



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 793394

(61) Дополнительный к патенту—

(22) Заявлено 27.11.75 (21) 2191857/23-04

(23) Приоритет — (32) 30.11.74
16.05.75

(31) 51944/71 21043/75(33)Великобритания.

Опубликовано 30.12.80.Бюллетень № 48

Дата опубликования описания 05.01.81

(51) М. Кл.³

С 07 D 311/24//
A 61 K 31/35

(53) УДК 547.814.07
(088.8)

(72) Авторы
изобретения

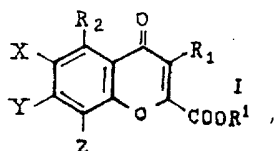
Иностранцы
Роджер Чарльз Браун, Ричард Хазард и Джон Мэнн
(Великобритания)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Физонз Лимитед"
(Великобритания)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ НАФТО [2,3-*b*]ПИРАН-
-2-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

Изобретение относится к способу получения новых соединений — замещенных нафто [2,3-*b*]пиран-2-карбоновых кислот формулы I



где R — атом водорода или низший алкил;

R₁ — атом водорода или алкил C—C₆;

R₂ — атом водорода, окси-C₁-C₆, алкокси-C₁-C₆, алкенилокси-C₂-C₆, или нитрогруппа, NR₃R₄-группа, атом галогена или C₁-C₆-алкил;

смежные пары X, Y и Z образуют цепь — (CH₂)₄ —, —CH=CH—CH=CH— или —O(CH₂)₃—, причем каждая из цепей может быть замещена одним или двумя низшими алкилом, а оставшийся заместитель X или Z представляет собой C₂-C₆-алкенил, незамещенный или замещенный фенилом; атом галогена или C₁-C₆-алкил, который может быть замещен одной или несколькими оксигруппами,

атомом галогена, карбонильным кислородом, фенилом, циклогексилом, цикlopентилом или низшей алкоксигруппой или, если смежные пары X, Y и Z образуют цепь, замещенную одной или двумя низшими алкильными группами, оставшийся заместитель X или Y — атом водорода.

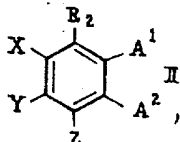
R₃ и R₄ — одинаковые или различные атом водорода или низший алкил, или их солей.

Эти соединения обладают ценными биологически активными свойствами.

Известен способ получения производных 4-оксо-4-нафто [2,3-*b*]пиран-2-карбоновых кислот циклизацией производных нафталина, замещенных парами групп —COSH₂COSH₂OM— и OM или H— и —O—C(COSH₂)=CH—COSH₂ группами, где M — атом водорода или щелочного металла, в среде инертного органического растворителя [1].

Целью предлагаемого изобретения является способ получения новых замещенных [2,3-*b*]пиран-2-карбоновых кислот формулы I, обладающих биологически активными свойствами.

Эта цель достигается тем, что соединение формулы II



где R_2 , X, Y и Z имеют вышеуказанные значения, A^1 и A^2 представляют пары групп $-\text{COCH}_2$, COCOOR^1 и OM и $-\text{N}$ и $-\text{O}-\text{C}(\text{COOR}^1)=\text{CR}_1-\text{COOR}^1$, где R_1 имеет вышеуказанные значения; R^1 — атом водорода или щелочного металла или низший алкил; M — атом водорода или щелочного металла подвергают в присутствии кислоты, основания или в нейтральных условиях в среде инертного органического растворителя с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли и/или в случае необходимости соединение формулы I, где R^1 — низший алкил, переводят в соединение формулы I, где R^1 — атом водорода, или его соль.

Процесс циклизации можно осуществить в кислых, основных, нейтральных условиях, предпочтительно в присутствии кислоты, например хлористоводородной, в растворителе, который является инертным в условиях реакции, например в этаноле. Реакцию можно осуществлять при температуре от 20 до 150°C.

Гидролиз сложноэфирной группы можно осуществить, используя обычные способы, например в слабощелочных условиях, например используя карбонат натрия, гидрат окиси натрия, бикарбонат натрия, либо в кислотных условиях, например в смеси водного диоксида и соляной кислоты, или в бромистом водороде, в уксусной кислоте. Гидролиз можно осуществить при температуре от 25 до 120°C в зависимости от используемых условий.

Пример 1. 6,7,8,9-Тетрагидро-4-оксо-10-пропил-4Н-нафто [2,3-b] пиран-2-карбоновая кислота.

А. 6-Ацетил-7-аллилокси-1,2,3,4-тетрагидронафтален. Смесь 5-ацетил-7-окси-1,2,3,4-тетрагидронафталена (2,0 г), аллилбромид (1,7 г), безводного карбоната калия (2,2 г) и N,N-диметилформамида (50 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем смесь выливают в ледяную воду (400 мл) и перемешивают. Осадок отфильтровывают, промывают водой, а затем сушат. Получают белый порошок, 6-ацетил-7-аллилокси-1,2,3,4-тетрагидронафталена (2,38 г); т. пл. 62-63°C.

Б. 7-Ацетил-5-аллил-6-окси-1,2,3,4-тетрагидронафтален.

Продукт стадии А (60,2 г) нагревают в бане разжиженного песка при 140-200°C в течение 1 ч, затем еще нагре-

вают при 200°C в течение 7 ч. Вещество оставляют остывать и выделяют в виде коричневого масла 7-ацетил-6-аллил-6-окси-1,2,3,4-тетрагидронафтален (58,6 г).

В. 7-Ацетил-6-окси-5-пропил-1,2,3,4-тетрагидронафтален. 5%-ный палладиевоугольный катализатор (9 г) добавляют к раствору продукта стадии В (115 г) в этаноле (500 мл). Смесь трясут с водородом при избыточном давлении (0,21-0,35 атм), при комнатной температуре в течение 1 ч. Катализатор удаляют фильтрованием, а фильтрат концентрируют и охлаждают. Осажденное твердое вещество отфильтровывают и сушат, получают 7-ацетил-6-окси-5-пропил-1,2,3,4-тетрагидронафтален (96 г); т. пл. 52-53°C.

