

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

94 277

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07c 63/46

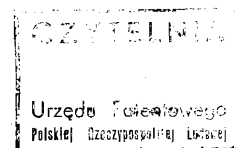
Zgłoszono: 07.09.72 (P. 157635)

Pierwszeństwo: 08.09.71 dla zastrz. 11;
29.08.72 dla zastrz. 1-10
Wielka Brytania

Int. Cl². C07C 63/598

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: The Wellcome Foundation Limited,
Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych fluorenonów

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych fluorenonów o właściwościach leczniczych.

Nowe fluorenony są określone wzorem 1, w którym Z^1 oznacza grupę soli kwasu karboksylowego zawierającą kation potasowy, sodowy, wapniowy, magnezowy, amonowy lub pochodzący od zasady organicznej, Z^2 oznacza atom wodoru, albo grupę karboksylową, grupę soli kwasu karboksylowego zawierającą wyżej określony kation, grupę nitrową, grupę cyjanową, atom chlorowca, korzystnie chloru lub bromu albo grupę acylową, alkilową lub alkoksylową, przy czym część alkilowa każdej z tych grup zawiera 1–6 atomów węgla, z tym, że jeżeli Z^2 oznacza grupę metylową w położeniu 7, Z^1 oznacza grupę inną niż grupa soli sodowej kwasu karboksylowego.

Stwierdzono, że fluorenony o wzorze 1 działają na ssaki i na preparaty z osobników ssących in vitro jako inhibitory reakcji alergicznych powiązanych z przeciwciałami odpowiedzialnymi za astmę u ludzi i że działanie to przypisuje się tłumieniu wyzwalania się mediatorów anafilaktycznych.

Sposób według wynalazku polega na tym, że utlenia się związek o wzorze 2, w którym Y^1 oznacza grupę alkilową, acylową, karboksylową, lub określoną powyżej grupę Z^1 , Y^3 oznacza grupę metylenową lub karbonylową, Y^2 oznacza grupę alkilową, acylową, karboksylową lub określoną powyżej grupę Z^2 , przy czym jeżeli Y^1 ma takie samo znaczenie jak Z^1 i Y^2 ma takie samo znaczenie jak Z^2 wówczas Y^3 oznacza grupę metylenową, a mieszaninę reakcyjną ewentualnie poddaje się działaniu zasady lub soli zawierającej odpowiedni kation i wydziela się stały związek o wzorze 1.

Ogólnie związki o wzorze 1, w którym jeden albo obydwa podstawniki Z^1 i Z^2 oznaczają grupę karboksylową, wytwarza się w reakcji odpowiedniego kwasu. Jednakże, w pewnych przypadkach takie pochodne można wytworzyć bez wcześniejszego wydzielania kwasu karboksylowego, przez dobór odpowiednich reagentów albo wytworzenie pożądanego pochodnej w mieszaninie reakcyjnej kwasu, bez uprzedniego wydzielania kwasu.

Związek o wzorze 2, w którym podstawniki Y^1 i Y^2 mają, odpowiednio takie samo znaczenie jak podstawniki Z^1 i Z^2 , albo jeden z nich lub obydwa oznaczają niższą grupę alkilową i grupę $C(:O)R$, w której R oznacza ewentualnie podstawioną grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, lub grupę OH , Y^3 oznacza grupę karbonylową lub metylenową, przy czym jeżeli Y^1 i Y^2 mają odpowiednio takie samo znaczenie, jak Z^1 i Z^2 wówczas Y^3 oznacza grupę metylenową, utlenia się takimi środkami utleniającymi jak trójtlenek chromu na przykład z kwasem octowym lub siarkowym i wodne roztwory dwuchromianu sodu.

W przypadku, gdy żaden z podstawników Y^1 i Y^2 nie oznacza grupy alkilowej, utlenianie można także prowadzić za pomocą wodnych roztworów soli kwasów podchlorawych i podbromawych w obecności zasady, lub za pomocą kwasu azotowego.

Związki o wzorze 2, w którym podstawniki Y^1 i Y^2 mają odpowiednie znaczenie podane dla Z^1 i Z^2 utlenia się takimi środkami utleniającymi jak kwas azotowy, wodne roztwory kwasów podchlorawych i podbromawych w obecności zasady, trójtlenek chromu na przykład z kwasem octowym lub siarkowym i wodne roztwory dwuchromianu sodu.

Związki o wzorze 2, w którym Y^3 oznacza grupę metylenową można także utleniać takimi środkami utleniającymi jak tlen w obecności trytonu B, w roztworze pirydyny lub IIIrzęd.-butanolanu potasu, w obecności IIIrzęd.-butanolu i dwumetylosulfotlenku.

Związki o wzorze 2, w którym Y^3 oznacza grupę karboksylową Y^1 i Y^2 oznaczają niższe grupy alkilowe utlenia się takimi utleniaczami jak kwaśny lub alkaliczny roztwór nadmanganianu potasowego, trójtlenek chromu na przykład z kwasem octowym lub siarkowym, tlen w obecności powszechnie znanego katalizatora, jak sól ołowiu, kobaltu i manganu na przykład octan ołowiu lub wodne roztwory dwuchromianu sodu.

Utlenianie związków o wzorze 2 w którym Y^1 i/lub Y^2 oznaczają grupę $C(:O)R$ można prowadzić za pomocą takich środków utleniających jak trójtlenek chromu na przykład z kwasem octowym lub siarkowym, wodne roztwory soli kwasów podchlorawych i podbromawych w obecności zasady, dwuchromian sodu lub potasu z kwasem octowym lub kwas azotowy. Każdy proces utleniania korzystnie prowadzi się w podwyższonej temperaturze, w fazie ciekłej.

Procesy utleniania, w których stosuje się wodne roztwory dwuchromianu sodu, korzystnie prowadzi się podwyższonej temperaturze, w zamkniętym naczyniu. W tym przypadku grupy Y^1 i Y^2 korzystnie utlenia się w temperaturze 200–210°C.

Przedstawiony sposób wytwarzania związków dwukarboksylanowych o wzorze 1 stosuje się także do syntezy odpowiednich pochodnych o wzorze 1 w którym podstawnik Z^2 oznacza grupę nitrową, cyjanową, atom chlorowca, grupę acylową, alkilową lub alkoksylową, przy czym, gdy Z^2 oznacza grupę alkilową lub acylową, warunki reakcji utleniania dobiera się tak, aby zmniejszyć do minimum całkowite utlenianie, w celu zachowania podstawnika Z^2 .

