



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010142525/04, 18.10.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.10.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 18.10.2010

(45) Опубликовано: 10.03.2012 Бюл. № 7

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2317976 C1, 27.02.2008. WO 97/45397 A1, 07.04.1999. RU 2218327 C2, 10.12.2003. RU 2003121101 A, 10.02.2005. RU 2076097 C1, 27.03.1997. RU 2317974 C1, 27.02.2008. БОГАТСКИЙ О.В. и др. Синтез 2,7-бис[2-(диэтиламино)этокси]флуорен-9-она. ДАН УССР, сер. Б.Геология, Химия, Биолог, науки, 1976, №7, с.610-611.

Адрес для переписки:

659322, Алтайский край, г. Бийск, ул.
Социалистическая, 1, Учреждение
Российской академии наук Институт проблем
химико-энергетических технологий
Сибирского отделения РАН (ИПХЭТ СО
РАН)

(72) Автор(ы):

**Крюков Юрий Андреевич (RU),
Сакович Геннадий Викторович (RU),
Сысолятин Сергей Викторович (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Учреждение Российской академии наук
Институт проблем химико-энергетических
технологий Сибирского отделения РАН
(ИПХЭТ СО РАН) (RU)**

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ДИГИДРОХЛОРИДА 2,7-БИС-[2-(ДИЭТИЛАМИНО)ЭТОКСИ]-ФЛУОРЕНОНА-9

(57) Реферат:

Изобретение относится к усовершенствованному способу получения дигидрохлорида 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]-флуоренона-9, обладающего иммуномодулирующими свойствами и широким спектром противовирусного действия. Способ получения дигидрохлорида 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]-флуоренона-9 включает сульфирование флуорена, окислительное гидроксильное динатриевой соли 2,7-флуорендисульфокислоты, циклизацию 4,4'-дигидроксидифенил-2-карбоновой кислоты, алкилирование 2,7-дигидроксифлуоренона с обработкой полученного алкилированного

продукта концентрированной соляной кислотой. Полученный продукт подвергают экстракционной очистке от примесей путем рекстракции алкилированного продукта в водный раствор обработкой соляной кислотой с получением солянокислой соли 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]-флуоренона-9, которую отмывают от неполярных примесей раствором толуола, затем, после обработки щелочью разделяют полученные фазы с экстракцией 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]-флуоренона-9 в органическую фазу. Последнюю отмывают водой от полярных примесей и действием концентрированной соляной кислоты в мольном соотношении 1:3,5-1:4 продукт переводят в солянокислую соль. При этом

указанные стадии экстракции возможно проводить от одного до трех раз. Способ позволяет сократить количество технологических операций на стадии очистки,

сократить расход растворителей и получить продукт высокого качества с содержанием основного вещества 99,85-99,90%. 1 табл., 1 пр.

R U 2 4 4 4 5 1 2 C 1

R U 2 4 4 4 5 1 2 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07C 213/10 (2006.01)
C07C 217/22 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2010142525/04, 18.10.2010**

(24) Effective date for property rights:
18.10.2010

Priority:

(22) Date of filing: **18.10.2010**

(45) Date of publication: **10.03.2012 Bull. 7**

Mail address:

**659322, Altajskij kraj, g. Bijsk, ul.
Sotsialisticheskaja, 1, Uchrezhdenie Rossijskoj
akademii nauk Institut problem khimiko-
ehnergeticheskikh tekhnologij Sibirskogo
otdelenija RAN (IPKhEhT SO RAN)**

(72) Inventor(s):

**Krjukov Jurij Andreevich (RU),
Sakovich Gennadij Viktorovich (RU),
Sysoljatin Sergej Viktorovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Uchrezhdenie Rossijskoj akademii nauk Institut
problem khimiko-ehnergeticheskikh tekhnologij
Sibirskogo otdelenija RAN (IPKhEhT SO RAN)
(RU)**

(54) METHOD OF PRODUCING 2,7-BIS[2-(DIETHYLAMINO)ETHOXY]-FLUORENONE-9 DIHYDROCHLORIDE

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

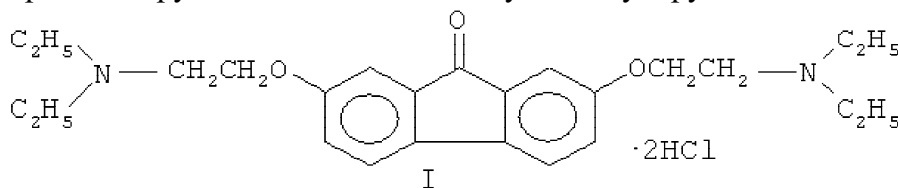
SUBSTANCE: invention relates to an improved method of producing 2,7-bis-[2-(diethylamino)ethoxy]-fluorenone-9 dihydrochloride, having immunomodulating properties and a wide range of antiviral action. The method of producing 2,7-bis-[2-(diethylamino)ethoxy]-fluorenone-9 dihydrochloride involves sulphonation of fluorene, oxidative hydroxylation of a disodium salt of 2,7-fluorene disulphonic acid, cyclisation of 4,4'-dihydroxydiphenyl-2-carboxylic acid, alkylation of 2,7-dihydroxyfluorenone with treatment of the obtained alkylated product with concentrated hydrochloric acid. The obtained product undergoes solvent refining through re-extraction of the alkylated product in an aqueous solution treated with

