



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 21.02.1972 (P. 153606)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.07.1976

MKP C07d 27/24

Int. Cl.²
C07D 207/02

Twórcy wynalazku: Levis H. Sarett, William V. Ruyle

Uprawniony z patentu: Merck & Co., Inc. Rahway (Stany Zjednoczone
Ameryki)

Sposób wytwarzania kwasu 5-N-pirylosalicylowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego związku kwasu 5-N-pirylosalicylowego o wzorze strukturalnym 1 lub 3.

Związek ten, oraz jego estry, sole, amidy i pochodne 0-alkanoilowe mają zastosowanie jako środki o działaniu przeciwzapalnym, przeciwgorączkowym i przeciwbólowym, przy niewielkim, ubocznym działaniu drażniącym na żołądek chorego. Mogą być one stosowane do leczenia stanów zapalnych, oraz do uśmierzania bólu w przypadkach dolegliwości artretycznych na tle reumatycznym, artretyzmu kostnego, podagry, infekcji artretycznej i gorączki reumatycznej. Są ponadto lekami silniejszymi, o mniejszym działaniu ubocznym, niż znane dotąd związki tego typu, posiadają więc większe zastosowanie terapeutyczne.

Celem wynalazku jest przedstawienie sposobu wytwarzania powyższego związku, którego działanie wykazało nieoczekiwaną aktywność i wysoką wartość leczniczą.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze 5, w którym A oznacza grupę -COOH lub wodór, ogrzewa się ze związkiem o wzorze 6, w którym R oznacza niższą grupę alkoksylową, atom chlorowca, grupę toluenosulfenyloksylową, benzenosulfenyloksylową, metanosulfenyloksylową lub benzoiloksylową w temperaturze w zakresie od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia, w obecności mocnego kwasu jako katalizatora.

2

Na schemacie 1 pokazany jest sposób wytwarzania kwasu 5-N-pirylosalicylowego, w którym ostatnim etapem jest tworzenie pierścienia pirolowego na drodze kondensacji odpowiednio podstawionego tetrahydrofuranu z kwasem 5-aminosalicylowym [przejście (b), R = H] podstawienie grupy karboksylowej (przejście c) i utworzenie wolnej grupy karboksylowej przez hydrolizę estru (przejście d). Na schemacie 1, R oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę niższą arylo-alkilową i R₁ oznacza niższą grupę alkoksylową, atom chlorowca taki jak atom chloru lub bromu, grupę o-toluenosulfonową, o-benzenosulfonową, o-metanosulfonową lub o-aroilową a szczególnie grupę o-benzoilową.

Reagenty i warunki reakcji. Przejście (a) i (b). Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze pośredniej między temperaturą pokojową i temperaturą wrzenia w ciągu od około 5 minut do jednej godziny w obecności mocnego kwasu, takiego jak kwas sulfonowy, jako katalizatora. Reakcję można prowadzić bez rozpuszczalnika lub z obojętnym rozpuszczalnikiem organicznym.

Przejście (c). Karboksylację prowadzi się według dobrze znanej metody Kolbe-Schmidta lub jej modyfikacji. Fenol miesza się dokładnie z węglanem metalu alkalicznego, takim jak węglan sodu lub potasu, w środowisku bezwodnym lub w obecności wysokowrzącego obojętnego rozpuszczalnika, lecz korzystniej w środowisku bezwodnym

i ogrzewa się w atmosferze dwutlenku węgla do temperatury w granicach od około 75°C do 300°C w zamkniętym naczyniu ciśnieniowym. Wygodnie jest dodać do mieszaniny reakcyjnej suchego lodu (stały dwutlenek węgla), zamknąć naczynie i ogrzewać. Po ochłodzeniu i zakwaszeniu uzyskuje się pożądaný produkt.

Przejście (d). Przejście to obejmuje hydrolizę zasadową lub kwaśną grupy estrowej dobrze znanych w chemii metodami.

Produkt otrzymany sposobem według wynalazku, może być stosowany w nietoksycznym nośniku, korzystnie w postaci tabletek lub kapsułek.

Takim nietoksycznym nośnikiem może być zarówno substancja stała jak ciecz. Przykłady nośników będących substancjami stałymi: laktoza, skrobia kukurydziana, żelatyna, talk, aterotyka, kwas stearynowy, stearynian magnezu, siarczan wapnia, sacharoza, agar, pektyna, pochodne acetylocelulozy i guma arabska. Przykłady nośników ciekłych olej z orzechów ziemnych, olej z oliwek, olej sezamowy i woda. Nośnik lub rozpuszczalnik może zawierać substancje o działaniu opóźniającym, taką jak monostearynian gliceryny, lub dwustearynian gliceryny, samą lub z woskiem.

Mieszanki lecznicze można stosować w kilku postaciach. Jeżeli, na przykład, użyto jako nośnika substancji stałej, mieszanki mogą mieć postać tabletek, kapsułek, proszków, pastylek lub cukierków, otrzymanych zgodnie ze znanymi sposobami. Jeżeli użyto nośnika ciekłego, preparat można podawać w miękkiej żelatynowej kapsułce lub w postaci syropu albo zawiesiny w cieczy.

Korzystnie, jeśli mieszanka zawiera składnik aktywny w ilości od około 1 mg — 140 mg na kilogram wagi ciała na dobę (dzienna dawka pacjenta od 50 mg — 10 g), jeszcze lepiej od około 2 mg — 70 mg na kilogram wagi ciała na dobę (dzienna dawka pacjenta — ca 100 mg — 5 g).

