíclico, por ejemplo, por tratamiento con ácido metanóli-
co acuoso. Aquellos expertos en el arte reconocerán que el pro-
5 ducto obtenido luego de la eliminación del sustituyente K es
un ácido carbámico libre que se descarboxilará espontáneamente.

Un método adicional por el cual pueden prepararse
los nuevos compuestos de la presente invención en donde A-B es
CH=CH, R₅ y R₇ son ambos ya sea hidrógeno o hidróxido, y R₆ es
10 hidrógeno; es como seguido:

Un compuesto de la fórmula:

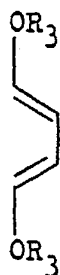


se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula:



en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o CF₃; E y F
30 son ambos hidrógeno o cuando se toman juntos forman -----

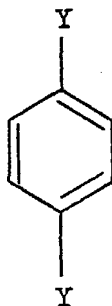
5



en donde R₃ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

10

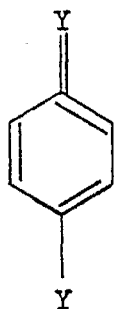
C-D es CH=CH ó



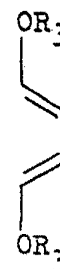
en donde Y es H ó OCH₃;

con la condición de que cuando E y F son hidrógeno C-D es

15



, y cuando C-D es CH=CH, E y F forman



20

y R₅ = R₇ = Hidroxi; e hidrolizar los grupos RCO, y Y cuando es OCH₃ para convertirlo respectivamente en hidrógeno e hidroxi; y si se desea, poner en contacto el producto con un reactivo formador de sal farmacológicamente aceptable.

25

Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente mezclando los reaccionantes en una fusión de NaAlCl₄ (NaCl/AlCl₃) a una temperatura de 130 a 200°C durante 1 a 6 horas. Los productos tricíclicos son sometidos a hidrólisis, por ejemplo hi-

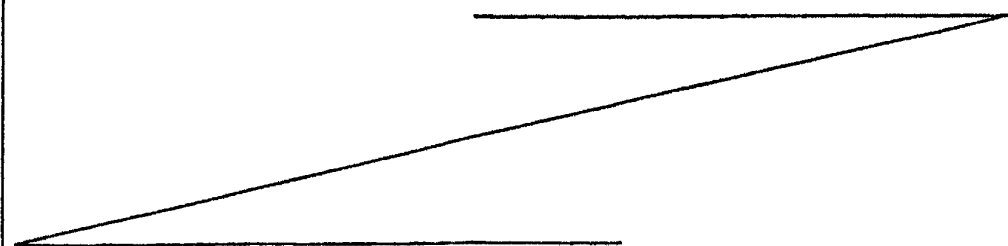
30

drólisis con ácido acuoso, para eliminar cualquier grupo protector, y si se desea se prepara una sal farmacológicamente aceptable.

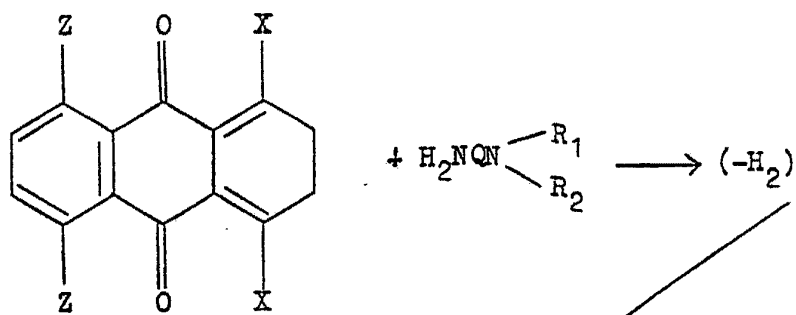
5 Cuando los reaccionantes que se utilizan en los procedimientos de la presente invención comprenden ciertos sustituyentes en particular, se ha observado que se puede hacer que el procedimiento tenga lugar en una manera particularmente eficiente y efectiva mediante la elección específica de variables de reacción tales como tiempo, temperatura y solventes. Estas combinaciones preferidas de reaccionantes y variables de reacción son ejemplificadas mediante los esquemas de reacción siguientes numerados 1-12. Será apreciado por aquellos expertos en el arte que las combinaciones ejemplificadas por los esquemas enumerados son meramente combinaciones y permutaciones preferidas de los procedimientos de la presente invención y no están destinados a limitar el alcance de la invención o el alcance de los procedimientos que se reivindican.

15 Los procedimientos y las combinaciones preferidas enseñadas por los esquemas de reacción 1-12 se dan a conocer meramente para la conveniencia de aquellos que desean realizar la presente invención y no están destinados a utilizarse para delimitar el alcance de la invención de manera alguna.

25 A menos que se indique lo contrario, los símbolos y las definiciones utilizadas en cada uno de los esquemas 1-12 pertenecen solamente al esquema individual en donde se utilizan.

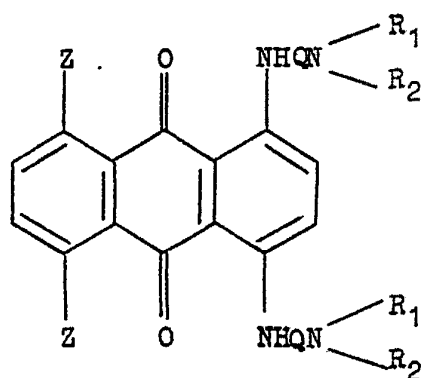


5



(ó forma aromática)

10



15

(ó forma leuco)

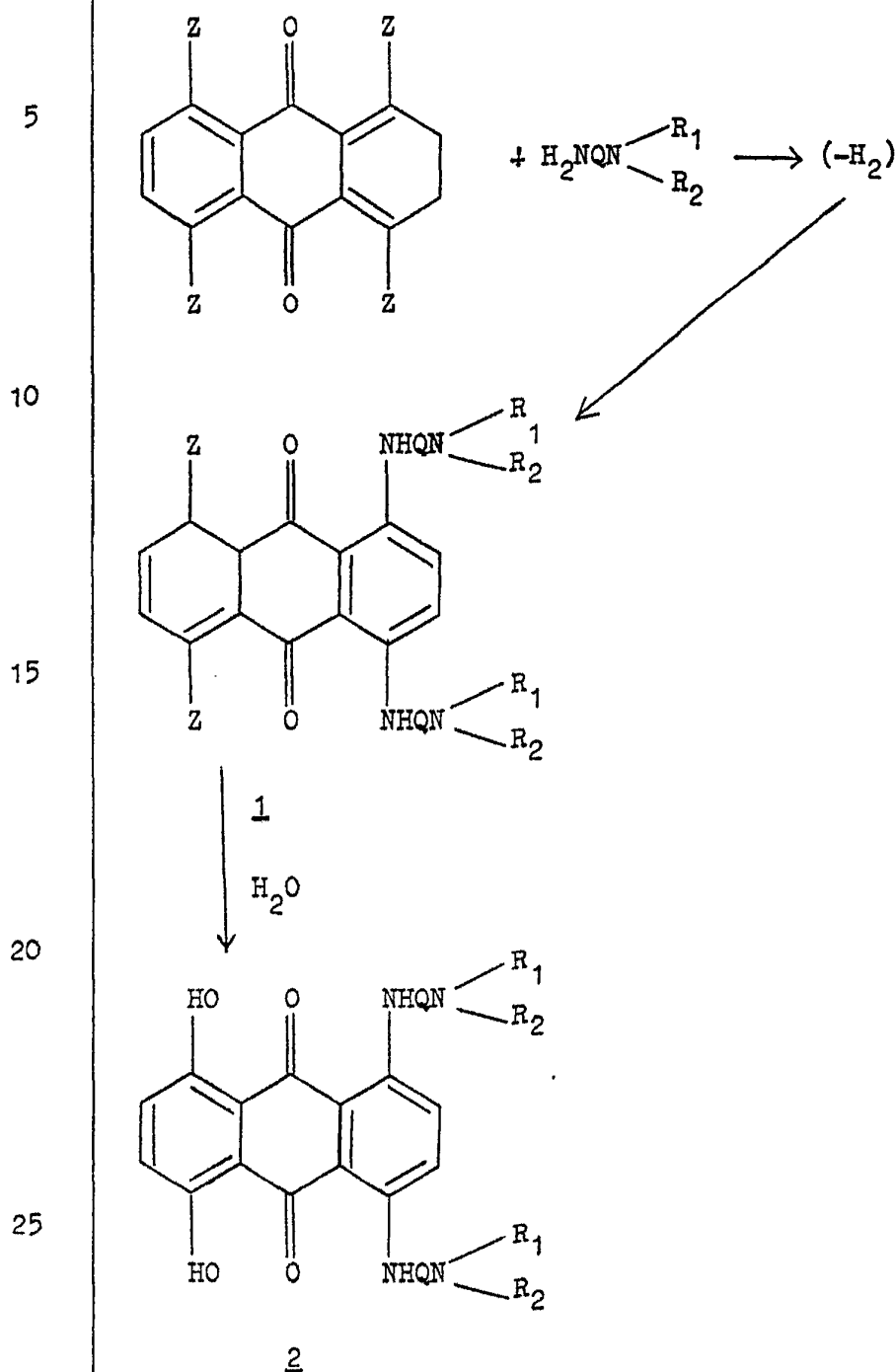
20 donde Q, R₁ y R₂ son como se han descrito anteriormente, X es cualquier buen grupo saliente tal como OH, Cl, Br, I, NH₂, NO₂, SO₃H, S-R₁₀, SH, S-R₁₀, OR₁₀, N₃, tetrazolio, ONO y Z es H ó OH.

25

De acuerdo con el esquema de la reacción precedente, una 9,10-antracenediona apropiadamente sustituida en ya sea la forma leuco o aromática se hace reaccionar con una amina de la estructura indicada, para proporcionar la deseada 1,4-diamino-9,10-antracenediona en ya sea la forma leuco o aromática. La reacción se lleva a cabo en etanol, propanol, isopropanol o N,N,N',N'-tetrametiletlen diamina bajo una atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 40°C a 100°C durante 2 a 10 horas.

30

Cuando el producto es un compuesto leuco este se convierte a la forma aromática mediante métodos anteriormente descritos.

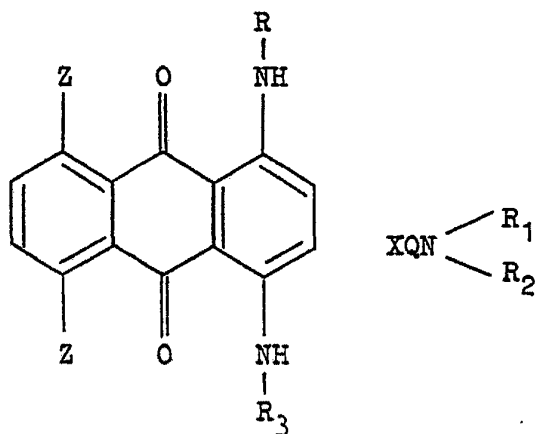


R_1 , R_2 y Q son como se han definido anteriormente y Z es cloro, o alcanciloxi de 1 a 6 átomos de carbono.

La reacción entre leuco-1,4,5,8-tetra sustituido
-9,10-antracenediona y la amina se lleva a cabo en un alcohol
inferior a una temperatura de 40° a 100°C bajo una atmósfera
de nitrógeno durante un período de 2 a 10 horas. El derivado
5 1 disustituido se convierte en el dihidroxi derivado 2 ya sea
por hidrólisis alcalina o ácido utilizando una solución de etanol-agua de ya sea hidroxido sodio o ácido clorhídrico. Se utiliza cromatografía de capa delgada para medir la reacción de
manera de controlar la reacción y evitar hidrólisis de los sustituyentes amino. Nuevamente se convierten los productos leuco en la forma aromática mediante métodos anteriormente descritos.

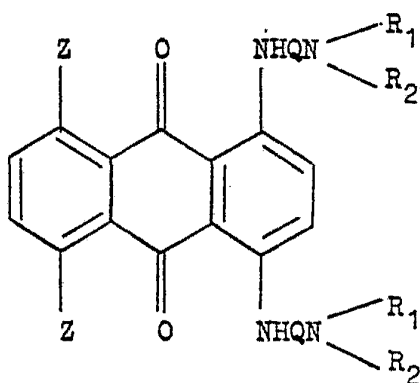
3.

15



20

25



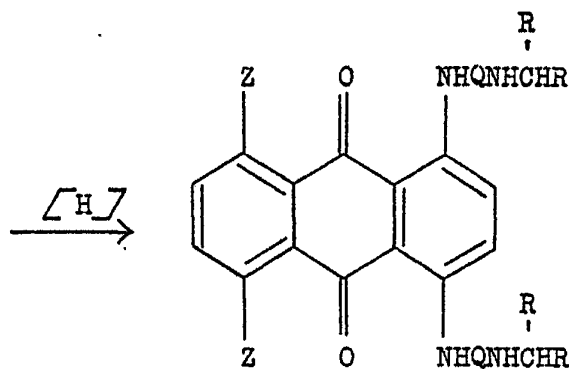
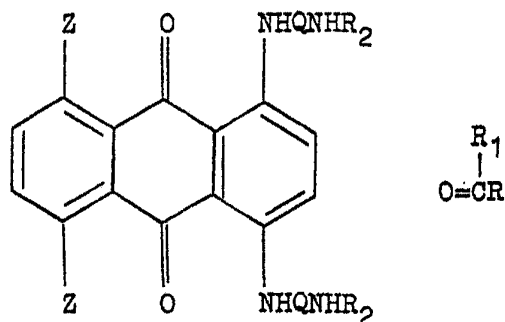
30

donde Z es H ó OH, Q, R₁ y R₂ son como antes, X es Cl, Br, I,

$\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{p}-\text{CH}_3$, OSO_3CH_3 , R_3 es H ó $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CCF}_3 \end{matrix}$.

Los dos reaccionantes se mezclan en un alcohol inferior y se calientan a $40-90^\circ$ durante 1 a 8 horas para proporcionar el producto deseado. Cuando R_3 es CF_3CO , este último se elimina con carbonato de potasio metanólico acuoso.

4.

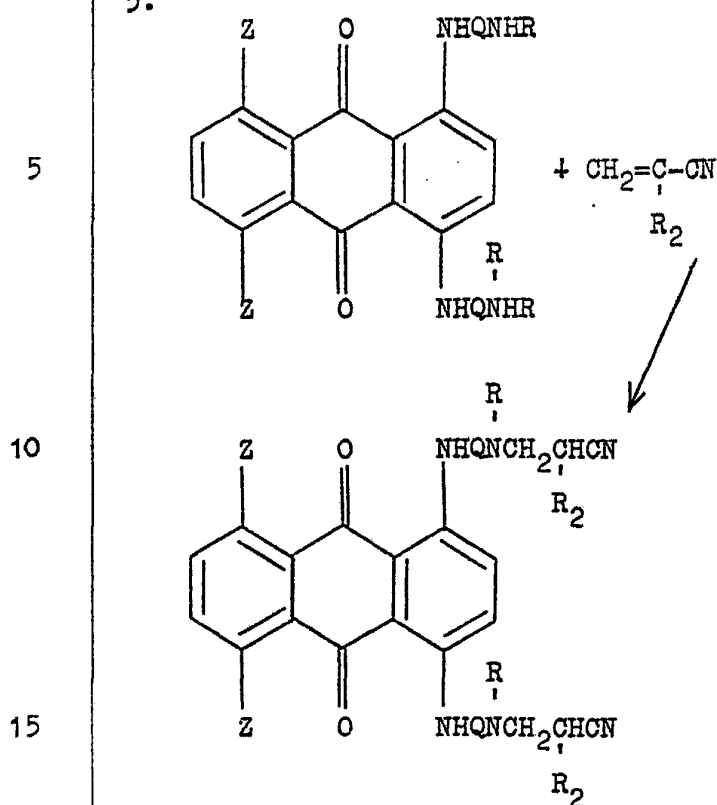


3

Q es como se ha descrito anteriormente, Z es hidrógeno o hidroxilo, R puede ser alquil inferior, o dialquilamino inferior, R_1 puede ser H o alquil inferior, R_2 puede ser H, alquil inferior o hidroxilo alquil inferior. Una mezcla de 9,10-antraceno-dieno y 2 a 3 equivalentes molares del aldehído o cetona en un alcohol inferior se calienta a $40^\circ-100^\circ\text{C}$ durante 2 a 8 horas bajo condiciones reductoras tales como hidrógeno con níquel Raney o catalizadores de platino o borohidruro de sodio para propor-

cionar la deseada 1,4-bis(amino sustituido) 9,10-antracetona.

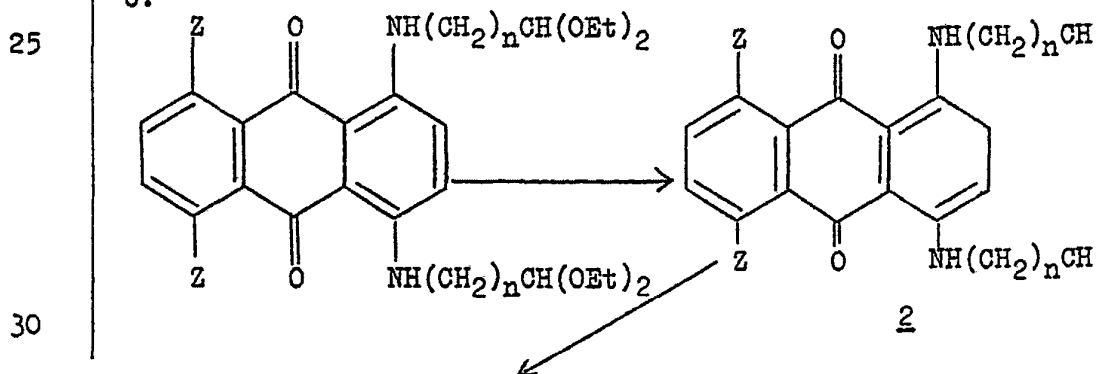
5.



20 Donde Z es hidrógeno o hidroxilo, Q es como se ha descrito anteriormente y R es H, alquilo inferior o hidroxilo alquilo inferior, R₂ es H o alquilo inferior.

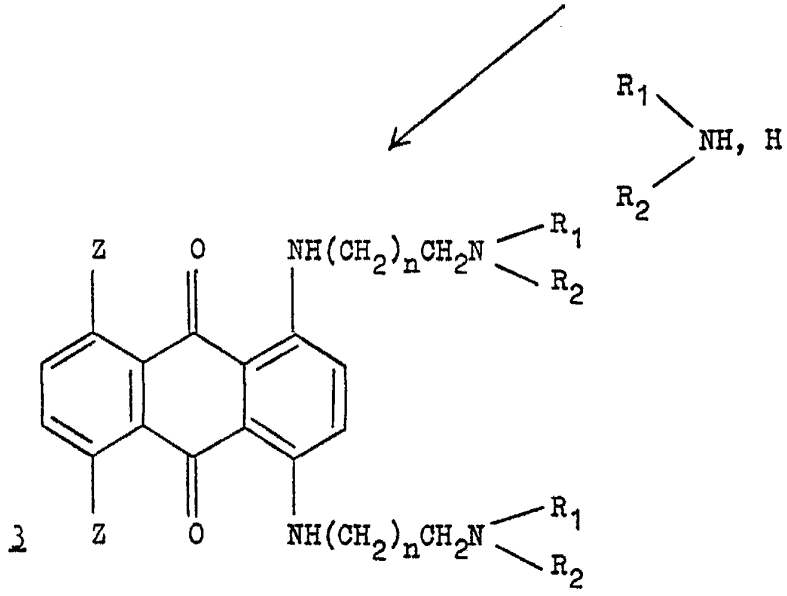
Una mezcla de la 9,10-antracenediona y acrilonitrilo en un alcohol inferior se calienta a 60-100°C durante 2 a 10 horas para proporcionar el producto deseado.

6.



5

10



Z es H ó OH, n es 1 a 3 y R_1 y R_2 son como se han descrito anteriormente aquí.