Г. Этил-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-10-пропил-4Н-нафто [2,3-b] пиран-2-карбоксилат. К перемешиваемому раствору этилата натрия в этаноле, полученному из натрия (89,3 г) и этанола (2,7 л), добавляют раствор продукта стадии В (180 г) и диэтилоксалата (288 г) в этаноле (500 мл). Смесь перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение 4 ч, получая этил-3,4,5,6,7-тетрагидро-(2-окси-3-пропил)-нафтил-1,3-диоксабутаноат. Затем после охлаждения продукта выливают в перемешиваемый раствор концентрированной соляной кислоты (500 мл) воды (10 л) и хлороформа (1,5 л). Слой хлороформа отделяют и смешивают с хлороформовой промывкой (1,5 л) водного слоя. Раствор хлороформа промывают водой, затем выпаривают до коричневого масла. Раствор этого масла в этаноле (1 л), содержащем концентрированную соляную кислоту (1,5 л), нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч. При концентрировании и охлаждении получают осадок. Его отфильтровывают и твердое вещество перекристаллизовывают из этанола. Получают этил 6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-10-пропил-4Н-нафто [2,3-b] пиран-2-карбоксилат (202 г); т. пл. 98-99,5°C.

Д. 6,7,8,9-Тетрагидро-4-оксо-10-пропил-4Н-нафто [2,3-b] пиран-2-карбоксилат натрия. Смесь продукта стадии В (9,5 г) и бикарбоната натрия (2,8 г) в метаноле (60 мл) и воды (100 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Смесь выпаривают и остаток растворяют в воде (500 мл). Раствор фильтруют, затем подкисляют соляной кислотой и полученную осажденную кислоту промывают водой, отфильтровывают и выделяют в виде белого твердого вещества (8,2 г), которое растворяют в растворе бикарбоната натрия. (2,37 г) в воде (50 мл). Раствор отфильтруют, выпаривают до малого объема и разбавляют ацетоном. Раствор кристаллизуют при охлаждении и цара-

панин, в виде белого порошка, 6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-10-пропил-4Н-нафто [2,3-*b*]пиран-2-карбоксилат натрия (4,9 г).

Е. 6,7,8,9-Тетрагидро-4-оксо-10-пропил-4Н-нафто-[2,3-*b*]пиран-2-карбоновая кислота.

Раствор продукта стадии Д (0,3 г) в воде (25 мл) подкисляют 2 н. соляной кислотой. Осажденную органическую кислоту отфильтровывают, промывают водой и сушат, получают соединение в виде белого порошка (0,24 г); т. пл. 245-248°C.

Пример 2. Этил-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-10-пропил-4Н-нафто [2,3-*b*]пиран-2-карбоксилат. Перемешанный раствор продукта примера 1, В (5,75 г) и диэтилоксалат (7,3 г) в петролейном эфире при 60-80°C (50 мл) обрабатывают порционно в течение 2 мин гидридом натрия (2,5 г 50 вес.%/вес суспензии в масле). После прекращения бурного выделения газа смесь перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение 10 мин, получая этил-3-(4,5,6,7-тетрагидро-2-окси-3-пропил)-нафтил-1,3-диоксабутаноат, продукт охлаждают и обрабатывают раствором соляной кислоты в этаноле (35 мл). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 5 мин, затем ее охлаждают, разбавляют хлороформом и отфильтровывают хлористый натрий. Фильтрат упаривают, а остаток экстрагируют в кипящий петролейный эфир (40-60°C). Экстракт петролейного эфира отфильтровывают, концентрируют и охлаждают, после чего кристаллизуют. Продукт отфильтровывают и выделяют в виде кремнеподобного твердого вещества. Результаты масс-спектрометрии, ядерного магнитного резонанса и тонкослойной хроматографии, подтверждающие названное соединение (6,0 г); т. пл. 96-99,5°C.

Пример 3. Этил-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-10-пропил-4Н-нафто [2,3-*b*]пиран-2-карбоксилат.

А. Этил-10-аллил-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-4Н-нафто [2,3-*b*]пиран-2-карбоксилат. Продукт примера 1, В (58,6 г) обрабатывают натрием (29,4 г) и диэтилоксалатом (93,1 г) в этаноле (1 л), используя условия, описанные в примере 1, Г, чтобы получить этил-10-аллил-6,7,8,9-тетрагидро-оксо-4Н-нафто [2,3-*b*]пиран-2-карбоксилат (50,2 г) в виде бледно-желтого твердого вещества; т. пл. 98-101°C.

Пример 4. 10-Этил-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-4Н-нафто [1,2-*b*]пиран-2-карбоновая кислота.

А. 5-Этил-6-окси-1,2,3,4-тетрагидронафтаден. 5-Ацетил-6-окси-1,2,3,4-тетрагидронафтаден (15,0 г) нагревают с обратным холодильником в смеси диоксана 40 мл) и 50% HCl (50 мл), содержащей цинковую амальгаму

(16,0 г) в течение 16 ч. Смесь охлаждают, отфильтровывают и фильтрат экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты промывают водой, сушат, отфильтровывают и упаривают досуха, получают твердое вещество, которое при кристаллизации из петролейного эфира (60-80°C) дает 5-этил-6-окси-1,2,3,4-тетрагидронафтаден в виде бледно-желтых игл, 13,5 г (97%); т. пл. 94-95°C.

Б. Метил-10-этил-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-4Н-нафто [2,3-*b*]пиран-2-карбоксилат. Раствор продукта стадии А (12,7 г), диметилацетилендикарбоксилат (10,2 г) в диоксане (50 мл), содержащий Тритон Б (40%-ный водный раствор гидрата окиси бензилтриметиламмония, 10 капель), нагревают на паровой бане в течение 20 мин. Добавляют воды (10 мл) и смесь экстрагируют эфиром. Экстракты сушат (MgSO₄), отфильтровывают и фильтрат выпаривают досуха. Остается в виде оранжевого масла смесь малеинового и фумарового сложных эфиров. Результаты ядерного магнитного резонанса показывают превальирование фумарового сложного эфира, изомера, нужного для циклизации в производное хромона.