Stosowanie preparatu zawierającego związek otrzymany sposobem według wynalazku obejmuje podawanie do wewnątrz związku zmieszanego z takim nietoksycznym nośnikiem, jak przykładowo wymienione powyżej. Związek powinien być podawany w ilości od 1 mg — 140 mg na kilogram wagi ciała na dobę, korzystnie od około 2 mg do około 70 mg na kilogram wagi ciała na dobę, a zwłaszcza od 4 mg do 10 mg na kilogram wagi ciała na dobę. Najszybsze i najskuteczniejsze działanie przeciwzapalne osiąga się przy doustnym podawaniu dziennej dawki od około 4 mg/kg/dobę do 10 mg/kg/dobę. Zrozumiałe jest, że chociaż podaje się najkorzystniejszą wielkość dawki, to zależy ona od wielu czynników, które wpływają na skuteczność działania leków, a które powinny być wzięte pod uwagę, jak na przykład wiek, waga ciała, płeć, czas przyjmowania leku, sposób jego podawania, szybkość wydalania z organizmu, rodzaj mieszanki, wrażliwość na jej działanie i stan choroby w poszczególnych przypadkach.

Do określenia aktywności przeciwzapalnej związku stosuje się metodę polegającą na badaniu jego zdolności do przeciwdziałania obrzękowi przez wstrzyknięcie czynnika przeciwzapalnego w tkankę nogi szczura. Grupom szczurów składającym się

z sześciu samców (rasa Sprague: Dawley, 150 — 15 g) każda, podaje się badane związki doustnie na godzinę przed wstrzyknięciem 0,1 ml 1% zawiesiny mchu islandzkiego w podszewę prawej tylnej łapy szczura. Bezpośrednio po tym mierzy się objętość tej łapy przez zanurzenie jej w ręci i wynik zapisuje się automatycznie. Po trzech godzinach pomiar powtarza się. Różnica między pomiarem pierwszym, a drugim wskazuje na wielkość wytworzonego obrzęku. Badane związki dyfundują się lub rozpuszczają w 0,5% metecelu.

Wyniki powyższej metody są skorelowane z aktywnością przeciwzapalną tych związków w ciele ludzkim. Jest ona wzorcowym testem stosowanym do oznaczania aktywności przeciwzapalnej. Korelację tę wykazano na związkach, o których wiadomo, że są klinicznie aktywne, takich jak: Indocin, Aspirin, Butazolidin, Tandraril, Hydrocortone i Decadron.

Stosując tę metodę można stwierdzić, że klasa związków znanych jako kwasy heterocyklicznosalicylowe wykazują powszechnie aktywność przeciwzapalną. Stwierdzono, że w tej obszernej klasie związków kwas 5-N-pirylosalicylowy jest znacznie bardziej aktywny od innych. Najlepszą miarą aktywności leku jest metoda ED₅₀; jest to taka dawka badanego związku, która powstrzymuje obrzęk w 50%.

W tablicy podano wartości ED₅₀ dla kwasu 5-N-pirylosalicylowego, aspiryny i kilku innych związków o ogólnym wzorze 2.

Tablica

Grupa Het	ED ₅₀ (mg/kg)
N-pirylova	67
tiazolilowa — 2	190
tiazolilowa — 4	150
oksazolilowa — 4	900
oksazolilowa — 5	600
pirolilowa — 2	150
pirymidynylova — 4	550
pirydynylova — 2	250—450
pirydynylova — 4	480
imidazolilowa — 2	300
imidazolilowa — 4	200
imidazolilowa — 1	350
pirymidynylova — 3	180
pirazolilowa — 2	480
pirazolilowa — 3	350
tiazolilowa — 5	105
1,2,3-triazolilowa — 2	220
1,2,3-triazolilowa — 1	550
1,2,4-triazolilowa — 4 aspiryna	550
	78

Z tablicy jasno wynika, że kwas 5-N-pirylosalicylowy jest jako czynnik przeciwzapalny, dużo aktywniejszy niż jakikolwiek inny kwas heterocyklicznosalicylowy i nieco bardziej aktywny niż aspiryna.

Jednakże kwas 5-N-pirylosalicylowy ma tę przewagę nad aspiryną, że ma bardzo niską klasę toksyczności i stąd dużo korzystniejszy współczyn-

nik terapeutyczny. Najpoważniejszym i najbardziej znanym ubocznym efektem leczenia aspiryną jest krwotok żołądka. W znormalizowanym teście przeprowadzonym dla zbadania tego zjawiska aspiryna wykazuje wystąpienie krwotoku żołądka u 50% badanych zwierząt przy dawkach 13–16 mg/kg. Taki sam test przeprowadzony z zastosowaniem kwasu 5-N-pirylosalicylowego nie wykazuje wystąpienia krwotoku żołądka przy dawkach dochodzących aż do 1600 mg/kg, to jest, wielokrotnie przewyższających praktyczną wielkość dawki.

Protokół przeprowadzonego testu na występowanie krwotoku żołądka brzmi następująco: Grupie pięciu szczurów rasy Holtzman podano doustnie badany związek i po 4 godzinach zwierzęta zabito metoheksytalem. Wydobyto żołądki, rozcięto je wzdłuż większej krzywizny i zbadano na występowanie krwotoku żołądka. Pod uwagę były brane powierzchnie krwotoczne o największej średnicy równej 2 mm lub więcej i reakcjonowane jako przypadek krwotoku.

Następujące przykłady ilustrują sposób według wynalazku, lecz go nie ograniczają.

