



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono 28.01.1970 (P. 138437)

Pierwszeństwo 29.01.1969 Republika
Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 10.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 5.02.1976

MKP C07d 31/48

Int.CL.² C07D 213/28

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Niedziela, 10.05.1973

Twórcy wynalazku: Ernst Seeger, Hans Machleidt, Wolfhard Engel, Albrecht Eckenfels, Günther Engelhardt

Uprawniony z patentu: Dr. Karl Thome GmbH., Biberach (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania monoestrów kwasu siarkowego bis-(4-hydroksyfenylo) lub (4-hydroksyfenylo) — (4-metoksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu ewentualnie w postaci soli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania monoestru kwasu siarkowego bis-(4-hydroksyfenylo) lub (4-hydroksyfenylo)-(4-metoksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu ewentualnie w postaci soli przedstawionej wzorem ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową i $X^{(+)}$ oznacza atom metalu alkalicznego lub jon amoniowy o wzorze ogólnym $(NH_3R)^+$, w którym R oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub cykloalkilową.

Zarówno bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metan jak i (4-hydroksyfenylo)-(4-metoksyfenylo)-(pirydylo-2)-metan są znane jako substancje o działaniu przeczyszczającym. Związki te jednak nie są rozpuszczalne w wodzie. Nie jest więc możliwe wytwarzanie z tych substancji określonych postaci użytkowych, w których zakłada się rozpuszczalność w wodzie.

Stwierdzono, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową można łatwo przeprowadzić w jego ester kwasu siarkowego ewentualnie, gdy R_1 oznacza atom wodoru, w monoester kwasu siarkowego oraz w ich sole przedstawione wzorem ogólnym 1. Te nowe związki są dobrze rozpuszczalne w wodzie, można je, na przykład łatwo przeprowadzać w wodne roztwory, które następnie stosuje się w postaci ampulek, kropli lub mikrowlewów.

Monoestry kwasu siarkowego oraz ich sole o wzorze ogólnym 1 wytwarza się poddając reakcji związki o wzorze ogólnym 2, korzystnie w rozpuszczalni-

2

ku, z reaktywną pochodną kwasu siarkowego, zwłaszcza ze związkiem addycyjnym trójtlenku siarki lub z kwasem amidosulfonowym lub kwasem chlorosulfonowym w obecności zasady i w razie potrzeby następnie przeprowadza monoester w sól o wzorze 1. Reakcję bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu przeprowadza się korzystnie stosując stosunek molarny około 1:1, celem wytworzenia odpowiedniego monoestru kwasu siarkowego, którego sól jest przedstawiona wzorem 1.

Jako odpowiednie związki addycyjne trójtlenku siarki w rachubę wchodzi zwłaszcza związki addycyjne z trzeciorzędowymi zasadami, takimi jak na przykład pirydyna, N-alkilomorfolina, N-alkilopiperidyna-N, N-dwualkiloanilina lub trójalkiloaminy. Można jednak również stosować związki addycyjne trójtlenku siarki, z eterami, jak na przykład z dioksanem lub 1,4-oksatianem (tioksanem).

Reakcję prowadzi się korzystnie w obecności obójnych organicznych rozpuszczalników, zwłaszcza aprotycznych polarnych rozpuszczalników, na przykład dwumetyloformamidu, pirydyny, sulfotlenku metylu lub trójamidu kwasu sześciometylofosforowego. Nadają się również chlorowcowane węglowodory, na przykład chloroform lub chlorek etylenu, można jednak również stosować węglowodory cykliczne, jak benzen lub cykloheksan. Reakcję prowadzi się w temperaturach między 30°C i 100°C, zwłaszcza jednak w temperaturach między 40°C i 70°C.

