



Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr ———

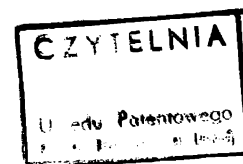
Int. Cl.³ C07D 219/06

Zgłoszono: 84 06 15 (P. 248250)

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 85 04 24

Opis patentowy opublikowano: 1987 02 28



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

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

Sposób wytwarzania nowego 10-karboksymetylo-1,2,3,4,-tetrahydroakrydonu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego 10-karboksymetylo-1,2,3,4-tetrahydroakrydonu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom sodu lub wodoru.

Sól sodowa 10-karboksymetylo-1,2,3,4-tetrahydroakrydonu o wzorze 1, w którym R oznacza atom sodu, wykazuje aktywność biologiczną jako efektywny stymulator komórkowego procesu indukcji interferonu.

Według wynalazku, sposób wytwarzania nowego 10-karboksymetylo-1,2,3,4-tetrahydroakrydonu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom sodu lub atom wodoru, polega na tym, że najpierw 1,2,3,4-tetrahydroakrydon ogrzewa się do wrzenia z alkoholowym roztworem wodorotlenku potasowego, po czym odparowuje rozpuszczalnik ograniczony, a suchą pozostałość ogrzewa z chlorooctanem etylu w bezwodnym rozpuszczalniku organicznym, inertym w stosunku do substratów, a następnie tak otrzymany ester etylowy 10-karboksymetylo-1,2,3,4-tetrahydroakrydonu o wzorze 2, hydrolizuje się wodnym roztworem wodorotlenku sodowego, przy czym reakcję prowadzi się we wrzącym alkoholu, i w taki sposób otrzymaną sól o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom sodu, przeprowadza się, stosując kwas nieorganiczny, najkorzystniej kwas solny, w kwas o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru.

Własności biologiczne soli sodowej 10-karboksymetylo-1,2,3,4-tetrahydroakrydonu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom sodu, zostały sprawdzone przez podanie jej dootrzewnowo myszom Balb/c w dawce 50 mg/kg 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.

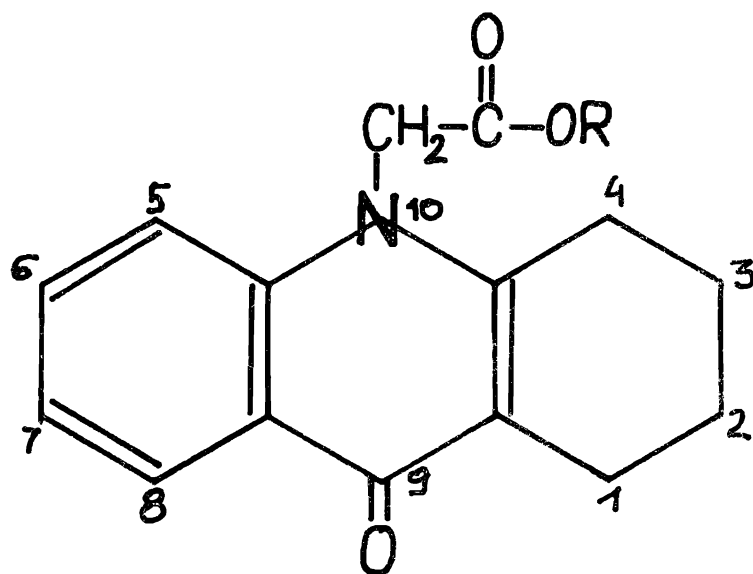
Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w przykładzie wykonania.

Przykład. 2,8 g (0,05 mola) wodorotlenku potasowego rozpuszcza się w 70 ml bezwodnego etanolu i ogrzewa roztwór do wrzenia, a następnie dodaje 8,0 g (0,04 mola) 1,2,3,4-tetrahydroakrydonu. Reagenty ogrzewa się do wrzenia przez dalsze 30 minut, po czym odparowuje rozpuszczalnik do sucha, a do pozostałości dodaje się 12 ml (0,112 mola) chlorooctanu etylu i ogrzewa do wrzenia w 80 ml bezwodnego dimetyloformamidu przez 60 minut. Po ochłodzeniu