Farmaceutycznie dopuszczalne sole o wzorze 1 wytwarza się, na przykład, przez zobojętnienie odpowiedniego kwasu karboksylowego odpowiednią zasadą Brönsteda, lub przez reakcję podwójnej wymiany soli kwasu o wzorze 1, do uzyskania pożądanej soli o odpowiednim farmaceutycznie dopuszczalnym kationie. Kwas karboksylowy można wydzielić, lub może znajdować się w roztworze w mieszaninie reakcyjnej, powstałej przy wytwarzaniu kwasu, na przykład powyżej opisaną metodą. Odpowiednimi zasadami Brönsteda są zasady organiczne, takie jak etanoloamina i zasady zawierające amoniak oraz kationy metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych. Reakcję podwójnej wymiany przeprowadza się korzystnie na żywicy jonitowej, gdy roztwór soli kwasu o wzorze 1 przepuszcza się przez żywicę kationitową nasyconą farmaceutycznie dopuszczalnym kationem odpowiedniej zasady. Reakcję podwójnej wymiany można przeprowadzić także w zwykłym roztworze między solą kwasu o wzorze 1 a solą pożądanego, farmaceutycznie dopuszczalnego kationu.

Farmaceutycznie dopuszczalne sole o wzorze 1 można otrzymać zwłaszcza jedną lub kilkoma z następujących metod.

Związek o wzorze 3, w którym jeden z Y^7 i Y^8 oznacza jon wodorowy, a drugi oznacza jon wodorowy lub kation pożądaney soli, albo w którym Y^7 i Y^8 oznaczają razem lub oddzielnie pojedynczy kation lub dwa kationy inne niż kation pożądaney soli, poddaje się, w środowisku polarnym, reakcji z zasadą pożądaney soli.

Związek o wzorze 4 w którym Y^7 i Y^8 są takie same lub różne i każdy oznacza grupę karboksylową lub grupę Y^1 o wyżej podanym znaczeniu poddaje się, w środowisku polarnym, reakcji z odpowiednią zasadą Brönsteda, przy czym jeżeli zasada Brönsteda nie zawiera jonu wodorotlenowego, reakcję prowadzi się w obecności wody. Przykładami odpowiednich zasad Brönsteda są tlenki i wodorotlenki metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych, za pomocą których wytwarza się odpowiednie sole metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych o wzorze 1.

Sole o wzorze 1 można wydzielić ze środowiska reakcyjnego przez ich wytrącenie w środowisku polarnym lub przez usunięcie środowiska polarnego.

Wytrącenie soli przeprowadza się drogą krystalizacji z mieszanego rozpuszczalnika lub przez dodanie nadmiaru zasady lub jej soli tak, aby wytworzyć stężenie kationu wydzielonej soli większe od stężenia molowego.

Krystalizację z mieszanego rozpuszczalnika przeprowadza się przez dodanie do roztworu soli o wzorze 1, w środowisku polarnym, innego polarnego rozpuszczalnika, lecz mieszającego się z obecnym już rozpuszczalnikiem polarnym, przy czym sól o wzorze 1 jest w drugim rozpuszczalniku słabiej rozpuszczalna niż w pierwszym. Jako drugi rozpuszczalnik korzystnie stosuje się alkohol o 1–4 atomach węgla.

Środowisko polarne usuwa się przez odparowanie, na przykład przez suszenie sublimacyjne albo destylację azeotropową.

Wskazane jest aby sole o wzorze 1 oczyścić przed włączeniem ich do preparatu farmaceutycznego. Oczyszczanie można przeprowadzić każdą znaną metodą. Szczególne znaczenie ma oczyszczanie polegające na tym, że z mieszaniny reakcyjnej wydziela się surową sól o wzorze 1, rozpuszcza się w kwasie chlorowodorowym, odzyskuje odpowiedni kwas o wzorze 1 w postaci sałej, zobojętnia go zasadą Brönsteda, której kation jest kationem pożądanej soli o wzorze 1, usuwa stałe zanieczyszczenia przez odsączenie i wydziela sól o wzorze 1, wyżej opisaną metodą.

Kwas o wzorze 1 dogodnie oczyszcza się przed zobojętnieniem przez przekrystalizowanie lub przez wydzielanie związku addycyjnego z N,N-dwumetyloformamidem i następne ogrzewanie tego adduktu w celu odpędzenia N,N-dwumetyloformamidu.

Wytwarzane sposobem według wynalazku fluorenony o wzorze 1, w którym Z^1 i Z^2 mają wyżej podane znaczenie są związkami nowymi.

Korzystnymi związkami o wzorze 1 są dwusodowa sól kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego, jednowodnian dwusodowej soli kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego, przy czym średnica cząstki dwusodowej soli kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego wynosi 0,5–7 μ .

Charakterystycznymi związkami o wzorze 1 są następujące:

sól jednosodowa kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego;
sól dwusodowa kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego o wzorze 5;
sól dwupotasowa kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego;
sól wapniowa kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego;
sól magnezowa kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego;
sól dwuamonowa fluorenono-2,7-dwukarboksylowego.

Dla uproszczenia, „solami” o wzorze 1 nazywa się związki o wzorze 1, w którym jeden lub obydwa Z^1 i Z^2 oznaczają grupę karboksylanową.

Farmaceutycznie dopuszczalne sole obejmują sole amonowe, sole metali alkalicznych, takie jak sodowa i potasowa sole metali ziem alkalicznych takie jak sól magnezowa i wapniowa, sole zasad organicznych, na przykład sole aminowe, jak sól trójetanoloaminowa i dwuetyloaminoetyloaminowa i sól piperazynowa oraz morfolinowa. Szczególnie cenne są rozpuszczalne w wodzie sole o wzorze 1, a najkorzystniejsze te, których rozpuszczalność w wodzie wynosi co najmniej 1 mg/ml. Nie mniej grupą karboksylanową może być grupa z każdym kationem pod warunkiem aby był on farmaceutycznie dopuszczalny, przy czym rodzaj kationu jest bez znaczenia.

Działanie związków o wzorze 1 wykazano (a) w próbach z wykorzystaniem wskazania biernej skórnej anafilaksji (uczulenie na obce białko) (PCA test), w których oznaczono reakcję skóry powstałą jako wynik wzajemnego oddziaływania specyficznego antygenu wstrzykniętego dożylnie z uprzednio wstrzykniętym do skóry ssaka przeciwciałem utrwalonym w komórce (patrz na przykład Z. Ovary: Fedn. Broc. Am. Soc. exp. Biol. 24, 94 (1965)), (b) przez pomiar ilości histaminy uwolnionej po walce antygeny z komórek tucznych otrzewnej u szczurów aktywnie uczulonych (patrz na przykład 1. Acta Pharmacol. et Toxicol 30, supp. 1 (1971), 2 Thorax 27/1, 38 (1972)) i (c) przez pomiar histaminy uwolnionej ze zmielonej tkanki płucnej człowieka, biernie uczulonej in vitro przeciwciałem, kiedy to walczy z homologicznym antygenem [Br. Med. J. 3, 272 (1960)]. Aktywność kwasów o wzorze 1 wykazano w sposób podany powyżej, przy użyciu roztworów o anionie karboksylanowym.

Związki o wzorze 1 stosuje się do leczenia lub zapobiegania różnym stanom alergicznym, dla których reakcja zewnątrzpo pochodnego antygeny z przeciwciałem początkowo powoduje na przykład, astmę uczuleniową, gorączkę sienną (uczuleniowe zapalenie błony śluzowej nosa), uczuleniowe zapalenie spojówek, owrzodzenie jamy ustnej, wypryski i uczuleniowe pokrzywki.