Reakcja z kwasem amidosulfonowym przebiega, stosując nieco podwyższoną temperaturę, zwłaszcza w temperaturze między 40°C i 70°C, w ciągu krótkiego czasu, w zasadzie w ciągu 30—60 minut. Reakcję prowadzi się korzystnie w rozpuszczalniku. Rozpuszczalniki, stosowane w reakcji ze związkami addycyjnymi trójtlenku siarki nadają się również dla reakcji z kwasem amidosulfonowym. Szczególnie korzystny okazał się zwłaszcza dwumetyloformamid.

Estryfikacja za pomocą kwasu chlorosulfonowego następuje w obecności zasady, zwłaszcza trzeciorzędowej zasady organicznej i korzystnie w obecności rozpuszczalnika. Początkowo reakcja przebiega w temperaturach około 0°C, w temperaturze otoczenia doprowadza się ją do końca, jednak przy większym rozcieńczeniu kwasu chlorosulfonowego reakcję można od początku prowadzić w temperaturze otoczenia. Jako rozpuszczalniki nadają się korzystnie rozpuszczalniki organiczne, zwłaszcza rozpuszczalniki aprotoczno-polarne, na przykład pirydyna lub chlorowane węglowodory, na przykład chloroform.

Powstający w reakcji monoester kwasu siarkowego o wzorze 1, w którym X(+) oznacza proton, wyodrębnia się korzystnie w postaci jego soli, a nie w postaci wolnej, przez dodanie węglanów metali alkalicznych, ługów metali alkalicznych lub amin o wzorze ogólnym NH₂R, w którym R posiada powyżej podane znaczenie. W celu wytworzenia soli metalu alkalicznego o wzorze 1, szczególnie korzystne jest stosowanie węglanów metali alkalicznych, ponieważ węglany metali alkalicznych w normalnych warunkach nie tworzą soli z nie przereagowanymi związkami o wzorze ogólnym 2. Nie przereagowane związki o wzorze ogólnym 2 dają się w takim przypadku łatwo usunąć przez odsączenie i/lub wytrąsanie, na przykład, z chloroformem. Można oczywiście również wolny monoester kwasu siarkowego, w którego soli o wzorze ogólnym 1 X(+) oznacza proton, przeprowadzić w jego sole metali alkalicznych przez dodanie ługów metali alkalicznych. Wtedy nieprzereagowany związek wyjściowy o wzorze ogólnym 2 oddziela się, na przykład przez dodanie zasady, a następnie kwasu, do osiągnięcia określonej wartości pH. Nie przereagowany produkt wyjściowy można wtedy, między innymi, usunąć za pomocą wytrąsania z chloroformem.

Związki addycyjne trójtlenku siarki z trzeciorzędowymi aminami i eterem są znane z literatury i można je wytwarzać w bardzo prosty sposób (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, IX, 503 do 508, Thieme-Verlag 1955, Inorganic Syntheses 173—174 Mc Graw Hill Book Company Inc. New York, London (1946) i Suter, Evans i Kiefer, J. Am. Chem. Soc. 60, 538 do 540, (1938)).

Kwas amidosulfonowy i kwas chlorosulfonowy są produktami wyjściowymi, wytwarzanymi przemysłowo.

Sposób wytwarzania bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu jest znany z niemieckiego opisu patentowego nr 951 987 i nr 951 988, a sposób wytwarzania (4-hydroksyfenylo)-(4-metoksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu jest znany z niemieckiego opisu patentowego nr 1 086 702.

Nowe związki, których sole przedstawia wzór ogólny 1 są przy uwzględnieniu ilości ekwimolarnych, równie dobrze lub jeszcze bardziej aktywne jako środki laksatywne niż znane jako środki laksatywne bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metan i (4-hydroksyfenylo)-(4-metoksyfenylo)-(pirydylo-2)-metan. Badanie działania laksatywnego prowadzono na normalnie odżywianych szczurach, podając substancje doustnie. Badania kału przeprowadzono po dwóch, czterech, ośmiu i dwudziestu czterech godzinach, określając procent zwierząt u których stwierdzono działanie laksatywne.

Niżej podane przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek.