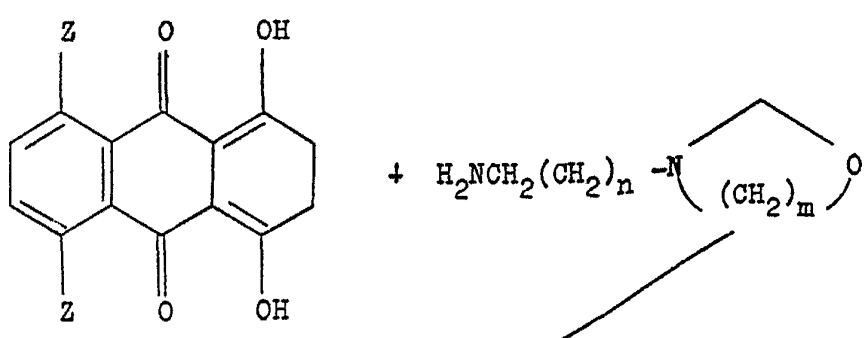
15

Bis acetal 1 en ácido acético metanólico acuoso se calienta a 25°C durante 0,5 a 3 horas para producir dialdehído 2. Este último compuesto en un alcohol inferior se trata con 2 a 4 equivalentes molares de la amina $\text{R}_1\text{NH}(\text{R}_2)$ a $40-100^\circ\text{C}$ durante 2 a 10 horas bajo condiciones reductoras tales como hidrógeno con níquel Raney o catalizadores de platino o borohidruro de sodio para obtener la deseada 1,4-diamino-9,10-antraquinona.

20

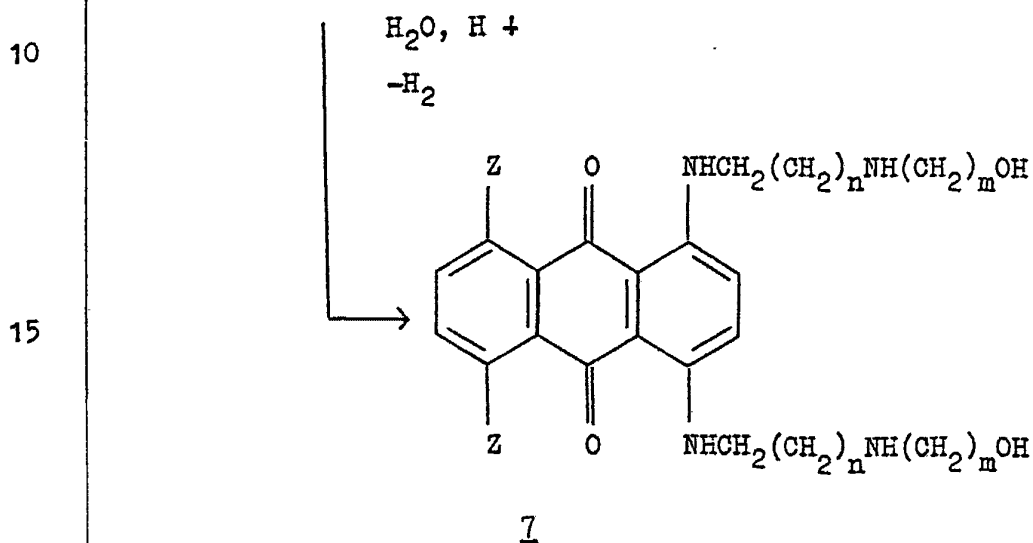
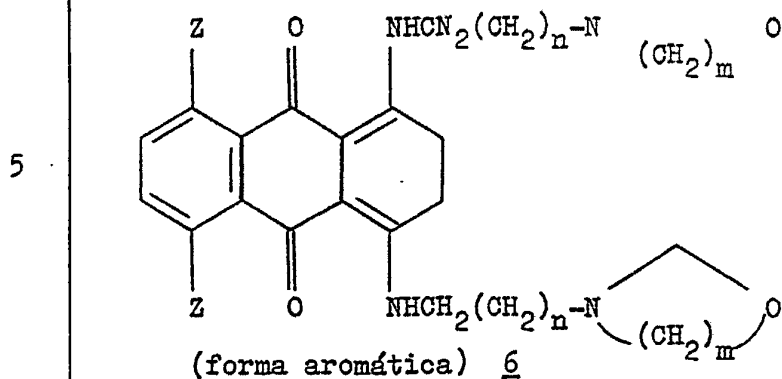
7.

25



(forma aromática)

30



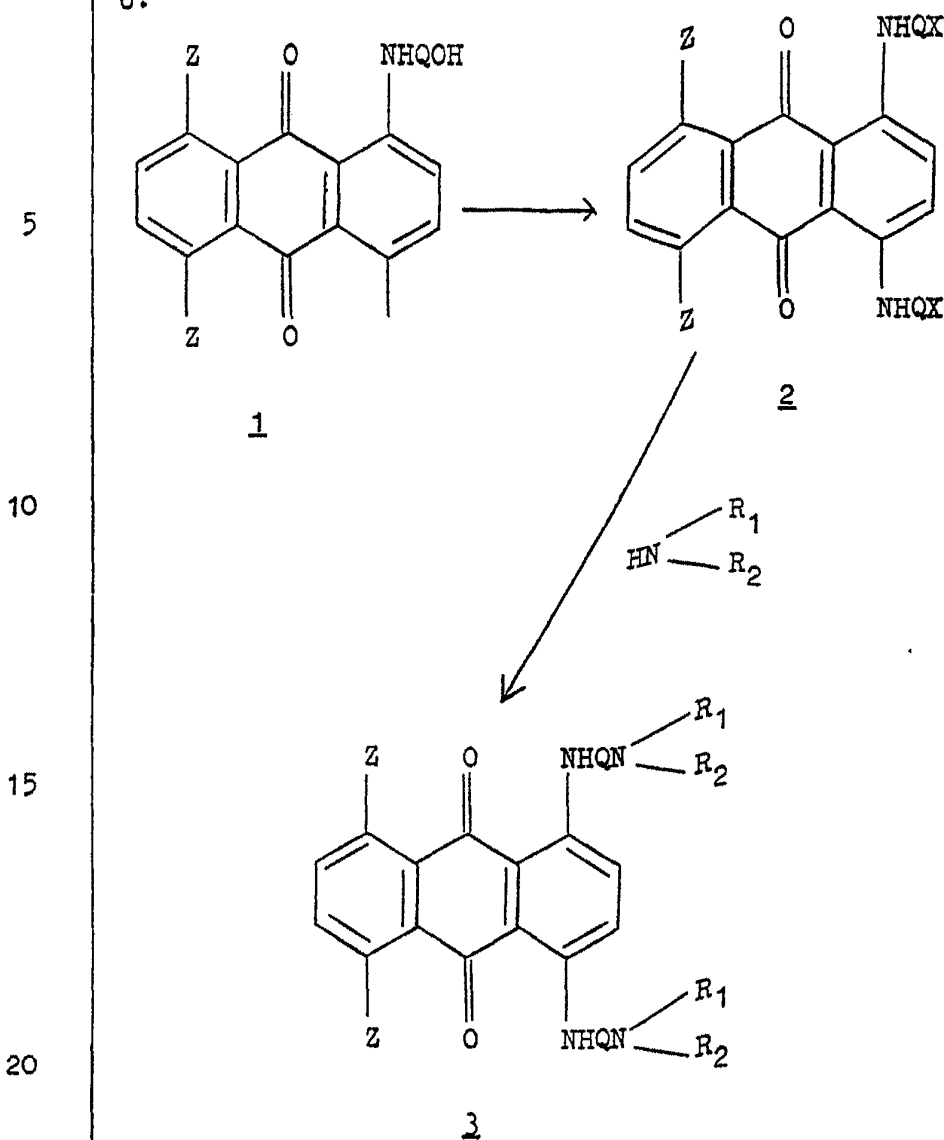
20 Z es H, ó OH, n = 1 a 3, m = 2 ó 3.

Leuco-1,4-dihidroxi-9,10-antracenediona 4 o su forma aromática y amina 5 en un alcohol inferior o N,N,N'-tetraetililen diamina se calienta a 50°-90°C durante 2 a 10 horas para producir leuco-1,4-diamino-9,10-antracenediona 6 o su

25 forma aromática. El compuesto 6 luego se calienta en HCl etanólico acuoso a 40-80°C durante 1 a 6 horas para producir la deseada 1,4-diamino-9,10-antracenediona 7.

30

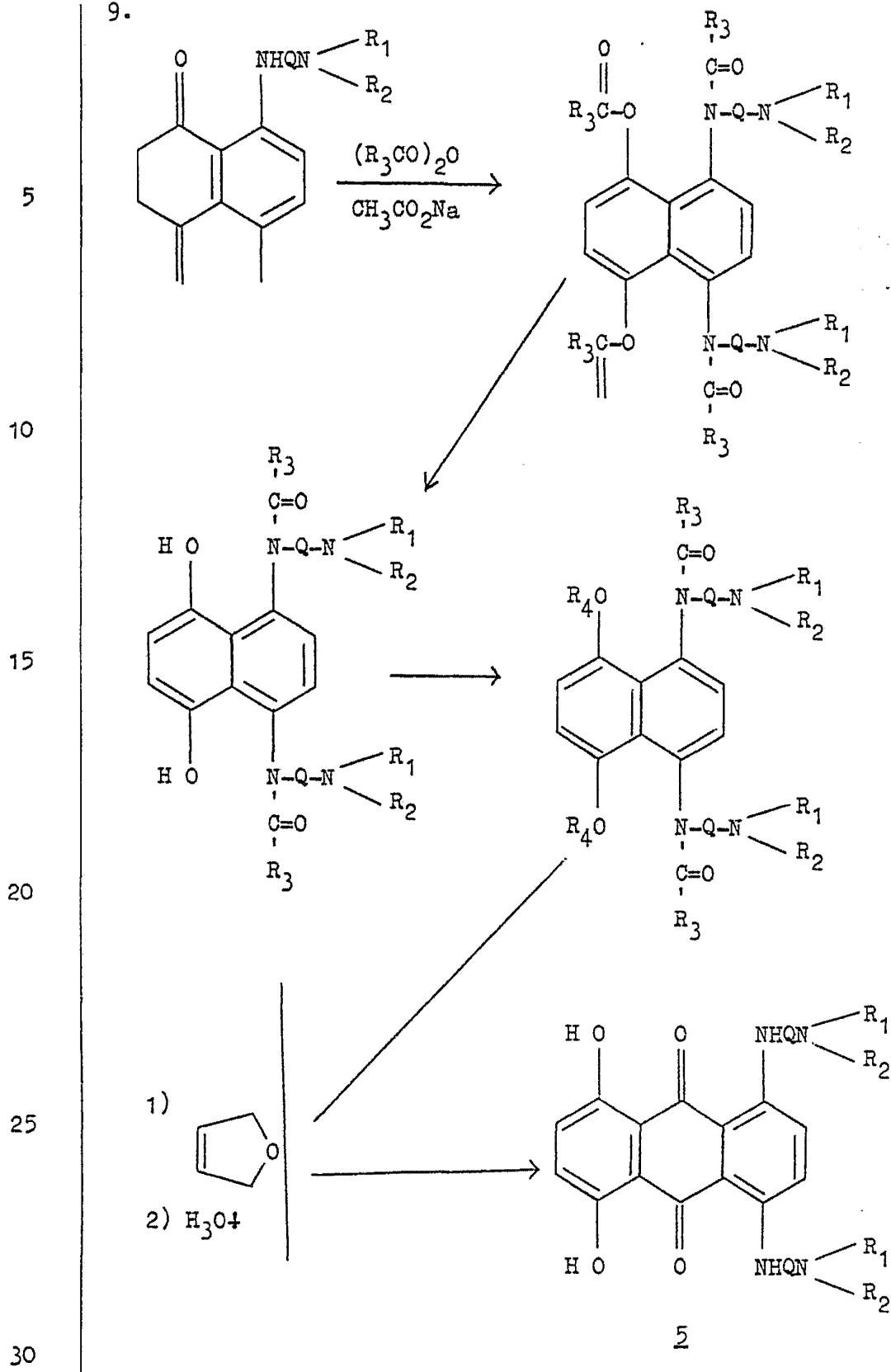
8.



Donde Z es H ó OH y X es Cl, Br, I, OSO₂C₆H₄-p-CH₃, OSO₂CH₃.

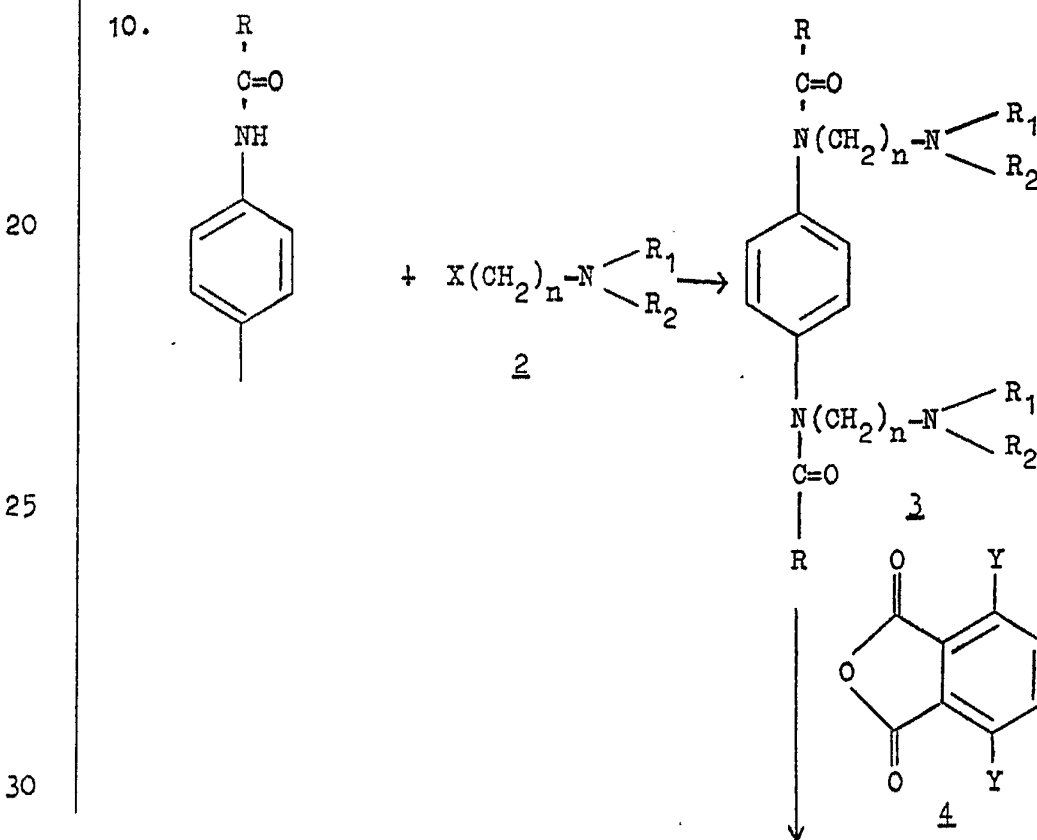
25 Se mezclan en frío 1,4-diamino-9,10-antracenediona 1,
tionil cloruro y piridina y luego se calienta a 60-110° duran-
te 2 a 10 horas para producir el compuesto 2 donde X es Cl. El
compuesto 2, la amina $\text{HN} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ y el solvente (un alcohol infe-
rior) se mezclan y se calientan a 70-100°C durante 2 a 14 ho-
ras para proporcionar el producto final 3 una 1,4-diamino-9,10-
30 -antracenediona.

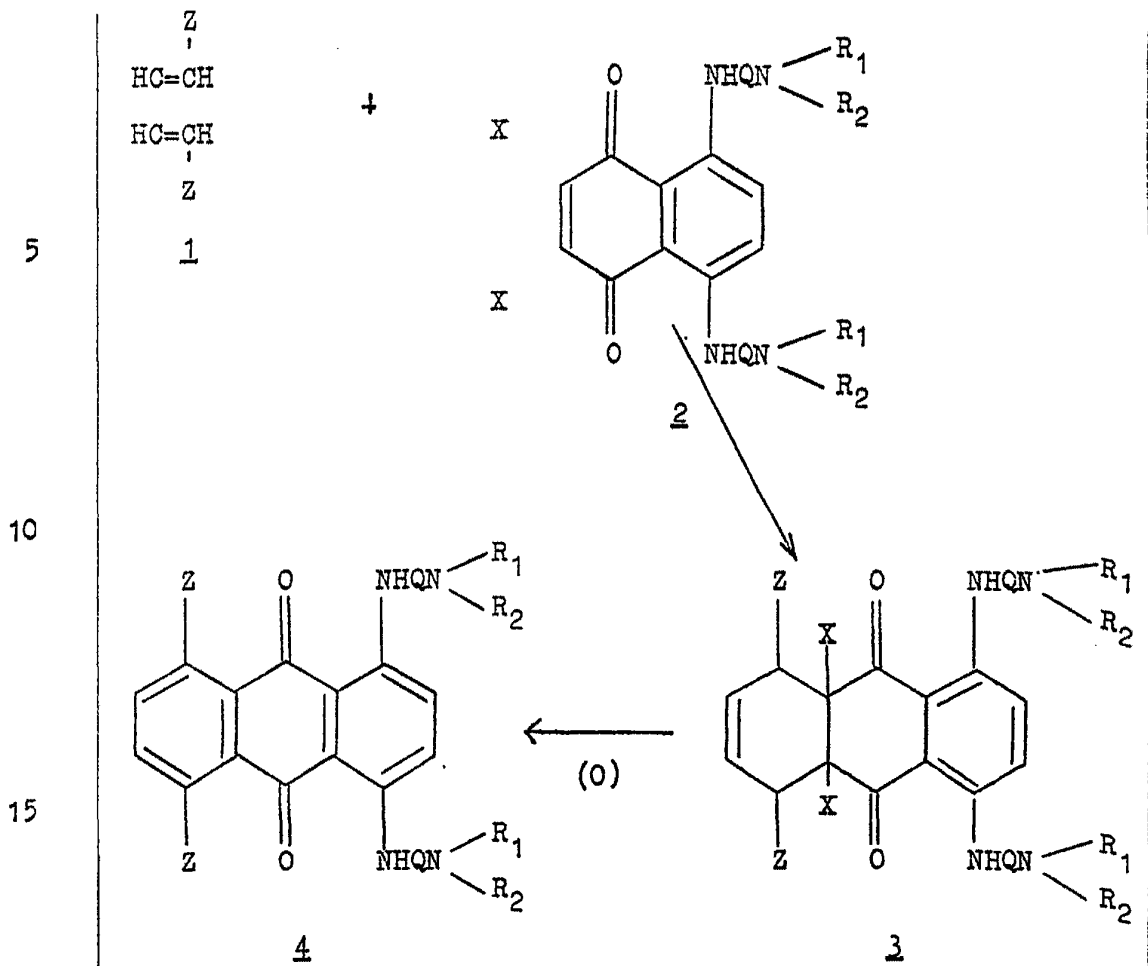
9.



Donde Q y R₁ y R₂ son como se han descrito anteriormente y R₃ y R₄ son alquil inferior.

Las dihidroaminonaftoquinonas 1 se preparan de acuerdo con procedimientos publicados (I.S.M. Bloom y G.O. Dudek, Tetrahedron 26, 1267 (1970). La reacción de los compuestos 1 con anhidrilos en un solvente aprótico en presencia de acetato de sodio proporciona los amidoésteres 2 que luego se hidrolizan con una base acuosa para proporcionar los correspondientes amino-fenoles 3. Estos amido-fenoles se alquilan con alquilaluros o sulfonatos en presencia de una base para proporcionar los correspondientes amido-ésteres 4. Ya sea los amido-fenoles 3 o los amido-ésteres 4 se mezclan con anhídrido maléico en una porción de NaAlCl₄ se calienta a 130-180° durante 1 a 5 horas para proporcionar, luego de hidrolisis ácida acuosa la deseada 1,4-diamino-9,10-antrocenodionas 5.