Przykład I. 15,3 g kwasu 5-aminosalicylowego i 13,2 g 2,5-dwumetoksytetrahydrofuranu ogrzewa się mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 0,3 godziny w obecności 0,7 g kwasu p-toluenosulfonowego. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się i wlewa do 150 ml zimnej wody, a następnie ekstrahuje jednorazowo 100 ml eteru. Warstwę wodną ogrzewa się w celu odpędzenia eteru. Mieszaninę chłodzi się w łaźni lodowej gdzie następuje krystalizacja. Kryształy odsąca się, a następnie ługuje w temperaturze 50°C w 100 ml roztworu składającego się w 80% z chloroformu i w 20% z kwasu octowego. Roztwór odparowuje się do 1/6 pierwotnej objętości i chłodzi w łaźni lodowej. Wytrącony osad odsąca się i przemywa zimnym chloroformem uzyskując praktycznie czysty kwas 5-(N-pirilo)-salicylowy o temperaturze topnienia 218°–219°C.

Przykład II. Przejście A. Otrzymywanie 4-N-pirylofenolu. 13,1 g tj. 0,12 mola -p-aminofenolu i 13,8 g, tj. 0,1 mola 2,5-dwumetoksytetrahydrofuranu ogrzewa się mieszając pod chłodnicą zwrotną w 25 ml lodowatego kwasu octowego w ciągu 2 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną ochładza się i dodaje 5 ml wody. Po dalszym ochłodzeniu uzyskuje się kryształy 4-N-pirylofenolu o temperaturze topnienia 112°–116°C, które odsąca się i używa dalej bez dalszego oczyszczania.

Przejście B: Otrzymywanie kwasu 5-N-pirylosalicylowego. Mieszaninę 4 g tj. 0,025 mola 4-N-pirylofenolu, 14 g tj. 0,1 mola suchego węgla potasowego i 25 g stałego dwutlenku węgla nasycza się dwutlenkiem węgla w ciągu 7 godzin w temperaturze 225°C, pod maksymalnym ciśnieniem dwutlenku węgla 4000 p.s.i. Gdy pozostałość ostygnie, rozpuszcza się ją w 300 ml wrzącej wody i przesącza. Mieszaninę nieprzereagowanych surowców i produktów strąca się stężonym kwasem solnym w temperaturze 20°C, odsąca i miesza w

temperaturze 50°C z 1 litrem 10% roztworu kwasnego węgla sodowego w ciągu 2 godzin. 4-N-pirylofenol odsąca się i filtrat zakwasza stężonym kwasem solnym w temperaturze 20°C. Wytrącony osad odsąca się, przemywa dokładnie wodą destylowaną, suszy pod próżnią w temperaturze 80°C i przekrystalizowuje z benzenu uzyskując kwas 5-N-pirylosalicylowy o temperaturze topnienia 218°–219°C.

Na schemacie 2 pokazany jest sposób wytwarzania kwasu 5-N-pirylosalicylowego, którego ostatnim etapem jest tworzenie pierścienia pirolowego na drodze kondensacji aldehydu bursztynowego z kwasem 5-aminosalicylowym (przejście (b), R = H) podstawienie grupy karboksylowej (przejście c) i utworzenie wolnej grupy karboksylowej przez hydrolizę estru (przejście d).

Na schemacie 2, R oznacza niższą grupę alkilową lub niższą grupę aryloalkilową.

Reagenty i warunki reakcji.

Przejście (a) i (b). Mieszaninę ogrzewa się w temperaturach pomiędzy temperaturą około 50°C i temperaturą wrzenia, korzystnie w temperaturze około 100°C, w obojętnym rozpuszczalniku takim jak: dwumetylosulfotlenek lub podobne. Przejście (c) i (d) — według schematu 1.

Przykład III. Mieszaninę 15,3 g kwasu 5-aminosalicylowego i 10,0 g świeżo przedestwowanego aldehydu bursztynowego w 50 ml dwumetylosulfotlenku ogrzewa się do temperatury 100°C w ciągu dwóch godzin. Następnie mieszaninę chłodzi się, rozcieńcza 0,1 n kwasem solnym i odsąca nierozpuszczony produkt. Kwas 5-N-pirylosalicylowy oczyszcza się przez rekrystalizację z benzenu.

Przykład IV. Mieszaninę 16,6 g estru metylowego kwasu 5-aminosalicylowego i 10,0 g świeżo przedestylowanego aldehydu bursztynowego w 50 ml dioksanu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Następnie mieszaninę chłodzi się i dodaje 100 ml 3 n wodorotlenku sodu. Roztwór ogrzewa się do temperatury 60° w ciągu jednej godziny w celu zhydrolizowania estru, a następnie zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym. Mieszaninę chłodzi się do temperatury 0°C i wytrącony osad odsąca się. Powstały kwas 5-N-pirylosalicylowy oczyszcza się przed rekrystalizacją z octanu etylu.

Na schemacie 3 pokazany jest sposób otrzymywania kwasu 5-N-pirylosalicylowego, którego ostatnim etapem jest tworzenie pierścienia pirolowego na drodze kondensacji kwasu cukrowego z kwasem 5-aminosalicylowym (przejście (b), R = H), podstawienie grupy karboksylowej (przejście c) i utworzenie wodnej grupy karboksylowej przez hydrolizę estru (przejście d).

Na schemacie 3, R oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub niższą aryloalkilową.

Reagenty i warunki reakcji.

Przejścia (a) i (b). Mieszaninę ogrzewa się do około 200°–300°C w ciągu od 2–6 godzin. Przejście (c) i (d) według schematu 1.

Przykład V. Mieszaninę 2,3 g kwasu 5-aminosalicylowego i 4,2 g kwasu cukrowego ogrzewa

się w temperaturze 225°C w ciągu 4 godzin. Następnie mieszaninę chłodzi się, po czym ogrzewa z nadmiarem rozcieńczonego kwasu solnego. Nie-
rozpuszczony osad odsąca się i suszy. Po przekry-
stallizowaniu z octanu etylu uzyskuje się kwas 5-
-N-pirylosalicylowy.