Wielkość zapobiegawczej lub leczniczej dawki związku o wzorze 1 jest różna w zależności od rodzaju i ostrości stanu alergicznego poddanego leczeniu i od poszczególnego związku o wzorze 1, oraz w zależności od sposobu stosowania związku. Ogólnie wielkość dawki wynosi 2 μ g – 100 mg na 1 kg wagi ciała pacjenta.

W przypadku wyżej opisanego stanu alergicznego, na przykład astmy alergicznej, odpowiednia dawka wynosi $5\mu - 0,5\text{ mg}$, korzystnie $20\mu\text{g} - 0,2\text{ mg}$ na przykład około $0,1\text{ mg}$ związku o wzorze 1 na 1 kg wagi ciała pacjenta poddanego leczeniu przy niżej opisanym stosowaniu dopłucnym. W przypadku stosowania dożylnego odpowiednia dawka wynosi $0,2 - 100\text{ mg}$ związku o wzorze 1 na 1 kg wagi ciała pacjenta, a w przypadku podawania doustnego wynosi ona $2 - 50\text{ mg}$ związku o wzorze 1 na 1 kg wagi ciała pacjenta.

W przypadku podawania leku do nosa, na przykład przy leczeniu uczuleniowego nieżytu nosa, odpowiednia dawka wynosi $2\mu\text{g} - 4\text{ mg}$, związku o wzorze 1 na 1 kg wagi ciała pacjenta.

Stwierdzono, że w przypadku soli kwasów fluorenono-2,7-dwukarboksylowych specjalne dawki odpowiednie do leczenia alergicznej astmy, w przeliczeniu na wagę wolnego kwasu dwukarboksylowego wynoszą na 1 kg wagi ciała pacjenta przy podawaniu dopłucnym $20\mu\text{g} - 0,2\text{ mg}$ korzystnie $0,1\text{ mg}$ przy podawaniu dożylnym $1 - 10\text{ mg}$ i przy podawaniu doustnym $10 - 40\text{ mg}$ zaś do leczenia alergicznego nieżytu nosa przy podawaniu do nosa wynoszą one $10\mu\text{g} - 0,4\text{ mg}$.

Preparaty farmaceutyczne związków otrzymanych sposobem według wynalazku mogą zawierać także farmaceutycznie dopuszczalny nośnik oraz dowolnie inne składniki terapeutyczne. Preparaty nadają się do stosowania doustnego, doodbytniczego, do oczu, dopłucnego, do nosa, do skóry, do stosowania miejscowego lub pozajelitowego (łącznie z podskórnym, domięśniowym i dożylnym), aczkolwiek najodpowiedniejszy sposób podawania zależeć będzie w każdym przypadku od rodzaju i ostrości stanu pacjenta i od rodzaju składnika czynnego. Preparaty mogą dogodnie mieć postać dawki jednostkowej i można je wytwarzać każdą znaną w farmacji metodą.

Preparatami farmaceutycznymi nadającymi się do stosowania doustnego są mogą być kapsułki, opłatki lub tabletki, z których każda zawiera z góry ustaloną ilość składnika czynnego. Preparaty te mogą mieć postać proszku lub granulek, albo roztworu lub zawiesiny w cieczy wodnej lub niewodnej, mogą stanowić emulsję typu „olej w wodzie” lub typu „woda w oleju”. Wytwarzać można je każdą metodą farmaceutyczną, z tym, że obejmuje ona etap łączenia składnika aktywnego z nośnikiem składającym się z jednego lub kilku składników pomocniczych. Ogólnie preparaty wytwarza się przez równomierne i dokładne zmieszanie składnika aktywnego z nośnikiem ciekłym lub z subtelnie rozdrobnionym nośnikiem stałym albo z obydwoma takimi nośnikami, po czym nadaje się produktowi pożądaną postać.

Na przykład tabletki prasowane wytwarza się przez sprasowanie w odpowiedniej maszynie składnika czynnego w postaci luźnej jak proszku lub granulek, dowolnie zmieszanego ze środkiem wiążącym, smarem, obojętnym rozcieńczalnikiem, środkiem smarującym, powierzchniowo-czynnym lub rozpraszającym. Tabletki formowane wytwarza się przez formowanie w odpowiedniej maszynie sproszkowanego związku zwilżonego obojętnym ciekłym rozcieńczalnikiem. Wskazane jest, aby każda tabletka zawierała $200 - 500\text{ mg}$ składnika aktywnego, a każdy opłatek lub kapsułka zawierały $500 - 2000\text{ mg}$ składnika czynnego.

Zwłaszcza cenną postać preparatu farmaceutycznego zawierającego związki wytworzone sposobem według wynalazku do leczenia astmy alergicznej stanowi preparat nadający się do stosowania dopłucnego poprzez jamę ustną, aczkolwiek oczywiście inne stany niż astma alergiczna można także leczyć przez podawanie dopłucne związku.

Korzystnym preparatem jest ten, którego cząstki o średnicy $0,5 - 5,7\mu$, najlepiej $1 - 6\mu$ zawierające składnik czynny, doprowadzane są do płuc pacjenta. Zapewnia to podanie maksymalnej ilości składnika aktywnego do pęcherzyków płucnych i utrzymanie go w nich, co daje maksymalny efekt dla pacjenta. Tego rodzaju preparaty mają najkorzystniej postać suchych proszków do stosowania z inhalatorów lub preparatów samodawkujących się.

Najkorzystniejsze proszki preparatów dopłucnych podanych w opisie składają się z cząstek zawierających składnik aktywny, w których co najmniej 98% wagowych ma średnicę większą od $0,5\mu$ a co najmniej 95% wagowych ma średnicę mniejszą od 7μ . Najbardziej pożądanym jest, aby co najmniej 95% wagowych cząstek miało średnicę większą od 1μ i co najmniej 90% (ilościowo) cząstek miało średnicę mniejszą od 6μ .

Preparaty, w postaci proszków suchych korzystnie składają się z cząstek zawierających składnik czynny, których średnica wynosi $0,5 - 7\mu$ najlepiej $1 - 6\mu$. Korzystnie zawierają one stały rozcieńczalnik w postaci miążkiego proszku. Preparaty takie podawane są dogodnie w kapsułkach przekłuwalnych z materiałów farmaceutycznie dopuszczalnych, na przykład z żelatyny. Wytwarza się je dogodnie przez roztarcie stałego składnika aktywnego z dowolnym rozcieńczalnikiem stałym. O ile to pożyteczne wytworzonym proszkiem napełnia się kapsułkę przekłuwalną z materiału farmaceutycznie dopuszczalnego.

Innymi wartościowymi postaciami preparatów nadającymi się do stosowania dopłucnego są preparaty samodawkujące się. Mogą to być preparaty dawkuje proszek lub preparaty dawkuje składnik czynny w postaci kropelek roztworu lub zawiesiny.