20 Q, R y R₂ son como se han descrito anteriormente X=H, Cl ó Br, Z=O acilo ó OCH₃.

25 Butadieno 1 y diamina 2 (preparada como se describe en Tetrahedrón, 26, (1970) en etanol o tolueno a 60-150° bajo nitrógeno proporciona diamina 3. Cuando X es H la conversión de 3 a 4 se logra en el mismo solvente tratado con un agente de deshidrogenación tal como cloranilo. Cuando X es halógeno 3 se convierte a 4 por leve calentamiento en una solución de bicarbonato de sodio metanólica-acuosa. Suave hidrolisis ácida luego convierte 4 Z=O acilo en 4 Z=OH.

30 La presente invención también contempla la conversión de los productos en sales de adición de ácido. Son cono-

cidos por aquellos expertos en el arte muchos métodos para la formación de sales y los mismos deben considerarse equivalentes para los propósitos de la presente invención. Así como, por ejemplo, el producto puede disolverse o suspenderse en un sol-
5 viente tal como un alcanol inferior (por ejemplo metanol, etanol, i-propanol) y tratarse con el activo formador de sal, en si en solución en el mismo o en un solvente diferente. Así como una suspensión o solución del producto en etanol por ejemplo puede tratarse con ácido acético diluido, concentrado, ácido clorhídrico o similares, o HCl etanólico y la sal correspondiente
10 puede recogerse por ejemplo por filtración. El reactivo formador de sal también puede agregarse en forma pura. Así, la solución o suspensión del producto puede tratarse con ácido acético glacial o HCl gaseoso y recogerse la correspondiente sal de
15 adición de ácido.

La presente invención también contempla el uso de los compuestos de la fórmula I, II y III y las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos, como así sus mezclas, como los ingredientes activos en preparaciones y composiciones terapéuticas y farmacéuticas.
20

Las composiciones terapéuticas de la presente invención inhiben el desarrollo del tumor transplantado en ratón e inducen la regresión y/o paleación de leucemia y cánceres relacionados en mamíferos cuando se administren en cantidades que
25 varíen de aproximadamente 5 mg aproximadamente 200 mg por kilogramo de peso corporal por día. Un régimen de dosificación preferido para óptimos resultados sería de aproximadamente 5 mg
aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal por día, y se emplean unidades de dosificación tales que se administra
30 en período de 24 horas un total de aproximadamente 350 mg apro-

ximadamente 3,5 gramos del compuesto activo para un sujeto de aproximadamente 70 kg de peso corporal. El régimen de dosificación puede regularse para proveer la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, puede administrarse diversas dosis divididas o la dosis puede reducirse proporcionalmente según lo indican las exigencias de la situación terapéutica. Una decidida ventaja práctica es que el compuesto activo puede administrarse de cualquier manera conveniente, tal como por vías oral, intravenosa, intramuscular o subcutánea.

Los ingredientes activos pueden administrarse oralmente, por ejemplo con un diluyente inerte o con un portador comestible asimilable o pueden encerrarse en cápsulas de gelatina de revestimiento duro o blando, o pueden comprimirse en tabletas, o pueden incorporarse directamente con el alimento de la dieta. Para administración terapéutica oral, los compuestos activos pueden incorporarse con excipientes y utilizarse en una forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, pastillas, cápsulas, tónicos, suspensiones, jarabes, sellos y similares. Estas composiciones y preparaciones deben contener por lo menos 0,1 % de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, naturalmente, variarse y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2 a aproximadamente 60 % del peso de la unidad. La cantidad de ingrediente activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación apropiada. Composiciones y preparaciones preferidas de acuerdo con la presente invención se preparan de manera que, una forma de unidad de dosificación oral contiene entre aproximadamente de 5 a 200 miligramos de compuesto activo.

Las tabletas, pastillas, píldoras, cápsulas y simila-

res también pueden contener lo siguiente: Un aglutinante tal como tragacanto de goma, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y puede agregarse un agente edulcorante tal como sucrosa, lactosa o sacarina o un agente aromatizante tal como menta, aceite de pirola o aromatizante de cereza. Cuando la forma de unidad de dosificación es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo precedente, un portador líquido. Diversos otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar de otra manera la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, tabletas, píldoras o cápsulas pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o tónico puede contener un compuesto activo, sucrosa como un agente edulcorante, metil y propilbarabenos como preservadores, un colorante y aromatizante tal como sabor de cereza y naranja. Naturalmente cualquier material utilizado para preparar cualquier forma y unidad de dosificación debe ser farmacéuticamente puro y substancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, los ingredientes activos pueden incorporarse en preparaciones y formulaciones de liberación sostenida.

Los ingredientes activos también pueden administrarse parenteralmente o intraperitonealmente. Pueden prepararse soluciones del ingrediente activo como una base libre o una sal farmacológicamente aceptable en agua apropiadamente mezclada con un agente tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de los mismos y en aceites. Bajo condiciones comunes de almacenamiento y uso, estas preparaciones

contienen un preservador para evitar el desarrollo de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones de dispersiones inyectables estériles. En todos los casos la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el grado en que existe una fácil jeringabilidad. Puede ser estable bajo las condiciones de producción y almacenamiento y debe estar preservada contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser solvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo glicerol), propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de una dispersión y mediante el uso de agentes tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede obtenerse mediante diversos agentes antibacterianos y antifungosos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede obtenerse mediante el uso en las composiciones de agente demoradores de absorción, por ejemplo, monoesteearato de aluminio y gelatina.

Soluciones inyectables estériles se preparan incorporando el ingrediente activo en la cantidad requerida en el solvente apropiado con varios de los otros ingredientes enume-

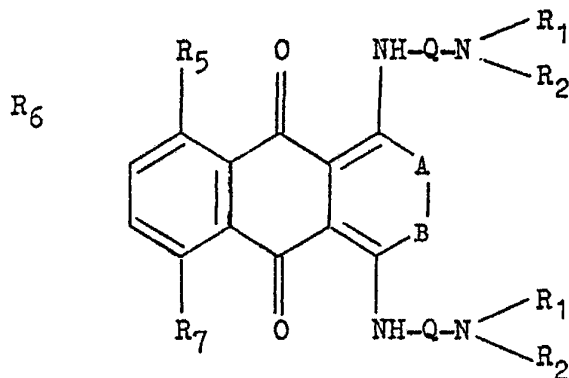
5 rados anteriormente, según se requiera, seguido por esterili-
zación filtrada. Generalmente, se preparan dispersiones incor-
porando los diversos ingredientes activos esterilizados en un
vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y
los ingredientes requeridos de aquellos enumerados anteriormen-
te. En el caso de polvo estériles para la preparación de so-
luciones inyectables estériles, los métodos preferidos de pre-
paración son secados al vacío y la técnica de secado por conge-
lamiento que proporcionan un polvo del ingrediente activo mas
10 cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solu-
ción anteriormente filtrada estéril del mismo.

15 Según se utiliza aquí, "portador farmacéuticamente
aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios
de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y anti-
fungosos, agentes isotónicos y demoradores de absorción y si-
milares. El uso de dichos medios y agentes para sustancias
farmacéuticas activas es bien conocido en el arte. Excepto
en lo que se refiere a cualquier medio o agente convencional
es incompatible con el ingrediente activo, su uso es contempla-
do en las composiciones terapéuticas. Ingredientes activos su-
20 plementarios también pueden incorporarse en las composiciones.

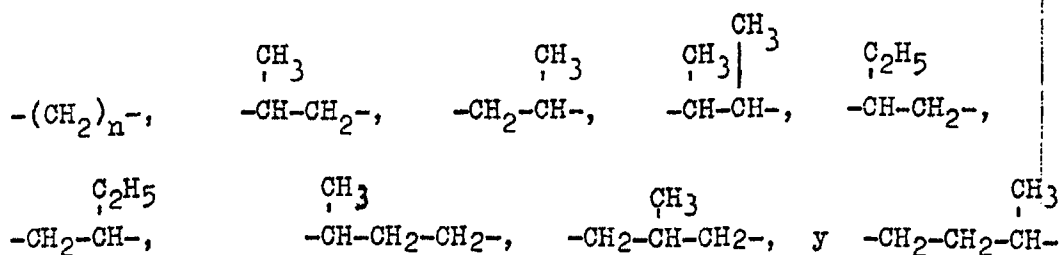
25 Es especialmente ventajoso formular composiciones pa-
renterales en una forma de unidad de dosificación para facili-
dad de administración y uniformidad de dosificación. Una for-
ma de unidad de dosificación según se utiliza aquí se refiere
a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones
unitarias para sujetos mamíferos a ser tratados; conteniendo
cada unidad una cantidad predeterminada de material activo cal-
culada para producir el efecto terapéutico deseado en asocia-
30 ción con el portador farmacéutico requerido. Las especifica-

ciones para las nuevas formas de unidad de dosificación de la presente invención están dictadas por y directamente dependen de (a) las características únicas del material activo y el efecto terapéutico particular a ser logrado, y (b) las limitaciones inherentes en el arte de formular tal material activo para el tratamiento de enfermedades en sujetos vivos que tienen un estado enfermo en donde la salud corporal es dañada según se da a conocer aquí en detalle.

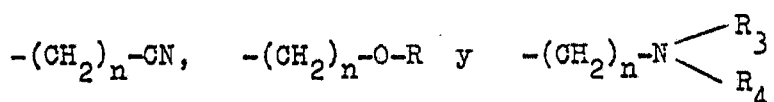
Los ingredientes activos del aspecto de composición terapéutico de la presente invención pueden representarse mediante un compuesto seleccionado del grupo que consiste en aquellos de la fórmula:



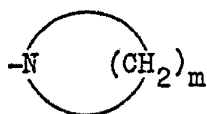
las formas tautómeras y las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables del mismo, en donde A-B se selecciona del grupo que consiste en CH=CH y CH₃-CH₂; Q es una porción molecular divalente seleccionada del grupo que consiste en aquellos de la fórmula:



en donde n es un entero de 2 a 4, inclusive; R₁ y R₂ son cada uno individualmente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, monohidroxialquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y en donde el átomo de carbono alfa respecto al átomo de nitrógeno no puede portar un grupo hidroxil, dihidroxialquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono y en donde el átomo de carbono alfa respecto al átomo de nitrógeno no puede portar un grupo hidroxil, formilo, alcancilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, trifluoroacetilo y porciones moleculares de las fórmulas:



en donde n es un entero de 2 a 4, inclusive, R es alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y R₃ y R₄ son cada uno individualmente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y monohidroxialquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y en donde el átomo de carbono alfa respecto al átomo de nitrógeno no puede portar un grupo hidroxil; y R₁ y R₂ tomados juntos con su átomo de N (nitrógeno) asociado y R₃ y R₄ tomados juntos con su átomo de N (nitrógeno) asociado es morfolino, tiomorfolino, piperazino, 4-metil-1-piperazino o una porción molecular de la fórmula:



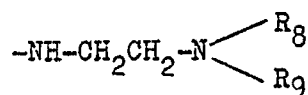
en donde m es un entero de 2 a 6, inclusive, con la condición de que la relación del número total de átomos de carbono a la suma del número total de átomos de oxígeno mas el número total de átomos de nitrógeno en las cadenas laterales en la posición

y la posición 4 no puede exceder 4;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo;

5 R₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo;

R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo y una porción molecular de la fórmula:



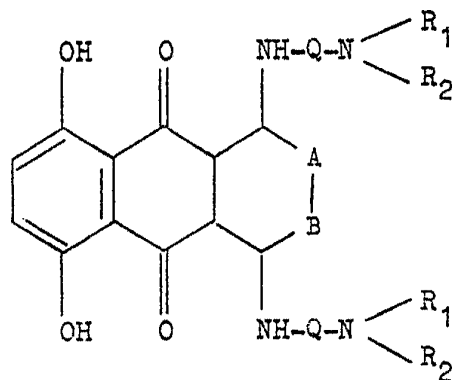
10

en donde R₈ y R₉ son cada uno individualmente seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo y β-hidroxietilo; con la condición de que cuando R₅ es OH entonces uno de R₆ y R₇ debe ser H, y cuando R₅ es H entonces ambos de R₆ y R₇ deben ser H.

15

Los ingredientes activos preferidos del aspecto de composición de la terapéutica de la presente invención pueden representarse mediante un compuesto seleccionado del grupo que consiste en aquellos de la fórmula:

20



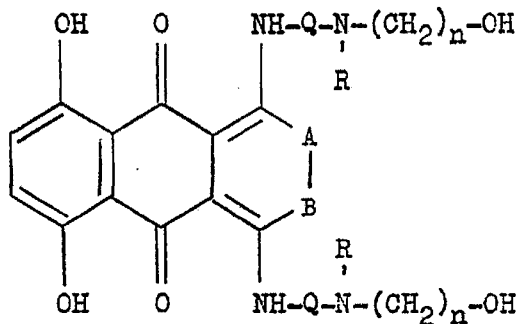
y las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables del mismo, en donde A-B, Q, R₁ y R₂ son como se han definido anteriormente.

30

Las sales preferidas son el clorhidrato y el acetato.

Los ingredientes activos más preferidos del aspecto de composición terapéutica de la presente invención pueden representarse mediante un compuesto seleccionado de los grupos que consisten en aquellos de la fórmula:

5



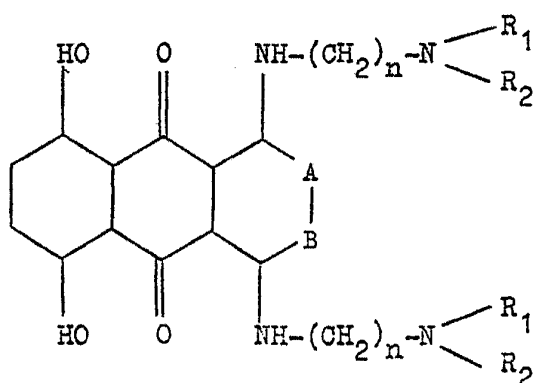
10

y las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables del mismo, en donde A-B, Q y n son como se han definido anteriormente; y R es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, las sales preferidas son el clorhidrato y el acetato.

15

Un segundo aspecto mas preferido del aspecto de composición terapéutica de la presente invención puede representarse mediante un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la fórmula:

20



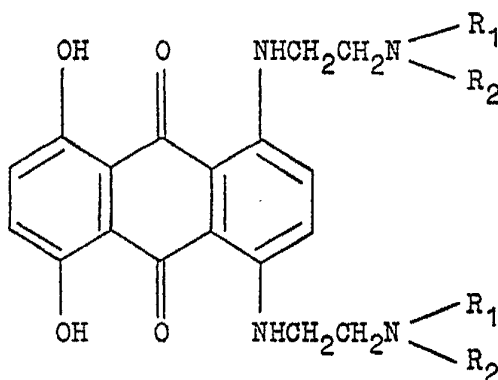
25

30

en donde n, R₁, R₂ y A-B son como se han definido anteriormen-

te y las sales de adición de ácido del mismo. Las sales preferidas son el clorhidrato y el acetato.

El aspecto más preferido del aspecto de composición terapéutica de la presente invención puede representarse mediante un compuesto seleccionado del grupo que consiste en aquellos de la fórmula:



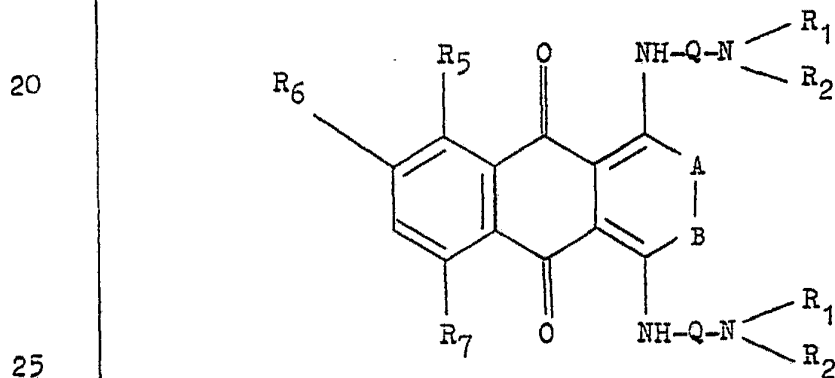
en donde R₁ y R₂ son individualmente elegidos entre hidrógeno y -CH₂CH₂OH y las sales de clorhidrato y acetato de los mismos.

La presente invención también contempla un método para utilizar las preparaciones y composiciones farmacéuticas terapéuticas descritas anteriormente aquí.

La regresión y lapiación de cánceres se logra, por ejemplo, utilizando medios orales o inyectables de administración. Puede administrarse una única dosificación oral o intravenosa por ejemplo o repetirse dosificaciones diarias. A menudo son suficientes dosificaciones diarias hasta aproximadamente 5 o 10 días. También es posible suministrar una dosificación diaria o una dosis en días alternados o menos frecuentes. Como puede apreciarse por los regímenes de dosificación, la cantidad de ingrediente activo principal que se administra

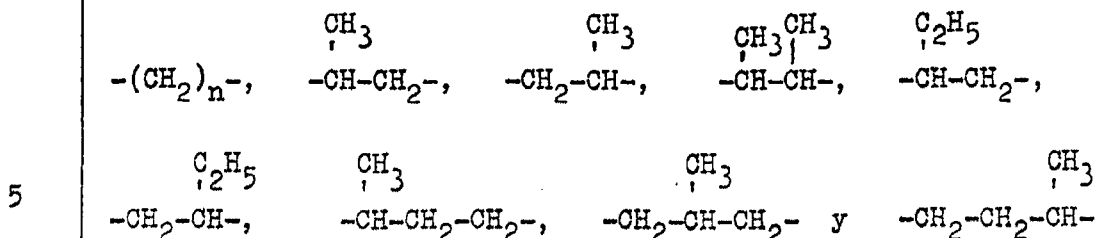
es una cantidad suficiente para ayudar en la regresión y paliación de leucemia o similares, en ausencia de efectos laterales perjudiciales excesivos de una naturaleza citotóxica a los huéspedes que albergan el cáncer. Esta cantidad también es referida aquí como la cantidad efectiva. Según se utiliza aquí, una enfermedad cancerosa significa malignidades sanguíneas tales como leucemia, como así también otras malignidades sólidas y no sólidas tales como melanocarcinomas, carcinomas del pulmón, y tumores mamarios. Por regresión y paliación quiere significarse el arresto o el retardo del desarrollo de tumor u otra manifestación de la enfermedad en comparación con el curso de la enfermedad en ausencia del tratamiento.