Эту смесь малеата и фумарата (19,7 г) нагревают при 100°C в полифосфорной кислоте (200 г) в течение 18 ч. Эту смесь выливают в лед и полученный раствор экстрагируют этилацетатом. Органические экстракты промывают хорошо водой, сушат (MgSO₄), фильтруют и упаривают досуха, получая масло. Это масло помещают в эфир и охлаждают до 0°C, после чего выкристаллизовывается метил 10-этил-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-4Н-нафто [2,3-*b*]пиран-2-карбоксилат, в виде беловатых игл, 3,3 г.

В. 10-Этил-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-4Н-нафто [2,3-*b*]пиран-2-карбоновая кислота. Смесь продукта стадии Б (30 г) и бикарбоната натрия (3,0 г) в воде (100 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов. Раствор охлаждают и подкисляют и полученное белое твердое вещество отфильтровывают и сушат, получают названное соединение 2,4 г (84%), имеющее точку плавления 269-271°C.

Г. 10-Этил-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-4Н-нафто [2,3-*b*]пиран-2-карбоксилат натрия. Продукт стадии В (2,14 г) растворяют в растворе бикарбоната натрия (0,66 г) в воде (50 мл). Полученный раствор фильтруют и сушат вымораживанием, получают беловатое твердое вещество, которое затем сушат под вакуумом при 80°C, получая натриевую соль (95%).

Пример 5.

А. 10-Аллил-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-4Н-нафто [2,3-*b*]пиран-2-карбоновая кислота. Продукт примера 3, А

(6,6 г) и бикарбонат натрия (178 г) нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч в смеси воды (100 мл) и метанола (50 мл). Горячий раствор фильтруют и фильтрат упаривают, получая белое твердое вещество, которое помещают в воду. Полученный раствор подкисляют концентрированной соляной кислотой, фильтруют белое твердое вещество, хорошо промывают холодной водой. После сушки в вакуумной печи получают беловатый порошок сравнительно чистого вещества; т. пл. 235–237°C (6,0 г 100%). Чистый образец соединения получают в виде кристаллов кремового цвета после двух перекристаллизаций из этанола. Выход (4,7 г 79%); т. пл. 238–240°C.

Б. 10-Аллил-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-4Н-нафто [2,3-б]пиран-2-карбоксилат натрия. Продукт стадии А (3,0 г) превращают в его натриевую соль (2,9 г) способом примера 4; Г.

Пример 6. 10-Бром-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-4Н-нафто [2,3-б]пиран-2-карбоновая кислота.

А. 7-Ацетил-5-бром-1,2,3,4-тетрагидро-6-оксинафтаден. Смесь хлористого алюминия (8,15 г) и 7-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-6-оксинафтадена (4,75 г) в дихлорметане (250 мл) охлаждают до -10°C. Затем добавляют раствор брома (6,0 г) в дихлорметане (150 мл) в течение 1 ч при постоянном перемешивании. Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры в течение ночи, промывают водой и сушат (MgSO₄). Растворитель фильтруют, фильтрат упаривают досуха, получая масло, которое затвердевает при охлаждении, давая 7-ацетил-5-бром-1,2,3,4-тетрагидро-6-оксинафтаден (5,3 г, 79%); т. пл. 127–130°C.

Б. Этил-10-бром-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-4Н-нафто [2,3-б]пиран-2-карбоксилат.

Продукт стадии А (5,3 г) обрабатывают натрием (2,3 г) и диэтилоксалатом (7,3 г), используя условия примера 1, Г, чтобы получить названный сложный эфир (5,0 г 72%); т. пл. 130–132°C.

В. 10-Бром-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-4Н-нафто [2,3-б]пиран-2-карбоновая кислота.

Сложный эфир, полученный в качестве продукта стадии Б (4,2 г), превращают в соответствующую карбоновую кислоту (3,2 г, 83%); т. пл. 186–191°C, способом примера 5, Б.

Г. 10-Бром-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-4Н-нафто [2,3-б]пиран-2-карбоксилат натрия. Кислотный продукт стадии, В (2,8 г) превращают в соответствующую натриевую соль (2,7 г, 89%) способом примера 4, Г.

Пример 7. 6,7,8,9-Тетрагидро-3-метил-4-оксо-10-пропил-4Н-нафто [2,3-б]пиран-2-карбоновая кислота.

А. 5,6,7,8-Тетрагидро-2-пропион-оксинафтаден. К перемешиваемому раствору 5,6,7,8-тетрагидро-2-оксинафтадена (44,5 г) в сухом пиридине (200 мл) добавляют пропионовый ангидрид (45,6 г). Смесь нагревают на паровой бане в течение 2 ч, оставляют на ночь, затем выливают в перемешанную 5 н. соляную кислоту и экстрагируют хлороформом. Хлороформовый экстракт промывают нормальной HCl, водой, сушат (MgSO₄), фильтруют и упаривают, получив названное соединение (61 г) в виде бледно-коричневого масла.

Б. 5,6,7,8-Тетрагидро-2-окси-3-пропионилнафтаден. К смеси хлористого алюминия (120 г) и хлористого натрия (52,6 г) добавляют при 160°C в течение 10 мин продукт стадии А (60 г). Затем смесь нагревают при 180°C в течение 30 мин, охлаждают и выливают в лед. Осадок экстрагируют в эфир, экстракт фильтруют и упаривают. Остаток дважды кристаллизуют из петролейного эфира (40–60°C),

чтобы получить 5,6,7,8-тетрагидро-2-окси-3-пропионилнафтаден (14,5 г) в виде бледно-коричневого твердого вещества; т. пл. 57–58°C.

В. 2-Аллилокси-5,6,7,8-тетрагидро-3-пропионилнафтаден. Продукт стадии В (14,5 г) обрабатывают бромистым аллилом (11,5 г) в условиях примера 1, А, чтобы получить соединение (18,8 г) в виде бледно-коричневого масла, структура которого была подтверждена результатами масс-спектрометрии и ядерного магнитного резонанса.

Г. 1-Аллил-5,6,7,8-тетрагидро-2-оксипропионилнафтаден. Продукт стадии, В (18 г) подвергают термической перегруппировке в соединение (17 г) способом примера 1, Б.

Д. Этил-10-аллил-6,7,8,9-тетрагидро-3-метил-4-оксо-4Н-нафто [2,3-б]пиран-2-карбоксилат. Продукт стадии, Г (17 г) обрабатывают натрием (8 г) и диэтилоксалатом (25,5 г) в условиях примера 1, Г, чтобы получить названный сложный эфир (16 г) в виде бледно-коричневого масла.