hydrochloric acid to obtain a chloride salt of 2,7-bis-[2-(diethylamino)ethoxy]-fluorenone-9, from which nonpolar impurities are washed off using toluene solution and after treatment with alkali, the obtained phases are separated with extraction of 2,7-bis-[2-(diethylamino)ethoxy]-fluorenone-9 into an organic phase. The latter is washed with water in order to remove polar impurities and the product is converted to a chloride salt by treatment with concentrated hydrochloric acid in molar ratio 1:3.5-1:4. Said extraction steps can be carried 1-3 times.

EFFECT: method enables to cut the number of process operations at the purification step, cut solvent consumption and obtain a high-quality product with 99,85-99,90% content of basic substance.

1 tbl, 1 ex

Изобретение относится к области органической химии, а именно: к способу получения дигидрохлорида 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]-флуоренона-9 (I) - химической субстанции лекарственного средства тилорон, обладающей противовирусным действием и иммуностимулирующими свойствами.



В настоящее время препарат широко используется в медицинской практике [1-3].

Во всех известных способах получения I в качестве исходного сырья используется флуорен.

15 Описаны способы получения дигидрохлорида 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]-флуоренона-9 через различные 2,7-производные флуорена: диацетильное производное [4], 2,7-дийодфлуоренон [5], 2,7-динитрофлуоренон [6].

Явными недостатками способа [4] являются применение больших количеств органических растворителей и низкий выход продукта.

20 Несмотря на кажущуюся простоту способа [5] практическая его реализация также связана с использованием большого количества органических растворителей на всех стадиях синтеза. Применение элементарного йода, дорогостоящего 18-краун-6-эфира и процесс получения диэтиламиноэтилата калия дополнительно осложняют внедрение способа в промышленное производство.

25 Помимо низкого выхода целевого продукта существенным недостатком способа [6] является наличие опасных производственных процессов нитрования, diazотирования и гидрирования с применением высокого давления, которые предполагают применение специального оборудования и повышенных мер обеспечения технической безопасности производства. Эти факторы отрицательно сказываются на возможности внедрения данного способа в производство.

Недостатки указанных способов делают их экономически нецелесообразными и малопригодными для внедрения в промышленное производство.

35 Более технологичными в исполнении и дешевыми в реализации являются способы получения I через соли 2,7-флуорендисульфокислоты. Несомненным их преимуществом является проведение основного количества технологических операций в водных средах, что делает эти способы более привлекательными для промышленного применения.

40 Хороший выход I обеспечивает способ [7], который состоит в том, что флуорен сульфатируют серной кислотой плотностью 1,83-1,84 г/см³ при температуре 155-165°C в течение 20 мин, смесь сульфокислот разбавляют водой и нейтрализуют едким натром до рН 4,0-4,5. Выпавший осадок смеси моно- и динатриевых солей сульфокислот флуорена перекристаллизовывают из воды с получением динатриевой соли 2,7-дисульфифлуорена, которую подвергают реакции щелочного плавления нагреванием с едким натром в течение 2,5-3,0 ч при температуре 210-230°C в присутствии каталитических количеств аммиачной воды и смеси нитратов натрия и калия, взятых в весовом отношении друг к другу 5:1. После растворения щелочного плава и подкисления его 50%-ной серной кислотой образуется 4,4'-дигидроксифенил-2-карбоновая кислота, которую промывают равным количеством смеси этилового спирта и воды в отношении друг к другу 1:1. Полученную кислоту превращают в 2,7-дигидроксифлуоренон нагреванием с хлористым цинком в течение 30 мин при

температуре 195-205°C. Полученный 2,7-дигидроксифлуоренон после перекристаллизации из изопропилового спирта алкилируют 2,5-3,0 молями гидрохлорида N,N'-диэтиламиноэтилхлорида при кипячении в течение 20 ч в смеси толуола с 40%-ным раствором едкого кали. Образующееся при этом основание - 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]-флуоренон-9 концентрируется в органической фазе. После разделения фаз нижний неорганический слой сливают. Органический слой, содержащий целевой продукт, промывают водой и отгоняют толуол. Остаток растворяют в гексане, отфильтровывают от нерастворимых примесей и упаривают досуха. Остаток растворяют в ацетоне и переводят в дигидрохлорид 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]-флуоренон-9 обработкой раствора концентрированной соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат. После перекристаллизации из изопропилового спирта получают I с общим выходом 32,8-34,0%.