El aspecto del método de la presente invención comprende un método para inducir la regresión y/o paliación de enfermedades cancerosas en un mamífero que comprende administrar oral o parenteralmente a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto del grupo que consiste en aquellos de la fórmula:

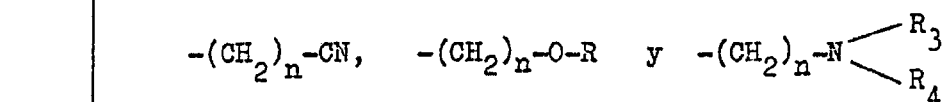


las formas tautómeras y las sales de adición farmacológicamente aceptables de los mismos, en donde A-B se selecciona del grupo que consiste en CH=CH y CH₂-CH₂; Q es una porción molecular divalente seleccionada del grupo que consiste en aque-

llos de la fórmula:



en donde n es un entero de 2 a 4 inclusive; R₁ y R₂ son cada uno individualmente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, monohidroxi alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y en donde el átomo de carbono alfa respecto al átomo de nitrógeno no puede portar un grupo hidroxilo, dihidroxi alquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono y en donde el átomo de carbono alfa respecto al átomo de nitrógeno puede no portar un grupo hidroxilo, formilo, alcanilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, trifluoracetilo y porciones moleculares de la fórmula:



en donde n es un entero de 2 a 4, inclusive, R es alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, y R₃ y R₄ son cada uno individualmente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y monohidroxi alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y en donde el átomo de carbono alfa respecto al átomo de nitrógeno no puede portar un grupo hidroxilo; y R₁ y R₂ tomados juntos son su átomo de N(itrógeno) asociado y R₃ y R₄ tomados juntos con su átomo de N(itrógeno) asociados es morfolino, tiomorfolino, piperacino, 4-metil-1-piperacino o una porción molecular de la fórmula:

mula:

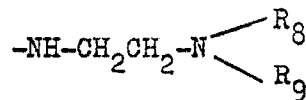


5 en donde m es un entero de 2 a 6, inclusive, con la condición de que la relación de número total de átomos de carbono a la suma de números total de átomos de oxígeno mas el número total de átomos de nitrógeno en las cadenas laterales en la posición 1 y la posición 4 no puede exceder de 4;

10 R_5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno e hidroxii;

R_6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno e hidroxii;

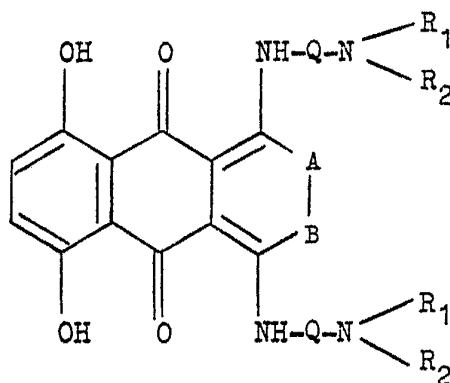
15 R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxii, y una porción molecular de la fórmula:



20 en donde R_8 y R_9 son cada uno individualmente seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo y β -hidroxietilo; con la condición de que cuando R_5 es OH entonces uno de R_6 y R_7 debe ser H, y cuando R_5 es H entonces ambos de R_6 y R_7 deben ser H.

25 Las realizaciones preferidas del aspecto del método de la presente invención comprende un método para inducir la regresión y/o paliación de enfermedades cancerosas en un mamífero que comprende administrar oral o parenteralmente a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en aquellos de la fórmula:

5



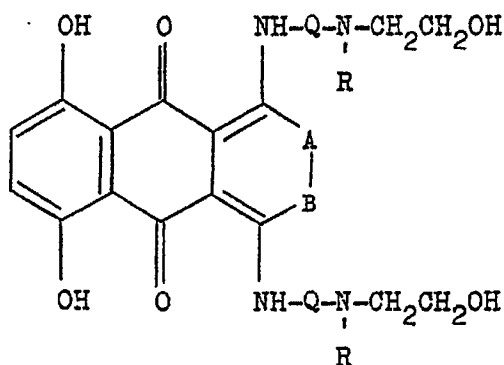
10

en donde A-B, Q, R₁ y R₂ son como se han definido anteriormente y las sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables de los mismos. Las sales preferidas son el clorhidrato y el acetato.

15

Un aspecto del método más preferido de la presente invención comprende un método para inducir la regresión y/o paliación de enfermedades cancerosas en mamíferos que comprende administrar oral o parenteralmente a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en aquellos de la fórmula:

20



25

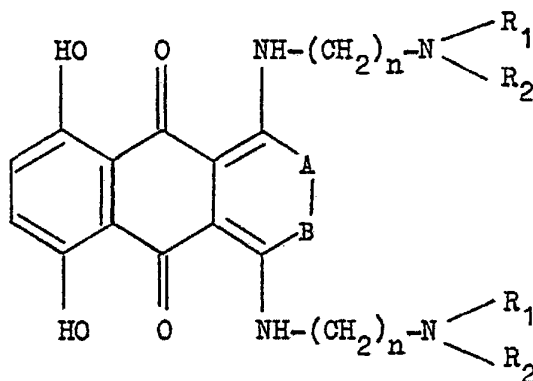
30

y las sales de adición cuaternarias farmacológicamente aceptables de los mismos en donde A-B y Q son como se han definido anteriormente y R es hidrógeno ó alquilo que tiene de 1 a 4

átomos de carbono. Las sales preferidas son el clorhidrato y el acetato.

Un segundo aspecto de método más preferido de la presente invención comprende un método para inducir la regresión y/o paliación de enfermedades cancerosas en un mamífero que comprenden administrar oral ó parenteralmente a dicho mamífero una cantidad efectiva del compuesto seleccionado del grupo que consiste en aquellos de la fórmula:

10



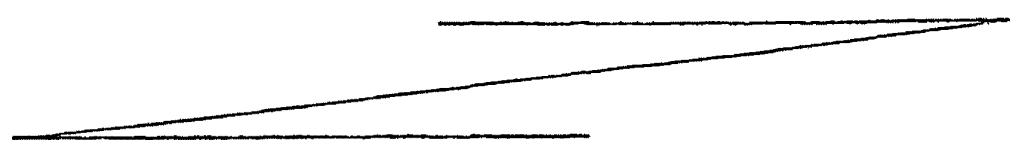
15

en donde n, R₁, R₂ y A-B son como se han definido anteriormente, y las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos. Las sales preferidas son el clorhidrato y el acetato.

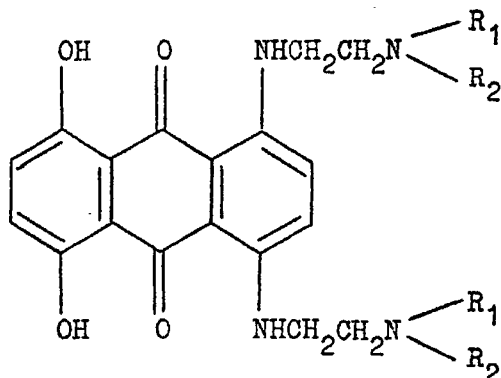
20

El aspecto de método más preferido de la presente invención comprende un método para inducir la regresión y/o variación de enfermedades cancerosas de un mamífero que comprenden administrar oral o parenteralmente a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en aquellos de la fórmula:

25



5



10

en donde R₁ y R₂ son individualmente elegidos entre hidrógeno y -CH₂CH₂OH y las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos. Las sales preferidas son el clorhidrato y el acetato.

15

Los nuevos compuestos aquí descritos son útiles como agentes quelantes, complejantes ó secuestrantes. Los complejos formados con iones de metales polivalentes son particularmente estables y generalmente solubles en diversos solventes orgánicos. Estas propiedades, naturalmente, los hacen útiles para una variedad de propósitos en donde la contaminación de iones metálicos presenta un problema; por ejemplo, como estabilizantes en diversos sistemas orgánicos tales como aceites e hidrocarburos lubricantes saturados e insaturados, ácidos grasos y ceras, en donde la contaminación de iones metálicos de transición acelera el deterioro y la formación de color. Son además útiles en análisis de iones metálicos polivalentes que pueden ser complejados o extraídos por estos materiales y como portadores metálicos. Otros usos comunes a agentes secuestrantes son también evidentes para estos compuestos. Además, las bases leuco (II) son útiles como intermediarios en la preparación de los derivados totalmente aromáticos (I, en donde A-B es CH=CH).

30

Los nuevos compuestos de la presente invención también poseen la propiedad de inhibir el desarrollo de tumores trasplantados en ratones según se establece mediante los siguientes procedimientos de ensayo normales.

5 Ensayo de Leucemia linfocítica P388

Los animales utilizados son ratones DBA/2 todos de un mismo sexo, que pesan un mínimo de 17 g y todos dentro de una gama de peso de 3 gramos. Hay 5 ó 6 animales por grupo de ensayo. El trasplante del tumor es mediante inyección intraperitoneal de 0,1 ml de fluido ascítico, fluido que contiene 10⁶ células de leucemia linfocítica P388. Los compuestos de ensayo se administran intraperitonealmente en los días 1, 5 y 9 (con relación a la inoculación del tumor) a diversas dosis. Los animales se pesan y los sobrevivientes se registran en una base regular durante 30 días. Se calculan el tiempo de supervivencia término medio y la relación de tiempo de supervivencia para animales tratados (T)/control (C). El compuesto de control positivo es 5-fluoruracilo proporcionado como una inyección de 60-mg/kg. Los resultados de este ensayo con compuestos representativos de la presente invención aparecen en la tabla I. El criterio de eficacia es $T/C \times 100 - 125 \%$.

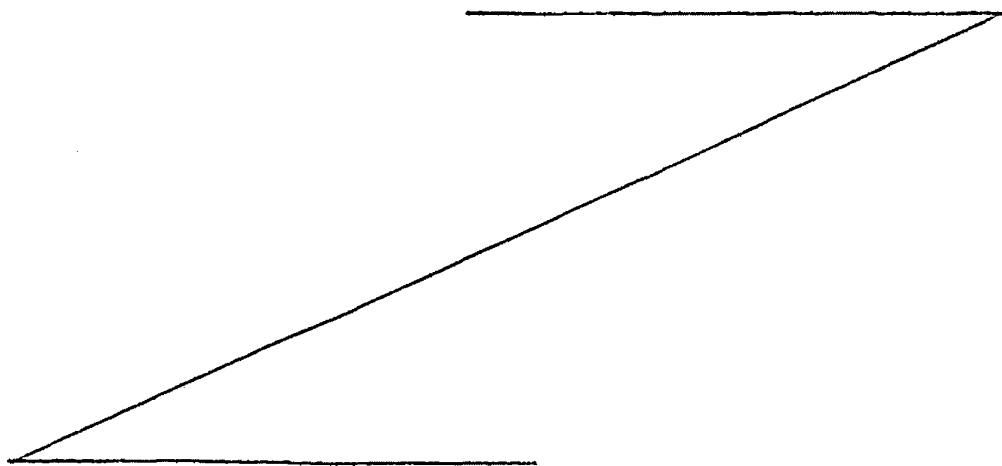


TABLA I

Ensayo de Leucemia Linfática P 388

Compuesto	Dosis mg./kg.	Tiempo de Supervivencia Termina Medio (Días)	T/C x 100 (Porcentaje)
Leuco-1,4-bis[(2-dimetilaminoetil)amino]-5,8-dihidroxi-antraquinona	100	24,5	245
	50	24,5	245
	25	19,0	190
	12	17,5	175
	6	16,0	160
	3	14,5	145
	1.5	13,0	130
Control	0	10,0	-
5-Fluorouracilo	60	19,0	190
1,4-Bis[(2-dimetilaminoetil)amino]-5,8-dihidroxi-antraquinona	50	25,0	278
	25	20,5	228
	12	23,0	256
	6	21,0	233
	3	19,5	217
	Control	0	9,0
5-Fluorouracilo	60	19,5	217
Leuco-1,4-bis(2-morfolinoetilamino)-5,8-dihidroxi-antraquinona	200	13,0	137
	100	12,0	126
	50	11,0	116
	25	12,0	126
	Control	0	9,5
5-Fluorouracilo	60	19,5	205
1,4-Bis(2-morfolinoetilamino)-5,8-dihidroxi-antraquinona	14,0	200	147
	12,0	100	126
	Control	9,5	0
5-Fluorouracilo	19,5	60	205
Leuco-1,4-bis[(2-dietilaminoetil)amino]-5,8-dihidroxi-antraquinona	17,0	200	179
	17,0	100	179
	15,0	50	158
	13,0	25	137
	12,0	12	126
	Control	9,5	0
5-Fluorouracilo	19,5	60	205
1,4-Bis[(2-dietilaminoetil)amino]-5,8-dihidroxi-antraquinona	20,0	200	210
	18,0	100	189
	15,0	50	158
	16,0	25	168
	12,0	12	126
	Control	9,5	0
5-Fluorouracilo	19,5	60	205

TABLA I (continuación)

Compuesto	Dosis mg./kg.	Tiempo de Supervivencia Término Medio (Días)	T/C x 100 (Porcentaje)	
Leuco-1,4-bis[(2-(1-pirrolidinil)etil)amino]-5,8-dihidroxi-antraquinona	200	23,0	209	
	100	19,0	173	
	50	16,0	145	
	25	15,0	136	
	Control	0	11,0	-
5-Fluorouracilo	60	20,0	162	
1,4-Bis[(2-(1-pirrolidinil)etil)amino]-5,8-dihidroxi-antraquinona	100	24,0	218	
	50	23,0	209	
	25	21,0	191	
	12	18,0	164	
	Control	0	11,0	-
5-Fluorouracilo	60	20,0	182	
1,4-Bis[(3-dimetilaminopropil)amino]-5,8-dihidroxi-antraquinona	50	15,5	129	
	25	15,5	129	
	12	15,0	125	
	Control	0	12,0	-
	5-Fluorouracilo	60	19,5	162
Leuco-1,4-bis[(2-aminoetil)amino]-5,8-dihidroxi-antraquinona	100	19,0	158	
	50	23,0	192	
	25	19,0	158	
	12	18,0	150	
	Control	0	12,0	-
5-Fluorouracilo	60	19,5	162	
Leuco-1,4-bis(3-aminopropilamino)-5,8-dihidroxi-antraquinona	200	18,0	150	
	100	18,0	150	
	50	16,0	133	
	25	18,0	150	
	12	16,0	133	
	Control	0	12,0	-
5-Fluorouracilo	60	19,5	162	
Leuco-1,4-bis[2-(2-metilaminoetilamino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona	200	2,0	18,0	
	100	26,0	236,0	
	50	28,0	255,0	
	25	21,0	191,0	
	12,5	16,0	145,0	
	6,2	15,0	136	
	Control	0	11,0	-
5-Fluorouracilo	60	17,0	170	

TABLA I (continuación)

Compuesto	Dosis mg./kg.	Tiempo de Supervivencia Término Medio (días)	T/C x 100 (Porcentaje)
Leuco-1,4-bis[2-dimetilaminopropilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona	200	18,0	200
	100	15,0	167
	50	14,0	156
	25	13,0	144
	12,5	11,0	122
	Control	0	9,0
5-Fluorouracilo	60	18,5	206
Diclorhidrato de 1,4-Bis[2-(2-hidroxi-etilamino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona	12,5	13,0	130
	6,2	20,0	200
	3,1	22,0	220
	1,5	>29,0	>290
	0,78	>29,0	>290
	0,39	27,0	270
	0,19	25,0	250
	0,09	21,0	210
	0,04	20,0	200
	Control	0	10,0
5-Fluorouracilo	60	20,0	200
Leuco-1,4-bis[2-(1-piperacina)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona	200	7,0	78
	100	21,0	233
	50	16,0	178
	25	15,0	167
	12,5	14,0	156
	Control	0	9,0
5-Fluorouracilo	60	18,5	206
Diclorhidrato de 1,4-Bis[2-(metilamino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona	25	9,0	86
	12,5	16,0	152
	6,2	20,0	190
	3,1	22,0	210
	1,5	22,5	214
	0,78	18,5	176
	0,39	19,5	186
	0,19	18,5	176
	0,09	18,0	171
	0,04	17,0	162
Control	0	10,5	-
5-Fluorouracilo	60	18,0	171
Leuco-1,4-bis[2-(2-hidroxi-etilamino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona	25	12,0	114
	12,5	23,5	224
	6,2	23,0	219
	3,1	26,0	248
	1,5	>30,0	>286
	0,78	28,0	267
	0,39	22,0	209
	0,19	21,5	205
	0,09	21,5	205
	0,04	18,5	176
Control	0	10,5	-
5-Fluorouracilo	60	18,0	171

TABIA I (continuación)

Compuesto	Dosis mg./kg.	Tiempo de Supervivencia Término Medio (Días)	T/C x 100 (Porcentaje)	
Leuco-1,4-bis(4-aminoetil-amino)-5,8-dihidroxi-antraquinona	400	20,0	190	
	300	18,0	171	
	200	17,0	162	
	100	14,0	133	
	Control	0	10,5	-
5-Fluorouracilo	60	17,5	162	
Leuco-1,4-bis[2-(metil-amino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona	50	6,0	55	
	25	19,0	173	
	12,5	19,0	173	
	6,2	21,0	191	
	3,1	15,0	136	
	1,5	13,0	118	
	Control	0	11,0	-
5-Fluorouracilo	60	18,5	168	
Leuco-1,4-bis[2-(2-isopropil-amino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona	100	8,0	73	
	50	19,0	173	
	25	17,0	155	
	12,5	15,0	136	
	Control	0	11,0	-
5-Fluorouracilo	60	20,5	186	
1,4-Bis[2-(2-aminoetilamino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona	200	17,0	162	
	100	16,0	152	
	50	14,0	133	
	25	13,0	124	
	Control	0	10,5	-
5-Fluorouracilo	60	17,0	162	
Leuco-1,4-bis[2-di(β-hidroxi-etil)amino]etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona	200	19,0	190	
	100	17,0	170	
	50	16,0	160	
	25	15,0	150	
	12,5	13,5	135	
	6,2	12,0	120	
	Control	0	10,0	-
5-Fluorouracilo	40	18,0	180	
Diclorhidrato de 1,4-Bis[2-(2-hidroxi-1-propilamino)etilamino]-1,4-dihidroxi-antraquinona	25	12,0	120	
	12,5	24,0	240	
	6,2	23,0	230	
	3,1	22,0	220	
	1,56	19,0	190	
	0,78	19,0	190	
	0,39	17,5	175	
	Control	0	10,0	-
	5-Fluorouracilo	40	18,0	180

TABLA I (continuación)

Compuesto	Dosis mg./kg.	Tiempo de Supervivencia Término Medio (Días)	T/C x 100 (Porciento)	
Tetraclorhidrato de 1,4-bis[2-(2-(1-morfolino)etilamino)etilamino] 5,8-dihidroxi-antraquinona	200	9,5	95	
	100	20,0	200	
	50	18,5	185	
	25	19,5	195	
	12,5	15,0	150	
	6,2	14,0	140	
	3,1	13,0	130	
	Control	0	10,0	-
5-Fluorouracilo	40	18,0	180	
Diclorhidrato de 1,4-bis[2-(3-hidroxi-1-propilamino)etilamino] 5,8-dihidroxi-antraquinona	25	8,5	77	
	12,5	>30,0	>273	
	6,25	26,0	236	
	3,1	25,0	227	
	1,56	22,0	200	
	0,78	21,5	195	
	Control	0	11,0	-
	5-Fluorouracilo	40	18,0	164
Leuco-1,4-bis[2-(3-hidroxi-1-propilamino)etilamino] 5,8-dihidroxi-antraquinona	200	14,0	127	
	100	38,0	345	
	50	34,0	309	
	25	22,0	200	
	12,5	19,5	177	
	6,25	16,5	150	
	3,1	18,5	168	
	1,56	19,5	177	
	0,78	18,0	164	
Control	0	11,0	-	
5-Fluorouracilo	40	17,0	155	
Diclorhidrato de 1,4-Bis[2-(di-(β-hidroxietil)amino)etilamino] 5,8-dihidroxi-antraquinona	200	>30,0	>333	
	100	22,0	244	
	50	20,5	228	
	25	21,5	239	
	12,5	18,5	206	
	6,2	18,5	206	
	3,1	19,0	211	
	1,56	16,0	178	
	0,78	14,5	161	
Control	0	9,0	-	
5-Fluorouracilo	60	20,5	228	
Leuco-1,4-bis[3-(2-hidroxi-etilamino)-1-propilamino] 5,8-dihidroxi-antraquinona	200	33,5	305	
	100	27,5	250	
	50	25,0	227	
	25	18,5	168	
	12,5	19,0	173	
	6,25	18,0	164	
	3,12	15,0	136	
	Control	0	11,0	-
5-Fluorouracilo	40	17,5	159	
Leuco-1,4-bis[2-(2-hidroxi-1-propilamino)etilamino] 1,4-dihidroxi-antraquinona	200	9,0	82	
	100	26,5	241	
	50	24,0	218	
	25	20,5	186	
	12,5	21,5	195	
	6,25	20,0	182	
Control	0	11,0	-	
5-Fluorouracilo	40	17,5	159	

TABLA I (continuación)