Е. Этил-6,7,8,9-тетрагидро-3-метил-4-оксо-10-пропил-4Н-нафто [2,3-б]пиран-2-карбоксилат. Продукт стадии Д (16 г) гидрогенизуют над палладиевым катализатором на древесном угле, используя условия примера 3, Б, чтобы получить сложный эфир (16,2 г) в виде легкоплавкого коричневого твердого вещества.

Ж. 6,7,8,9-Тетрагидро-3-метил-4-оксо-10-пропил-4Н-нафто [2,3-б]пиран-2-карбоновая кислота. Смесь продукта стадии Е (16,2 г), ледяной уксусной кислоты (80 мл) и 5 н. соляной кислоты (20 мл) нагревают и перемешивают на паровой бане в течение ночи, затем выпаривают. Остаток экстраги-

руют водным раствором бикарбоната натрия, а экстракт отфильтровывают и затем подкисляют. Осадившийся материал выделяют декантированием и растирают его с водой, сушат, затем растирают в порошок со смесью эфир-петролейный эфир (40-60°C). Получают в виде нерастворимого беловатого твердого вещества 6,7,8,9-тетрагидро-3-метил-4-оксо-10-пропил-4Н-нафто [2,3-b]пиран-2-карбоновую кислоту (3,5 г); т. пл. 162-164°C.

3. 6,7,8,9-Тетрагидро-3-метил-4-оксо-10-пропил-4Н-нафто [2,3-b]пиран-2-карбоксилат натрия. Раствор бикарбоната натрия (0,78 г) в воде (30 мл) добавляют продукту стадии Ж (2,8 г). Полученный раствор отфильтровывают, затем упаривают до малого объема и разбавляют ацетоном. Кристаллизуют и полученные кристаллы отфильтровывают и выделяют в виде натриевой соли (2,65 г).

Пример 3. 7,8-Дигидро-4-оксо-10-пропил-4Н,6Н-бензо [1,2-b:5,4-b']дипиран-2-карбоновая кислота.

А. 6-Ацетил-2,3-дигидро-7-алкокси-4Н-(1)-бензопиран (20 г) обрабатывают бромистым аллилом (12,1 мл) в условиях примера (1, А), чтобы получить соединение (29,3 г; 99%); т. пл. 62-64°C.

Б. 6-Ацетил-2,3-дигидро-7-окси-8-аллил-4Н(1)-бензопиран. Аллиловый эфир стадии А (23,9 г) нагревают при 200-210°C в течение 1,25 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют водой и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт промывают водой, сушат и упаривают растворитель, чтобы получить 23,3 г продукта; т. пл. 67-71°C (97,5%).

В. 6-Ацетил-2,3-дигидро-7-окси-8-пропил-4Н(1)-бензопиран. Соединение из стадии Б (10 г) растворяют в этаноле (200 мл) и гидрогенизуют: в присутствии 5%-ного палладия на древесном угле (1,0 г) при давлении 45 фунтов на кв. дюйм (приблизительно 3,2 атм.) до тех пор, пока не прекращается поглощение водорода. Катализатор отфильтровывают и фильтрат упаривают получая 9,6 г нужного продукта; т. пл. 62-66°C (95,2%).

Г. Этил-7,8-дигидро-4-оксо-10-пропил-4Н,6Н-бензо [1,2-b:5,4-b']дипиран-2-карбоксилат. Продукт стадии, В (9,6 г) обрабатывают натрием (4,71 г) и диэтилоксалатом (15,0 г), используя условия примера 1, Г, получая сложный эфир (10,7 г; 82,6%); т. пл. 100-103°C.

Д. 7,8-Дигидро-4-оксо-10-пропил-4Н,6Н-бензо [1,2-b:5,4-b']дипиран-2-карбоновая кислота. Сложный эфир из стадии Г (8,0 г) гидролизуют до соответствующей кислоты (5,9 г); т. пл. 261-262°C (при разложении), используя условия примера 5 Б.

Е. 7,8-Дигидро-4-оксо-10-пропил-4Н,6Н-бензо [1,2-b:5,4-b']дипиран-2-карбоксилат натрия. Кислоту стадии Д (4,64 г) добавляют к бикарбонату натрия (1,354 г) в виде (200 мл). Раствор фильтруют и фильтрат сушат вымораживанием, получая 4,15 г натриевой соли, которая при анализе оказалась дигидратом.

Пример 9. 8,9-Дигидро-5-метокси-8,8-диметил-4-оксо-4Н,10Н-бензо [1,2-b:3,4-b']дипиран-2-карбоксилат натрия.

А. 5-Окси-7-метокси-2,2-диметилхроман получают согласно известным способам.

Б. 8,9-Дигидро-5-метокси-8,8-диметил-4-оксо-4Н,10Н-бензо [1,2-b:3,4-b']дипиран-2-карбоновая кислота. К раствору диметилацетилендикарбоксилата (7,5 г) в диоксане 100 мл, содержащему Тритон 8 (10 капель), добавляют 5-окси-7-метокси-2,2-диметилхроман (10,0 г) и полученную смесь нагревают на паровой бане в течение 2 ч. Добавляют раствор гидрата окиси натрия (4,0 г) в воде (20 мл) и нагревание продолжают еще в течение 2 ч. Удаляют органический растворитель и к остатку добавляют воду (50 мл), и смесь подкисляют, чтобы получить масло, которое экстрагируют в этилацетате. Этот раствор сушат над $MgSO_4$, отфильтровывают и фильтрат выпаривают досуха. Полученное таким образом масло растворяют в концентрированной H_2SO_4 (50 мл), и раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут, выливают в лед и экстрагируют этилацетатом. Этот раствор промывают водой, сушат ($MgSO_4$), отфильтровывают и выпаривают досуха. Полученное таким образом масло растирают в порошок с этилацетатом, охлажденным до 0°C и отфильтровывают полученное твердое вещество и сушат его. Твердое вещество выкристаллизовывают из этанола, получают 8,9-дигидро-5-метокси-8,8-диметил-4-оксо-4Н,10Н-бензо [1,2-b:3,4-b']пиран-2-карбоновую кислоту в виде белого твердого вещества (3,4 г; 23%); т. пл. 225-226°C.