Przykład I. Sól potasowa monoestru kwasu siarkowego bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu.

W temperaturze otoczenia zadaje się roztwór 13,8 g bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu w 75 ml dwumetyloformamidu 9,2 g adduktu 1,4-tioksan — trójtlenek siarki, miesza przez 3 godziny, pozostawia przez 12 godzin, wylewa mieszaninę reakcyjną do 100 ml wody i dodaje 9,6 węglanu potasowego. Z klarownego początkowo roztworu wydziela się po krótkim czasie pewna ilość nieprzereagowanego bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu, który się odsąca.

Przesącz wytrząsa się dwukrotnie z 100 ml chloroformu za każdym razem i odrzuca wyciągi chloroformowe. Wodny roztwór zagęszcza się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą pompy wodnej w temperaturze 60°C—80°C, ogrzewa pozostałość z 100 ml dwumetyloformamidu do temperatury 90°C—100°C i sączy na gorąco. Z przesączu oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik. Pozostałość ogrzewa się do wrzenia z 150 ml metanolu, oziębia następnie do temperatury otoczenia i odsąca część nierozpuszczoną. Z przesączu krystalizuje po pozostawieniu przez 12 godzin 6 g soli potasowej kwaśnego monoestru kwasu siarkowego bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu o temperaturze rozkładu 270°C—273°C, oznaczonej w aparacie do oznaczania temperatury topnienia według Tottoli'ego.

Analiza:	C	H	N	S	K
obliczono %	54,6	3,57	3,54	8,1	9,9
znaleziono %	54,9	3,78	3,35	8,7	10,4

Przykład II. Sól potasowa kwaśnego monoestru kwasu siarkowego bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu.

23,8 g kwasu chlorosulfonowego wkrapla się, oziębiając i chłodząc w temperaturze 0°C do +5°C do roztworu 55,4 g bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu w 200 ml bezwodnej pirydyny, miesza przez 5 godzin w temperaturze otoczenia i pozostawia mieszaninę reakcyjną przez 12 godzin. Następnie wylewa ją się do 500 ml wody i dodaje 38 g stałego węglanu potasowego. Po dwóch godzinach stania w temperaturze otoczenia odsąca się niewielką ilość nieprzereagowanego bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu.

Przesącz wytrząsa się następnie dwukrotnie z 200 ml chloroformu za każdym razem i odrzuca

wyciągi chloroformowe. Wodny roztwór odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą pompy wodnej w temperaturze 40°C—80°C, pozostałość ogrzewa z 400 ml dwumetyloformamidu do temperatury 90°C—100°C i sączy na gorąco. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość ogrzewa się do wrzenia z 400 ml metanolu, przy czym powstaje krystaliczny produkt, który odsąca się po oziębieniu do temperatury otoczenia, ogrzewa ponownie do wrzenia z 400 ml metanolu i sączy po oziębieniu do temperatury otoczenia. Z połączonych przesaczy metanolowych krystalizuje po pozostawieniu przez 12 godzin 7 g soli potasowej kwaśnego monoestru kwasu siarkowego bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu. Po zagęszczeniu ługów pokryształizacyjnych do 150 ml otrzymuje się dodatkowo 16 g soli potasowej.

Przykład III. Sól potasowa kwaśnego monoestru kwasu siarkowego bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu.

Do roztworu 27,6 g bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu w 150 ml dwumetyloformamidu dodaje się porcjami, oziębiając i mieszając, w temperaturze otoczenia 16,8 g adduktu dwuksanu i trójtlenku siarki, miesza przez 6 godzin, pozostawia mieszaninę reakcyjną przez 12 godzin, następnie wylewa do 200 ml wody i dodaje 19,2 g węglanu potasowego.

Dalej przerabia się w sposób opisany w przykładzie I. Otrzymuje się 12 g soli potasowej kwaśnego monoestru kwasu siarkowego bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu.