Compuesto	Dosis mg./kg.	Tiempo de Supervivencia Término Medio:(Días)	T/C x 100 (Porcentaje)	
Diclorhidrato de 1,4-Bis[3-(2-hidroxietil-amino)-1-propilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona	100	12,5	114	
	50	32,0	291	
	25	26,5	241	
	12,5	22,5	205	
	6,25	19,0	173.	
	3,12	19,0	173	
	1,56	16,0	145	
	0,78	15,0	126	
	Control	0	11,0	-
5-Fluorouracilo	40	17,5	159	
1,4-Bis[2-(1-aziridino)etil-amino]-5,8-dihidroxi-antraquinona	100	28,5	285	
	50	21,5	215	
	25	20,0	200	
	12,5	20,5	205	
	6,25	18,5	185	
	3,12	19,5	195	
	1,56	17,0	170	
	0,78	14,0	140	
	Control	0	-	-
5-Fluorouracilo	60	20,5	205	
Tetraclorhidrato de 1,4-bis[2-(2-metilaminoetil-amino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona	100	22,0	220	
	50	22,0	220	
	25	19,5	195	
	12,5	17,0	170	
	6,25	16,0	160	
	1,12	13,5	135	
	1,56	13,0	130	
	Control	0	10,0	-
	5-Fluorouracilo	40	16,0	160
Diclorhidrato de 1,4-bis[2-(2-aminoetilamino)-5,8-dihidroxi-antraquinona]	12,5	8,0	73	
	6,2	15,5	141	
	3,1	30,0	273	
	1,56	20,0	182	
	0,78	24,5	223	
	0,39	25,5	232	
	0,19	23,0	209	
	Control	0	11,0	-
	5-Fluorouracilo	60	20,5	186

TABLA I (Continuación)

Compuesto	Dosis (mg/kg) de peso del cuerpo	Tiempo de Super- vivencia Término Medio (Días)	T/C x 100 (Porcentaje)	Administración
1,4-Bis(2-dimetilaminoetilamino) antraquinona	200	15,0	136	Días 1, 5 y 9
	100	18,5	168	
	50	15,0	136	
	Control	0	11,0	
5-Fluorouracilo	60	18,5	168	
1,4-Bis(2-morfolino etilamino) antraquinona	400	23,0	219	Días 1-9
	200	15,0	143	
	100	15,0	143	
	50	13,0	124	
Control	0	10,5	-	
	20	29,0	276	
1,4-Bis(2-dietilaminoetilami- no) antraquinona	200	14,0	140	Días 1, 5 y 9
	100	12,0	120	
	50	13,0	130	
	Control	0	10,0	
5-Fluorouracilo	60	17,5	175	
1,4-Bis(2-piperidinoetilami- no) antraquinona	200	14,0	127	Días 1, 5 y 9
	100	12,0	109	
	50	11,0	100	
	Control	0	11,0	
5-Fluorouracilo	60	19,0	173	
Leuco-1,4-bis(2-aminoetilami- no)antraquinona	200	27,0	245	Días 1, 5 y 9
	100	24,0	218	
	50	20,0	182	
	25	21,0	191	
	12	21,0	191	
Control	0	11,0	-	
	60	22,0	200	
1,4-Bis(2-aminoetilamino)antra- quinona	22	22,0	244	Días 1, 5 y 9
	12	18,0	200	
	6	16,5	183	
	3	16,0	178	
	1,5	16,5	183	
	0,7	15,5	172	
	Control	0	9,0	
5-Fluorouracilo	60	21,0	233	
1,4-Bis(2-metilaminoetilamino)- antraquinona	12	22,0	244	Días 1, 5 y 9
	6	21,0	233	
	3	17,0	189	
Control	0	9,0	-	
	60	19,5	217	

TABLA I (Continuación)

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Supervivencia Término Medio (Días)	T/C x 100 (Por ciento)
5 1,4,5-Tris(2-aminoetilamino)-8-hidroxi-antraquinona	12	15,0	130
	6	15,0	130
	3	15,0	130
	1,5	15,0	130
10 1,4-Bis(2-dimetilaminoetil)amino-5,6-dihidro-xiantraquinona	50	18	157
	25	16	139
	12	16	139
Control 5-Fluorouracilo	0	11,5	-
	60	19,0	165
15 1,4-Bis(3-aminopropilamino)-5,8-dihidroxi-antraquinona	25	22,0	183
	12	19,0	158
	Control 5-Fluorouracilo	0 60	12,0 19,5

Ensayo de Leucemia linfocítica P388

20 El procedimiento utilizado es igual al ensayo descrito anteriormente para leucemia linfocítica P388 excepto que los compuestos de ensayos se administraron oralmente a diversas dosis en lugar de intraperitonealmente. El resultado de este ensayo con compuestos típicos de la presente invención aparecen en la Tabla II. El criterio de eficacia es T/C

25 $x 100 \geq 125 \%$

T A B L A II

Ensayo de Leucemia Linfocítica (Administración de droga oral)

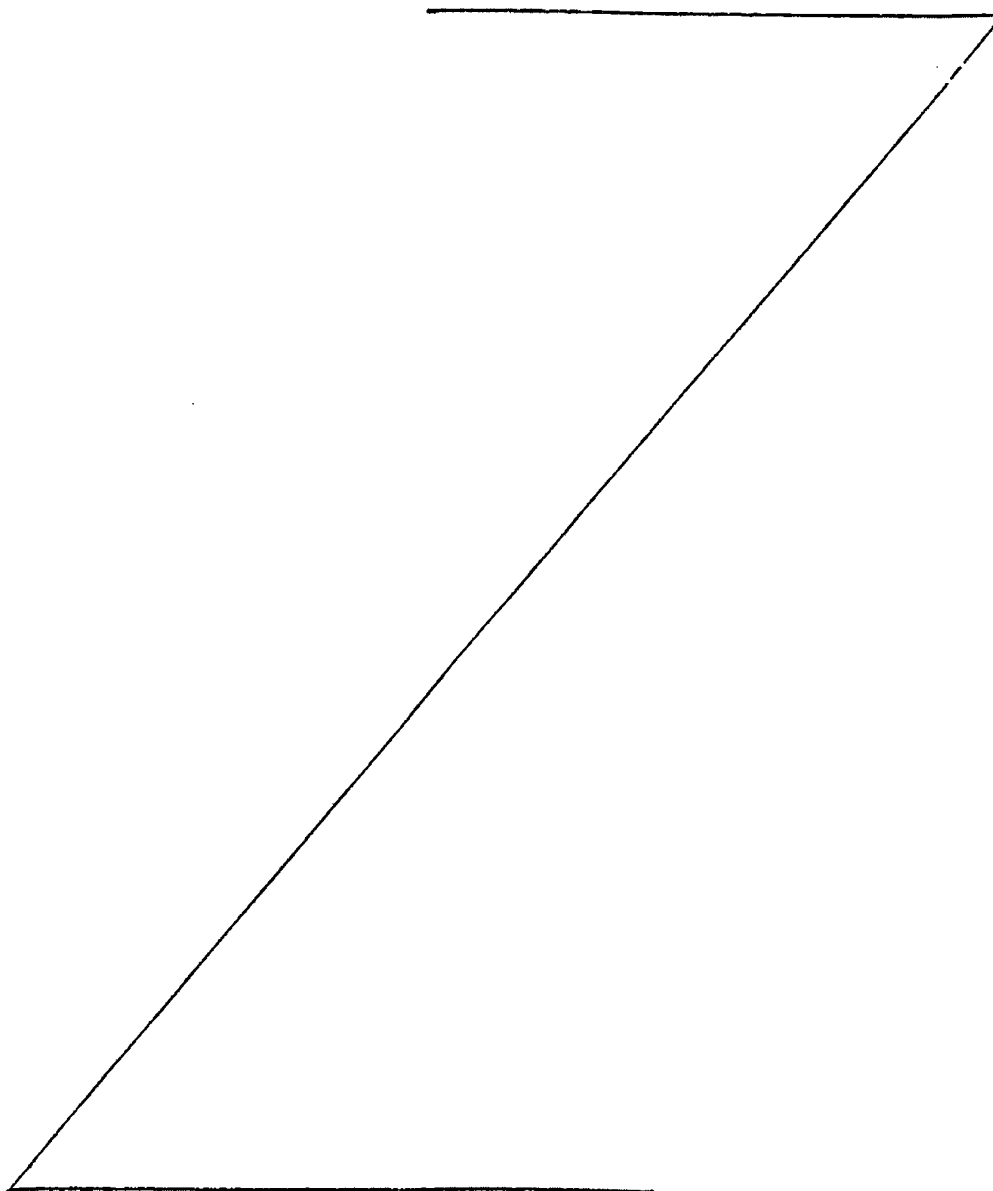
Compuesto	Dosis mg/kg Días 1-9	Supervivencia Término Medio	T/J x 100 %
1,4-Bis(2-dimetilaminoetilamino)-antraquinona	100 50 25	17,5 13,5 14,0	159 123 127
Control 5-Fluorocilo	0 20	11,0 13,5	- 127
Leuco-1,4-bis(2-dimetilaminoetilamino)-5,8-dihidroxi-antraquinona	50 25 12	16,0 13,5 12,5	160 135 125
Control 5-Fluorocilo	0 60	10,0 19,0	- 190
1,4-Bis(2-dimetilaminoetilamino)-5,8-dihidroxi-antraquinona	12 6 3	16,0 16,0 15,0	139 139 130
Control 5-Fluorocilo	0 60	11,5 20,0*	- 174

* 5 Fluorocilo Administrado Intraperitonealmente

Ensayo de Leucemia linfocítica L1210

5

El procedimiento es igual al ensayo intraperitoneal de leucemia linfocítica P388 excepto que el trasplante de tumor consiste en leucemia linfocítica L1210 inoculado en la concentración de 10^5 células/ratón con el cálculo del tiempo de supervivencia término medio. El resultado con los compuestos representativos de la presente invención aparecen en la Tabla III siguiente:



T A B L A III

Ensayo de Leucemia linfocítica L1210

Compuesto	Dosis (mg/kg) Días 1-9	Supervivencia Término medio (Días)	T/C x 100 (Porcentaje)
1,4-Bis-(2-dimetil- aminoetilamino)-an- traquinona	50	12,0	135
	25	11,0	124
	12	9,4	105
Control 5-fluorocacilo	0	8,9	-
	20	17,6	193

Melanoma melanótica B16

Los animales utilizados son ratones C57BC/6, todos del mismo sexo, que pesan un mínimo de 17 g y todos dentro de una gama de peso de 3 g. Hay normalmente 10 animales por grupo de ensayo. Una porción de un gramo de tumor de melanoma melanótica B16 se homogeniza en 10 ml de solución de sal equilibrada fría y se implanta intraperitonealmente a cada uno de los ratones de ensayo una alícuota de 0,5 ml del homogenado. Los compuestos de ensayo se administran intraperitonealmente en los días 1 a 9 (con relación a la inoculación del tumor) a diversas dosis. Los animales se pesan y se registran los sobrevivientes en una base regular durante 60 días. Se calculan el tiempo de supervivencia término medio y de relación de tiempo de supervivencia para animales tratados (T)/control (C). El compuesto de control positivo es 5-fluoruracilo proporcionado como una inyección de 20 mg/kg. Los resultados de este ensayo con compuestos representativos de la presente invención aparecen en la Tabla IV. El criterio de eficacia es $T/C \times 100 \geq 125 \%$.

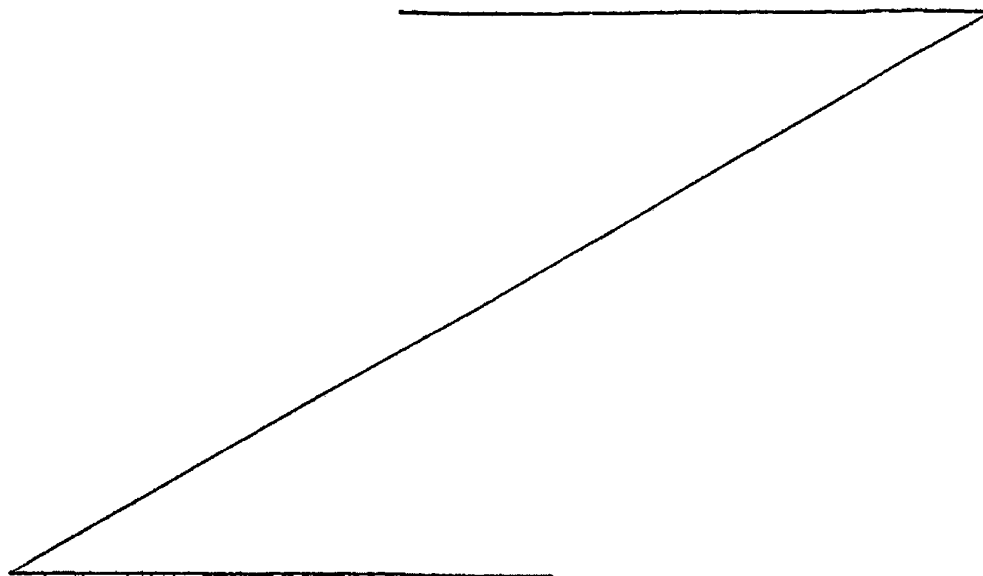


TABLA IV

Ensayo de Melanona Melanótica B16

Compuesto	Dosis mg./kg.	Tiempo de supervivencia Término medio (días)	T/G x 100 (Porcentaje)	
Leuco-1,4-bis(2-dimetilaminoetil)amino-7,8-dihidroxi-antraquinona	25	25,0	151	
	12	23,0	139	
	6	21,5	130	
	3	21,0	127	
	Control	0	16,5	-
5-Fluoruracilo	20	25,0	151	
1,4-Bis(2-dimetilaminoetil)amino-7,8-dihidroxi-antraquinona	25	24,5	136	
	12	28,5	158	
	6	27,0	150	
	3	25,5	142	
	Control	0	18,0	-
5-Fluoruracilo	20	26,0	144	
Leuco-1,4-bis(2-dietilaminoetil)amino-7,8-dihidroxi-antraquinona	50	23,0	139	
	Control	0	16,5	-
	5-Fluoruracilo	20	25,0	151
1,4-Bis(2-dietilaminoetil)amino-7,8-dihidroxi-antraquinona	50	20,5	125	
	Control	0	16,5	-
	5-Fluoruracilo	20	25,0	151
Leuco-1,4-bis(2-(1-pirrolidinil)etil)amino-7,8-dihidroxi-antraquinona	50	23,0	144	
	25	22,0	137	
	12	21,0	131	
	Control	0	16,0	-
	5-Fluoruracilo	20	26,5	166
1,4-Bis(2-(1-pirrolidinil)etil)amino-7,8-dihidroxi-antraquinona	25	24,5	153	
	12	22,0	137	
	6	22,0	137	
	Control	0	16,0	-
5-Fluoruracilo	20	26,5	166	
1,4-Bis(3-dimetilaminopropil)amino-7,8-dihidroxi-antraquinona	25	20,0	125	
	Control	0	16,0	-
	5-Fluoruracilo	20	26,5	166
Leuco-1,4-bis(2-aminoetil)amino-7,8-dihidroxi-antraquinona	12	32,0	200	
	Control	0	16,0	-
	5-Fluoruracilo	20	26,5	166
Leuco-1,4-bis(3-aminopropilamino)-7,8-dihidroxi-antraquinona	50	31,5	197	
	25	27,0	169	
	12	23,5	147	
	6	22,5	141	
	Control	0	16,0	-
	5-Fluoruracilo	20	26,5	166

TABLA IV (Continuación)

Compuesto	Dosis mg./kg.	Tiempo de supervivencia Término medio (días)	T/C x 100 %
Leuco-1,4-bis / 2-(2-metilaminoetilamino)-7-5,8-dihidroxi-antraquinona	50	12,5	73
	25	35,0	206
	12,5	39,5	232
	6,2	28,5	168
	0	17,0	-
Control 5-Fluoruracilo	20	30,0	176
Leuco-1,4-bis / 2-(1-piperazinil)etilamino)-7-5,8-dihidroxi-antraquinona	50	34,5	203
	25	30,5	176
	12,5	26,0	152
	6	22,0	129
	3	20,5	121
Control 5-Fluoruracilo	20,0	30	176
1,4-Bis / 2-(2-aminoetilamino)etilamino)-7-5,8-dihidroxi-antraquinona	50	24,0	150
	25	22,5	141
	12	22,0	138
	6	20,0	125
	0	16,0	-
Control 5-Fluoruracilo	20	27,0	169
Leuco-1,4-bis / 2-dimetilamino-propilamino)-7-5,8-dihidroxi-antraquinona	100	21,0	124
	50	28,5	168
	25	24,5	144
	12,5	20,5	121
	6	19,5	112
Control 5-Fluoruracilo	20	30,0	176
Diclorhidrato de 1,4-Bis / 2-(2-hidroxietilamino)etilamino)-7-5,8-dihidroxi-antraquinona	12	11,0	73
	6	15,0	100
	3	>28,5	>190
	1,5	>34,0	>227
	0,7	>34,0	>227
	0,3	34,0	227
	0	15,0	-
Control 5-Fluoruracilo	60	23,0	153
Leuco-1,4-bis / 2-(2-isopropilamino)etilamino)-7-5,8-dihidroxi-antraquinona	50	6,5	39
	25	31,0	188
	12	30,0	182
	6	25,0	151
Control 5-Fluoruracilo	20	16,5	100
Diclorhidrato de 1,4-Bis / 2-metilamino)etilamino)-7-5,8-dihidroxi-antraquinona	12,5	11,5	59
	6,2	26,5	136
	3,1	49,0	251
	1,5	33,0	169
	0,78	35,0	179
	0,39	25,0	128
	0,19	29,5	151
	0	19,5	-
	Control 5-Fluoruracilo	60	25,0

TABLA IV (Continuación)

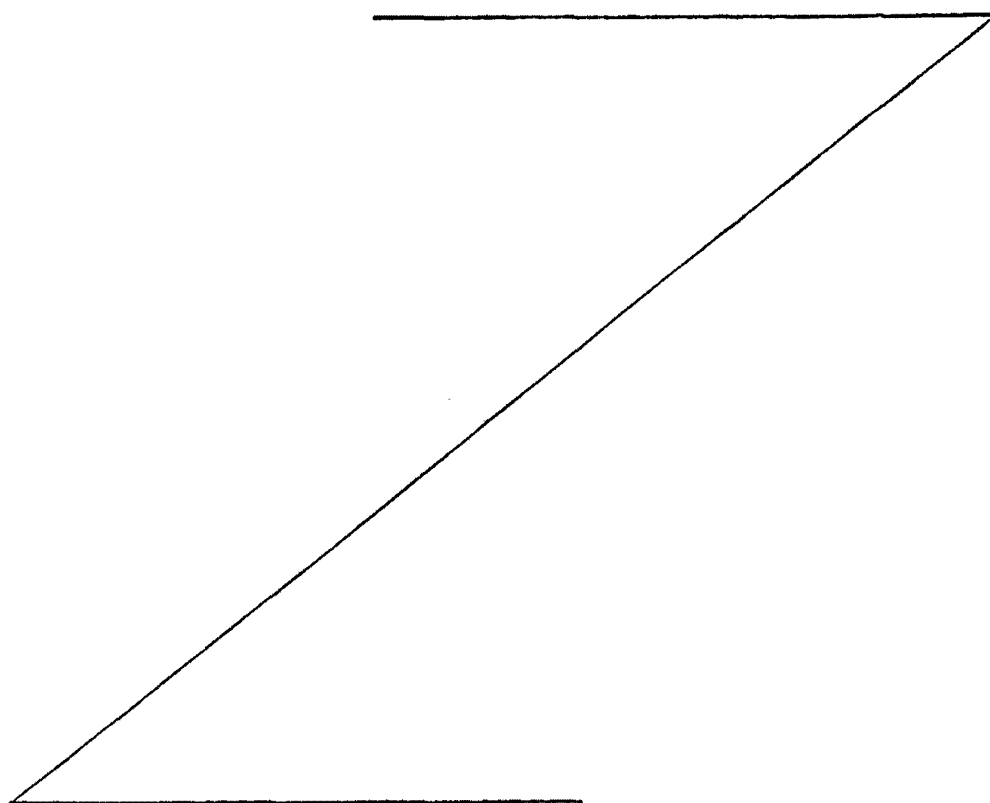
Compuesto	Dosis mg/kg	Grupo de supervivencia Término medio (días)	T/C x 100 (Porcentaje)
Leuco-1,4-bis(4-aminobutilamino)- -5,8-dihidroxiantraquinona	100	21,0	124
	50	20,0	118
	25	18,5	109
	12	16,0	94
	Control 5-Fluorouracilo	0 20	17,0 30,0
Leuco-1,4-bis(2-(2-hidroxi-etilamino)- etilamino)-5,8-dihidroxiantraquinona	6	9,5	5
	3	20,5	128
	1,5	30,0	187
	0,75	28,5	178
	0,37	22,0	137
	Control 5-Fluorouracilo	0 20	16,0 27,5
Leuco-1,4-bis(2-(metilamino)etilami- no)-5,8-dihidroxiantraquinona	12	28,0	175
	6	32,5	203
	3	31,0	194
	1,5	36,0	225
	0,7	27,5	172
	Control 5-Fluorouracilo	0 20	16,0 27,5
1,4-Bis(2-dimetilaminoetilamino)- antraquinona	50	23,0	139
	25	19,5	118
	12	13,5	64
	Control 5-Fluoracilo	0 20	16,5 25,5
1,4-Bis(2-morfolinoetilamino)-an- traquinona	400	24,0	133
	200	20,0	111
	Control 5-Fluoracilo	0 20	18,0 26,0
Leuco-1,4-bis(2-aminoetilamino)- antraquinona	100	25,0	143
	50	35,5	203
	25	33,0	187
	12	27,5	157
	6	22,0	126
	Control 5-Fluoracilo	0 20	17,5 26,0
1,4-Bis(2-aminoetilamino)-antra- quinona	12	31,0	182
	6	30,5	179
	3	29,0	171
	1,5	23,5	138
	0,7	22,0	129
	Control 5-Fluoracilo	0 20	17,0 26,0
1,4-Bis(2-metilaminoetilamino)-an- traquinona	12	33,0	187
	6	37,5	214
	3	36,0	206
	1,5	28,5	163
	0,7	24,5	140
	Control 5-Fluoracilo	0 20	17,5 26,0