Przykład VI. Stosuje się metodę z przykła-
du V, zastępując używany tam kwas 5-aminosalicy-
lowy odpowiednią ilością 4-aminofenolu i uży-
skując w wyniku 4-N-pirylofenol, który po karbo-
ksylacji metodą podaną w przykładzie II, przej-
ście B, daje kwas 5-N-pirylosalicylowy.

Na schemacie 4 pokazany jest sposób wytwarza-
nia kwasu 5-N-pirylosalicylowego, którego ostat-
nimi reakcjami są: tworzenie pierścienia pirolowe-
go na drodze odwodornienia kwasu 5-N-pirolidyno-
salicylowego (przejście f, R = H, lub przejście
g), podstawienie grupy karboksylowej (przejście h)
i utworzenie wolnej grupy karboksylowej przez
hydrolizę estru (przejście i).

Na schemacie 4, R oznacza atom wodoru, niższą
grupę alkilową lub niższą aryloalkilową; R₁ ozna-
cza niższą grupę alkoksylową, atom chloru, bro-
mu, grupę o-toluenosulfonową, o-benzenosulfony-
lową, o-metanosulfonylową lub o-arylową, szcze-
gólnie o-benzoylową.

Jako katalizatora w reakcji odwodornienia uży-
wa się którykolwiek z katalizatorów metalicznych
powszechnie stosowanych do odwodarniania, tak-
kich jak: pallad, platyna, nikiel, itp., który może
być osadzony lub nie, na nośniku, takim jak wę-
giel lub azbest.

Reagenty i warunki reakcji. Przejścia (a) i (b).
Według przykładu VII, przejście A. Przejście (c)
i (h). Według schematu 1, przejście c. Przejścia
(d) i (i). Według schematu 1, przejście (d).

Przejście (e), (f) i (g). Roztwór pochodnej N-pi-
rolidynowej w wysoko wrzącym rozpuszczalniku
będącym pochodną benzenu, takim jak ksylen,
ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12-
-48 godzin w obecności katalizatora odwodarnia-
jącego.

Przykład VII. Przejścia A: Otrzymywanie
kwasu 5-N-pirolidynosalicylowego.

23,0 g, tj. 0,15 mola kwasu 5-amino-2-hydrokso-
benzoesowego dodaje się małymi porcjami w cią-
gu ponad dwóch godzin do wrzącego roztworu
18,5 g tj. 0,5 mola estru dwubenzenosulfonowego
butandiolu-1,4 w 100 ml dioksanu. Dioksan odpe-
dza się pod próżnią, a pozostałość rozpuszcza się
w 0,25 mola rozcieńczonego wodorotlenku sodu.
Roztwór chłodzi się i wkrapla nadmiar (0,30 mo-
la) bezwodnika octowego. Roztwór odstawia się na
pewien czas, a następnie zakwasza się. Mieszani-
nę pozostawia się w temperaturze 0°C, po czym
odsąca się wytrącony kwas 5-acetamido-2-hydro-
ksybenzoesowy. Następnie doprowadza się pH
przesączu do pH 7 i ekstrahuje kwas 5-N-pirolid-
ynosalicylowy octanem etylu. Ekstrakt przemysła
się wodą, suszy nad siarczanem sodu i zateża pod
próżnią uzyskując pochodną 5-N-pirolidynową,
którą używa się bezpośrednio do następnego przej-
ścia.

Przejście B: Otrzymywanie kwasu 5-N-pirylosa-
licylowego. Mieszaninę 5,0 g kwasu pirolidynosalicy-
lowego i 5,0 g 5% palladu na węglu w 100 ml
ksyleny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w cią-
gu 24 godzin. Następnie roztwór chłodzi się i eks-
trahuje rozcieńczonym kwasem solnym. Roztwór
ksylenowy zateża się i ochładza. Wytrącony kwas
5-N-pirylosalicylowy przekształca się z ben-
zenu uzyskując praktycznie czystą substancję.

Na schemacie 5 przedstawiony jest sposób wy-
tworzenia kwasu 5-N-pirylosalicylowego, którego
ostatnim etapem jest utworzenie pierścienia piro-
lowego na drodze kondensacji α -(3-karboksy-4-hy-
droksyanilino) acetonitrylu z akroleiną (przejście
d, R = H), podstawienie grupy karboksylowej
(przejście e) i utworzenie wolnej grupy karboksy-
lowej przez hydrolizę estru (przejście f).

Na schemacie 5, R oznacza atom wodoru, niższą
grupę alkilową lub niższą aryloalkilową.

Reagenty i warunki reakcji.

Przejścia (a) i (b). Według przykładu VIII, przej-
ście A.

Przejścia (c) i (d). α -aminonitryl poddaje się re-
akcji z akroleiną przy pH 8 w alkoholowym roz-
puszczalniku takim jak metanol, etanol lub po-
dobne, w temperaturach od 0°C do około 50°C,
zwykle w temperaturze pokojowej i produkt strą-
ca się zakwaszając roztwór do pH 1.

Przejście (e). Według schematu 1, przejście (c).
Przejście (f). Według schematu 1, przejście (d).

Przykład VIII. Przejście A: Otrzymywanie
 α -(3-karboksy-4-hydroksyanilino)acetonitrylu.

Mieszaninę 15,3 g kwasu 5-amino-salicylowego,
100 ml 37% roztworu wodnego formaldehydu
i 5,3% cyjanku sodu w 100 ml wody miesza się
w ciągu nocy, następnie doprowadza się do pH 4
strącając α -(3-karboksy-4-hydroksyanilino)acetonit-
ryl.

Przejście B: Otrzymywanie kwasu 5-N-pirylosa-
licylowego.

Otrzymany α -aminonitryl wydziela się i dodaje
do 100 ml metanolu. Następnie dodaje się akro-
leiny i doprowadza do pH 8, w celu przeprowa-
dzenia kondensacji i zamknięcia pierścienia. Po
doprowadzeniu pH mieszaniny do pH 1, wytrąca
się kwas 5-N-pirylosalicylowy, który oczyszcza się
podanymi poprzednio sposobami.