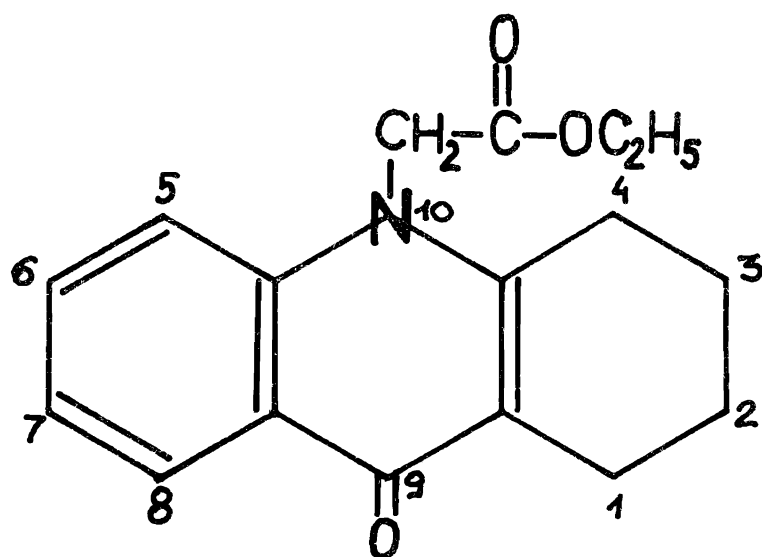
mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej oddziela się osad powstałej soli, a dimetyloformamid odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w 40 ml chloroformu, sączy i odparowuje rozpuszczalnik otrzymując produkt, który po zadaniu 70 ml n-heksanu, zestala się i otrzymuje 7,5 g surowego estru etylowego 10-karboksymetylo-1,2,3,4-tetrahydroakrydonu, co stanowi 65% wydajności w przeliczeniu na użyty do reakcji 1,2,3,4-tetrahydroakrydon. Produkt ten następnie oczyszcza się przez krystalizację z octanu etylu i otrzymuje 6,0 g czystego estru w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 159-161°C. 4,6 g (0,016 mola) estru etylowego 10-karboksymetylo-1,2,3,4-tetrahydroakrydonu rozpuszcza się w 55 ml bezwodnego alkoholu etylowego, po czym do roztworu dodaje się 1,0 g (0,025 mola) wodorotlenku sodu rozpuszczonego w 2 ml wody i reagenty ogrzewa do wrzenia przez 15 minut. Następnie po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury 0°C, odsąca się otrzymany osad, przepłukuje zimnym etanolem i suszy w temperaturze pokojowej. Otrzymuje się 2,9 g surowej soli sodowej 10-karboksymetylo-1,2,3,4-tetrahydroakrydonu, co stanowi 64% wydajności w przeliczeniu na użyty do reakcji ester etylowy 10-karboksymetylo-1,2,3,4-tetrahydroakrydonu. Sól tę krystalizuje się z mieszaniny etanolu i metanolu w stosunku objętościowym 1 : 1 i następnie rozpuszcza w 20 ml wody, po czym zadaje 0,015 mola kwasu solnego. Otrzymuje się 1,6 g surowego kwasu 10-karboksymetylo-1,2,3,4-tetrahydroakrydonu, co stanowi 84% wydajności w przeliczeniu na użytą do reakcji sól sodową. Po oczyszczeniu przez krystalizację z alkoholu etylowego otrzymuje się 1,2 g czystego kwasu 10-karboksymetylo-1,2,3,4-tetrahydroakrydonu w postaci białych igieł o temperaturze topnienia 261-263°C z rozkładem.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowego 10-karboksymetylo-1,2,3,4-tetrahydroakrydonu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom sodu lub atom wodoru, **znamienny tym**, że najpierw 1,2,3,4-tetrahydroakrydon ogrzewa się do wrzenia z alkoholowym roztworem wodorotlenku potasowego, po czym odparowuje rozpuszczalnik organiczny, a suchą pozostałość ogrzewa się z chlorooctanem etylu w bezwodnym rozpuszczalniku organicznym inertym w stosunku do substratów, a następnie tak otrzymany ester etylowy 10-karboksymetylo-1,2,3,4-tetrahydroakrydonu o wzorze 2 hydrolizuje się wodnym roztworem wodorotlenku sodowego, przy czym reakcję prowadzi się we wrzącym alkoholu i otrzymaną sól o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom sodu, zadaje się następnie kwasem nieorganicznym, najkorzystniej kwasem solnym.



WZÓR 1



WZÓR 2