TABLA IV (Continuación)

Compuesto	Dosis (mg./kg.)	Superviven- cia media (Días)	T/C x 100 (Por ciento)
1,4,5-Tris(2- -aminoetil)-ami- no-7-8-hidroxi- -antraquinona	6	26,0	163
Control	0	16,0	-
5-Fluoruracilo	20	26,5	166
1,4-Bis(2-di- metilaminoetil)- amino-5,6-di- hidroxiantraqui- nona	50 25 12 6	23 24 23 22,5	153 160 153 150
Control	0	16,0	-
5-Fluoruracilo	20	26,5	166
1,4-Bis(3-amino- propilamino)-5,8- -dihidroxiantra- quinona	12 6	24,0 30,0	150 187
Control	0	16,0	-
5-Fluoruracilo	20	26,5	166

Sarcoma osteogénica Ridgway

Los animales utilizados son ratones AKD₂F₁/J, todos del mismo sexo, que pesan un mínimo de 17 g y todos dentro de una gama de peso de 3 gramos. Hay normalmente 8 animales por grupo de ensayo. El tumor se administra subcutáneamente mediante un trocar como fragmentos de cinco mm por ratón. Los compuestos de ensayo se administran intraperitonealmente cada 4 días para un total de 6 inoculaciones que comienzan en el día 15 (con relación a la inoculación del tumor) a diversas dosis. Los animales se pesan y se registran los sobrevivientes en una base regular de 90 días. La regresión de los tumores se registra en todos los animales de ensayo. La Tabla V proporciona los resultados de este ensayo con un compuesto representativo de la presente invención en términos del porcentaje de animales que demuestran una regresión de tumor.



T A B L A V

Sarcoma Osteogénica Ridgway

Compuesto	Dosis (mg/kg.)	1 día antes de la terapia		7 días después de detenerse la terapia				63 días después de detenerse la terapia	
		Nº de ratones/grupo	Tumor (mm) 2	Nº sin tumor Nº supervivientes	Tumor (mm) 2	Inhibición % de desarrollo del tumor	% demuestra 50% regres. del tumor	Superiv. Término 1/2 Días	T/C %
Medicamento Inactivo	-	8	64	0/5	1189		0	44,5	
1,4-Bis(2-di metilaminoetil) amino-5,8-di- hidroxi-antra- quinona	100	7	77	2/5	52	96	28	48	108
	50	8	68	2/6	263	78	25	92,5	208
	25	8	82	0/8	653	41	0	78	175
	12	7	84	0/3	470	61	0	37	83
	6	7	83	0/6	960	19	0	57,5	129
Metotrexato	25	8	51	1/6	546	54	12	52,5	113
	12	8	52	0/5	916	23	0	49	110
	6	8	54	0/4	758	36	0	46	103
Vincristina	1,5	8	42	4/4	0	100	100	68	153
	1,0	6	99	6/6	0	100	100	85	191
	0,5	7	94	4/7	77	93	57	83	186

La presente invención se describirá con mayor detalle en combinación con los siguientes ejemplos específicos.

Ejemplo 1

Leuco-1,4-bis[2-dimetilaminoetil)amino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

5

Una mezcla de reacción que comprende 10,58 g de N,N-dimetiletildiamina, 60 ml de N,N,N',N'-tetrametiletildiamina y 10,96 g de leuco-1,4,5,8-tetrahidroxiantraquinona se inunda con nitrógeno y se agita bajo nitrógeno durante 2 horas mientras se calienta en un baño de aceite mantenido a 49°-51°C. La mezcla se deja enfriar bajo nitrógeno. El sólido se recoge y se lava con etanol proporcionando 14,78 g del producto deseado como un sólido castaño rojo oscuro.

10

Ejemplo 2

1,4-Bis[2-dimetilaminoetil)amino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

15

Una porción de 12,00 g de leuco-1,4-bis[2-dimetilaminoetil)amino]-5,8-dihidroxi-antraquinona en 100 ml de nitrobenzeno se calienta bajo reflujo durante 15 minutos y luego se filtra mientras está caliente. El filtrado se recalienta hasta ebullición, se deja enfriar, y los sólidos se recogen y se lava con etanol proporcionando 8,44 g del producto deseado como cristales azul-negro, p.f. 236°-238°C.

20

Ejemplo 3

Leuco-1,4-bis(2-morfolinoetilamino)-5,8-dihidroxi-antraquinona.

25

Una solución de 15,62 g de N-(2-aminoetil)morfolina en 40 ml de N,N,N',N'-tetrametiletildiamina se desairea burbujeando nitrógeno a través de la misma durante 15 minutos. Una porción de 10,97 g de leuco-1,4,5,8-tetrahidroxiantraquinona se agrega lentamente con agitación y la suspensión se trata como se describió en el ejemplo 1, proporcionando 18,07 g

30

del producto deseado como un sólido oliva, p.f. 223^o-227^oC.

Ejemplo 4

1,4-Bis(2-morfolinoetilamino)-5,8-dihidroxi-antraquinona.

5 Una porción de 13,90 g de leuco-1,4-bis(2-morfolino-etilamino)-5,8-dihidroxi-antraquinona en 100 ml de nitrobence-
no se oxida como se describe en el Ejemplo 2 proporcionando
10,30 g del producto deseado como varillas negras, p.f. 241^o-
243^oC.

Ejemplo 5

10 Leuco-1,4-bis(2-dietilaminoetil)amino-5,8-dihidroxi-antra-
quinona.

15 Se repite el procedimiento del Ejemplo 3 utilizando
13,95 g de N,N-dietiletilendiamina en lugar de la N-(2-amino-
etil)-morfolina, proporcionando 13,97 g del producto deseado
como un sólido rojo castaño, p.f. 182^o-185^oC.

Ejemplo 6

1,4-Bis(2-dietilaminoetil)amino-5,8-dihidroxi-antraquinona.

20 Una porción de 10,90 g de leuco-1,4-bis(2-dietil-
aminoetil)amino-5,8-dihidroxi-antraquinona se oxida como se
describió en el ejemplo 2 proporcionando 6,35 g del producto
deseado como agujas azul negro, p.f. 202^o-204^oC.

Ejemplo 7

Leuco-1,4-bis(2-(1-pirrolidinil)etilamino)-5,8-dihidroxi-an-
traquinona.

25 Se repite el procedimiento del ejemplo 3 utilizando
12,05 g de N-2-pirrolidinetilamina, en lugar de la N-(2-amino-
etil)-morfolina, y 80 ml de N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina
proporcionando 13,24 g del producto deseado como un sólido ro-
jo castaño, p.f. 180^o-185^oC.

Ejemplo 8

1,4-Bis[2-(1-pirrolidinil)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

5 Una porción de 8,61 g de leuco-1,4-bis[2-(1-pirrolidinil)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona se oxida como se describió en el ejemplo 2. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad y el residuo se recristaliza en tolueno, proporcionando 5,12 g del producto deseado como cristales azul negro, p.f. 193^o-196^oC.

Ejemplo 9

10 Leuco-1,4-bis[2-(metilamino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

15 Se repite el procedimiento del ejemplo 7 utilizando 8,90 g de N-metilendiamina en lugar de la N-2-pirrolidinetilamina, proporcionando 13,73 g del producto deseado como sólido verde oscuro, p.f. 157-160^oC.

Ejemplo 10

Leuco-1,4-bis[3-dimetilaminopropil]-amino-5,8-dihidroxi-antraquinona.

20 Se burbujea nitrógeno a través de una porción de 80 ml de dimetilaminopropilamina durante 15 minutos. Una porción de 10,97 g de leuco-1,4,5,8-tetrahydroantraquinona se agrega lentamente con agitación. La mezcla se calienta bajo nitrógeno a 50^o-52^oC durante 2 horas y luego se deja enfriar. El sólido se recoge y se lava con etanol frío, proporcionando 5,59 g de cristales anaranjados-rojo oscuro, p.f. 115^o-118^oC.

Ejemplo 11

1,4-Bis[3-dimetilaminopropil]amino-5,8-dihidroxi-antraquinona.

30 Una suspensión de 6,00 g de leuco-1,4-bis[3-dimetil

aminopropil)amino-7-5,8-dihidroxiantraquinona en 60 ml de N,N,N',N'-tetrametiletildiamina se calienta en un baño de vapor bajo reflujo mientras se burbujea aire durante 12 horas. La solución se enfría, produciendo un sólido que se recoge y se lava dos veces con heptano y una vez con éter de petróleo. El sólido se recrystaliza extrayendo con 350 ml heptano caliente, filtrando y concentrando hasta 300 ml. La cristalización y lavado con éter de petróleo proporciona 3,72 g del producto deseado, como agujas negras, p.f. 154°-157°C.

Ejemplo 12

Leuco-1,4-bis(2-aminoetilamino)-5,8-dihidroxiantraquinona.

Una mezcla de reacción que comprende 10,97 g de leuco-1,4,5,8-tetrahidroxiantraquinona en 80 ml de N,N,N',N'-tetrametiletildiamina desairada que contiene 7,22 g de etildiamina se calienta y se agita bajo nitrógeno a 48°-50°C durante 1 hora. La mezcla se deja reposar bajo un lento flujo de nitrógeno, produciendo un sólido que se recoge y se lava con acetato de etilo, acetonitrilo y éter de petróleo proporcionando 13,8 g del producto deseado como un sólido rojo negro.

Ejemplo 13

Leuco-1,4-bis(3-aminopropilamino)-5,8-dihidroxiantraquinona.

Una suspensión de 10,97 g de leuco-1,4,5,8-tetrahidroxiantraquinona en una solución desairada de 8,90 g de 1,3-diaminopropano en 80 ml de N,N,N',N'-tetrametiletildiamina se agita y se calienta a 49°C durante 1 hora bajo nitrógeno, luego se deja enfriar. El sólido resultante se recoge y se lava con etanol frío proporcionando 14,21 g del producto deseado como un sólido negro.

Ejemplo 14

Leuco-1,4-bis(2-(2-hidroxietilamino)etilamino)-5,8-dihidroxiantraquinona.

antraquinona.

Una suspensión de 12,5 g de 2-(2-aminoetilamino)-etanol en 40 ml de N,N,N',N'-tetrametiletildiamina se agita y se desairea burbujeando nitrógeno durante 15 minutos. Una porción de 10,97 g de leuco-1,4,5,8-tetrahidroxiantraquinona se agrega gradualmente con agitación. La suspensión se calienta y se agita bajo nitrógeno en un baño de aceite a 50°-52°C durante 5 horas. La mezcla se deja reposar y se enfría bajo nitrógeno durante 12 horas. El sólido se recoge por decantación, se macera en etanol, se recoge y se lava con etanol proporcionando 15,06 g del producto deseado como un sólido verde gris, p.f. 129°-131°C.

Ejemplo 15

Leuco-1,4-bis[2-di(β-hidroxietil)amino]etilamino]-5,8-dihidroxiantraquinona.

Una solución de 17,8 g de N,N-di(2-hidroxietiletildiamina en 100 ml de metanol se enfría con un baño de hielo, se agita, y se desairea burbujeando hidrógeno durante 15 minutos. Una porción de 10,97 g de leuco-1,4,5,8-tetrahidroxiantraquinona se agrega gradualmente y se agita con enfriamiento continuo. La suspensión se calienta y se agita bajo nitrógeno en un baño de aceite a 50°-52°C durante 1 hora y la mezcla luego se deja reposar y se enfría bajo nitrógeno durante la noche. El sólido se recoge y se lava con etanol proporcionando 14,8 g de un sólido rojo castaño, p.f. 165°-168°C.

Ejemplo 16

Diclorhidrato de 1,4-bis[2-(metilamino)etilamino]-5,8-dihidroxiantraquinona.

A una suspensión de 11,60 g (0,03 mol) de leuco-1,4-bis[2-(metilamino)etilamino]-5,8-dihidroxiantraquinona en

200 ml de 2-metoxietanol se agregó gradualmente con agitación 15 ml de cloruro de hidrógeno etanólico 8N. El sistema se enfrió en un baño de hielo y se agitó a medida que se agregaba gradualmente 7,50 g (0,0305 mol) de polvo de cloranilo. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó con 600 ml de éter. El sólido se recogió y se lavó con tetrahidrofurano. El producto (14,16 g) se recrystalizó disolviéndolo en 130 ml de agua y agregando 650 ml de acetona para proporcionar 13,15 g de un sólido azul negro.

5

10

Ejemplo 17

1,4-Bis[2-(2-aminoetilamino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraqui-
nona.

Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 3, una mezcla de 10,97 g de leuco-1,4,5,8-tetrahydroxi-antraquinona, 80 ml de N,N,N',N'-tetrametiletildiamina y 21,84 g (0,24 mol) de dietilentriamina proporcionó rápidamente una masa congelada espesa que evitó una agitación efectiva de manera que el tiempo de reacción se extendió hasta 24 horas. La mezcla se dejó enfriar y el líquido sobrenadante se decantó y se descartó. Se filtró una solución de la masa congelada en 100 ml de metanol, luego se dejó oxidar en el aire durante 4 días en un matraz parcialmente cubierto. La masa gelatinosa que se separó se volvió sólida cuando la mezcla de oxidación se agitó con 200 ml de acetonitrilo y se dejó reposar durante una hora. Luego de recogerse el sólido y lavarse primeramente con acetonitrilo, luego con éter, totalizó 10,88 g de un polvo azul negro.

15

20

25

Ejemplo 18

Leuco-1,4-bis(4-aminobutilamino)-5,8-dihidroxi-antraquinona

30

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 3 pe

ro utilizando 45 ml de 1,4-diaminobutano como el componente de amina primaria, se obtuvo 12,20 g de producto como un sólido gris verde.

Ejemplo 19

5 Leuco-1,4-bis[2-dimetilaminopropilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

La reacción de 12,26 g de 2-dimetilaminopropilamina con 10,97 g de leuco-1,4,5,8-tetrahidroxiantraquinona en 100 ml de etanol durante una hora mediante el procedimiento del
10 Ejemplo 1 proporciona 7,29 g de cristales rojo-castaño.

Ejemplo 20

Leuco-1,4-bis[2-(2-metilaminoetilamino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

A una solución de 14,10 g de 1-metil-diethylentriamina en 50 ml de etanol y 40 ml de N,N,N',N'-tetramyletilendiamina se agrega 10,97 g de leuco-1,4,5,8-tetrahidroxiantraquinona como en el Ejemplo 1. La mezcla se calienta a 50° y se agita bajo nitrógeno durante 1 hora, se enfría con un baño de hielo, el sólido se recoge y se lava con etanol frío para
15 proporcionar 7,23 g de cristales verde negro, p.f. 108°-111°C.
20

Ejemplo 21

Leuco-1,4-bis[2-(2-dimetilaminoetilamino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

La reacción de N-(dimetilaminoetil)etilendiamina con
25 leuco-1,4,5,8-tetrahidroxiantraquinona mediante el procedimiento del Ejemplo 20 proporciona el compuesto del encabezamiento.

Ejemplo 22

Leuco-1,4-bis[2-(1-piperazinil)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

30 El procedimiento del Ejemplo 20 aplicado a 15,50 g

de N-(2-aminoetil)piperazina proporciona 3,92 g de un polvo negro que no se vuelve a fundir por 350°C y se descarta. El licor madre y los lavados con etanol, a reposar y parcialmente evaporarse durante 2 semanas en un matraz no tapado, deposita un sólido que se recoge y se lava con etanol para proporcionar 6,19 g del compuesto del encabezamiento como un sólido negro, p.f. 200°-203°C.

Ejemplo 23

Diclorhidrato de 1,4-bis(2-aminoetilamino)-5,8-dihidroxi-antraquinona.

Oxidación con cloranilo de 28,25 g del producto del ejemplo 12 mediante el procedimiento del Ejemplo 16 proporciona 29,66 g de un sólido azul negro crudo que luego se extrae por agitación durante 14 horas con 800 ml de agua. Los sólidos se eliminan por centrifugación y la solución sobrenadante se seca por congelamiento, dejando 16,38 g de un sólido azul negro que no se funde por 350°C.

Ejemplo 24

Diclorhidrato de 1,4-bis[2-(2-hidroxi-etilamino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

Oxidación con coloranilo de 17,86 g del producto del ejemplo 14 mediante el procedimiento del Ejemplo 16 proporciona (sin recristalización) 21,34 g de sólido azul negro, p. f. 203°-205°C.

Ejemplo 25

Tetraclorhidrato de 1,4-bis[2-(2-metilaminoetilamino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

El producto del Ejemplo 20 (11,70 g) se oxida con cloranilo mediante el procedimiento del Ejemplo 16, proporcionando 18,03 g de sólido azul negro, p.f. 190°-203°C.

Ejemplo 26

1,4-Bis[2-(2-hidroxietilamino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

5 En una modificación de la síntesis del Ejemplo 14, el solvente utilizado es 100 ml de etanol. El licor madre del producto leuco se deja reposar durante dos semanas en un matraz no tapado, por lo cual el producto oxidado se separa. Se recoge y se lava con etanol, luego se recristaliza con etanol, proporcionando cristales azul negro, p.f. 175°-177°C.

Ejemplo 27

10 Leuco-1,4-bis[3-(2-hidroxietilamino)-1-propilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

15 El procedimiento del ejemplo 15 se utiliza con una solución de 14,18 g de 2-(3-aminopropilamino)etanol en 100 ml de etanol. La solución resultante se filtra y el filtrado se diluye con 300 ml de éter, precipitando el producto como una cola. Luego de decantación de la solución sobrenadante una cola se hace cristalizar agitando con 100 ml de tetrahidrofuran. El lavado con etanol proporciona 12,56 g de sólido verde negro, p.f. 101°-104°C.

Ejemplo 28

Diclorhidrato de 1,4-bis[3-(2-hidroxietilamino)-1-propilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

25 Oxidación de 9,95 g de leuco-1,4-bis[3-(2-hidroxietilamino)propilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona con clorano como en el ejemplo 16 proporciona 11,70 g de un sólido azul que no se funde por 350°C.