Preparaty samodawkujące proszek zawierają zdyspergowane cząstki stałego składnika czynnego o średnicy $0,5 - 7\mu$ najlepiej $1 - 6\mu$ i płynny propelent o temperaturze wrzenia poniżej $-7,2^\circ\text{C}$ pod ciśnieniem atmosferycznym.

nym. Płynnym propelentem może być każdy znany propelent nadający się do stosowania w leczeniu i może zawierać jeden lub kilka niższych węglowodorów alkilowych albo chlorowcowane niższe węglowodory alkilowe lub ich mieszaniny. Jako propelenty najlepsze są chlorowane lub fluorowane niższe węglowodory alkilowe. Ogólnie propelent stanowi 50–99,9% wagowych preparatu, podczas gdy składnik aktywny wynosi 0,1–20% wagowych, na przykład około 2% wagowych preparatu.

Farmaceutycznie dopuszczalny nośnik w takich samodawkujących się preparatach może zawierać inne składniki jako dodatki, a zwłaszcza substancję powierzchniowo-czynną lub stały rozcieńczalnik albo obydwa te związki. Substancje powierzchniowo czynne pożądane są do zapobieżenia aglomeracji cząstek składnika czynnego i do utrzymania składnika czynnego w zawiesinie. Cenne są zwłaszcza związki powierzchniowo czynne płynne niejonowe i stałe anionowe lub ich mieszaniny. Odpowiednimi płynnymi niejonowymi związkami powierzchniowo czynnymi są związki o równowadze hydrofilowo-lipofilowej [HLB, patrz *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* Vol. 1 pp 311–326 (1949)] wynoszącej poniżej 10, a zwłaszcza estry i estry częściowe z kwasów tłuszczowych i alifatycznych wielowodorotlenowych alkoholi, na przykład jednooleinian sorbitu i trójoleinian sorbitu, znane w handlu jako „Span 80” (nazwa fabryczna) i „Span 85” (nazwa fabryczna). Płynny niejonowy środek powierzchniowo czynny może stanowić do 20% (ciężar/ciężar) preparatu, aczkolwiek korzystnie stanowi mniej niż 1% (ciężar/ciężar) preparatu.

Odpowiednimi stałymi środkami powierzchniowo czynnymi są sole z metalami alkalicznymi, sole amonowe i aminowe dwualkilosulfobursztynianu, w którym grupa alkilowa zawiera 4–12 atomów węgla oraz kwas alkilobenzenosulfonowy, w którym grupa alkilowa zawiera 8–14 atomów węgla. Stałe anionowe środki powierzchniowo czynne mogą stanowić do 20% (ciężar/ciężar) preparatu, a korzystnie stanowią 1%.

Stałe rozcieńczalniki można korzystnie włączać do samodawkujących się preparatów, w których gęstość składnika czynnego różni się zasadniczo do gęstości propelenta, a także dla ułatwienia utrzymywania składnika czynnego w zawiesinie. Stały rozcieńczalnik ma postać miękkiego proszku, najlepiej o takiej samej wielkości cząstki jak składnik czynny. Odpowiednimi stałymi rozcieńczalnikami są chlorek sodowy i siarczan sodowy.

Preparaty zawierające związki otrzymane sposobem według wynalazku mogą mieć także postać samodawkującego się preparatu, w którym składnik czynny znajduje się w roztworze. Takie preparaty samodawkujące mogą zawierać składnik czynny, propelent i rozpuszczalnik oraz korzystnie stabilizator – antyutleniacz. Propelentem jest jeden lub kilka z wymienionych wyżej związków. Rozpuszczalnik dobiera się pod kątem ich rozpuszczalności w propelencie, ich zdolności rozpuszczania składnika czynnego i o najniższej temperaturze wrzenia. Odpowiednimi rozpuszczalnikami są niższe alkohole alkilowe i etery oraz ich mieszaniny. Rozpuszczalniki mogą stanowić 5–40% (ciężar/ciężar) preparatu lecz korzystnie stanowią mniej niż 20% preparatu.

Stabilizatory-przeciwutleniacze można włączyć do preparatów roztworowych w celu zahamowania psucia się składnika czynnego i są nimi dogodnie askorbiniany lub wodorosiarczany metali alkalicznych. Korzystnie stosuje się je w ilości do 0,25% (ciężar/ciężar) preparatu.

Preparaty samodawkujące się można wytworzyć każdą metodą znaną w tej dziedzinie. Na przykład składnik czynny w postaci zawiesiny wyżej określonych cząstek w odpowiedniej cieczy, lub w postaci 20% (ciężar/objętość) roztworu w dopuszczalnym odpowiednim rozpuszczalniku, miesza się z wszystkimi innymi składnikami farmaceutycznie dopuszczalnego nośnika. Powstałą mieszaninę chłodzi się, wprowadza się do odpowiednio ochłodzonego zbiornika i dodaje propelentu w postaci płynnej, po czym zamyka się zbiornik.

Można też wytworzyć samodawkujące się preparaty przez zmieszanie składnika czynnego w postaci wyżej określonych cząstek lub w postaci odpowiednio 2–20% (ciężar/objętość) roztworu alkoholowego albo wodnego, razem z pozostałymi składnikami farmaceutycznie dopuszczalnego nośnika innego niż propelent, po czym powstałą mieszaninę umieszcza się dowolnie z małą ilością propelentu w odpowiednim zbiorniku, zamyka się zbiornik i wstrzykuje się do niego pod ciśnieniem propelent w temperaturze otoczenia przez zawór stanowiący część składową zbiornika i służący do sterowanego wypuszczania preparatu ze zbiornika. Pożądanym jest aby oczyszczać zbiornik przez usunięcie z niego powietrza w dogodnym stadium wytwarzania samodawkującego się preparatu.

Odpowiedni zbiornik dla samodawkującego się preparatu zaopatrzony jest w zawór ręcznie sterowany z aluminium, stali nierdzewnej lub szkła wzmocnionego.

Zawór powinien rozylać ciecz tak by z zaworu wychodziła ciecz rozpylona o wyżej określonej charakterystyce odnośnie wymiarów cząstki. Korzystnie zawór jest typu pomiarowego, to jest taki, który dostarcza stałą ilość preparatu przy każdym zadziałaniu zaworu, na przykład około 50 do 100 mikrolitrów preparatu w każdej partii.

Preparaty zawierające związki wytworzone sposobem według wynalazku mogą mieć także postać wodnego lub alkoholowego rozcieńczonego dowolnie sterylizowanego roztworu składnika czynnego, nadającego się do stosowania w rozpryskiwaczu mgławicowym lub w rozpylaczu, w którym strumień przyspieszonego powietrza

wytwarza subtelną mgłę składającą się z małych kropelek roztworu. Takie preparaty zawierają zazwyczaj środek zapachowo-smakowy, taki jak sól sodowa imidu kwasu o-sulfobenzoowego (sacharyna rozpuszczalna) i olejek lotny. Preparat taki może zawierać także substancję buforową, taką jak fosforan sodowy, antyutleniacz taki, jak pirosiarczyn sodowy oraz środek powierzchniowo-czynny. Korzystnie preparat zawiera również środek konserwujący, taki jak hydroksybenzoosan metylu.

Preparaty do stosowania pozajelitowego zawierają sterylne wodne roztwory składnika czynnego, najlepiej izotonicznie z krwią pacjenta.

