

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

70 164

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p, 1/01

Zgłoszono: 29.05.1972 (P. 155649)

Pierwszeństwo: _____

MKP C07d 99/04

Zgłoszenie ogłoszono: 10.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 29.04.1974

Twórcy wynalazku: Paweł Nantka-Namirski, Janina Piechaczek,
Jerzy Wrotek

Uprawniony z patentu tymczasowego: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania 5H-[1] benzopirano [2,3-b] pirydyn-5-onów

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania podstawionych 5H-[1] benzopirano [2,3-b] pirydyn-5-onów o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R_2 , R_3 , R_4 i R_5 mogą oznaczać atom wodoru, atom chlorowca, niższą grupę alkoksylową, niższą grupę alkilową lub grupę aryłową, przy czym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 nie mogą być jednakowe i oznaczać atomu wodoru. Związki te są nowe i stanowią produkty pośrednie w syntezie związków organicznych mogących mieć między innymi zastosowanie jako środki farmakologicznie czynne o działaniu na ośrodkowy układ nerwowy.

Według wynalazku 5H-[1] benzopirano [2,3-b] pirydyn-5-ony o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 mają podane wyżej znaczenie, otrzymuje się przez cyklizację odpowiednich kwasów 2-fenoksynikotynowych o wzorze ogólnym 2, przy czym reakcję cyklizacji prowadzi się w kwasie polifosforowym, korzystnie w temperaturze 150–160°C i w czasie 1–3 godzin. Produkty reakcji, którymi są odpowiednio podstawione 5H-[1] benzopirano [2,3-b] pirydyn-5-ony, wydziela się, korzystnie po uprzednim zobojętnieniu rozcieńczonej wodą mieszaniny reakcyjnej, np. wodnym roztworem wodorotlenku metalu alkalicznego i oczyszcza przez krystalizację. Wydajność reakcji jest wysoka i wynosi 70–90% wydajności teoretycznej w przeliczeniu na produkty czyste.

Wyjściowe kwasy 2-fenoksynikotynowe o wzorze ogólnym 2 otrzymuje się w znany sposób w reakcji kwasów 2-chloronikotynowych z pochodnymi fenolu (Mann F.G., Turnbull J.H., J.Chem.Soc., 1951, 761; Nantka-Namirski P., Piechaczek J., Acta Polon. Pharm., w druku; opis patentowy francuski nr M 7766) lub przez hydrolizę grupy cyjanowej do kwasowej w pochodnych 2-fenoksy-3-cyjanopirydyny (opis patentowy francuski nr 2068 429).

P r z y k ł a d. Do 15 g pięciotlenku fosforu dodano powoli przy mieszaniu 9 ml 85% kwasu otfosforowego i mieszano aż do rozpuszczenia osadu. Następnie dodano 2,5 g (0,01 mola) kwasu 2-(4-fluorofenoksy)-6-metylonikotynowego i ogrzewano w temperaturze 150°C w czasie 3 godzin. Po ochłodzeniu do mieszaniny dodano 30 ml wody i zobojętniono 40%-owym roztworem wodorotlenku sodowego. Odsączony produkt oczyszczono przez krystalizację z mieszaniny etanol - woda. Otrzymano 2,1 g (91% wydajności) 2-metylo-7-fluoro-5H-[1] benzopirano [2,3-b] pirydyn-5-onu o temperaturze topnienia 184–185°C.

Analiza dla wzoru $C_{13}H_8FNO_2$ (229,21)–

Obliczono: 68,12% C; 3,52% H; 6,12% N; 8,29% F;

otrzymano: 67,72% C; 3,69% H; 6,45% N; 8,14% F.