Ejemplo 29

30 Leuco-1,4-bis[2-(3-hidroxietilamino)propilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

Se paraleliza el procedimiento del Ejemplo 15 con 14,18 g de N-(3-hidroxipropil)etilendiamina en 100 ml de etanol para proporcionar 14,63 g de cristales rojo castaño, p.f. 58°-60°C.

5

Ejemplo 30

Diclorhidrato de 1,4-bis[2-(3-hidroxi-1-propilamino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

10

Oxidación con cloranilo de 10,77 g del producto del Ejemplo 29 mediante el procedimiento del Ejemplo 16 proporcionó 11,64 g de un sólido azul oscuro, p.f. 210°-216°C.

Ejemplo 31

Leuco-1,4-bis[2-(2-hidroxi-1-propilamino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

15

Con 14,18 g de 1-(2-aminoetilamino)-2-propanol en 100 ml de etanol del procedimiento del Ejemplo 15 proporciona 17,61 g de cristales verdes negro, p.f. 50°-60°C.

Ejemplo 32

Diclorhidrato de 1,4-bis[2-(2-hidroxi-1-propilamino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

20

Una solución filtrada de 14,44 g de leuco-1,4-bis[2-(2-hidroxi-1-propilamino)etilamino]-1,4-dihidroxi-antraquinona en 215 ml de 2-metoxietanol se oxida con 7,65 g de cloranilo mediante el procedimiento del Ejemplo 16, proporcionando 16,75 g de un sólido purpúreo, p.f. 177°-185°C.

25

Ejemplo 33

Leuco-1,4-bis[2-[2-(2-hidroxi-etilamino)etilamino]-etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

30

El procedimiento del Ejemplo 15 utilizado con una solución de 17,67 g de 2-[2-(2-aminoetilamino)etilamino]-etanol en 100 ml de metanol proporciona una solución que se fil-

tra, luego se diluye con 300 ml de éter, precipitando una so-
la que se endurece al reposar durante la noche. El endureci-
miento se completa mediante maceración a fondo del sólido en
el solvente. El sólido se recoge y se lava con éter, propor-
cionando 16,82 g de un sólido verde negro. Este sólido perma-
nece granular y se almacena a -25°C, pero se coalesce en una
torta sólida y se almacena a 25°C.

Ejemplo 34

Tetraclorhidrato de 1,4-bis[2-(2-hidroxi-etilamino)etilamino]-
-5,8-dihidroxi-antraquinona.

Oxidación con cloranilo de 12,10 g del producto del
Ejemplo 33 mediante el método del Ejemplo 16, incluyendo tres
lavados adicionales del sólido con metanol, proporciona 12,46
g de producto sólido azul oscuro.

Ejemplo 35

Diclorhidrato de 1,4-bis[2-(2,3-dihidroxi-propilamino)etilami-
no]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

Mediante el procedimiento del Ejemplo 15 una solu-
ción de 16,10 g de 3-(2-aminoetilamino)-1,2-propanodiol [A.R.
Surrey, C.M. Suter y J.S. Buck, J. Am. Chem. Soc., 74, 4102
(1952)] en 100 ml de metanol proporciona una cola que se se-
para del solvente enfriando con un baño de hielo, luego decan-
tando. La cola se lava cuatro veces agitando 1,5 horas a 25°C
con porciones de 100 ml de metanol, enfriando con un baño de
hielo, luego decantando. Una solución filtrada de la cola en
280 ml de 2-metoxietanol se oxida con 10,01 g de cloranilo me-
diante el método del Ejemplo 16. El producto se lava adicio-
nalmente con etanol, proporcionando 15,25 g de un sólido azul
negro, p.f. 191°C-193°C.

Ejemplo 36

Leuco-1,4-bis[2-(1-aziridino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

5 Con 10,33 g de N-(2-aminoetil)aziridina en 80 ml de N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina el procedimiento del Ejemplo 15 proporciona una goma líquida. Al siguiente día la solución sobrenadante se descarta, se agrega 100 ml de éter y la goma se macera periódicamente en la misma durante otro día, luego la goma mayormente se endurece. El endurecimiento se completa por maceración durante tres lavados del sólido con éter, proporcionando 17,66 g de polvo granular azul negro.

Ejemplo 37

1,4-Bis[2-(1-aziridino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

15 A una suspensión de 4,10 g del producto del Ejemplo 36 en 40 ml de cloroformo se agrega una solución de 1,74 g de azodicarboxilato dietílico en 25 ml de cloroformo. La mezcla se agita durante 20 minutos, la solución azul oscura resultante se filtra, y el filtrado se evapora a $\llcorner 30^{\circ}$. Una solución del residuo en 40 ml de cloroformo se agita cinco minutos con 2 g de carbón descolorizante, se filtra y se lava a través de otros 25 ml de cloroformo. La adición de 100 ml de éter al filtrado precipita una goma que se elimina por decantación-filtración. Los filtrados depositan cristales que se lavan exactamente con acetona. El licor madre de cloroformo-éter, enfriado a -60°C , deposita un segundo cultivo de cristales que se lava con éter y con etanol. Una solución de ambos cultivos de cristales en 20 ml de cloroformo se agita con carbón descolorizante, se filtra, se evapora a $\llcorner 25^{\circ}\text{C}$ hasta un volumen de 5 ml, se diluye con 20 ml de éter, luego se enfría a -60°C . Los cristales negro azul resultantes, lavados con éter, totalizan 0,64g

p.f. 168°-170°C. En cromatografía de capa delgada y gel de sílice el producto es movido como una mancha azul por cloroformotrietilamina-metanol, 27/3/1 (relaciones en volumen).

Ejemplo 38

5 Tetraclorhidrato de 1,4-bis[2-[2-(1-morfolino)etilamino]-etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

Una solución de 20,80 g de N-(morfolinoetil)etilen-diamina en 100 ml de etanol se utiliza en el procedimiento del Ejemplo 15 para proporcionar una solución que se filtra y se diluye con 900 ml de éter, precipitando una cola. La solución sobrenadante se decanta, la cola se disuelve en 175 ml de 2-metoxietanol y se oxida con 5,29 g de cloranilo mediante el método del Ejemplo 16, proporcionando 17,7 g de sólido azul oscuro.

15 Ejemplo 39

Leuco-1,4-bis[2-(acetamido)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

Una solución de 12,26 g de N-acetiletilen diamina en 100 ml de etanol en el procedimiento del Ejemplo 15 que proporciona 15,27 g de sólido rojo castaño oscuro, m.p. 125°C.

Ejemplo 40

1,4-Bis[2-(acetamido)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

Una suspensión de 11,95 g de leuco-1,4-bis[2-(acetamido)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona se oxida con 6,76 g cloranilo durante 61 horas mediante el método del ejemplo 16, proporcionando una sal de hidroclorehidrato muy ácida que se convierte en la base libre mediante 4 lavados con agua. Cristalización en 110 ml de dimetil sulfóxido (hirviendo solamente 2 minutos y no intentando una filtración en caliente), luego lavando con dimetil sulfóxido y con etanol proporciona

7,76 g de sólido azul negro, m.p. 273°-274°C.

Ejemplo 41

1,4-Bis[2-N-(2-hidroxi-
etilamino)etilamino]-5,8-dihidroxi-
antraquinona.

5 Una suspensión de 1,50 g de 1,4-bis[2-(2-hidroxi-
etilamino)etilamino]-5,8-dihidroxi-
antraquinona en
75 ml de trifluoroacetato de etilo y 75 ml de metanol se agita
durante 10 minutos. Evaporación de la solución resultante en
vacío a 30°C deja un residuo que se lava y se macera con meti-
10 len cloruro, proporcionando 2,11 g de sólido azul negro, m.p.
162°C.

Ejemplo 42

1,4-Bis[2-amino-2-carboxietilamino]-5,8-dihidroxi-
antraquinona. 3/4 HCL.

15 A una solución de 6,23 g de ácido α, β -diamino-
propiónico en 30 ml de agua caliente se agrega 1,078 g de hi-
dróxido de litio y 60 ml de dimetil sulfóxido. El sistema se
inunda con nitrógeno y se agrega gradualmente con la agitación
4,12 g de leuco-1,4,5,8-tetrahidroxiantraquinona. La mezcla
20 se agita y se calienta con un baño de aceite a 50°C, primero
durante 15 horas bajo nitrógeno, luego durante 21 horas a medi-
da que el producto inicial se oxida burbujeando en una corrien-
te de aire. Cromatografía de capa delgada en gel de sílice
con metanol-agua-amoniaco concentrado (25/5/1 en volumen) de-
25 muestra que todas las manchas del producto son azul cuando la
oxidación se completa. Luego de enfriar la mezcla los sólidos
se eliminan por filtración y se lava una vez con dimetilsulfó-
xido (2/1). La adición de 400 ml de metanol al filtrado preci-
pita un sólido que se recoge y se lava con metanol. El lavado
30 adicional con un total de 13 ml de ácido acético acuoso 0,01 N

disuelve virtualmente todo el sólido. La adición de 3 ml de ácido clorhídrico concentrado a los filtrados de ácido acético precipita un sólido azul-negro que se lava con acetona para proporcionar 0,24 g del producto.

5

Ejemplo 43

Leuco-1,4-bis[2-(2-metoxietilamino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

10

Una solución de etanol de N-(2-metoxietil)etilendiamina (patente estadounidense 3.454.640) reacciona en el procedimiento del Ejemplo 15 para proporcionar el compuesto del encabezamiento.

Ejemplo 44

1,4-Bis[2-(1,3-oxazolidin-1-il)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

15

Una solución de 1,62 g de solución de formaldehído acuoso al 37 % en 50 ml de agua se agita durante la noche con 4,44 g de 1,4-bis[2-(2-hidroxietilamino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona. El sólido resultante se lava con agua para proporcionar el producto.

20

Ejemplo 45

1,4-Bis[2-(tetrahydro-1,3-oxazin-1-il)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

25

Una solución de 1,62 ml de formaldehído acuoso al 37 % en 50 ml de hidróxido de sodio acuoso 0,4 N se agita durante la noche con 5,45 g de clorhidrato de 1,4-bis[2-(3-hidroxil-1-propilamino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona. El producto se obtiene lavando el sólido resultante con agua.

Ejemplo 46

30

1,4-Bis[2-(1,3-oxazolidin-2-one-1-il)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

Una solución de 0,020 g de sodio en 25 ml de metanol se agita y se calienta bajo reflujo durante la noche con 75 ml de carbonato dietílico y 4,44 g de 1,4-bis[2-(2-hidroxi-etil-amino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona. La mezcla se de-
 5 deja enfriar. Se la agita con 0,1 ml de ácido acético, el sólido se recoge por filtración y se lava con metanol para proporcionar el producto.

Ejemplo 47

1,4-Bis[2-(1,3-oxazin-2-on-1-il)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

Una solución de 0,38 g de sodio en 25 ml de metanol se agita y se calienta durante la noche con 75 ml de carbonato dietílico y 5,45 g del diclorhidrato de 1,4-bis[2-(3-hidroxi-1-propilamino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona. Luego
 15 de enfriarse la mezcla se la agita con 0,1 ml de ácido acético. El producto sólido se recoge por filtración y se lava con metanol y luego con agua.

Ejemplo 48

Diclorhidrato de 1,4-bis[2-[di(β -hidroxi-etil)amino]etil-amino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

Oxidación con cloranilo de 10,77 g del producto del ejemplo 15 mediante el método del ejemplo 16 proporciona 11,64 g de un sólido azul oscuro, m.p. 216°C.

Ejemplo 49

Preparación de Tabletas de 50 mg.

<u>Por Tableta</u>		<u>Por 10.000 Ta- bletas</u>
0,050 gm.	1,4-bis(3-aminopropilamino)-5,8-dihidroxi-antraquinona.....	500 gm.
0,080 gm.	Lactosa	800 gm.
0,010 gm.	Almidón de maíz (para mezcla)...	100 gm.

Continuación

	<u>Por Tableta</u>		<u>Por 10.000 Tabletas</u>
	0,008 gm.	Almidón de maíz	<u>75 gm.</u>
		(para pasta)	
	0,148 gm.		1475 gm.
5	0,002 gm.	Estearato de magnesio (1%)..	<u>15 gm.</u>
	0,150 gm.		1490 gm.

La 1,4-bis(3-aminopropilamino)-5,8-dihidroxi-antraqui-
 nona lactosa y almidón de maíz (para mezcla) se mezclan entre
 sí. El almidón de maíz (para pasta) se suspende en 600 ml de
 10 agua y se calienta con agitación para formar una pasta. Esta
 pasta luego se utiliza para granular los polvos mezclados. Se
 utiliza agua adicional si es necesario. Los gránulos húmedos
 se hacen pasar a través de un tamiz manual n° 8 y se secan a
 49°C. Los gránulos secos luego se hacen pasar a través de un
 15 tamiz n° 16. La mezcla se lubrica con estearato de magnesio
 al 1 % y se comprime en tabletas en una máquina apropiada for-
 madora de tabletas.

Ejemplo 50

Preparación de Suspensión Oral

	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
20	Leuco-1,4-bis-(3-aminopropilamino)-5,8-dihidroxi- antraquinona	500 mg.
	Solución de sorbitol (70 % F.N.)	40 ml.
	Benzoato de sodio	150 mg.
	Sacarina	10 mg.
25	Colorante rojo	50 mg.
	Aromatizante de cereza	50 ml.
	Agua destilada cs ad	100 ml.

La solución de sorbitol se agrega a 40 ml de agua
 30 destilada, y la leuco-1,4-bis(3-aminopropilamino)-5,8-dihidro-

xiantraquinona se suspende en la misma. Se agregan y se disuelven la sacarina, benzoato de sodio, aromatizante y colorante. El volumen se regula a 100 ml con agua destilada. Cada ml de jarabe contiene 5mg de leuco-1,4-bis-(3-aminopropilamino)-5,8-dihidroxiantraquinona.

Ejemplo 51

Preparación de Solución Parenteral.

En una solución de 700 ml de propilen glicol y 200 ml de agua para inyección se suspende 20,0 gramos de diclorhidrato de 1,4-bis-[3-(dimetilamino)propilamino]-5,8-dihidroxiantraquinona con agitación, Luego de completarse la suspensión, el pH se regula a 5,5 con ácido clorhídrico y el volumen se completa a 1000 ml con agua para inyección. La formulación se esteriliza, se llena en ampollas de 5,0 ml conteniendo cada una 2,0 ml (representando 40 mg de droga) y se sella bajo nitrógeno.

Ejemplo 52

Preparación de 1,4-bis(2-dimetilaminoetilamino)-antraquinona.

Una mezcla de 3 g de quinizarina, 10 g de N,N-dimetiletildiamina y 17,5 ml de agua se agita y se calienta bajo reflujo durante 3,5 horas. La mezcla se enfría y el sólido se recoge y se lava con agua proporcionando 2,96 g del producto deseado como un sólido azul oscuro, p.f. 170°-172°C.

Alternativamente, el producto precedente puede prepararse agitando y calentando bajo reflujo durante 5 horas una mezcla de 2,4 g de quinizarina, 2,82 g de N,N-dimetiletildiamina y 9 ml de N,N,N',N'-tetrametiletildiamina. El producto se recupera como se describió anteriormente.

Ejemplo 53

Preparación de 1,4-bis(2-morfolinoetilamino)-antraquinona.

Una porción de 9,60 g de quinizarina, 46,90 g de N-(2-aminoetil)morfolina y 56 ml de agua se hacen reaccionar como se describió en el Ejemplo 1 proporcionando 9,92 g del producto deseado como un sólido azul negro, p.f. 158°-159°C.

5

Ejemplo 54

Preparación de 1,4-bis(2-dietilaminoetilamino)-antraquinona.

Una mezcla de 42 ml de N,N,N',N'-tetrametilendiamina, 17,43 g de N,N-dietiletilendiamina y 12,01 g de quinizarina se agita y se calienta bajo reflujo durante 15 horas. La solución resultante se evapora hasta sequedad y una solución de cloroformo del residuo se filtra a través de 300 g de alúmina. El filtrado azul se cromatografía sobre gel de sílice en una columna de película Nylon, desarrollando con una mezcla de cloroformo: metanol (6:1). Se corta una banda azul principal y luego se eluye con una mezcla de cloroformo:metanol:triethylamina (6:2:1). El eluato se evapora. El residuo se cristaliza en hexano y se lava con éter de petróleo, proporcionando 1,43 g del producto deseado como placas azul negra, p.f. 109°C.

10

15

Ejemplo 55

Preparación de leuco-1,4-bis(2-aminoetilamino)antraquinona.

Una porción de 125 ml de etilendiamina se desairea burbujeando nitrógeno a través de la misma durante 15 minutos. Se agrega una porción de 12,0 g de leucoquinizarina y la mezcla se calienta con agitación bajo nitrógeno a 50°C durante una hora. La mezcla se deja enfriar. El sólido se recoge y se lava sucesivamente con acetato de etilo, acetonitrilo y éter de petróleo, proporcionando 8,07 g del producto deseado como cristales verde dorado, p.f. 162°-165°C (desc.) a un régimen de calentamiento de 9° por minuto.

25

Ejemplo 56

Preparación de 1,4-bis(2-aminoetilamino)-antraquinona.

Se burbujea aire en una mezcla de 7,0 g de leuco-1,4-
-bis(2-aminoetilamino)-antraquinona y 87,5 ml de etilendiamina
5 mientras se calienta a 50°C durante una hora. La mezcla se di-
luye con 87,5 ml de acetonitrilo, se deja enfriar y el sólido
se recoge y se lava con acetonitrilo proporcionando 5,43 g del
producto deseado como un sólido azul oscuro, p.f. 170°-171°C.

Ejemplo 57

Preparación de 1,4-bis[2-(metilamino)etilamino]-antraquinona.

Una mezcla de 2,4 g de leucoquinizarina y 25 g de N-
-metiletilendiamina desaireada se calienta a 50°C con agitación
bajo nitrógeno durante una hora. Se continúa el calentamiento
a 50°C a medida que se burbujea aire en la mezcla durante 40 mi-
15 nutos. La mezcla se evapora hasta sequedad, luego se re-evapo-
ra dos veces con porciones de 25 ml de etanol. Cristalización
de residuo en etanol-éter a -70°C proporciona 2,32 g de sólido
crudo que se recristaliza dos veces en tetracloruro de carbono
proporcionando 1,92 g del producto deseado como cristales azul
20 oscuros, p.f. 131°-132°C.

Ejemplo 58

Preparación de 1,4-bis(2-piperidinoetilamino)-antraquinona.

Una mezcla de 4,07 g de quinizarina, 21,74 g de N-(2-
aminoetil)piperidina y 26 ml de agua se agita bajo reflujo du-
25 rante 2 horas y luego se deja reposar durante la noche. Se re-
coge un sólido gomoso y se lava con agua por centrifugación,
proporcionando 1,99 g de un sólido azul negro. Este sólido se
disuelve en 15 ml de cloroformo y se cromatografía mediante un
procedimiento abreviado de columna húmeda en 100 g de alúmina,
30 eluyendo con cloroformo. Se recoge un total de 180 ml de elua-

to en ocho cortes separados desde el momento en que el eluato se vuelve azul hasta que una banda negra se acerca al fondo de la columna. Los cortes 1-6 se combinan y se evaporan proporcionando 1,42 g de cristales azul negro que se recristalizan en etanol proporcionando 1,35 g del producto deseado como agujas de color azul negro, p.f. 140°-141°C. El producto secado en vacío a 78°C fundió a 156°-157°C.

Ejemplo 59

Preparación de leuco-1,4-bis(2-dimetilaminoetilamino)antraquinona.

Una solución de 26,44 g de N,N-dimetiletildiamina en 75 ml de N,N,N',N'-tetrametiletildiamina se desairea burbujeando N₂ durante 15 minutos. Luego, se agrega 12,11 g de leucoquinizarina y la mezcla resultante se agita bajo N₂ mientras se calienta a 48°-50°C durante 21 horas. Luego de enfriar durante la noche bajo nitrógeno, el sólido se recoge por filtración y se lava tres veces suspendiendo con acetonitrilo y luego dos veces con éter de petróleo. Se obtiene así 12,52 g de cristales verde oscuros p.f. 150°-157°C; o en el microscopio de etapa caliente, p.f. 153°-154°C.