В. 8,9-Дигидро-5-метокси-8,8-диметил-4-оксо-4Н,10Н-бензо [1,2-b:3,4-b']дипиран-2-карбоксилат натрия. Кислотный продукт стадии В (1,4 г) превращают в его натриевую соль (1,3 г, 87%) способом примера 4, Г.

Пример 10. 10-Формил-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-4Н-нафто [2,3-b]пиран-2-карбоновая кислота.

А. 5,6,7,8-Тетрагидро-3-ацетил-1-формил-2-нафтол.

К раствору 5,6,7,8-тетрагидро-3-ацетил-2-нафтола (9,5 г) в сухом дихлорметане (50 мл), охлажденного на ледяной бане, добавляют тетрахлорид титана (38 г) в течение 3 мин.

После пятнадцатиминутного перемешивания добавляют хлорметилметилловый эфир (8,05 г) в течение 5 мин. Смесь оставляют в ледяной бане еще на 10 мин, затем перемешивают без охлаждения в течение 30 мин и нагревают до 35°C 25 мин.

Реакционную смесь выливают в ледяную воду (250 мл), перемешивают в течение 5 мин и отделяют органическую фазу. Водную фазу экстрагируют в дихлорметан (3 x 75 мл). После сушки смешанные органические фазы выпаривают, получают красно-оранжевое твердое вещество (10,5 г 95%), достаточно чистое для проведения последующих реакций.

Кристаллизация небольшого образца из этанола дает целевое соединение в виде кратно-оранжевых игл; т. пл. 77,5-78,5°C.

Б. Этил-10-формил-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-4Н-нафто [2,3-б]пиран-2-карбоксилат. Продукт стадии А (5,5 г) обрабатывают натрием (1,45 г) и диэтилоксалатом (18,25 г); используя условия, описанные в примере 1, Г, получают сложный эфир (7,7 г); т. пл. 134-135°C в виде желтых игл.

В. 10-Формил-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-4Н-нафто [2,3-б]пиран-2-карбоновая кислота. Продукт стадии Б (6,0 г) гидролизуют в соответствующую кислоту, используя условия примера 4, В; т. пл. 200°C (при разложении).

Г. 10-Формил-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-4Н-нафто [2,3-б]пиран-2-карбоксилат натрия. Продукт стадии В (3,0 г) превращают в его натриевую соль (2,9 г) способом примера 4, Г.

Пример 11. Этил-6,7,8,9-тетрагидро-10-этоксиметил-4-оксо-4Н-нафто [2,3-б]пиран-2-карбоксилат.

А. 7-Ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-6-окси-5-хлорметилнафтаден. К раствору 7-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-6-оксинафтадена (100 г) в уксусной кислоте (350 мл) добавляют п-формальдегид (29 г), концентрированную соляную кислоту (500 мл) и 0-фосфорную кислоту (150 мл). Полученный раствор нагревают на паровой бане в течение 2 ч, выливают в воду (3 л), а масло, которое отделяют, экстрагируют в этилацетате. Этот раствор промывают водой, сушат на $MgSO_4$, отфильтровывают и выпаривают досуха, получают масло. Его растирают с небольшим количеством эфира и желтое твердое вещество отфильтровывают и сушат, получают 7-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-6-окси-5-хлорметилнафтаден, 98 г (78%); т. пл. 88-90°C.

Б. 7-Ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-6-окси-5-этоксиметилнафтаден. К раствору продукта стадии А (23,8 г) в этаноле (500 мл) добавляют раствор гидрата окиси калия (11,2 г) в этаноле (250 мл) и воду (100 мл). Полученную

смесь нагревают на паровой бане в течение 30 мин, выливают в воду (2 л) и смесь подкисляют концентрированной соляной кислотой, затем экстрагируют этилацетатом, экстракты сушат ($MgSO_4$) отфильтровывают и фильтрат выпаривают досуха. Получают 7-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-6-окси-5-этоксиметилнафтаден в виде масла 21 г (95%).

В. Этил-10-этоксиметил-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-4Н-нафто [2,3-б]пиран-2-карбоксилат. Раствор продукта стадии б (15,4 г) в этаноле (50 мл) добавляют к раствору натрия (4,0 г) в этаноле (50 мл). К этой смеси добавляют диэтилоксалат (50 г) и всю

смесь нагревают с дефлегматором в течение 2 часов, затем выливают в смесь хлороформа (500 мл) и концентрированной соляной кислоты (100 мл). Органический слой отделяют, выпаривают досуха, и остаток нагревают с обратным холодильником в этаноле (200 мл), содержащем концентрированную соляную кислоту (5 мл) в течение 2 ч. Раствор выпаривают досуха, а остаток помещают в этилацетат. Этот раствор хорошо промывает водой, высушен $MgSO_4$, отфильтровывают, а фильтрат выпаривают досуха, получают масло.

Его растворяют в небольшом количестве этилацетата, и раствору дают закристаллизоваться, получают сложный эфир 6,3 г (30%), имеющий точку плавления 115-116°C. Следует заметить, что в этих реакционных условиях оксиметильную группу исходного нафтола превращают в этоксиметильную группу.

Г. 10-Этоксиметил-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-4Н-нафто [2,3-б]пиран-2-карбоновая кислота. Продукт стадии В (3,0 г) гидролизуют до соответствующей кислоты, имеющей точку плавления 239°C, используя условия примера 5, В.

Д. 10-Этоксиметил-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-4Н-нафто [2,3-б]пиран-2-карбоксилат натрия. Продукт стадии Г (2,1 г) превращают в его натриевую соль (2,0 г) способом примера 4 Г.

Пример 12. 7,8-Дигидро-6-метил-4-оксо-4Н,6Н-бензо [1,2-б:5,4-б']дипиран-2-карбоновая кислота.