Na schemacie 6 pokazany jest sposób wytwarza-
nia kwasu 5-N-pirylosalicylowego, którego ostat-
nim etapem jest dobudowanie wcześniej utworzo-
nego pierścienia pirolowego na drodze kondensacji
pirolu z kwasem 5-halosalicylowym (przejście b,
R = H), podstawienie grupy karboksylowej
(przejście c) i utworzenie wolnej grupy karboksy-
lowej przez hydrolizę estru (przejście d).

Na schemacie 6, R oznacza atom wodoru, niższą
grupę alkilową lub niższą aryloalkilową i X ozna-
cza atom chlorowca, korzystnie atom chloru lub
bromu.

Reagenty i warunki reakcji:

Przejścia (a) i (b).

Pirol i drugą substancję wyjściową dodaje się
do mocnej zasady, takiej jak wodorek sodowy,
w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak: dwume-

tyloformamid, dwumetylosulfotlenek, dwumetylo-sulfon lub podobne i mieszaninę ogrzewa się od temperatury 50°C do temperatury wrzenia w ciągu 3–24 godzin. Po ochłodzeniu i zakwaszeniu mieszaniny wytrąca się produkt. Przejsięcie (c). Według schematu 1, przejsięcie (c). Przejsięcie (d). Według schematu 1, przejsięcie (d).

Przykład IX. Do papki 7,2 g NaH w 50 ml dwumetyloformamidu dodaje się w sposób ciągły roztwór 6,7 g pirolu i 17,3 g kwasu 5-chlorosalicylowego w 100 ml dwumetyloformamidu. Następnie mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin. Po ochłodzeniu, rozcieńczeniu wodą i zakwaszeniu do pH 1, wytrąca się osad surowego kwasu 5-N-pirylosalicylowego. Po kilkakrotnym przekrystalizowaniu z octanu etylu uzyskuje się faktycznie czystą substancję.

Na schemacie 7 pokazano sposób wytwarzania kwasu 5-N-pirylosalicylowego, którego ostatnim etapem jest utworzenie pierścienia pirolowego przez naświetlenie kwasu 5-N-(3,6-dwuhydro-1,2-oksazynylo) salicylowego (przejsięcie (d), $R = R_2 = H$), utworzenie wolnej grupy fenolowej przez hydrolizę eteru (przejsięcie h), jednoczesne utworzenie wolnej grupy fenolowej i karboksylowej przez hydrolizę eteru i estru (przejsięcie i) i utworzenie wolnej grupy fenolowej przez wodorolizę eteru benzylowego (przejsięcie j).

Na schemacie 7, R_2 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub benzylową i R oznacza atom wodoru, mniejszą grupę alkilową lub niższą aryloalkilową. Reagenty i warunki reakcji.

Przejsięcia (a) i (b). Według przykładu X, przejsięcie A.

Przejsięcia (a) i (d). Pochodną 1,2-oksazyny w rozpuszczalniku takim jak metanol, etanol itd., w naczyniu kwarcowym, naświetla się w ciągu 6–18 godzin.

Przejsięcie (a) i (f). Według przykładu X przejsięcie (B), (sposób alternatywny).

Przejsięcie (a). Patrz schemat 1, przejsięcie (d). Przejsięcia (h) i (i). Substancję wyjściową ogrzewa się w zamkniętej rurze z kwasem solnym w temperaturze 120°–150°C w ciągu 2–6 godzin.

Przejsięcie (j). Reakcję przeprowadza się w atmosferze wodoru, w obecności katalizatora uwodarniającego, takiego jak pallad.

Przykład X. Przejsięcie A: Otrzymywanie 2-metoksy-5-N-(3,6-dwuhydro-1,2-oksazynylo)benzoesanu metylu.

5,4 g butadienu wpuszcza się, powoli bąbelkując, do roztworu 19,5 g 2-metoksy-5-nitrozobenzoesanu metylu w 500 ml chlorku metylu. Mieszaninę miesza się w ciągu 18 godzin, a następnie ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu dwóch godzin. Po zateżeniu pod próżnią uzyskuje się surowy 2-metoksy-5-N-(3,6-dwuhydro-1,2-oksazynylo) benzoesan metylu. Produktu tego używa się bezpośrednio do następnego przejsięcia.

Przejsięcie B: Otrzymywanie kwasu 2-metoksy-5-N-pirylobenzooesowego.

5,0 g 2-metoksy-5-N-(3,6-dwuhydro-1,2-oksazynylo)-benzoesanu metylu rozpuszcza się w 100 ml

metanola. Roztwór rozlewa się do cylindrycznych, kwarcowych rur przemitych czystym azotem i naświetla się w komorze reaktora Rayoneta niskociśnieniowymi lampami rtęciowymi w ciągu 12 godzin. Po tej fotolizie, roztwory łączy się ponownie i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w chloroformie i roztwór przemitywa się rozcieńczonym kwasem solnym w celu usunięcia zasadowych zanieczyszczeń. Następnie usuwa się chloroform pod próżnią i produkt przeprowadza się w kwas, przez rozpuszczenie w 25 ml metanolu i dodanie 20 ml 2,5 N wodorotlenku sodu. Mieszaninę miesza się i delikatnie ogrzewa aż do całkowitego rozpuszczenia. Wolny kwas wytrąca się przez zakwaszenie roztworu rozcieńczonym kwasem solnym do pH 1–2. Osad odsącza się i suszy, uzyskując kwas 2-metoksy-5-N-pirylobenzooesowy.

