



Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

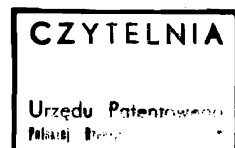
Int. Cl.³ C07D 219/06

Zgłoszono: 84 06 15 (P. 248252)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 85 04 24

Opis patentowy opublikowano: 1987 02 28



Twórcy wynalazku: Zdzisław Szulc, Anna D. Inglot, Jacek Młochowski

Uprawniony z patentu tymczasowego: Politechnika Wrocławska,
Wrocław (Polska)

Sposób wytwarzania nowego 2,7-dibromo-10-karboksymetylo-akrydonu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego 2,7-dibromo-10-karboksymetylo-akrydonu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub atom sodu.

Sól sodowa 2,7-dibromo-10-karboksymetylo-akrydonu, wytworzona sposobem według wynalazku, wykazuje aktywność biologiczną jako efektywny stymulator komórkowego procesu indukcji interferonu.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowego 2,7-dibromo-10-karboksymetylo-akrydonu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub atom sodu, polega na tym, że najpierw 2,7-dibromoakrydon ogrzewa się do wrzenia z alkoholowym roztworem wodorotlenku potasowego, po czym odparowuje rozpuszczalnik, a suchą pozostałość poddaje reakcji z chlorooctanem etylu, ogrzewając reagenty do wrzenia w bezwodnym rozpuszczalniku organicznym inertym w stosunku do substratów, następnie tak otrzymany ester etylowy 2,7-dibromo-10-karboksymetylo-akrydonu o wzorze 2 hydrolizuje się wodnym roztworem wodorotlenku sodu, przy czym reakcję prowadzi się we wrzącym alkoholu, a otrzymaną sól o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom sodu, przeprowadza się następnie, w celu identyfikacji, stosując kwas nieorganiczny, najkorzystniej kwas solny, w kwas o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru.

Własności biologiczne soli sodowej 2,7-dibromo-10-karboksymetylo-akrydonu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom sodu, zostały sprawdzone przez podanie jej dootrzewnowo myszom Balb/c w dawce 50 mg/kg wagi ciała, co spowodowało zwiększenie co najmniej 10-krotne miana interferonu w surowicy mysiej, powstałego w wyniku równoczesnego podania, także dootrzewnowo, znanego syntetycznego induktora interferonu soli sodowej 10-karboksymetyloakrydonu w dawce 200 mg/kg wagi ciała.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w przykładzie wykonania.

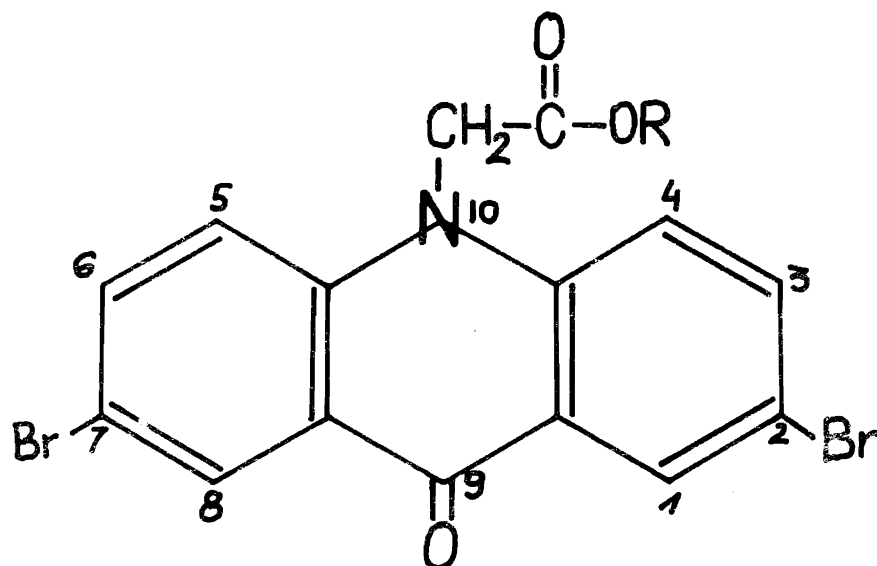
Przykład. 2,5 g (0,044 mola) wodorotlenku potasowego rozpuszcza się w 50 ml bezwodnego etanolu ogrzewając mieszaninę do wrzenia, po czym dodaje się 7,2 g (0,02 mola) 2,7-dibromoakrydonu i całość ogrzewa się do wrzenia przez 10 minut, po czym odparowuje rozpuszczalnik organiczny do sucha, a do otrzymanej pozostałości dodaje się 8,8 ml (0,08 mola) chlorooctanu etylu. Całość ogrzewa się przez dalszą godzinę w 360 ml bezwodnego acetonitrylu w temperaturze wrzenia. Ciepłą jeszcze mieszaninę reakcyjną sący się, przesącza zagęszcza do 1/3 objętości, następnie ochładza i wydziela krystaliczny żółty osad, który rozpuszcza się w minimalnej