А. 2,3-Дигидро-4-окси-7-метокси-4-метил-4Н-1-бензопиран. Йодистый метил (145 г, 64,2 мл) в сухом эфире (50 мл) добавляют по каплям при перемешивании к магниевым стружкам (22 г) в сухом эфире (730 мл). После

прекращения первоначальной реакции реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 1/2 ч, охлаждают и добавляют по каплям при перемешивании 2,3-дигидро-7-метокси-4-оксо-4Н-1-бензопиран (77,9 г) в сухом эфире (440 мл). После добавления реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают и разлагают комплекс путем

добавления раствора хлорида аммония. Эфирный слой отделяют, промывают водой и сушат. Выпариванием растворителя получают 76 г целевого продукта в виде масла (89%). Результаты масс-спектрометрии и ФМР-анализа подтверждают структуру нужного соединения.

Б. 7-Метокси-4-метил-2Н-1-бензопиран. Карбинол стадии А (73,3 г) перемешивают с оксихлоридом фосфора (19,3 г; 11,6 мл) в сухом пиридине (380 мл) в течение 20 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь выливают в воду, экстрагируют эфиром и эфирные экстракты промывают разбавленной кислотой, затем раствором бикарбоната натрия, затем водой и сушат. При выпаривании растворителя остается 58 г остатка (87,2%). Результаты масс-спектрометрии подтверждают нужное соединение. ЯМР свидетельствует о том, что продукт в действительности является смесью изомерных алкенов.

В. 2,3-Дигидро-7-метокси-4-метил-4Н-1-бензопиран. Алкенную смесь стадии В (29 г) растворяют в этаноле (300 мл) и гидрогенизуют в присутствии 5% палладия на древесном угле (1,0 г) давлением приблизительно 3,2 атм до тех пор, пока не прекращается поглощение водорода. Катализатор отфильтровывают через сетчатый фильтр, и фильтрат упаривают, получают целевой продукт 29,2 г (99,4%). Результат ЯМР и масс-спектрометрии подтверждает целевой продукт.

Г. 6-Ацетил-2,3-дигидро-7-метокси-4-метил-4Н-1-бензопиран. Метилловый эфир стадии В (58,0 г) растворяют в сухом бензоле (1 л) и добавляют ледяную уксусную кислоту (22,3 мл). Газообразный трехфтористый бор пробулькируют через реакционную смесь в течение 1 ч, затем перемешивание продолжают в течение ночи. Реакционную смесь выливают в воду, отделяют органический слой и водную фазу экстрагируют дополнительным эфиром. Органические экстракты промывают раствором бикарбоната натрия, затем водой и сушат. После выпаривания получают 67,8 г целевого продукта (95%). Результаты масс-спектрометрии и ЯМР подтверждают целевой продукт.

Д. 6-Ацетил-2,3-дигидро-7-окси-4-метил-4Н-1-бензопиран. Продукт стадии Г (57,4 г) в сухом хлористом метиле (500 мл) обрабатывают треххлористым бором (61 г) в сухом хлористом метиле (150 мл) при -70°C . Охлаждающую баню убирают и реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь выливают в воду и отделяют слой хлористого метилена, промывают его водой и высушивают. После выпаривания растворителя остается 55,7 г неочищенного продукта. Его растворяют в эфире и экстрагируют несколько

раз раствором гидрата окиси натрия. Щелочные экстракты подкисляют и осажденный продукт экстрагируют эфиром, который промывают водой и сушат. После выпаривания растворителя получают 36,4 г продукта, имеющего точку плавления $91-96^{\circ}\text{C}$. Перекристаллизацией из этанола получают целевой продукт, имеющий точку плавления $104-105^{\circ}\text{C}$.

Е. Этил-7,8-дигидро-6-метил-4-оксо-4Н-6Н-бензо [1,2-*b*:5,4-*b'*]дипиран-2-карбоксилат. Продукт стадии Е (17,7 г) обрабатывают натрием (9,9 г) и диэтилоксалатом (31,4) в условиях примера 1, Г, получают целевой продукт (23,5 г); т. пл. $114-115^{\circ}\text{C}$.

Ж. 7,8-Дигидро-6-метил-4-оксо-4Н,6Н-бензо [1,2-*b*:5,4-*b'*]дипиран-2-карбоновая кислота. Сложный эфир стадии Е (21,5 г) гидролизуют в соответствующую кислоту (13,9 г); т. пл. 293°C (с разложением), способом примера 4, В.

З. 7,8-Дигидро-6-метил-4-оксо-4Н,6Н-бензо [1,2-*b*:5,4-*b'*]дипиран-2-карбоксилат натрия. Кислотный продукт из стадии Ж (5,0 г) превращают в его натриевую соль (4,8 г), используя условия примера 4, Г.

Пример 13. Циклизация 4-(2-окси-5,6,7,8-тетрагидро-9-пропилнафталин-3-ил)-2,4-диоксобутановой кислоты.

Раствор из 0,5 частей натрия 6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-10-пропил-4Н-нафто [2,3-*b*]пиран-2-карбоксилата в 30 ч 0,1%-ного водного раствора гидрата окиси натрия выдерживают при 25°C в течение 16 ч. Затем раствор подкисляют разбавленной соляной кислотой в присутствии эфира. Эфирный слой отделяют после перемешивания, сушат над сульфатом магния и испаряют, оставляют 0,1 части 4-(2-окси-5,6,7,8-тетрагидро-9-пропилнафталин-3-ил)-2,4-диоксобутановой кислоты.

0,1 часть этой кислоты растворяют в 5 частях этанола, содержащего 0,2 части концентрированной соляной кислоты. После выдерживания в течение нескольких минут при комнатной температуре раствор разбавляют водой и 0,03 части 6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-10-пропил-4Н-нафто [2,3-*b*]пиран-2-карбоновой кислоты собирают фильтрованием (т. пл. $259-260^{\circ}\text{C}$).

Пример 14. 4-Оксо-10-пропил-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-нафто [2,3-*b*]пиран-2-карбоновая кислота.

2-Метил-5-оксо-10-пропил-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-нафто [2,3-*b*]пиран (0,06 г) и двуокись селена (0,44 г) растворяют в 20%-ном водном диоксиде (30 мл), полученный раствор нагревают с обратным холодильником в течение 4 дней. Реакционную смесь отфильтровывают и выпаривают досуха под вакуумом. Остаток растворяют в этилацета-

те (200 мл). Полученный раствор отфильтровывают и экстрагируют насыщенным водным бикарбонатом натрия (2 x 10 мл). Смешанные бикарбонатные экстракты подкисляют 2 н. водной соляной кислотой, а полученный осадок экстрагируют этилацетатом (2 x 100 мл). Этилацетатные экстракты смешивают и сушат (Na_2SO_4) и упаривают, получая целевой продукт в виде ярко-желтого твердого вещества (0,18 г); т. пл. 245-248°C.