Przykład IV. Sól sodowa kwaśnego monoestru kwasu siarkowego bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu. 13,1 g kwasu chlorosulfonowego wkrapla się, oziębiając i mieszając, w temperaturze 0°C do +5°C do roztworu 17,6 g bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu w 100 ml bezwodnej pirydyny, miesza przez 5 godzin w temperaturze otoczenia, pozostawia mieszaninę reakcyjną przez 12 godzin, następnie wylewa do 300 ml wody i dodaje 16 g węglanu sodowego.

Po dwóch godzinach odsąca się nieprzereagowany bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metan.

Przesącz wytrząsa się dwukrotnie z 150 ml chloroformu za każdym razem i odrzuca wyciąg chloroformowy. Roztwór wodny odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (pompa wodna) w temperaturze 40°C—80°C, pozostałość ogrzewa z 200 ml dwumetyloformamidu do temperatury 90°C—100°C i sączy na gorąco. Następnie odparowuje się z przesacza rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem.

Tak otrzymaną pozostałość ogrzewa się do wrzenia z 800 ml izopropanolu, przy czym powstaje krystaliczny produkt, który się odsąca po oziębieniu do temperatury otoczenia. Przesącz odparowuje się po zmniejszonym ciśnieniem do sucha.

Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się na gorąco w 120 ml etanolu i pozostawia w temperaturze otoczenia przez 48 godzin. Po tym czasie odsąca się wykrystalizowaną sól sodową kwaśnego monoestru kwasu siarkowego bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu otrzymując ją z wydajnością 9 g

i o temperaturze rozkładu 263°C—268°C, oznaczonej w aparacie według Tottoli'ego.

Analiza:	C	H	N	S	Na
obliczono %	57,0	3,72	3,69	8,44	6,06
znaleziono %	57,2	4,11	3,80	8,60	5,9

Przykład V. Sól sodowa kwaśnego monoestru kwasu siarkowego bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu. Roztwór 13,8 g bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu w 75 ml dwumetyloformamidu zadaje się w temperaturze otoczenia 7,95 g adduktu pirydyny i trójtlenku siarki, miesza przez 6 godzin, pozostawia mieszaninę reakcyjną przez 12 godzin, następnie wylewa do 200 ml wody i zadaje 7,5 g węglanu sodowego.

Dalsza przeróbka następuje sposobem, opisanym w przykładzie IV. Otrzymuje się 7 g soli sodowej kwaśnego monoestru kwasu siarkowego bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu.

Przykład VI. Sól potasowa kwaśnego monoestru kwasu siarkowego bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu.

W temperaturze otoczenia dodaje się 9,75 g adduktu N-etylomorfoliny i trójtlenku siarki do roztworu 13,8 g bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu w 75 ml dwumetyloformamidu, miesza przez 6 godzin, pozostawia mieszaninę reakcyjną przez 12 godzin, następnie wylewa do 200 ml wody i dodaje 9,6 g węglanu potasowego.

Dalszą przeróbkę prowadzi się sposobem opisanym w przykładzie I. Otrzymuje się 3 g soli potasowej monoestru kwasu siarkowego bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu.

Przykład VII. Sól sodowa kwaśnego monoestru kwasu siarkowego bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu.

W temperaturze otoczenia dodaje się 4,9 g kwasu amidosulfonowego do roztworu 13,8 g bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu w 75 ml dwumetyloformamidu, miesza przez 4 godziny w temperaturze 60°C—65°C, pozostawia mieszaninę reakcyjną przez 12 godzin w temperaturze otoczenia, wylewa następnie do 100 ml wody i dodaje 9,6 g węglanu potasowego.

Dalej obróbkę prowadzi się sposobem w przykładzie I. Otrzymuje się 2,5 g soli potasowej monoestru kwasu siarkowego bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu.