ilości ciepłego chloroformu. Roztwór chloroformowy sączy się i odparowuje rozpuszczalnik organiczny do sucha, w wyniku czego otrzymuje się 5,1 g surowego estru etylowego 2,7-dibromo-10-karboksymetylo-akrydonu, co stanowi 57% wydajności w przeliczeniu na użyty do reakcji 2,7-dibromoakrydon. Po oczyszczeniu przez krystalizację z alkoholu metylowego, otrzymuje się 4,0 g czystego estru etylowego 2,7-dibromo-10-karboksymetylo-akrydonu w postaci jasnożółtych igieł o temperaturze topnienia 235–238°C. 4,3 g (0,01 mola) estru etylowego 2,7-dibromo-10-karboksymetylo-akrydonu rozpuszcza się na gorąco w 250 ml bezwodnego alkoholu etylowego, a w celu polepszenia rozpuszczalności dodaje się minimalne ilości chloroformu. Następnie do roztworu dodaje się 0,6 g (0,015 mola) wodorotlenku sodu rozpuszczonego w 1,5 ml wody i całość ogrzewa się do wrzenia przez 15 minut, po czym mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury pokojowej, odsącza utworzony krystaliczny osad, przemywa zimnym etanolem i suszy. W wyniku tych operacji otrzymuje się 3,5 g surowej soli sodowej 2,7-dibromo-10-karboksymetylo-akrydonu, co stanowi 83% wydajności w przeliczeniu na użyty ester etylowy 2,7-dibromo-10-karboksymetylo-akrydonu.

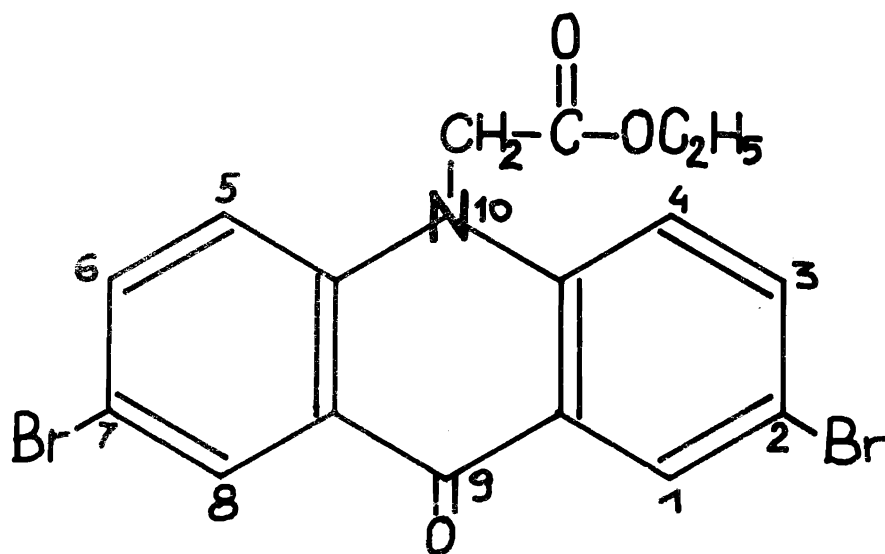
2,1 g (0,005 mola) soli sodowej 2,7-dibromo-10-karboksy-metylo-akrydonu rozpuszcza się w 30 ml wody i zadaje 0,01 mola kwasu solnego, w wyniku czego otrzymuje się 1,7 g surowego 2,7-dibromo-10-karboksymetylo-akrydonu, co stanowi 81% wydajności w przeliczeniu na użytą do reakcji sól sodową 2,7-dibromo-10-karboksymetylo-akrydonu. Po oczyszczeniu przez krystalizację z mieszaniny składającej się z dimetyloformamidu i metanolu, zmieszanych w stosunku objętościowym 2:1, otrzymuje się 1,3 g żółtych igieł, które w temperaturze powyżej 255°C przekryształizowują w nieregularne płytki, ulegające powolnemu rozkładowi powyżej 295°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowego 2,7-dibromo-10-karboksymetylo-akrydonu o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub atom sodu, **znamienny tym**, że najpierw 2,7-dibromo-akrydon ogrzewa się do wrzenia z alkoholowym roztworem wodorotlenku potasowego, po czym odparowuje rozpuszczalnik organiczny do sucha, a otrzymaną sól potasową 2,7-dibromo-akrydonu poddaje się reakcji z chlorooctanem etylu, ogrzewając reagenty do wrzenia w bezwodnym rozpuszczalniku organicznym, inertnym w stosunku do substratów, i tak otrzymany ester etylowy 2,7-dibromo-10-karboksymetylo-akrydonu o wzorze 2, hydrolizuje się wodnym roztworem wodorotlenku sodowego, przy czym reakcję prowadzi się we wrzącym alkoholu, a otrzymaną sól sodową 2,7-dibromo-10-karboksymetylo-akrydonu zadaje się następnie kwasem nieorganicznym, najkorzystniej kwasem solnym.



wzór 1



wzór 2