Preparatami farmaceutycznymi, nadającymi się do stosowania miejscowego są preparaty do stosowania na skórę, do oczu, do nosa i do ust.

Preparaty do stosowania na skórę stanowią płyny do zmywania (płukania) i kremy zawierające emulsje półstałe, lub emulsje typu olej w wodzie lub woda w oleju, w którym zawartość składnika czynnego wynosi korzystnie 0,2–5% (ciężar/objętość), Maści zawierające 0,2–5% (ciężar/objętość) składnika czynnego rozpuszczonego lub zdyspergowanego w półstałej masie podstawowej mogą być również używane do miejscowego stosowania na skórę. Półstała masa podstawowa zawiera ciekłe lub półstałe węglowodory, tłuszcz zwierzęcy, alkohol z tłuszczu z wełny owczej, macrogol, możliwie za środkiem emulgującym. Korzystnie kremy i płyny do zmywania (płukania) zawierają środek konserwujący, taki jak hydroksybenzoosan metylu.

Preparatami do stosowania do oczu są krople zawierające składnik czynny w roztworze wodnym lub oleistym, korzystnie w stężeniu 0,2–5% (ciężar/objętość). Wskazane jest, aby roztwory te były fungistatyczne, bakteriostatyczne i były wyjałowione. Preparatami do stosowania do oczu są także maści do oczu, korzystnie o takim samym stężeniu składnika czynnego, dogodnie w postaci soli rozpuszczonej w jednym ze składników półstałej masy podstawowej maści lub w postaci subtelnie rozdrobnionej zawiesiny.

Preparaty odpowiednie do stosowania do nosa obejmują proszki, preparaty samodawkujące się i preparaty rozpylane podobne do już opisanych preparatów dopłucnych, z tym, że po zdyspergowaniu cząstki mają większe wymiary, rzędu 10–200 mikronów. Uzyskuje się to przez dobór zaworu o pożądanych cechach rozpylania, to jest takiego, któryby był w stanie zawieszonego proszku o regulowanej wielkości cząstek, lub przez włączenie leku w postaci zawieszonego proszku o regulowanej wielkości cząstek. W ten sposób preparat zamiast przejść do płuc zatrzymuje się w większości w jamie nosowej. Inne preparaty do podawania do nosa stanowią gruboziarniste proszki o wielkości 20–500 mikronów, który przyjmuje się w sposób podobny do zażywania tabaki, to jest przez szybkie wdychanie proszku poprzez przewód nosowy ze zbiornika, w którym proszek jest zamknięty. Innym preparatem nadającym się do podawania do nosa są krople do nosa zawierające 0,2–5% (ciężar/objętość) składnika czynnego w roztworze wodnym lub oleistym.

Preparatami nadającymi się do stosowania miejscowego do ust są pastylki do ssania zawierające 10–100 mg składnika czynnego na podłożu smakowym, zazwyczaj z cukru i gumy arabskiej lub gumy tragakantowej oraz pastylki zawierające 10–100 mg składnika czynnego w obojętnym podłożu, takim jak żelatyna i gliceryna lub cukier i guma arabska.

Innymi składnikami terapeutycznymi nadającymi się do włączenia do opisanych preparatów, zwłaszcza w przypadku preparatów stosowanych do leczenia astmy alergicznej są dylatatory oskrzeli. Można stosować w takim preparacie każdy dylatator oskrzeli, choć nadaje się zwłaszcza izoprenalina, adrenalina, orciprenalina, izoetanina i ich farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami a szczególnie siarczan izoprenaliny. Dogodnie dylatator oskrzeli znajduje się w preparacie w ilości 0,1–50% (ciężar/objętość) wagi składnika czynnego.

Preparaty farmaceutyczne zawierają związek o wzorze 1 razem z farmaceutycznie dopuszczalnym nośnikiem. Stosowanie ich oraz sposób leczenia wyżej omówionych stanów alergicznych, polega na podawaniu profilaktycznych lub terapeutycznych dawek związku o wzorze 1. Samodawkujące się preparaty farmaceutyczne, zawierają 0,1–20% (ciężar/objętość) wyżej określonego związku o wzorze 1, w postaci stałych cząstek o średnicy 1–7 μ . 0,01–20% (ciężar/objętość) środka powierzchniowo czynnego i 50–99,9% (ciężar/objętość) płynnego propelentu o temperaturze wrzenia niższej od 19°C pod ciśnieniem atmosferycznym.

Przytoczone poniżej przykłady wyjaśniają sposób według wynalazku. Temperaturę podano w stopniach Celsjusza. Jeżeli nie podano temperatury topnienia związków o wzorze 1, związki te rozkładają się w temperaturze niższej od ich temperatury topnienia i/lub ich temperatura topnienia jest wyższa od temperatury dającej się łatwo oznaczyć metodami konwencjonalnymi.

Przykład I. Kwas fluorenono-2,7-dwukarboksylowy 440 g chlorku glinowego zawieszonych w 500 ml suchego 1,2-dwuchloroetanu miesza się i do zawiesiny tej dodaje po kropli, w temperaturze 0°C, 162 ml (175 g) bezwodnika octowego. Powstały roztwór dodaje się następnie mieszając w temperaturze 0°C, do roztworu 125 g fluorenu w 700 ml 1,2-dwuchloroetanu. Po zakończeniu dodawania usuwa się połowę dwuchloroetanu pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość wlewa się do mieszaniny lodu i 2 n kwasu solnego. Wytworzoną substancję stałą odsącza się, przemywa wodą, suszy i przekształca z acetonu otrzymując 2,7-dwuacetylofluoren o temperaturze topnienia 177–180°.

75,6 g drobno zmielonego 2,7-dwuacetylofluorenu dodaje się do mieszanego roztworu 14 g wodorotlenku sodowego w 3,5 litrach 4,5% wodnego roztworu podchlorynu sodowego. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 80°C w ciągu 5 godzin, po czym chłodzi i przesącza. Do otrzymanej substancji stałej dodaje się 1 litr gorącej wody i przesącza w celu usunięcia przereagowanego 2,7-dwuacetylofluorenu. Przesącz dwukrotnie przemywa się dwuchlorometanem, po czym zakwasza go stężonym kwasem solnym. Wytrącony jasno żółty osad odsącza się, przemywa dobrze wodą i suszy otrzymując czysty kwas fluorenono-2,7-dwukarboksylowy o temperaturze topnienia 410°C (rozkład).

Przykład II. Kwas fluorenono-2-karboksylowy. Do roztworu 86 g 2-acetylofluorenu w 1075 ml kwasu octowego dodaje się powoli w temperaturze 60°C 1020 g dwuchromianu sodowego, a następnie 285 ml bezwodnika octowego. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, mieszając w ciągu 3 godzin po czym chłodzi i wlewa do 6 litrów wody. Wytrącony osad odsącza się i przemywa dokładnie wodą. Następnie substancję stałą ogrzewa się z 520 ml 1 n wodorotlenku sodowego i mieszaninę przesącza. Wodny przesącz przemywa się trzy razy 60 ml porcjami dwuchlorometanu, po czym ogrzewa go na łaźni parowej i ostrożnie zakwasza kwasem solnym. Wytrącony żółty osad odsącza się, przemywa wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując kwas fluorenono-2-karboksylowy o temperaturze topnienia powyżej 300°C.