Jeżeli stosuje się jako rozpuszczalnik zamiast dwumetyloformamidu taką samą ilość sulfotlenku metylu i proces prowadzi się w sposób wyżej opisany, otrzymuje się 2,7 g soli potasowej. Jeżeli stosuje się taką samą ilość trójamidu kwasu sześćcio metylofosforowego jako rozpuszczalnika i wytrząsa z chloroformem wówczas otrzymuje się 2,4 g soli potasowej. Reakcję prowadzi się bezpośrednio w chloroformie lub chlorku etylenu przez 4—6-godzinne mieszanie w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Dalszą obróbkę prowadzi się odpędzając rozpuszczalnik i ewentualnie pozostałość wprowadzając do wodnego roztworu węglanu potasu. Dalsze operacje przeprowadza się jak w przykładzie I.

Przykład VIII. Sól cykloheksyloamoniowa monoestru kwasu siarkowego bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu.

Do roztworu 13,8 bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu w 75 ml bezwodnej pirydyny wkrapla się, oziębiając i mieszając, w temperaturze 0°C—+5°C 60 g kwasu chlorosulfonowego, miesza przez 7 godzin w temperaturze otoczenia, następnie wylewa do 200 ml wody i dodaje 10 g cykloheksyloaminy. Tak wytworzony roztwór wodny wytrząsa się dwukrotnie z 150 ml eteru za każdym razem i odrzuca wyciągi eterowe. Roztwór wodny odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (pompka wodna) w temperaturze 40—80°C i zadaje pozostałość 150 ml izopropanolu, ogrzewając lekko. Po pozostawieniu mieszaniny reakcyjnej przez jedną godzinę w temperaturze otoczenia odsąca się nierozpuszczoną pozostałość, przesącz zadaje około 70 ml octanu etylowego do wystąpienia zmętnienia i pozostawia przez 12 godzin w temperaturze otoczenia. Po tym czasie odsąca się wydzielone kryształy i przekryształizowuje z izopropanolu. Otrzymuje się 7 g bezbarwnej soli cykloheksyloamoniowej kwaśnego monoestru kwasu siarkowego bis-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu o temperaturze topnienia 203°C.

Analiza:	C	H	N	S
obliczono %	63,2	6,18	6,12	7,00
znaleziono %	62,9	6,09	5,98	7,20

Przykład IX. Sól potasowa kwaśnego estru kwasu siarkowego (4-hydroksyfenylo)-(4-metoksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu.

Do 14,5 g (4-hydroksyfenylo)-(4-metoksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu w 75 ml dwumetyloformamidu dodaje się w temperaturze otoczenia 12 g związku addycyjnego pirydyny i trójtlenku siarki. Ogrzewa się mieszając przez 30 minut w temperaturze około 65°C, wylewa wytworzony klarowny roztwór do około 200 ml zimnej wody i dodaje 8,5 g węglanu potasowego. Następnie wytrząsa się z 250 ml benzenu, odrzuca wyciąg benzenowy, sączy roztwór wodny i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą pompy wodnej w temperaturze około 50°C—70°C. Pozostałość ogrzewa się do wrzenia z 100 ml metanolu i sączy na gorąco przez węgiel. Po oziębieniu wydzielają się bezbarwne kryształy, które po odsączeniu krystalizuje się z etanolu z 5% zawartością wody, otrzymując 16,8 g. Strata na wadze po 5 godzinach suszenia pod zmniejszonym ciśnieniem (pompa wodna) w temperaturze 100°C wynosi 7%.

Analiza:	C	H	N	S	K
obliczono %	55,7	3,90	3,42	7,81	9,56
znaleziono %	55,7	4,20	3,54	7,90	9,7

Zachowanie się podczas topnienia: odkształcenie kryształów w temperaturze 114°C—117°C, przy dalszym ogrzewaniu następuje powolne rozplyniecie. (Przyrząd: „monoskop” firmy Bock, Frankfurt). Temperatura rozkładu 265°C—273°C (przyrząd: aparat do oznaczania temperatury topnienia według Tottoli'ego).