Ejemplo 60

Preparación de Tabletas de 50 mg

<u>Por tableta</u>		<u>Por 10.000 tabletas</u>
0,050 gm.	1,4-bis[2-(metilamino)etilamino]antraquinona	500 gm.
0,080 gm.	Lactosa	800 gm.
0,010 gm.	Almidón de maíz (para mezcla)	100 gm.
<u>0,008 gm.</u>	Almidón de maíz) para pasta)	<u>75 gm.</u>
0,148 gm.		1475 gm.
<u>0,002 gm.</u>	Estearato de magnesio (1 %)	<u>15 gm.</u>
0,150 gm.		1490 gm.

La 1,4-bis[2-(metilamino)etilamino]antraquinona, lactosa y almidón de maíz (para mezcla) se mezclan entre sí. El almidón de maíz (para pasta) se suspende en 600 ml de agua y se calienta con agitación para formar una pasta. Esta pasta luego se utiliza para granular los polvos mezclados. Si es necesario se utiliza agua adicional. Los gránulos húmedos se hacen pasar a través de un tamiz manual N° 8 y se seca a 49°C. Los gránulos secos luego se hacen pasar a través de un tamiz N° 16. La mezcla se lubrica con estearato de magnesio al 1 % y se comprime en tabletas en una máquina apropiada formadora de tabletas.

Ejemplo 61

Preparación de Suspensión Oral

	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
15	Leuco-1,4-bis(2-aminoetilamino)antraquinona	500 mg.
	Solución de sorbitol (70 % F.N.)	40 ml.
	Benzoato de sodio	150 mg.
	Sacarina	10 mg.
	Colorante rojo	10 mg.
20	Aromatizante de cereza	50 ml.
	Agua destilada cs ad	100 ml.

La solución de sorbitol se agrega 40 ml de agua destilada y la leuco-1,4-bis-(2-aminoetilamino)antraquinona se suspende la misma. Se agregan y se disuelven la sacarina, el benzoato de sodio, aromatizante y colorante. El volumen se regula a 100 ml con agua destilada. Cada ml de jarabe contiene 5 mg de leuco-1,4-bis(2-aminoetilamino)antraquinona.

Ejemplo 62

Preparación de Solución Parenteral

30 En una solución de 700 ml de propilen glicol y 200 ml

de agua para inyección se suspende 20,0 gramos de 1,4-bis(4-aminobutilamino)antraquinona con agitación. Luego de completarse la suspensión, el pH se regula a 5,5 con ácido clorhídrico y el volumen se completa hasta 1.000 ml con agua para inyección. La formulación se esteriliza, se llena en ampollas de 5,0 ml conteniendo cada una 2,0 ml (representando 40 mg de droga) y se sella bajo nitrógeno.

Ejemplo 63

Preparación de leuco-1,4-bis-(3-aminopropilamino)antraquinona.

Cuando se utiliza 1,3-propanodiamina en lugar de etilendiamina en el procedimiento del Ejemplo 55 el producto es el compuesto del encabezamiento.

Ejemplo 64

Preparación de leuco-1,4-bis-2-(dimetilaminopropil)aminoantraquinona.

Utilizando 15,32 g de 2-dimetilaminopropilamina en lugar de N,N-dimietilendiamina en el procedimiento del Ejemplo 59 proporciona el compuesto del encabezamiento luego de un tiempo de reacción de una hora a 50°.

Ejemplo 65

Leuco-1,4-bis-2-(2-metilaminoetilamino)etilaminoantraquinona.

Una solución de 14,10 g (0,12 mol) de 1-metildietilendiamina en 100 ml de etanol se desairea burbujeando nitrógeno a través de la misma durante 15 minutos; luego se agrega gradualmente con agitación 9,69 g (0,04 mol) de leucoquinizarina. La mezcla se agita bajo nitrógeno y se calienta con un baño de aceite a 50°C durante 21 horas. La mezcla se deja enfriar, el producto se recoge por filtración, y se lava con acetonitrilo y luego con éter de petróleo para proporcionar el compuesto del

encabezamiento como un sólido verde oscuro.

Ejemplo 66

Preparación de leuco-1,4-bis(2-metilaminoetilamino)antraquinona.

5 A una solución desaireada (ver Ejemplo 8) 8,89 g de N-metiletilendiamina en 80 ml de N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina se agrega 9,68 g de leucoquinizarina. La mezcla se agita y se calienta a 50°C bajo nitrógeno durante una hora, luego se
10 deja enfriar. El sólido se recoge, se lava con tolueno y luego con éter, proporcionando 9,0 g de un sólido verde negro, p. f. 105°-109°C.

Ejemplo 67

1,3,5-Tris(2-aminoetil)amino-8-hidroxi-antraquinona.

15 Una porción de 100 ml de etilendiamina se desairea burbujeando nitrógeno a través de la misma durante 15 minutos. Se agrega una porción de 10,97 g de leuco-1,4,5,8-tetrahidroxiantraquinona y la mezcla se agita bajo nitrógeno a 50°-51°C durante una hora. La mezcla se enfría y se filtra. El filtrado no tapado se deja enfriar a 10°C durante 2 horas produciendo
20 un sólido que se recoge y se lava con etanol, proporcionando 2,25 g del producto deseado como un sólido purpúrea oscuro.

Ejemplo 68

1,4-Bis(2-dimetilaminoetil)amino-5,6-dihidroxi-antraquinona.

25 Una porción de 30 g de cinc se agrega en porciones a una mezcla en ebullición de 1,5 litros de ácido acético glacial y 40 ml de agua que contiene 27,2 g de 1,4,5,6-tetrahidroxiantraquinona. La mezcla se hierve durante 30 minutos, se filtra y el filtrado se enfría. Los cristales de color anaranjado castaño que se forman se recogen proporcionando 19,7 g de leuco-1,4,5,6-tetrahidroxiantraquinona, p.f. 255°-257°C.
30

Una porción de 7,9 g de dimetilaminoetilamina en 75 ml de tetrametiletilendiamina se calienta a 80°-100°C y se deja airear con nitrógeno. Esta mezcla se trata en porciones con 8,22 g de leuco-1,4,5,6-tetrahidroxiantraquinona con agitación bajo nitrógeno y se calienta a 90°-100°C durante 6 horas. La mezcla se filtra mientras está caliente. El filtrado se enfría a 4°C, se trata con éter y luego de reposar 48 horas proporciona una goma azul oscura. El sobrenadante se decanta, se trata con dos veces su volumen de éter y se enfría proporcionando una goma azul. Este sobrenadante se deja reposar y luego se trata con más éter produciendo 1,5 g del producto final deseado como un sólido azul, p.f. 133°-135°C.

Ejemplo 69

1,4,5-Tris { [2-(2-hidroxietilamino)etil] amino } -8-hidroxiantraquinona.

La reacción entre 2-(2-hidroxietilamino)etilamina y leuco-1,4,5,8-tetrahidroxiantraquinona se lleva a cabo como en el Ejemplo 67 para proporcionar el compuesto del encabezamiento.

Ejemplo 70

1,4-Bis(3-aminopropilamino)-5,8-dihidroxiantraquinona.

Una suspensión de 10,0 g de leuco-1,4,5,8-tetrahidroxiantraquinona en 120 ml de 1,3-diaminopropan desaireado se agita y se calienta a 45°C bajo nitrógeno durante una hora y luego durante 10 minutos a medida que se burbujea aire en la suspensión. La mezcla luego se evapora hasta sequedad y el residuo se extrae con 650 ml de etanol en un aparato Soxhlet durante 17 horas. El extracto se filtra mientras está caliente, se concentra hasta 95 ml y luego se diluye con 900 ml de éter dietílico. La mezcla se enfría y el sólido se recoge, se lava con

etanol-éter dietílico, luego éter dietílico proporcionando el producto deseado como 9,57 g de un sólido azul, p.f. 115°-130 °C.

Ejemplo 71

Preparación de Tabletas de 50 mg

5

<u>Por Tableta</u>		<u>Por 10.000 tabletas</u>
0,050 gm.	1,4-bis(3-aminopropilamino)-5,8-dihidroxi-antraquinona	500 gm.
0,080 gm.	Lactosa	800 gm.
0,010 gm.	Almidón de maíz (para mezcla)	100 gm.
0,003 gm.	Almidón de maíz (para pasta)	<u>75 gm.</u>
0,148 gm.		1475 gm.
0,002 gm.	Estearato de magnesio (1 %)	<u>15 gm.</u>
0,150 gm.		1490 gm.

10

15

La 1,4-bis-(3-aminopropilamino)-5,8-dihidroxi-antraquinona, lactosa, el almidón de maíz (para mezcla) se mezclan entre sí. El almidón de maíz (para pasta) se suspende en 600 ml de agua y se calienta con agitación para formar una pasta. La pasta luego se utiliza para granular los polvos mezclados. Se utiliza agua adicional si es necesario. Los gránulos húmedos se hacen pasar a través de un tamiz manual N° 8 y se seca a 49°C. Los gránulos secos luego se hacen pasar a través de un tamiz N° 16. La mezcla se lubrica con estearato de magnesio al 1 % y se comprimen en tabletas en una máquina apropiada formadora de tabletas.

20

25

Ejemplo 72

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Leuco-1,4-bis(3-aminopropilamino)-5,8-dihidroxi-antraquinona	500 mg
Solución de Sorbitol (70 % F.N.)	40 ml
Benzoato de sodio	150 mg

30

Continuación

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Sacarina	10 mg
Colorante rojo	50 mg
5 Aromatizante de cereza	50 ml
Agua destilada cs ad	100 ml

La solución de sorbitol se agrega a 40 ml de agua destilada y la leuco-1,4-bis(3-aminopropilamino)-5,8-dihidroxi-antraquinona se suspende en la misma. Se agregan y se disuelven la sacarina, benzoato de sodio, aromatizante y colorante. El volumen se regula a 100 ml con agua destilada. Cada ml de jarabe contiene 5 mg de leuco-1,4-bis(3-aminopropilamino)-5,8-dihidroxi-antraquinona.

Ejemplo 73

15 Preparación de solución parenteral

En una solución de 700 ml de propilenglicol y 200 ml de agua por inyección se suspende en 20,0 gramos de diclorhidrato de 1,4-bis(3-aminopropilamino)-5,8-dihidroxi-antraquinona con agitación. Luego de completarse la suspensión el pH se regula a 5,5 con ácido clorhídrico y el volumen se completa hasta 1000 ml con agua para inyección. La formulación se esteriliza y se llena en ampollas de 5,0 ml y conteniendo cada una 2,0 ml (representando 40 mg de droga) y se sella bajo nitrógeno.

Ejemplo 74

25 Sal de disuccinato de 1,4-Bis[2-(2-hidroxi-etilamino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

Una mezcla de 222 mg de 1,4-bis[2-(2-hidroxi-etilamino)etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona, 118 mg de ácido succínico, y 50 ml de etanol se calienta bajo reflujo durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del encabezamiento.

Ejemplo 75

Sal de dimelato de 1,4-Bis[2-(3-hidroxi-propil-amino)-etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

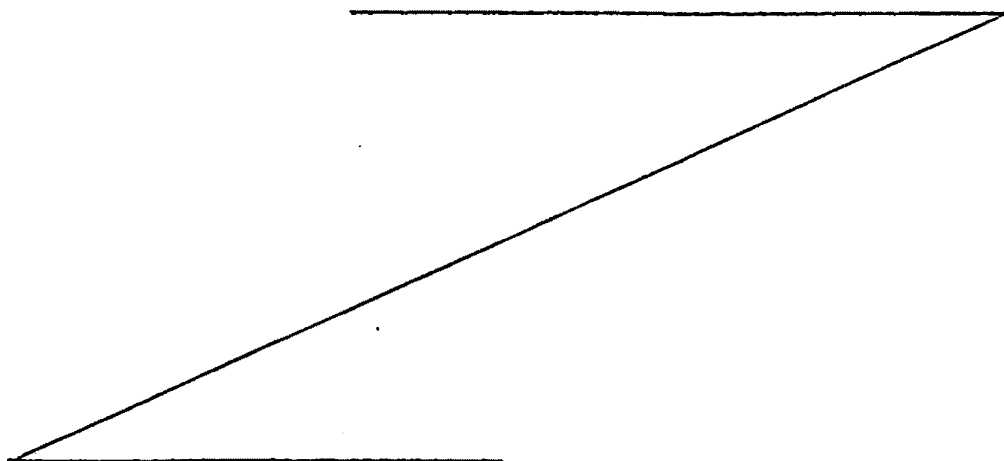
5 Una mezcla de 228 mg de 1,4-bis[2-(3-hidroxi-propil-amino)-etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona, 134 mg de ácido DL-málico y 50 ml de etanol se calienta bajo reflujo durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del encabezamiento.

Ejemplo 76

10 Sal de diacetato de 1,4-Bis[2-(2-hidroxi-propil-amino)-etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona.

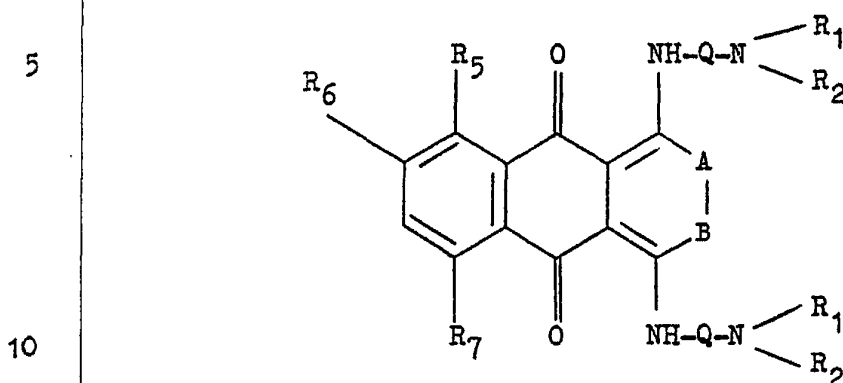
15 Una mezcla de 228 mg de 1,4-bis[2-(2-hidroxi-propil-amino)-etilamino]-5,8-dihidroxi-antraquinona, 120 mg de ácido DL-láctico al 80 %, y 10 ml de etanol se calientan en un baño de vapor durante 10 minutos, se enfría, se trata con 50 ml de acetona y se enfría para obtener el compuesto del encabezamiento.

20 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.



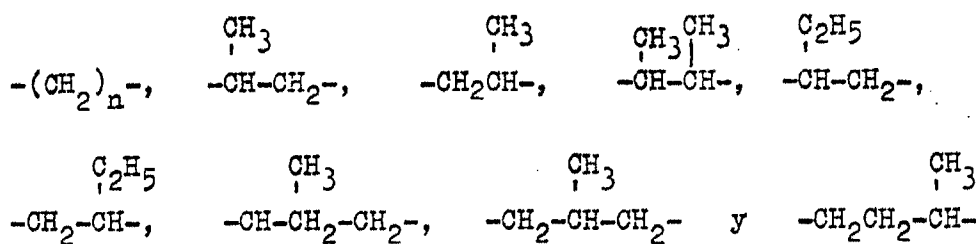
REIVINDICACIONES

1º.- Procedimiento para la obtención de derivados de antraquinona, de la fórmula:



las formas tautómeras y las sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables de los mismos, donde A-B se selecciona del grupo que consiste en CH=CH y CH₂-CH₂; Q es una porción molecular bivalente seleccionada del grupo que consiste en aquellas de las fórmulas:

15

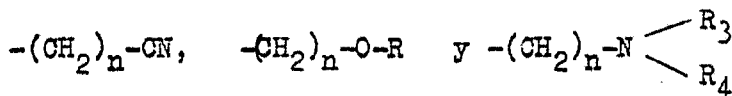


donde n es un entero de 2 a 4, inclusive; R₁ y R₂ son cada uno individualmente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, monohidroxialquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y en donde el átomo de carbono alfa respecto al átomo de nitrógeno no puede portar un grupo hidroxilo, dihidroxialquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono y en donde el átomo de carbono alfa respecto al átomo de nitrógeno no puede portar un grupo hidroxilo, for-

25

30

milo, alcancillo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, trifluoroacetilo y porciones moleculares de las fórmulas:



5

donde n es un entero de 2 a 4, inclusive, R es alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y R₃ y R₄ son cada una individualmente seleccionadas del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y monohidroxi-

10 alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y en donde el átomo de carbono alfa respecto al átomo de nitrógeno no puede portar un grupo hidroxilo; y R₁ y R₂ tomados juntos con su átomo de N(itrógeno) asociado y R₃ y R₄ tomados juntos con su átomo de N(itrógeno) asociado es morfolinom, tiomorfolino, piperazino,

15 4-metil-1-piperazino o una porción molecular de la fórmula:

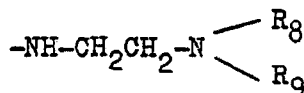


20

donde m es un entero de 2 a 6, inclusive, con la condición de que la relación de número total de átomos de carbono a la suma de número total de átomos de oxígeno mas el número total de átomos de nitrógeno en las cadenas laterales en la posición 1 y en la posición 4 no puede exceder 4; R₅ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, cloro y alcanciloxi

25 de 1 a 6 átomos de carbono; R₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo; R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, cloro, alcanciloxi de 1 a 6 átomos de carbono y una porción molecular de la fórmula:

30



SO_3R_{10} , SO_2R_{10} , SOR_{10} , SR_{10} , N_3 , ONO , y tetrazolilo, en donde R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, para-tolilo y bencilo; S y T son diferentes y se eligen entre 0 y 1; z se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y NR_1R_2 o un grupo convertible en el mismo; siempre que:

5 a) solamente X puede ser $NHCOCF_3$ y solamente cuando S es 0 y Z no es hidrógeno o alquilo;

10 b) excepto como en a), cuando S es 0, entonces R_1/R_2 es H/H y Z no es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

c) cuando T es 0 e Y es NR_1R_2 entonces Z es hidrógeno;

d) cuando T es 0 y X es NR_1R_2 por lo menos 1 de R_1/R_2 es hidrógeno y Z es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

15 e) cuando 1 de R_5 y R_7 es cloro o alcanoiilo entonces el otro igual y R_6 es hidrógeno; y

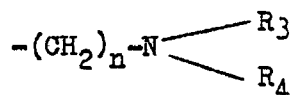
f) solamente uno de R_1 y R_2 puede ser alcanoiilo; y cuando $R_5 = R_7 =$ cloro o alcanoiilo convertirlos en hidroxilo, y cuando X es $NHCOCF_3$, eliminar el grupo $COCF_3$, y cuando Z es un grupo convertible en $NR-R_2$ efectuar su conversión al mismo; y, si se desea convertir A-B cuando es CH_2-CH_2 en $CH=CH$; y poner el producto en contacto con un reactivo formador de sal farmacológicamente aceptable bajo condiciones formadoras de sal.

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R_5 y R_7 son hidroxilo y R_6 es hidrógeno.

25 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque R_1 es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y R_2 es monohidroxialquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, dihidroxialquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono o una posición molecular de la fórmula:

30



y sus sales de adición farmacológicamente aceptables.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque R_1 es monohidroxialquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, R_2 es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y sus sales de adición farmacológicamente aceptables.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque Q es $-(CH_2)_n$ y n es un entero de 2 a 4, y sus sales de adición es farmacológicamente aceptables.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque Q es $-CH_2CH_2-$ y sus sales de adición farmacológicamente aceptables.

7ª.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque A-B es CH-CH y R_1 es hidrógeno en la forma de la sal de acetato.

8ª.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque donde A-B es CH=CH y R_1 es $-CH_2CH_2OH$ en la forma de la sal de acetato.

9ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de antraquinona, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 107 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 3 ABR 1979

AMERICAN CYANAMID COMPANY