Существенным недостатком способа является высокая трудоемкость, связанная с большим количеством технологических операций на стадии выделения конечного продукта.

Помимо этого растворимость I в горячем изопропиловом спирте мала и составляет всего лишь 6,25 г/л. При проведении перекристаллизации приходится использовать довольно высокий модуль по растворителю (155-160). После одной стадии перекристаллизации чистота полученного продукта составляет 99,2-99,4% основного вещества. Для получения более чистого продукта с содержанием основного вещества 99,7-99,8% необходима дополнительная перекристаллизация продукта. Таким образом, еще одним недостатком способа является применение больших количеств изопропилового спирта.

По способу [8] флуорен сульфорируют 10%-ным олеумом. Применение олеума вместо серной кислоты приводит к снижению выхода продукта уже на первой стадии синтеза. В остальном же, способ незначительно отличается от предыдущего. В отличие от него, очистку конечного продукта проводят двукратной перекристаллизацией в смеси изопропиловый спирт - метанол. Выход продукта составляет 19-20% при содержании основного вещества 99,6-99,7%. Помимо недостатков, присущих предыдущему способу, применение в технологическом процессе больших количеств высокотоксичного метанола дополнительно осложняет его промышленное применение.

Прототипом заявляемому изобретению является способ [9]. Флуорен сульфорируют серной кислотой с последующей нейтрализацией полученной реакционной массы и выделением очищенной динатриевой соли 2,7-флуорендисульфокислоты. Взаимодействием этой соли с гидроокисью натрия в расплаве в присутствии азотнокислого натрия получают 4,4'-дигидроксидифенил-2-карбоновую кислоту, которую подвергают циклизации в присутствии хлористого цинка. Образующийся на стадии циклизации 2,7-дигидроксифлуоренон превращают в соль щелочного металла и к предварительно нагретому водному раствору этой соли добавляют толуольный раствор N,N'-диэтиламиноэтилхлорида при мольном соотношении 1:3-1:5. Полученный продукт выделяют, обрабатывая толуольный раствор 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]-флуоренон-9 концентрированной соляной кислотой в мольном соотношении 1,0:3,5-1:4 с последующей отгонкой воды с азеотропной смесью толуол - вода, во время которой происходит кристаллизация целевого продукта. Однако несмотря на высокий выход продукт, полученный этим способом, сильно загрязнен примесями. Содержание основного вещества составляет не более 99,6%.

Возрастающие требования к качеству продукта обусловили необходимость получения дигидрохлорида 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]-флуоренона-9 с содержанием основного вещества 99,85% и выше, которого невозможно добиться ни одним из известных способов.

5 Задачей заявляемого изобретения является получение дигидрохлорида 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]-флуоренона-9 (I) именно такого качества.

Поставленная задача решается следующим способом получения дигидрохлорида 2,7-бис[2-(диэтиламино)этокси]-флуоренона-9: флуорен сульфатируют концентрированной серной кислотой, полученную реакционную массу нейтрализуют гидроокисью натрия и выделяют динатриевую соль 2,7-флуорендисульфокислоты, из которой окислительным гидроксигированием в расплаве гидроокиси натрия в присутствии азотнокислого натрия получают 4,4'-дигидроксидифенил-2-карбоновую кислоту; полученную кислоту подвергают циклизации в присутствии хлористого цинка с образованием 2,7-дигидроксифлуоренона; последний алкилируют, превращая в соль щелочного металла и добавляя к предварительно нагретому водному раствору этой соли толуольный раствор N,N-диэтиламиноэтилхлорида при мольном соотношении 1:3-1:5. Синтезированный 2,7-бис[2-(диэтиламино)этокси]-флуоренона-9 перед выделением в виде солянокислой соли подвергают экстракционной очистке от примесей.

Экстракционная очистка заключается в следующем: полученный на стадии синтеза 2,7-бис[2-(диэтиламино)этокси]-флуоренона-9 из толуола действием минеральной кислоты в мольном отношении 1:2-1:2,5 рекстрагируют в водный раствор в виде солянокислой соли (I), который отмывают от неполярных примесей, обрабатывая чистым толуолом; после разделения фаз действием щелочи в мольном отношении 1:2-1:2,5 продукт в виде 2,7-бис[2-(диэтиламино)этокси]-флуоренона-9 экстрагируют в органическую фазу, которую отмывают от полярных примесей водой. После трех ступеней экстракционной очистки дигидрохлорид 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]-флуоренона-9 выделяют действием на толуольный раствор концентрированной соляной кислоты в мольном соотношении 1:3,5-1:4 с последующей отгонкой воды из раствора с азеотропной смесью толуол - вода. Выпавший продукт отфильтровывают, промывают на фильтре ацетоном и сушат при температуре 100-105°C. Чистота полученного продукта составляет 99,85-99,90%.