Alternatywnym sposobem syntezy tej pochodnej kwasu benzooesowego, jest kondensacja butadienu z p-nitrobenzozanizolem w sposób powyżej opisany. Po reakcji fotolizy, produkt rozpuszcza się w eterze i traktuje n-butyłanem litowym. Następnie addycyjny związek litowy poddaje się reakcji z dwutlenkiem węgla uzyskując kwas 2-metoksy-5-N-pirylobenzooesowy.

Przejsięcie c: Otrzymywanie kwasu 5-N-pirylosalicylowego. 2,0 g kwasu 2-metoksy-5-N-pirylobenzooesowego ogrzewa się w zamkniętej rurze umieszczonej w autoklawie, z 10 ml stężonego kwasu solnego w temperaturze 130°C w ciągu 4 godzin. Następnie autoklaw chłodzi się, rurę wyjmując się i po ochłodzeniu w łaźni z suchym lodem i metanolem, otwiera ostrożnie. Mieszaninę odparowuje się pod próżnią do sucha i pozostałość wrzuca do ciepłego octanu etylu. Roztwór przemitywa się wodą, suszy i odparowuje aż do zakończenia krystalizacji. Po odsączeniu uzyskuje się czysty kwas 5-N-pirylosalicylowy.

Przykład XII. Stosuje się sposób postępowania zgodny z opisaniem w przykładzie X, używając, zamiast podanego w przejsięciu A 2-metoksy-5-nitrozobenzoesanu metylu, odpowiednią ilość 2-benzylloksy-5-nitrozobenzoesanu metylu, tak że po przejsięciu B uzyskuje się kwas 2-benzylloksy-5-N-pirylobenzooesowy.

Na schemacie 8 pokazany jest sposób wytwarzania kwasu 5-N-pirylosalicylowego, w którym ostatnim etapem jest podstawienie grupy hydroksylowej przez hydrolizę kwasu 2-halo-5-N-pirylobenzooesowego (przejsięcie e) i jednoczesne podstawienie grupy hydroksylowej i utworzenie grupy karboksylowej przez hydrolizę 2-halo-5-N-pirylobenzonitrylu (przejsięcie f) lub odpowiedniego benzamidu (przejsięcie g).

Na schemacie 8, X oznacza atom halogenku, takiego jak brom lub chlor.

Reagenty i warunki reakcji.

Przejsięcie (a). Według przykładu XII, przejsięcie A.

Przejsięcie (b), (c) i (d). Typowa hydroliza nitrylu i amidów do kwasów karboksylowych. Patrz przykład XII, przejsięcie B.

Przejsie (e) i (f). Substancję w roztworze wodnym poddaje się reakcji z tlenkiem metalu ziemi alkalicznej, takim jak tlenek wapnia, i chlorkiem miedziawym w temperaturze 200°—250°C w ciągu 18—36 godzin.

Przykład XII. Przejsie A: Otrzymywanie 2-chloro-5-N-pirylobenzonitrylu. Mieszaninę 30,6 g 2-chloro-5-aminobenzonitrylu i 26,4 g 2,5-dwumetoksytetrahydrofuranu w 100 ml bezwodnego dwumetyloformamidu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w obecności 1,4 g kwasu p-toluenosulfonowego w ciągu 1 godziny. Następnie mieszaninę chłodzi się i odpędza się substancje lotne pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w chloroformie i przemywa zimnym, rozcieńczonym kwasem solnym, wodą i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, a następnie odpędza się rozpuszczalnik pod próżnią. Otrzymany 2-chloro-5-N-pirylobenzonitryl oczyszcza się chromatograficznie na kolumnie glinowej. Frakcje zawierające tylko ten związek łączy się i zatęża pod próżnią uzyskując praktycznie czysty produkt.

Przejsie B: Otrzymywanie kwasu 2-chloro-5-N-pirylobenzoesowego.

10,0 g 2-chloro-5-N-pirylobenzonitrylu ogrzewa się w temperaturze 100°C z 50 ml 12 n kwasu siarkowego w ciągu 8 godzin. Mieszaninę chłodzi się, lekko alkalizuje i ekstrahuje eterem. Po zakwaszeniu warstwy wodnej rozcieńczonym kwasem siarkowym strąca się kwas 2-chloro-5-N-pirylobenzoesowy, który odsącza się.

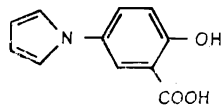
Przejsie C: Otrzymywanie kwasu 5-N-piryo-

salicylowego. Osuszonych 6,6 g otrzymanego w poprzednim przejsiu kwasu miesza się w autoklawie z 50 ml wody, 5,04 g tlenku wapnia i 150 mg chlorku miedzi, a następnie ogrzewa w temperaturze 225°C w ciągu 24 godzin. Mieszaninę przelewa się do zlewki i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Wytrącony kwas 5-N-pirylosalicylowy odsącza się, przemywa wodą, suszy i przekryształizowuje z octanu etylu.

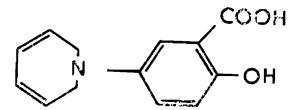
Przykład XIII. Mieszaninę 10,0 g 2-chloro-5-N-pirylobenzonitrylu, 5,04 g tlenku wapnia i 150 mg chlorku miedziawego w 100 ml wody ogrzewa się w autoklawie w temperaturze 225°C w ciągu 24 godzin. Następnie autoklaw chłodzi się, mieszaninę reakcyjną przelewa się do zlewki i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Wytrącony kwas 5-N-pirylosalicylowy odsącza się, suszy i rekryształizuje z octanu etylu.