Przykład III. Kwas 7-metoksyfluorenono-2-karboksylowy. Zawiesinę 1,2 g 2-acetylo-7-metoksyfluorenu w 50 ml 5% roztworu wodnego podchlorynu sodowego, zawierającego 200 mg wodorotlenku sodowego, miesza się i ogrzewa w ciągu 5 godzin w temperaturze 80°C, a następnie ochładza do temperatury 0°C i przesącza, przy czym przesącz odrzuca się. Osad składający się z substancji wyjściowej i soli sodowej traktuje się gorącą wodą (kolejno 50 ml, 25 ml i 25 ml) i przesącza na gorąco. Połączone przesącze zakwasza się kwasem solnym, a wytrącony osad odsącza się, przemywa wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny dwumetyloformamidu i etanolu otrzymuje się kwas 7-metoksyfluorenono-2-karboksylowy o temperaturze topnienia powyżej 300°C.

Przykład IV. Dwusodowa sól kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego 10 g kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego miesza się z 6,28 g wodorowęglanu sodowego „Analar” (nazwa fabryczna) i 300 ml wody. Przez ogrzanie powstaje jasno żółty roztwór, który odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do około 50 ml i traktuje 50 ml ciepłego etanolu. Powstaje jasno żółta substancja którą oddziela się i suszy otrzymując jednowodny fluorenono-2,7-dwukarboksylan dwusodowy. Otrzymany produkt o wzorze 5 (synonim: 9-ketofluorenono-2,7-dwukarboksylan dwusodowy) zdyspergowany w nujolu daje widmo w podczerwieni przedstawione na fig. 1.

Przykład V. Dupotasowa sól kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego 0,534 g kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego rozpuszcza się w ciepłej wodzie zawierającej 0,544 g węglanu potasowego „Analar” (nazwa fabryczna). Żółty roztwór zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem do 3 ml i traktuje etanolem. Powstałą jasno żółtą substancję zbiera się i suszy w temperaturze otoczenia pod ciśnieniem, otrzymując uwodniony fluorenono-2,7-dwukarboksylan dwupotasowy.

Przykład VI. Dwusodowa sól kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego

A. Wytwarzanie 2,7-dwuacetylofluorenu. Z 872 g bezwodnego chlorku glinowego wytwarza się zawiesinę w 750 ml 1,2-dwuchloroetanu, mieszaninę miesza się chłodząc na łaźni z lodu i soli i dodaje 282 ml bezwodnika octowego z taką szybkością aby utrzymać wewnątrz temperaturę 0–10°C. Po zakończeniu dodawania w temperaturze poniżej 20°C skrapla się roztwór 200 g fluorenu w 800 ml 1,2-dwuchloroetanu. Po zakończeniu wkraplania usuwa się łaźnię chłodzącą i mieszaninę miesza w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, po czym umieszcza z powrotem na łaźni chłodzącej i powoli dodaje taką ilość 3 n kwasu solnego, aby powstały dwie wyraźne fazy bez jakiegokolwiek substancji stałej w zawieszynie.

Mieszaninę destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem w celu usunięcia rozpuszczalnika organicznego, a substancję stałą zbiera się przez odsączenie. Surowy produkt przemywa się dokładnie wodą na filtrze i suszy w piecu w temperaturze około 100°C, po czym przekrystalizowuje z wrzącego toluenu otrzymując 2,7-dwuacetylofluoren o temperaturze topnienia 180°C. **B.** Wytwarzanie soli dwusodowej kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego.

Z 30 g drobno zmielonego 2,7-dwuacetylofluorenu wytwarza się zawiesinę w 1,0 litrze roztworu podchlorynu sodowego (około 8% rozporządzalnego chloru) i mieszaną zawiesinę ogrzewa się do temperatury 90°C. Ogrzewanie kontynuuje się w ciągu 5 godzin, co umożliwia oddestylowanie wytworzonego w czasie reakcji chloroformu. Pod koniec piątej godziny dodaje się 100 g chlorku sodowego i mieszając ochładza się zawiesinę do temperatury około 30°C, a substancję stałą zbiera się przez odsączenie. Następnie umieszcza się ją w kolbie, dodaje 500 ml wody, ogrzewa do temperatury około 80°C i roztwór przesącza się w celu usunięcia nieprzereagowanego 2,7-dwuacetylofluorenu. Przesącz ogrzewa się do temperatury 40°C i dodaje nadmiar chloru sodowego w celu wytrącania soli dwusodowej kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego.

Przykład VII. Dwusodowa sól kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego. Z 30 g kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego wytwarza się zawiesinę w 300 ml wody, po czym miesza i zobojętnia około 10% roztworem wodorotlenku sodowego. Następnie do roztworu dodaje się 3 g węgla aktywowanego i miesza w temperaturze otoczenia przez 30 minut po czym mieszaninę przesącza się przez warstwę ziemi okrzemkowej Hyflo. Przesącz umieszcza się w czystej zlewce i dodaje 1200 ml przesączonego metanolu w celu wytrącenia soli dwusodowej, którą zbiera się przez odsączenie, zawiesza mieszając w przesączonym metanolu, zbiera, przemywa metanolem i suszy w temperaturze 100°C w piecu próżniowym otrzymując substancję stałą to jest fluorenono-2,7-dwukarboksylan dwusodowy.

Przykład VIII. Jednosodowa sól kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego 9,906 g jednowodzianu soli dwusodowej kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego rozpuszcza się w 50 ml wody. Roztwór miesza się i dodaje do niego w ciągu 15 minut po kropli 6 ml 5 n kwasu solnego potem miesza się przez dalsze 15 minut w temperaturze pokojowej i następnie w ciągu 1 godziny w temperaturze 50°C. Z kolei mieszaninę chłodzi się i przesącza a jasno żółtą substancję stałą przemywa się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując wodzian jednosodowej soli kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego, który zdyspergowany w nujolu daje widmo w podczerwieni przedstawione na załączonym rysunku fig. 2.

Przykład IX. Sól wapniowa kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego. 2 g jednowodzianu soli dwusodowej kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego rozpuszcza się podczas ogrzewania w 10 ml wody po czym miesza i traktuje roztworem 3 g azotanu wapniowego w małej ilości wody. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu kilku minut i odsącza jasno żółty wytrącony osad. Osad przemywa się wodą i suszy w temperaturze otoczenia pod ciśnieniem otrzymując dwuwodną sól wapniową kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego, która zdyspergowana w nujolu daje widmo w podczerwieni przedstawione na załączonym rysunku fig. 3.

