

12 września 1931 r.

CO7d 31/28

URZĄD PATENTOWY



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 13967.

Kl. [p] 12] 1.

Schering - Kahlbaum A. G.
(Berlin, Niemcy).



Sposób zwiększania rozpuszczalności stosowanych w lecznictwie związków pirydynowych.

Zgłoszono 31 października 1929 r.

Udzielono 15 czerwca 1931 r.

Wynalazek dotyczy sposobu zwiększania rozpuszczalności trudnorozpuszczalnych w wodzie związków pirydynowych, zawierających grupy hydroksylowe i ponadto jeszcze podstawniki, jak chlorowce, np. jod, brom i t. d., oraz ma na celu ulepszenie właściwości tych związków, np. usunięcie lub zmniejszenie ich działania drażniącego.

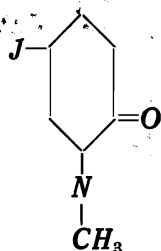
Wchodzące w grę związki pirydynowe mogą, np., posiadać grupę *OH* w położeniu 2 i atomy chlorowca w położeniu 3 — względnie 5, lub w obu tych położeniach. Jako trudnorozpuszczalne ciała wyjściowe

należy wymienić np. 2-oksy-5-jodopirydynę, dwujodozwiązki i t. d.

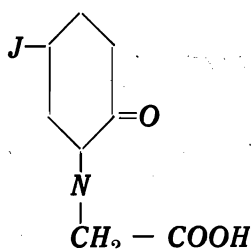
W myśl wynalazku rozpuszczalność tego rodzaju ciał wyjściowych zwiększa się w ten sposób, iż poddaje się je działaniu czynników alkylujących, jak chlorowco-metylu, chlorowcoetylu, chlorowcobenzylu lub środków karboksylujących, jak kwasy chlorowcotłuszczowe. Pracę należy przeto prowadzić najkorzystniej w obecności środków odszczepiających chlorowcowodór, jak np. alkaliów.

Jako produkty reakcji wchodzą, np., w grę związki o następujących wzorach:

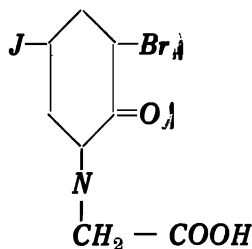
N-metylo-2-okso-5-jodopirydyna:



Kwas 2-okso-5-jodopirydyno-*N*-octowy:



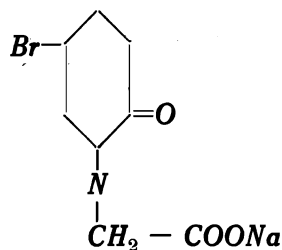
Kwas 2-okso-3-bromo-5-jodopirydyno-*N*-octowy:



Przykład I. 25 g 2-oksy-5-jodopirydyny ogrzewa się do wrzenia na kąpieli wodnej pod chłodnicą zwrotną z 6,5 g rozdrobnionego potasu, rozpuszczonego w 100 cm³ 96%-ego alkoholu. Przez chłodnicę dodaje się porcjami 16,5 g jodku metylu w ciągu 10 minut. Po dwugodzinnym gotowaniu mieszaninę reakcyjną ochładza się, odsącza wydzielone kryształy i ług macierzysty zagęszcza w próżni. Wysuszone kryształy wygotowuje się kilkakrotnie w benzenie i powstałą przez odparowanie otrzymanego w ten sposób przesączonego roztworu benzenowego *N*-metylo-2-okso-5-jo-

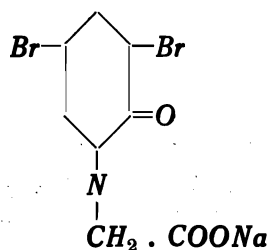
dopirydynę oczyszcza się zapomocą destylacji w próżni. Tworzą się żółte kryształy o punkcie topliwości 73 — 74°C i punkcie wrzenia 182 — 185°C przy 12 mm.

Przykład II. 17,4 g 2-oksy-5-bromopirydyny rozpuszcza się w 130 cm³ 10%-ego ługu sodowego, powstały roztwór zadaje roztworem 18,8 g kwasu jedno-chlorooctowego w 20 cm³ wody i gotuje do wrzenia w ciągu 5 godzin. Ochłodzony roztwór zadaje się rozcieńczonym kwasem siarkowym, poczem wydzielony związek odcedza się, a następnie rozpuszcza się w zimnym rozcieńczonym roztworze węglanu sodowego. Po odsączeniu od składników nierozpuszczonych, przesącz zadaje się ponownie rozcieńczonym kwasem siarkowym. Zapomocą przekryształizowania z wody otrzymuje się kwas 2-okso-5-bromopirydyno-*N*-octowy w postaci białych zbitych kryształów o punkcie topliwości 237 — 238°C, tworzący z alkalkjami łatworozpuszczalne sole. Sól sodowa posiada wzór:

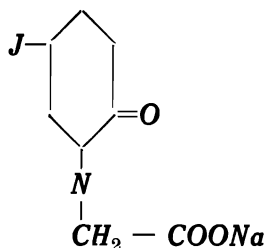


Przykład III. 12,7 g 2-oksy-3.5-dwubromopirydyny rozpuszcza się w 80 cm³ 60%-ego ługu sodowego, roztwór zadaje roztworem 9,4 g kwasu jednochlorooctowego w 20 cm³ wody i ogrzewa do wrzenia w ciągu 5 godzin. Ochłodzony roztwór zadaje się rozcieńczonym kwasem siarkowym, a wydzielony osad odcedza i rozpuszcza w zimnym rozcieńczonym roztworze węglanu sodowego. Po odsączeniu od składników nierozpuszczonych przesącz zadaje się ponownie rozcieńczonym kwasem siarkowym. Zapomocą przekryształizowania z wody otrzymuje się kwas 2-okso-3.5-bromopiry-

dyno-*N*-octowy w postaci białych igieł o punkcie topliwości 240 — 41°C, tworzący z alkalkjami łatworozpuszczalne sole. Sól sodowa tego kwasu posiada wzór:

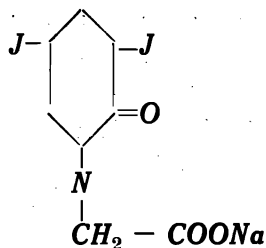


Przykład IV. 11 g 2-oksy-5-jodopirydyny rozpuszcza się w 80 cm³ 10%-ego ługu sodowego, roztwór zadaje roztworem 9,4 g kwasu jednochlorooctowego w 18 cm³ wody i ogrzewa do wrzenia w ciągu 5 godzin. Ochłodzony roztwór zadaje się rozcieńczonym kwasem siarkowym, a wydzielony związek odsącza się i rozpuszcza w rozcieńczonym roztworze węglanu sodowego. Po odsączeniu od składników nierozpuszczonych, przesącz zadaje się ponownie rozcieńczonym kwasem siarkowym. Powstały kwas 2-okso-5-jodopirydyno-*N*-octowy przekryształizowuje się z wody, dodając węglę zwierzęcego. Otrzymany w ten sposób produkt brunatnieje w temperaturze 235°C i rozkłada się w temperaturze 243°C. Z alkalkjami tworzy kwas ten łatworozpuszczalne sole. Sól sodowa posiada wzór:

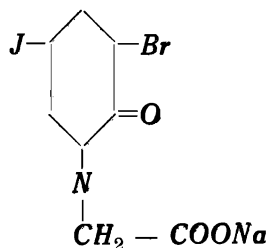


Przykład V. 8,7 g 2-oksy-3,5-dwujodopirydyny rozpuszcza się w 80 cm³ 5%-ego ługu sodowego, powstały roztwór zadaje

się roztworem 4,7 g kwasu jednochlorooctowego w 10 cm³ wody i ogrzewa się do wrzenia w ciągu 5 godzin. Ochłodzony roztwór zadaje się rozcieńczonym kwasem siarkowym, a wydzielony osad odsącza się i rozpuszcza na zimno w rozcieńczonym roztworze węglanu sodowego. Po odsączeniu od składników nierozpuszczonych przesącz zadaje się ponownie rozcieńczonym kwasem siarkowym. Otrzymany kwas 2-okso-3,5-dwujodopirydyno-*N*-octowy przekryształizowuje się z dużej ilości wody, dodając węglę zwierzęcego. Związek ten brunatnieje w temperaturze 237°C i rozkłada się w temperaturze 244°C. Z alkalkjami tworzy kwas ten łatworozpuszczalne sole. Sól sodowa posiada wzór:



Przykład VI. 30 g 2-oksy-3-bromo-5-jodopirydyny rozpuszcza się w 200 cm³ 10%-ego ługu sodowego, roztwór zadaje roztworem 18,8 g kwasu jednochlorooctowego w 20 cm³ wody i ogrzewa do wrzenia w ciągu 5 godzin. Ochłodzony roztwór zadaje się rozcieńczonym kwasem siarkowym, osad odsącza i rozpuszcza w zimnym rozcieńczonym roztworze węglanu sodowego. Po odsączeniu od składników nierozpuszczonych przesącz zadaje się ponownie rozcieńczonym kwasem siarkowym. Zapomocą przekryształizowania z wody otrzymuje się kwas 2-okso-3-bromo-5-jodopirydyno-*N*-octowy w postaci białych igieł, spiekających się w temperaturze 237°C i topniejących w temperaturze 244—45°. Z alkalkjami kwas ten tworzy łatworozpuszczalne sole. Sól sodowa posiada wzór:



Zwiększenie rozpuszczalności otrzymanych według opisanego sposobu pochodnych użytych chlorowcopochodnych wpływa z następujących liczb porównawczych. Podczas gdy 2-oksy-5-jodopirydyna jako taka rozpuszcza się w wodzie tylko w stężeniu 0,4 na 100 i w postaci swej soli sodowej w stężeniu 4 na 100, to sól sodowa kwasu 2-okso-5-jodopirydyno-*N*-octowego (patrz przykład IV) jest rozpuszczalna w wodzie w stosunku około 25 : 100. Również i wolny kwas 2-okso-5-jodopirydyno-*N*-octowy jest w wodzie około 10 razy więcej rozpuszczalny niż 2-oksy-5-jodopirydyna. Zupełnie podobne stosunki uwydatniają inne przykłady, gdzie produkt ostateczny wykazuje rozpuszczal-

ność w wodzie conajmniej dziesięciokrotnie większą w porównaniu z ciałem wyjściowym. Otrzymane według wynalazku związki są bardzo cenne jako masy kontrastowe przy badaniach Roentgena układu moczowego.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób zwiększania rozpuszczalności chlorowcopochodnych pirydyny, posiadających grupy hydroksylowe, np. w położeniu 2, i posiadających w położeniu 3, względnie 5, lub w obu tych położeniach chlorowce, jak np. jod lub brom, znamieny tem, że związki te poddaje się działaniu środków alkylujących, jak np. chlorowcometylu, chlorowcoetylu, chlorowcobenzylu, albo środków karboksylujących, jak kwasy chlorowcotłuszczowe.

Schering-Kahlbaum A. G.

Zastępca: M. Skrzypkowski,

rzecznik patentowy.