Пример 15. 5-Окси-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-10-пропил-4Н-нафто [2,3-*b*]пиран-2-карбоновая кислота.

А. Этил-5-окси-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-10-пропил-4Н-нафто [2,3-*b*]пиран-2-карбоксилат. Натрий (1,85 г) растворяют в этаноле (40 мл) и смесь добавляют к растворенному в 40 мл этанола 6-ацетил-5,7-диокси-8-пропил-1,2,3,4-тетрагидронафталину (5 г). Кроме того, добавляют 11,72 г диэтилоксалата, и образовавшуюся смесь нагревают при перемешивании в течение 2,5 ч. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры и подвергают реакции с газообразным хлористым водородом до образования кислоты. Затем смесь перемешивают при комнатной температуре 30 мин, к ней добавляют 20 мл воды и водную смесь оставляют на холоду на ночь. Реакционную смесь отфильтровывают и остаток хорошо промывают водой и сушат, в результате чего получают указанное соединение, представляющее собой твердое вещество желтого цвета (6,0 г); т. пл. 103-106°C.

Б. 5-Окси-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-10-пропил-4Н-нафто [2,3-*b*]пиран-2-карбоновая кислота. Смесь этил 5-окси-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-10-пропил-4Н-нафто [2,3-*b*]пиран-2-карбоксилата (6,0 г), 47%-ной водной бромистоводородной кислоты (18 мл) и ледяной уксусной кислоты (90 мл) нагревают с водяным орошением в течение 5 ч. Реакционный продукт помещают в 500 мл воды и перемешивают 0,5 ч. В результате фильтрации получают твердое вещество желтого цвета, которое хорошо промывают водой и сушат.

Твердое вещество кристаллизуют из изопропанола с образованием целевого продукта, представляющего собой твердое кристаллическое вещество желтого цвета с температурой плавления 272 - 300°C в количестве 1,56 г.

Пример 16. 8,9-Дигидро-5-метокси-8,8-диметил-4-оксо-4Н-10Н-бензо [1,2-*b*:3,4-*b'*]дипиран-2-карбоновая кислота.

К раствору диметилацетилендикарбоксилата (7,5 г) в диоксане (100 мл), содержащем Тритон Б (10 капель) добавляют 5-окси-7-метокси-2,2-диме-

тилхроман (10 г), полученную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем добавляют раствор гидрата окиси натрия (4,0 г) в воде (20 мл) продолжают нагрев в течение дополнительных двух часов. Отгоняют органический растворитель и добавляют воду (50 мл). Смесь слегка подкисляют до получения значения pH 8 разбавленной соляной кислотой и отделяют полученный осадок. Затем раствор подкисляют до получения pH 5 с помощью концентрированной соляной кислоты. Полученное масло экстрагируют в этилацетат. Органический раствор высушивают и испаряют до получения смолы (8,7 г), которую нагревают и перемешивают с насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) до полного растворения. Раствор разбавляют водой (5 мл) и затем обрабатывают ацетоном до получения устойчивого осадка. Этот осадок собирают и высушивают (2,1 г), при этом его идентифицируют как двунатрий 2-(7-метокси-2,2-диметилхроман-5-илокси)-бутендионат по данным ЯМР- и ИК-спектроскопии.

Двунатриевую соль смеси фумарата и малеата (1,9 г) растворяют в концентрированной H_2SO_4 (25 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь выливают на лед и экстрагируют этилацетатом. Органический раствор промывают водой, и высушивают и испаряют до получения сухого вещества. Результирующее полутвердое вещество перекристаллизовывают из этилацетата, получая при этом целевой продукт (0,7 г); т. пл. 224-226°C.

Пример 17. 6,7,8,9-Тетрагидро-4-оксо-10-пропил-4Н-нафто [2,3-*b*]пиран-2-карбоновая кислота.

К перемешиваемому раствору натрия (118 мг) в этаноле (2,7 г) добавляют раствор 7-ацетил-6-окси-5-пропил-1,2,3,4-тетрагидронафталина (180 г) и моноэтилового эфира щавелевой кислоты (226 г) в этаноле (550 мл). Смесь перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение 4,5 ч, после охлаждения ее выливают в перемешиваемую смесь концентрированной соляной кислоты (550 мл), воды (10 л) и хлороформа (2 л). Отделяют слой хлороформа и объединяют с раствором, полученным при промывании хлороформом водного слоя (1,5 л). Комбинированный органический раствор промывают водой, высушивают (MgSO_4) и испаряют, получая при этом масло темного цвета. Масло растворяют в диоксане (1 л), содержащем соляную кислоту (1,5 мл), и нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч. Раствор концентрируют как 1/3 объема и охлаждают, причем в этом случае выпадает осадок. Твердое вещество собирают, тщательно

промывают водой и затем высушивают. Кристаллизация из этанола приводит к получению указанной в заголовке кислоты (5,7 г). Структуру полученного соединения подтверждают данными ЯМР и масс-спектрологии.

Пример 18. 6,7,8,9-Тетрагидро-4-оксо-10-пропил-4Н-нафто[2,3-b]пиран-2-карбоксилат натрия.

К перемешиваемому раствору натрия (59 г) в этаноле (1,35 л) добавляют раствор 7-ацетил-6-окси-5-пропил-1,2,3,4-тетрагидронафталин (90 г) и моноэтиловый эфир павелевой кислоты (113 г) в этаноле (275 мл). Смесь перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение 3,5 ч, после охлаждения ее выливают в перемешиваемую смесь концентрированной соляной кислоты (275 мл), воды (5 л) и хлороформа (1 л). Слой хлороформа отделяют и объединяют с жидкостями, полученными в результате промывки водного слоя хлороформом (1 л). Объединенные органические фазы промывают водой, высушивают над сульфатом магния и затем испаряют. Остаток тщательно перемешивают с насыщенным раствором бикарбоната натрия (200 мл), и полученный водный раствор обрабатывают ацетоном до получения осадка. Твердое вещество собирают и высушивают под вакуумом при 30°C до получения аморфного порошка (14,6 г).