Przykład X. Sól magnezowa kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego. Roztwór 2 g jednowodzianu soli dwusodowej kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego w 10 ml ciepłej wody miesza się i traktuje 1,7 g azotanu magnezowego rozpuszczonego w wodzie. Wytrącony jasno żółty osad odsącza się, przemywa wodą i suszy w temperaturze otoczenia pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując dwuwodną sól magnezową kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego, która zdyspergowana w nujolu daje widmo w podczerwieni przedstawione na załączonym rysunku fig. 4.

Przykład XI. Dwupotasowa sól kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego. 4,0 g kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego dodaje się porcjami do mieszanego roztworu 2,06 g węglanu potasowego w 30 ml wody i kontynuuje mieszanie przez noc w temperaturze pokojowej. Powstały roztwór traktuje się nadmiarem etanolu w celu wytrącenia żółtej substancji stałej, którą odsącza się, przemywa etanolem i suszy w temperaturze 100° pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując sól dwupotasową kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego. Sól ta po zdyspergowaniu w nujolu daje widmo w podczerwieni przedstawione na załączonym rysunku fig. 5.

Przykład XII. Dwuamonowa sól kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego. Z 2 g kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego wytwarza się zawiesinę w 40 ml wody, traktuje nadmiarem 0,880 amoniaku i mieszając ogrzewa się do temperatury 50°C. Po 45 minutach substancja stała rozpuszcza się a roztwór traktuje się 150 ml etanolu i chłodzi do temperatury 0°C. Żółtą stałą substancję odsącza się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując bezwodną sól dwuamonową kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego, która zdyspergowana w nujolu daje widmo w podczerwieni przedstawione na załączonym rysunku fig. 6.

Przykład XIII. Kwas 7-chlorofluorenono-2-karboksylowy 4 g 2-acetylo-7-chlorofluorenu rozpuszcza się w 40 ml kwasu octowego w temperaturze 60° i traktuje 25 g dwuchromianu sodowego dodając go w 5 g porcjach. Następnie mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, po czym chłodzi ją i wlewa do 1 litra zimnej wody. Wytrącony osad odsącza się przemywa dokładnie wodą i miesza w temperaturze pokojowej z 50 ml 10% roztworu amoniaku (0,880) w wodzie. Mieszaninę przesącza się i substancję stałą ponownie ekstrahuje się 50 ml 2% roztworu amoniaku (0,880) w wodzie. Połączone ekstrakty amoniakalne zakwasza się kwasem siarkowym otrzymując 7-chlorofluorenono-2-karboksylowy kwas o temperaturze topnienia powyżej 300°.

Przykład XIV. Kwas 7-bromofluorenono-2-karboksylowy 4 g 2-acetylo-7-bromofluorenu w 40 ml gorącego kwasu octowego traktuje się porcjami w ciągu 45 minut 25 g dwuchromianu sodowego, a następnie 7,5 ml bezwodnika octowego. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, a następnie poddaje dalszej obróbce w sposób opiasny w poprzednim przykładzie otrzymując kwas 7-bromofluorenono-2-karboksylowy o temperaturze topnienia powyżej 300°C.

Przykład XV. Kwas 7-cyjanofluorenono-2-karboksylowy. Mieszaninę 13,2 g 2-acetylo-7-bromofluorenu i 8,2 cyjanku miedziawego w 40 ml chinoliny ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 40

minut, następnie chłodzi do temperatury 100°C i wlewa do mieszaniny lodowato zimnego rozcieńczonego wodnego roztworu amoniaku i dwuchlorometanu. Warstwę organiczną oddziela się, przesącza w celu usunięcia żółtej substancji stałej, przemywa 1 n kwasem solnym, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z etanolu zawierającego małą ilość dwumetyloformamidu, otrzymując 2-acetylo-7-cyjanofluoren, o temperaturze topnienia 182–186°.

2,33 g 2-acetylo-7-cyjanofluorenu dodaje się do 160 ml 5% wodnego roztworu podchlorynu sodowego, zawierającego 400 mg wodorotlenku sodowego i 5 ml chloroformu, po czym mieszaninę miesza się w temperaturze 70–80° w ciągu 7 godzin, a następnie chłodzi i przesącza. Wytrącony osad oddziela się ekstrahuje 200 ml gorącej wody i przesącza na gorąco otrzymując roztwór, który zakwasza się kwasem solnym. Powstałą substancję stałą odsącza się przemywa gorącą wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując kwas 7-cyjanofluorenono-2-karboksylowy o temperaturze topnienia powyżej 300°.

Przykład XVI. Kwas 7-etylofluorenono-2-karboksylowy 2,67 g bezwodnika octowego w 10 ml dwuchloroetanu dodaje się po kropli do mieszaniny, ochłodzonej temperatury do 0° 6,95 g chlorku glinowego w 20 ml dwuchloroetanu. Chłodzenie i mieszanie kontynuuje się w czasie dodawania po kropli roztworu 4,61 g 2-etylofluorenu w 50 ml dwuchloroetanu. Mieszaninę miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, po czym rozkłada się ją przez dodawanie po kropli do oziębionego roztworu 40 ml 2 n kwasu solnego. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa wodą i wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego, suszy pod bezwodnym siarczanem sodowym, przesącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekrystalizowuje się z 250 ml lekkiej nafty (o temperaturze wrzenia 60–80°) otrzymując 2-acetylo-7-etylofluoren o temperaturze topnienia 120–122°.

Roztwór podbromianu sodowego wytwarza się przez dodawanie podczas mieszania po kropli 27,5 g (9,4 ml) bromu do oziębionego do temperatury 0° roztworu 17,2 g wodorotlenku sodowego w 600 ml wody. Następnie podczas mieszania dodaje się 6,74 g 2-acetylo-7-etylofluorenu, po czym mieszaninę w czasie mieszania ogrzewa się do temperatury 70°, utrzymując tę temperaturę w ciągu 5 godzin i pozostawia mieszaninę na noc w temperaturze pokojowej. Następnie przesącza się mieszaninę, przesącz ogrzewa do temperatury 60° i dodaje do niego 300 g octanu sodowego. Wytrąconą w ten sposób sól sodową odsącza się, rozpuszcza w minimalnej ilości wody i przeprowadza w wolny kwas za pomocą kwasu solnego. Produkt odsącza się, przemywa dokładnie wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując czysty kwas 7-etylofluorenono-2-karboksylowy o temperaturze topnienia powyżej 300°. Otrzymano jednorodny produkt, co potwierdziła chromatografia cienkowarstwowa.

Przykład XVII. Kwas 7-butylofluorenono-2-karboksylowy. Mieszaninę 11,3 g 2-butyrylofluorenu, 4,16 g sproszkowanego wodorotlenku potasowego i 9 ml 100% wodzianu hydrazyny w 104 ml glikolu etylenowego podczas mieszania ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Następnie mieszaninę destyluje się powoli do osiągnięcia temperatury wrzenia 185°, po czym ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Ochłodzoną mieszaninę traktuje się 300 ml wody i za pomocą eteru wydziela produkt. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się 2-butylofluoren o temperaturze topnienia 65–66,5°.