Stosując jako rozpuszczalniki zamiast dwumetyloformamidu tę samą ilość dwumetylosulfotlenku i postępując w sposób, opisany powyżej, otrzymuje

się 11 g bezbarwnych kryształów. Stosując w tej samej ilości trójamid kwasu heksametylofosforowego jako rozpuszczalnik i wytrząsając chloroformem zamiast benzenem, otrzymuje się 14,5 g soli potasowej.

Przykład X. Sól sodowa kwaśnego estru kwasu siarkowego (4-hydroksyfenylo)-(4-metoksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu.

Do roztworu 72,75 g (4-hydroksyfenylo)-(4-metoksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu w 300 ml dwumetyloformamidu dodaje się 74,5 g związku addycyjnego pirydyny i trójtlenku siarki ogrzewa, mieszając przez około 30 minut w temperaturze około 60°C—70°C, następnie wylewa do 1 litra wody z lodem i dodaje tyle 30% ługu sodowego, aby osiągnąć pH o wartości około 8. Następnie wytrząsa się z 250 ml benzenu, odrzuca warstwę benzenową i całkowicie odparowuje rozpuszczalnik z wodnego roztworu pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°C—70°C. Ciagliwą pozostałość ogrzewa się do wrzenia z 400 ml izopropanolu i sączy na gorąco przez węgiel. Po oziębieniu do temperatury otoczenia dodaje się do przesączu tyle wody (około 10 ml) aby otrzymać klarowny roztwór.

Po pozostawieniu przez około 10 godzin odsąca się wytworzone kryształy i przemywa izopropanolem, a następnie eterem. Otrzymuje się 86 g bezbarwnych kryształów. Strata na wadze po 5 godzinach suszenia pod zmniejszonym ciśnieniem (pompa wodna) w temperaturze 100°C: 8,0%.

Analiza:	C	H	N	S	Na
obliczono %	58,2	4,1	3,56	8,17	5,85
znaleziono %	57,9	4,3	3,58	8,32	6,0

Zachowanie się podczas topnienia: odkształcenie

kryształów w temperaturze 116°C—117°C, powoli wzmagające się rozplyniecie poczynając od temperatury 119°C (sprzęt: „Monoskop” firmy Bock, Frankfurt). Temperatura rozkładu 270°C—276°C. (sprzęt: aparat do oznaczania temperatury topnienia według Tottoli'ego).

Przykład XI. Sól potasowa kwaśnego estru kwasu siarkowego (4-hydroksyfenylo)-(4-metoksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu.

Do roztworu 14,5 g (4-hydroksyfenylo)-(4-metoksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu w 100 ml bezwodnej pirydyny dodaje się 19,5 g kwasu amidosulfonowego (kwasu sulfaminowego) i ogrzewa przez 6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu sączy się, przesącz wylewa do 200 ml wody i dodaje 30% ługu potasowego do uzyskania wartości pH około 8. Następnie wytrząsa się 200 ml chloroformu, odrzuca wyciąg chloroformowy i oddestylowuje z warstwy wodnej rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem (pompa wodna) w temperaturze 50°C—70°C. Pozostałość ogrzewa się do wrzenia z 250 ml bezwodnego etanolu, filtruje na gorąco, przesącz pozostawia się do oziębienia do temperatury pokojowej i następnie dodaje około 4 ml wody, do uzyskania klarownego roztworu. Po wielogodzinnym pozostawieniu mieszaniny reakcyjnej odsąca się wydzielone kryształy i krystalizuje z 95% etanolu, otrzymując 15 g. Strata na wadze po 5 godzinach suszenia w temperaturze 100°C pod zmniejszonym ciś-

nieniem (pompa wodna): 5,2%. Zachowanie się podczas topnienia tak jak w przykładzie IX.

Przykład XII. Sól sodowa kwaśnego estru kwasu siarkowego (4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu.

Postępuje się w sposób opisany wyżej stosując zamiast ługu potasowego ług sodowy.