Порошок (14,5 г) суспензируют в сухом толуоле (500 мл) и нагревают с обратным холодильником в аппарате Дина-Старка. После 18 ч не отмечается дальнейшего выделения воды, после чего смесь охлаждают. Добавляют этилацетат (100 мл), высушивают в вакууме при 60°C. Полученное твердое вещество (2,7 г) идентифицируют с целевым продуктом на основании данных ЯМР- и ИК-спектроскопии.

Соединения с формулой I и фармацевтически допустимые их производные являются полезными, потому что они обладают фармакологическим действием на животных, в частности, они подавляют проявление и/или действие фармакологических медиаторов, которые происходят из-за сочетания некоторых типов антител и специфических антигенов например сочетание аллергического антитела с определенным антигеном. У человека как субъективные, так и объективные изменения, которые происходят из-за вдыхания специфических антигенов чувствительными индивидуумами, подавляются посредством предварительного введения новых соединений. Таким образом, соединения формулы могут найти применение при лечении астмы, например аллергической астмы, а также показаны при лечении так называемой "действительной" астмы (при которой нет выраженной чувствительности к внешним антигенам). Новые соеди-

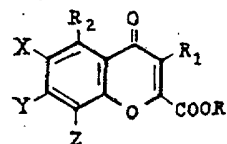
нения формулы I могут также оказаться ценными при лечении других состояний, в которых реакции антиген-антитело ответственны за заболевание, например сенная лихорадка; некоторые состояния глаз, например трахома; элементарная аллергия, например крапивница и аллергическая экзема; желудочно-кишечная аллергия, особенно у детей, например, аллергия к молоку.

Для примерений вводят дозу, изменяют в зависимости от используемого соединения вида введения и нужного лечения. Однако удовлетворительные результаты получаются, когда соединения вводят при дозе от 0,1 до 50 мг/кг живого веса. Для человека полная ежедневная доза составляет от 1 до 3500 мг, предпочтительно от 1 до 3000 мг, более предпочтительно от 1 до 600 мг, которую можно вводить отдельными дозами от 1 до 6 раз в день или в форме непрерывного поступления. Таким образом, единичная доза, приемлемая для введения (посредством инъециции или орально), содержит от 0,17 до 600 мг, предпочтительно от 0,17 до 100 мг соединения, предпочтительно дополнительно смешанного с твердым или с жидким фармацевтическим допустимым разбавителем, носителем или с вспомогательным лекарственным средством.

Соединение формулы I и его фармацевтически допустимые производные обладают преимуществом в том, что они более эффективны в некоторых фармакологических моделях, или более легко усваиваются, или дольше сохраняют свою активность по измерению времени полураспада в плазме, либо более активны при внутрикишечном введении, чем их структурные аналоги.

Формула изобретения

1. Способ получения замещенных нафто[2,3-b]пиран-2-карбоновых кислот общей формулы I



где R — атом водорода или низший алкил;

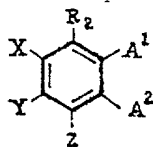
R₁ — атом водорода или алкил C₁-C₆;

R₂ — атом водорода, окси-, алкокси-C₁-C₆, алкенилокси-C₂-C₆ или нитрогруппа, -NR₃, R₄-группа, атом галогена или алкил-C₁-C₆; смежная пара X, Y и Z образуют цепь -(CH₂)₄-, -CH=CH-CH=CH- или -O(CH₂)₃-, причем каждая из цепей может быть незамещен-

ной или замещенной одной или двумя низшими алкильными группами, а оставшийся заместитель X или Z означает алкенил- C_2-C_6 , незамещенный или замещенный фенилом; атом галогена или алкил- C_1-C_9 , незамещенный или замещенный одной или несколькими оксигруппами, атомом галогена, карбонильным кислородом, фенилом, низшей алкоксигруппой, циклогексилом или циклопентилом, или если смежная пара X, Y и Z образует цепь, замещенную одной или двумя низшими алкильными группами, оставшийся заместитель X или Z может быть атомом водорода;

R_3 и R_4 — одинаковые или различные атом водорода или низший алкил,

или их солей, отличающихся тем, что соединение формулы II



где R_2 , X, Y и Z имеют вышеуказанные значения;

A^1 и A^2 означают пары групп — $COCH(R_1)COOR^1$ и OM или —H и — $OC(COOR^1) = CH-COOR^1$, где R_1 имеет вышеуказанные значения;

R^1 — атом водорода или щелочного металла, или низший алкил и M — атом водорода или щелочного металла, под-

вергают циклизации в присутствии кислоты, основания или в нейтральных условиях в среде инертного органического растворителя с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли, и/в случае необходимости, соединение формулы I, где R^1 — низший алкил, переводят в соединение формулы I, где R^1 — атом водорода,

или его соль.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в случае, если A^1 и A^2 пары групп означают —H и — $O-C(COOR^1) = CHCOOR^1$ -группы, процесс проводят в присутствии дегидратирующего агента в безводной среде.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что процесс проводят при 20-100°C.

Источники информации,

принятые во внимание при экспертизе

1. Патент СССР № 512709,

кл. C 07 D 311/00, 24.08.71.

Конвенционный приоритет по признакам:

30.11.74 при R_1 — атом водорода;

R_2 — атом водорода, алкил- C_1-C_6 или оксигруппа;

X и Y вместе образуют $-(CH_2)_4$ -цепь и

Z — алкил- C_1-C_6 , алкенил- C_2-C_6 или атом галогена.

16.05.75 при R_1 — атом водорода;

R_2 — атом водорода, окси-, нитро- или — NR_3R_4 -группа, или атом галогена;

R_3 и R_4 — одинаковые или различные атом водорода или низший алкил;

X и Y образуют $-(CH_2)_4$ -цепь;

Z — алкил- C_1-C_6 или алкенил- C_2-C_6 .

Редактор Л. Герасимова

Составитель И. Дьяченко

Техред А. Бабинец

Корректор С. Шекмар

Заказ 9635/68

Тираж 495

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4