6,1 g 2-butylofluorenu acetyluje się takim samym sposobem jak podano w przykładzie XVI dla 2-etylofluorenu, stosując 3,08 g bezwodnika octowego i 8,66 g chlorku glinowego w dwuchloroetanu. Produkt przekrystalizowuje się z lekkiej nafty otrzymując 2-acetylo-7-butylofluoren o temperaturze topnienia 102–104,5°C 1,98 g tego związku utlenia się podbrominem sodowym (wytworzonym z 7,23 g bromu i 4,52 g wodorotlenku sodowego w 160 ml wody) sposobem podanym w poprzednim przykładzie dla 2-acetylo-7-etylofluorenu. Wydzielony w ten sposób kwas 7-butylofluorenono-2-karboksylowy na temperaturę topnienia powyżej 300°C i jest jednorodny jak wykazała chromatografia cienkowarstwowa.

Przykład XVIII. Kwas 7-nitrofluorenono-2-karboksylowy. Roztwór 1,4 g 2-acetylo-7-nitrofluorenu w 100 ml kwasu octowego traktuje się dodając porcjami 6,85 g dwuchromianu sodowego po czym 5 ml bezwodnika octowego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin. Mieszaninę reakcyjną ochładza się nieco, wlewa do 600 ml gorącej wody, po czym ochładza i przesącza. Otrzymaną substancję stałą ogrzewa się z 0,5% wodnym roztworem wodorotlenku potasowego, przesącza na gorąco i przesącz zakwasza kwasem solnym. Wytrącony kwas oddziela się przez odsączenie, przemywa dobrze gorącą wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując kwas 7-nitrofluorenono-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 325–327°C.

Przykład XIX. Kwas 7-acetylofluorenono-2-karboksylowy. Związek ten wytwarza się sposobem opisanym w Chemical Abstracts 1935, 29, 1084 1. Otrzymany produkt ma temperaturę topnienia powyżej 300°C.

Przykład XX. Sól sodowa kwasu 7-metoksyfluorenono-2-karboksylowego.

Zawiesinę 1,2 g 2-acetylo-7-metoksyfluorenu w 50 ml 5% wodnego roztworu podchlorynu sodowego, zawierającego 200 mg wodorotlenku sodowego miesza się i ogrzewa w ciągu 5 godzin w temperaturze 80°C następnie ochładza do temperatury 0°C i przesącza, przy czym przesącz odrzuca się. Osad zawierający substancję

wyjściową oraz sól sodową kwasu 7-metoksyfluorenono-2-karboksylowego traktuje się gorącą wodą, kolejno 50 ml, 25 ml i 25 ml przesącza na gorąco. Przesącze łączy się i wytrąca produkt przez dodanie etanolu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych fluorenonów o wzorze 1, w którym Z^1 oznacza grupę soli kwasu karboksylowego, zawierającą kation potasowy, sodowy, wapniowy, magnezowy, amonowy lub zasady organicznej, Z^2 oznacza atom wodoru, lub grupę karboksylową, grupę soli kwasu karboksylowego o wyżej określonym kationie, grupę nitrową, cyjanową, atom chlorowca, grupę acylową, alkilową lub alkoksylową, w których część alkilowa zawiera 1–6 atomów węgla, z tym, że jeżeli Z^2 oznacza grupę metylową w położeniu 7, Z^1 ma inne znaczenie niż grupa soli sodowej kwasu karboksylowego, z n a m i e n n y t y m, że utlenia się związek o wzorze 2 w którym Y^1 oznacza grupę alkilową, acylową, karboksylową lub wyżej określoną grupę Z^1 , Y^3 oznacza grupę metylenową lub karbonylową, zaś Y^2 oznacza grupę alkilową, acylową, karboksylową lub wyżej określoną grupę Z^2 z tym, że jeżeli Y^1 ma takie samo znaczenie jak Z^1 i Y^2 ma takie samo znaczenie jak Z^2 , to Y^3 oznacza grupę metylenową, a mieszaninę reakcyjną ewentualnie poddaje się działaniu zasady lub soli o odpowiednim kationie i wydziela się stały związek o wzorze 1.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że w celu wydzielania stałej soli o wzorze 1 z roztworu związku o wzorze 1 wytrąca się sól.

3. Sposób według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m, że wytrącanie przeprowadza się przez dodanie do roztworu drugiego rozpuszczalnika, który miesza się z rozpuszczalnikiem polarnym, w którym związek o wzorze 1 rozpuszcza się słabiej niż w rozpuszczalniku polarnym.

4. Sposób według zastrz. 3, z n a m i e n n y t y m, że jako drugi rozpuszczalnik stosuje się również rozpuszczalnik polarny.

5. Sposób według zastrz. 3, z n a m i e n n y t y m, że jako polarny rozpuszczalnik stosuje się wodę, a jako drugi rozpuszczalnik stosuje się alkanol o 1–4 atomach węgla.

6. Sposób według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m, że wytrącanie przeprowadza się przez dodanie do roztworu kationu tak, aby wytworzyć stężenie kationu większe od równoważnika cząsteczkowego kationu w związku o wzorze 1.

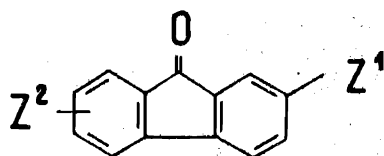
7. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że wydzielanie związku o wzorze 1 przeprowadza się przez usunięcie rozpuszczalnika polarnego.

8. Sposób według zastrz. 7, z n a m i e n n y t y m, że rozpuszczalnik usuwa się przez odparowanie.

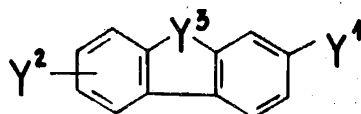
9. Sposób według zastrz. 7, z n a m i e n n y t y m, że rozpuszczalnik usuwa się przez suszenie sublimacyjne.

10. Sposób według zastrz. 7, z n a m i e n n y t y m, że rozpuszczalnik usuwa się przez destylację azeotropową.

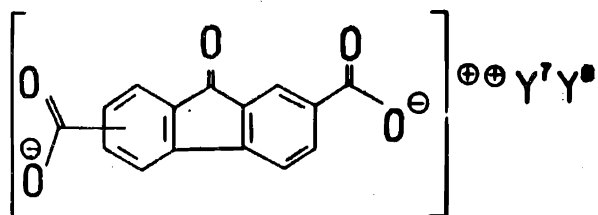
11. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że w celu otrzymania dwusodowej soli kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego utlenia się 2,7-dwuacetylofluoren, po czym utworzony kwas fluorenono-2,7-dwukarboksylowy lub jego sól przeprowadza się w dwusodową sól kwasu fluorenono-2,7-dwukarboksylowego.



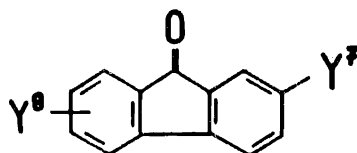
Wzór 1



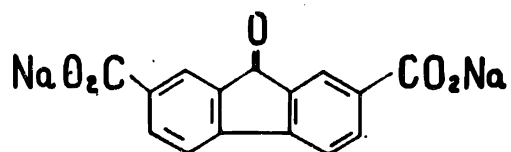
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5