Zastrzeżenie patentowe

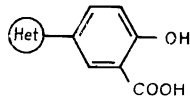
Sposób wytwarzania kwasu 5-N-pirylosalicylowego o wzorze 1 lub 3, **znamienny tym**, że związek o wzorze 5, w którym A oznacza grupę COOH lub wodór ogrzewa się ze związkiem o wzorze 6, w którym R₁ oznacza niższą grupę alkoksylową, atom chlorowca, grupę toluenosulfonyloksylową, benzenosulfonyloksylową, metanosulfonyloksylową lub benzoiloksylową, w temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia w obecności mocnego kwasu jako katalizatora.



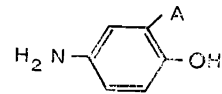
WZOR 1



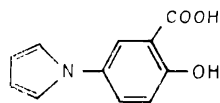
WZOR 4



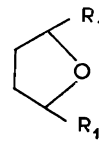
WZOR 2



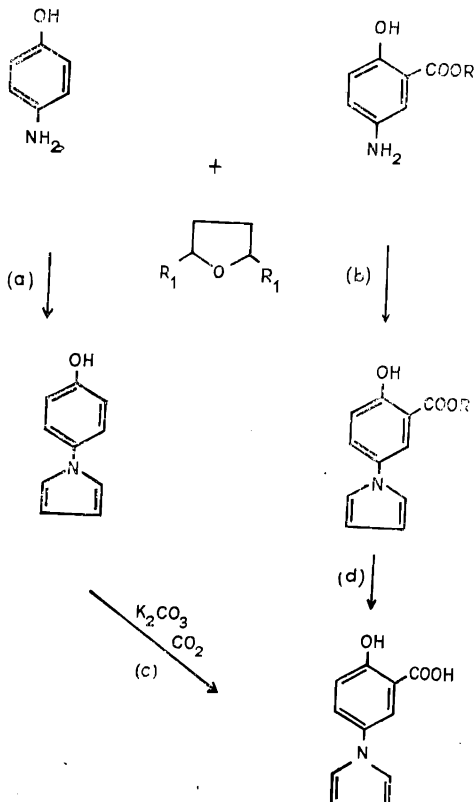
WZOR 5



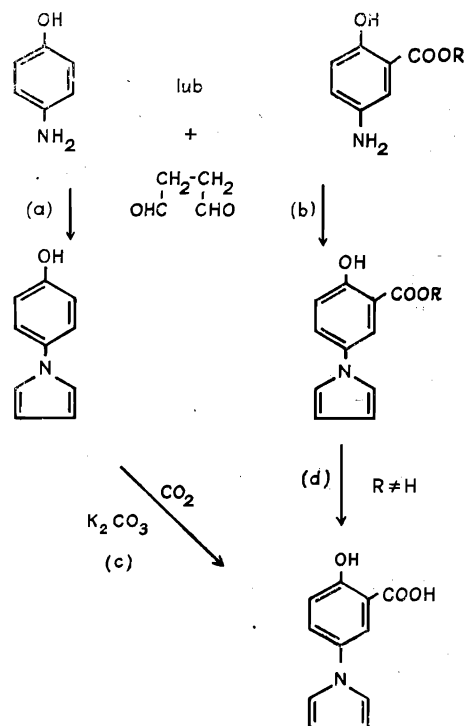
WZOR 3



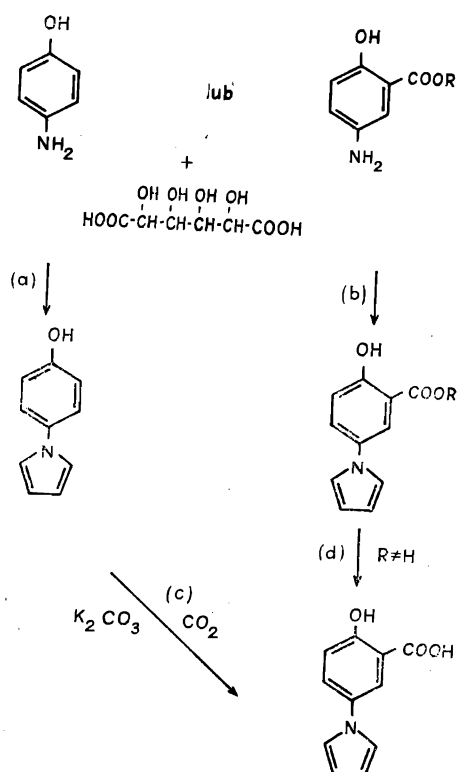
WZOR 6



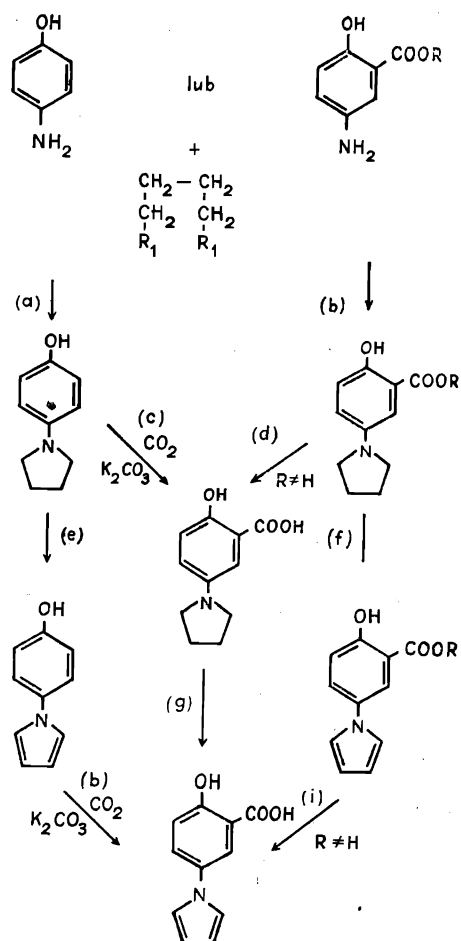
Schemat 1



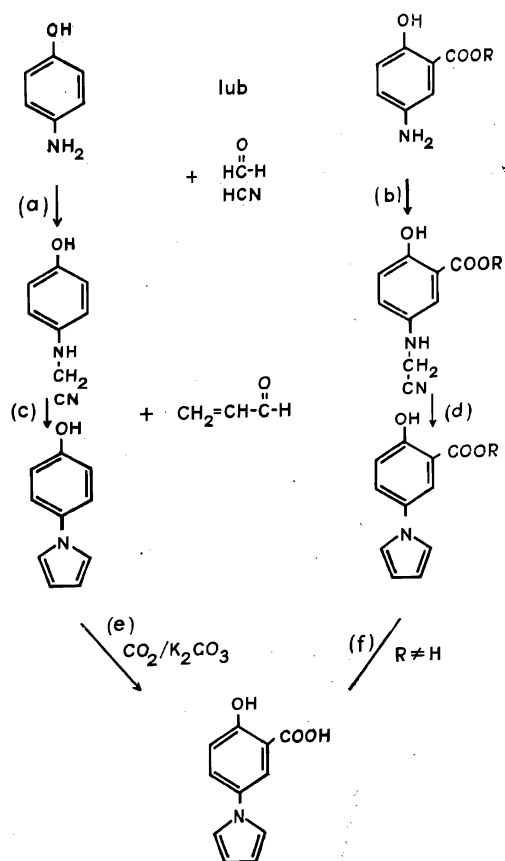
Schemat 2



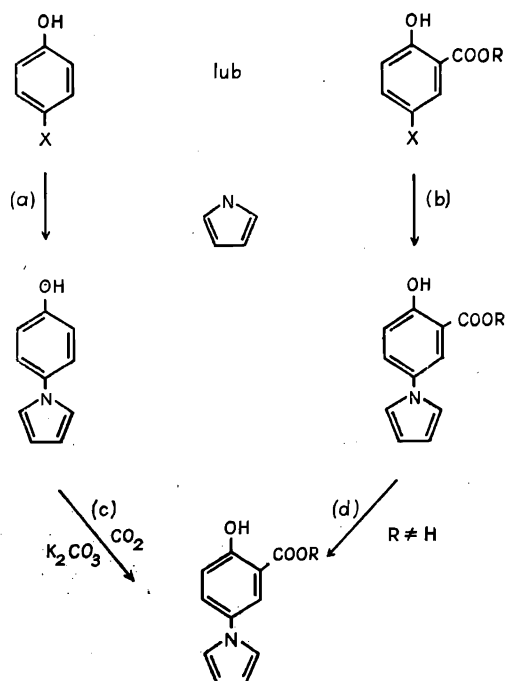
Schemat 3



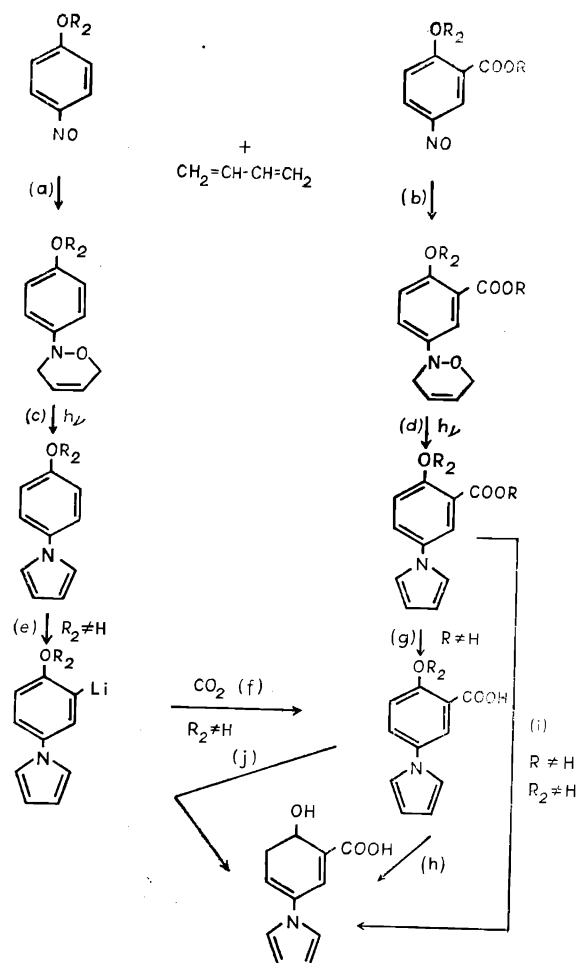
Schemat 4



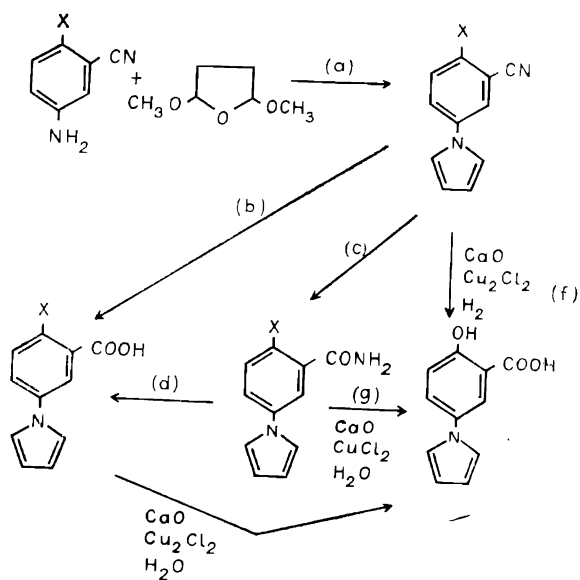
Schemat 5



Schemat 6



Schemat 7



Schemat 8