Przesącz etanolowy odparowuje się jednak pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, następnie rozpuszcza pozostałość na gorąco w 75 ml izopropanolu i zadaje 7 ml wody. Po wielu godzinach wydzielają się kryształy, które się odsąca, przemywa izopropanolem, a następnie eterem, otrzymując 11,5 g. Strata na wadze po suszeniu przez 5 godzin w temperaturze 60°C pod zmniejszonym ciśnieniem (pompa wodna): 6,2%.

Przykład XIII. Sól sodowa kwaśnego estru kwasu siarkowego (4-hydroksyfenylo)-(4-metoksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu.

Do roztworu 14,5 g (4-hydroksyfenylo)-(4-metoksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu w 70 ml dwumetyloformamidu dodaje się 19,4 g kwasu sulfaminowego, ogrzewa mieszaninę powoli, mieszając do temperatury 60°C i następnie jeszcze przez 30 minut w temperaturze 65°C—70°C pozostawia do oziębnia i odsąca powstały osad. Przesącz zadaje się 150 ml wody i dodaje 8 g węgla sodowego, uzyskując wartość pH 8. Następnie odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha pozostałość ogrzewa do wrzenia z 150 ml metanolu odsąca na gorąco nierozpuszczoną pozostałość i z przesącza odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość przekryształizowuje się z izopropanolu z dodatkiem niewielkiej ilości wody, otrzymując 14,6 g bezbarwnych kryształów.

Przykład XIV. Sól potasowa kwaśnego estru kwasu siarkowego (4-hydroksyfenylo)-(4-metoksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu.

Do roztworu 43,5 g (4-hydroksyfenylo)-(4-metoksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu w 300 ml bezwodnej pirydyny wkrapla się, mieszając i oziębiając, w temperaturze 0°C—5°C 17,5 g kwasu chlorosulfonowego, następnie miesza przez 7 godzin w temperaturze otoczenia, pozostawia mieszaninę reakcyjną jeszcze przez kilka godzin i wylewa do 600 ml wody. Następnie dodaje się 30% ługu potasowego do uzyskania pH o wartości około 9, po czym przez dodatek kwasu solnego nastawia się pH na wartość 7,5—8. Wytrząsa się dwukrotnie biorąc po 200 ml chloroformu i odrzuca wyciąg chloroformowy. Roztwór wodny odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Pozostałość ogrzewa się do wrzenia z 800 ml bezwodnego etanolu, sączy na gorąco przez węgiel i oziębiony przesącz zadaje około 10 ml wody do uzyskania klarownego roztworu. Po pozostawieniu na szereg godzin, otrzymuje się bezbarwne kryształy, które się odsąca, przemywa małą ilością etanolu, a następnie eterem, otrzymując 35 g. Strata na wadze po suszeniu przez 10 godzin w temperaturze 60°C pod zmniejszonym ciśnieniem (pompa wodna): 8,0%.

Analiza:	C	H	N	S	K
obliczono %	55,7	3,90	3,42	7,81	9,56
znaleziono %	55,5	4,20	3,30	7,86	9,70

Zachowanie się podczas topnienia: jak w przykładzie IX. W ten sam sposób wytwarza się sól sodową stosując ług sodowy zamiast ługu potasowego.

Przykład XV. Sól cykloheksyloamoniowa kwaśnego estru kwasu siarkowego (4-hydroksyfenylo)-(4-metoksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu.

14,5 g (4-hydroksyfenylo)-(4-metoksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu i 19,4 g kwasu sulfaminowego w 75 ml bezwodnej pirydyny ogrzewa się przez 6 godzin w temperaturze 110°C—115°C. Po oziębnieniu sączy się, wylewa przesącz do 150 ml wody i dodaje cykloheksyloaminy do uzyskania wartości pH 8—9. Następnie wytrząsa się trzykrotnie każdorazowo z 50 ml eteru i odrzuca wyciągi eterowe. Z roztworu wodnego oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze około 50°C. Pozostałość zadaje się 20 ml izopropanolu, pozostawia przez kilka godzin, dodaje do powstałej krystalicznej brei ponownie 20 ml izopropanolu, sączy i przemywa niewielką ilością eteru. Kryształizuje się z izopropanolu lub wody i otrzymuje 12 g bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 158°C—160°C.