Сравнение заявляемого способа получения дигидрохлорида 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]-флуоренона-9 с прототипом и другими способами получения I показывает, что техническое решение поставленной задачи, в котором бы имело место предложенное сочетание признаков, неизвестно.

Впервые для очистки технического продукта вместо традиционной перекристаллизации применен экстракционный способ, позволяющий освободиться от примесей без предварительного выделения технического продукта из реакционной массы и позволивший получить продукт с содержанием основного вещества 99,85-99,90%. По этому признаку способ соответствует критерию новизны.

Реализация заявленного способа позволяет значительно сократить количество технологических операций на стадиях очистки и выделения конечного продукта и упростить аппаратное оформление технологического процесса. Значительно уменьшается расход органических растворителей, поскольку операция перекристаллизации из изопропилового спирта исключена, а толуол без дополнительной очистки возвращается в технологический процесс. По перечисленным признакам предложенное техническое решение соответствует критерию

промышленной применимости.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления способа, приведены ниже.

Сравнение качества дигидрохлорида 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]-флуоренона-9, полученного разными способами, представлено в таблице.

5

Таблица			
Способ	Метод очистки	T _{пл.} , °C	Содержание основного вещества, %
[7]	Двукратная перекристаллизация из изопропанола	235-237	99,80
[9]	Отсутствует	234-236	99,60
Заявляемый способ	Одна ступень экстракционной очистки	233-235	99,60
Заявляемый способ	Две ступени экстракционной очистки	237-238	99,80
Заявляемый способ	Три ступени экстракционной очистки	237-238	99,92

10

15

Приведенные результаты показывают как эффективность способа экстракционной очистки, так и его преимущества перед традиционным методом перекристаллизации.

Пример. Трехступенчатая экстракционная очистка

20

Толуольный раствор 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]-флуоренона-9, полученный на стадии алкилирования 2,7-дигидроксифлуоренона, подвергают трехступенчатой экстракционной очистке. После третьей ступени очистки раствор 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]-флуоренона-9 в толуоле обрабатывают концентрированной соляной кислотой в мольном соотношении 1,0:3,5-1:4. с последующей отгонкой воды с азеотропной смесью толуол - вода, во время которой происходит кристаллизация целевого продукта. Суспензию I в толуоле охлаждают до комнатной температуры и фильтруют, получая дигидрохлорид 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]-флуоренона-9 с содержанием основного вещества 99,92% (ВЭЖХ). Выход операции экстракционной очистки 95%.

25

30

Найдено: С=62,13%, Н=7,49%, N=5,81%, Cl=14,63%.

Вычислено: С=62,11%, Н=7,51%, N=5,79%, Cl=14,67%.

Источники информации

35

1. Biol. Unteract. - 1987. - v.62. - №1. - Pp.25-42.

2. Пат. РФ №2122425, 27.11.1998.

3. Пат. РФ №2141314, 20.11.1999.

4. M.Burke Sister, Medeleine M.Joulie. New synthetic pathways to tilorone hydrochloride // Synthetic Com. - 1976. - 6(5). - Pp.371-376.

40

5. Пат. РФ №2076097, 27.03.1997.

6. JP 9031036, 04.02.1997.

7. Пат. РФ №2218327, 17.03.1999.

8. О.В.Богатський, А.І.Грень, Л.О.Литвинова, Г.В.Лемпарт. Про синтез 2,7-бис[2-(діетиламіно)етокси]флуорен-9-ону. // Доповіді Академії наук Української РСР. Серія Б. - №7. - 1976. - С.610-612.

45

9. Пат. РФ №2317974, 13.12.2006.

Формула изобретения

50

Способ получения дигидрохлорида 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]-флуоренона-9, включающий сульфирование флуорена, окислительное гидроксילирование динатриевой соли 2,7-флуорендисульфокислоты, циклизацию 4,4'-дигидроксибензил-2-карбоновой кислоты, алкилирование 2,7-дигидроксифлуоренона

с обработкой полученного алкилированного продукта концентрированной соляной кислотой, отличающийся тем, что полученный продукт подвергают экстракционной очистке от примесей путем реэкстракции алкилированного продукта в водный раствор обработкой соляной кислотой с получением солянокислой соли 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]-флуоренона-9, которую отмывают от неполярных примесей раствором толуола, затем, после обработки щелочью разделяют полученные фазы с экстракцией 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]-флуоренона-9 в органическую фазу, последнюю отмывают водой от полярных примесей и действием концентрированной соляной кислоты в мольном соотношении 1:3,5-1:4 продукт переводят в солянокислую соль, при этом указанные стадии экстракции возможно проводить от одного до трех раз.

15

20

25

30

35

40

45

50