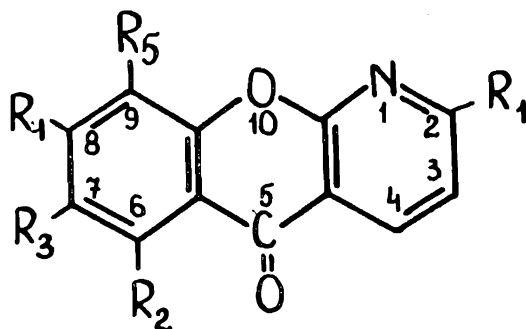
Postępując analogicznie i stosując różne, od 1 do 3 godzin czasy reakcji otrzymano wiele dalszych, nieopisanych w literaturze 5H-[1] benzopirano [2,3-b] pirydyn-5-onów, których zestawienie wraz z temperaturami topnienia oraz danymi analitycznymi obejmuje podana poniżej tablica:

Tablica													
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Temperatura topnienia °C	Obliczono %				Otrzymano %			
						C	H	N	X*)	C	H	N	X
H	H	Cl	H	Cl	204–206	54,16	1,89	5,27	26,65	54,81	2,35	5,28	26,60
H	H	Br	H	H	197–198	52,20	2,20	5,08	28,94	52,13	2,51	4,95	29,42
H	H	C ₆ H ₅	H	H	146–148	79,10	3,97	5,02	–	79,13	4,05	5,26	–
H	CH ₃	Cl	CH ₃	H	208–209	64,75	3,89	5,40	13,66	64,72	3,37	5,46	13,85
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	162–162,5	74,65	4,93	6,23	–	74,64	5,05	6,66	–
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	166–167	75,60	5,48	5,86	–	75,63	5,35	5,45	–
CH ₃	H	CH ₃	H	H	210–211	74,65	4,93	6,23	–	74,75	4,92	6,19	–
CH ₃	H	Cl	H	H	218–219	63,56	3,29	5,70	14,43	63,80	3,64	5,75	14,67
CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	211–212	75,60	5,48	5,86	–	75,09	5,39	5,64	–
CH ₃	H	H	H	Cl	203–205	63,56	3,29	5,70	14,43	63,56	3,67	6,10	14,67
CH ₃	H	H	H	Br	215–216	53,82	2,78	4,83	27,55	53,83	2,80	4,97	27,90
CH ₃	H	H	H	OCH ₃	201–201,5	69,70	4,59	5,80	–	69,22	4,89	5,57	–
CH ₃	H	H	H	H	136–138	73,93	4,30	6,64	–	74,14	4,52	6,41	–

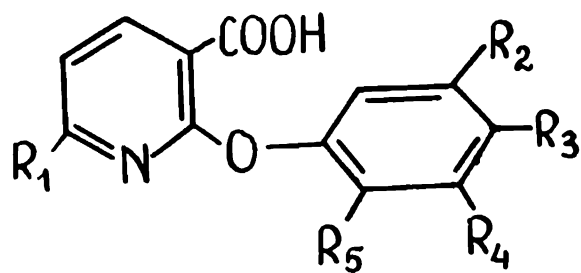
*X oznacza chlorowiec

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania podstawionych 5H-[1] benzopirano [2,3-b] pirydyn-5-onów o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, a R₂, R₃, R₄ i R₅ oznaczają atom wodoru, atom chlorowca, niższą grupę alkoksylową, niższą grupę alkilową lub grupę aryłową, przy czym R₁, R₂, R₃, R₄ i R₅ nie mogą być jednakowe i oznaczać atomu wodoru, znamienny tym, że kwasy 2-fenoksynikotynowe o wzorze ogólnym 2, w którym R₁, R₂, R₃, R₄ i R₅ mają podane wyżej znaczenie, ogrzewa się w kwasie polifosforowym, korzystnie w temperaturze 150–160°C, w czasie 1–3 godzin, po czym mieszaninę ochładza się, rozcieńcza wodą i ewentualnie zobojętnia się, na przykład wodnym roztworem wodorotlenku metalu alkalicznego, a wytrącony produkt oczyszcza się przez krystalizację.



Wzór 1



Wzór 2