Analiza:	C	H	N	S
obliczono %	63,8	6,37	5,95	6,80
znaleziono %	63,4	6,58	6,05	6,90

Przykład XVI. Sól potasowa kwaśnego estru kwasu siarkowego (4-hydroksyfenylo)-(4-metoksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu.

Do roztworu 7,3 g (4-hydroksyfenylo)-(4-metoksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu w 50 ml pirydyny i 100 ml chloroformu dodaje się mieszaninę 3,9 g kwasu chlorosulfonowego, 100 ml chloroformu i 50 ml pirydyny i pozostawia mieszaninę reakcyjną przez 24 godziny w temperaturze otoczenia. Następnie odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje do pozostałości 100 ml wody i ługu potasowego do uzyskania pH o wartości 8 i wytrząsa dwukrotnie stosując po 50 ml eteru. Wodny roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość ogrzewa się do wrzenia z 100 ml etanolu, sączy na gorąco przez węgiel i zadaje przesącz po oziębieniu 2 ml wody. Po krótkim czasie otrzymuje się prawie bezbarwne kryształy, które się odsąca i przemywa niewielką ilością etanolu i eteru. Wydajność: 6 g.

Przykład XVII. Sól sodowa kwaśnego estru kwasu siarkowego (4-hydroksyfenylo)-(4-metoksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu.

Do 14,5 g (4-hydroksyfenylo)-(4-metoksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu w 70 ml dwumetyloformamidu dodaje się 15 g związku addycyjnego trójtlenku siarki i N,N-dwumetyloaniliny i ogrzewa w ciągu 45 minut do temperatury 60°C—65°C. Następnie przenosi się mieszaninę reakcyjną do 100 ml wody dodaje 30% ługu sodowego do wartości pH 7,5—8 wytrząsa dwukrotnie stosując po 100 ml chloroformu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem (pompa wodna) w temperaturze 40°C do 60°C roztwór wodny do sucha. Pozostałość ogrzewa się do wrzenia z 150 ml izopropanolu, sączy na gorąco przez węgiel i do przesącza po oziębieniu dodaje 3 ml wody. Pozostawia się przez pewien czas i od-

sącza wytworzone kryształy, przemywa je małą ilością izopropanolu i następnie eterem, otrzymując 12,5 g.

Przykład XVIII. Sól potasowa monoestru kwasu siarkowego 4-(hydroksyfenylo)-(4-metoksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu.

26 g związku addycyjnego dwuoksanu i trójtlenku siarki dodaje się porcjami, mieszając i oziębiając, do 29 g 4-(hydroksyfenylo)-(4-metoksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu w 75 ml dwumetyloformamidu tak, aby temperatura nie przekroczyła 35°C. Następnie ogrzewa się jeszcze przez jedną godzinę w temperaturze 60–65°C, po oziębieniu przenosi do 200 ml wody, dodaje 30% ługu potasowego do uzyskania wartości pH 8 i dalej przerabia w sposób opisany w przykładzie XI, otrzymując 36 g bezbarwnych kryształów.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku można w znany sposób przerobić na stosowane zwykle postaci leku, na przykład tabletki, drażetki, krople, ampułki do picia lub mikrowlewy. Pojedyncza dawka w zasadzie wynosi od 2,5 mg do 20 mg.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania monoestru kwasu siarkowego bis-(4-hydroksyfenylo) lub 4-(hydroksyfenylo)-(4-metoksyfenylo)-(pirydylo-2)-metanu, ewentualnie w postaci soli, przedstawionej wzorem ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a $X^{(+)}$ oznacza atom metalu alkalicznego lub jon amoniowy o wzorze ogólnym $(NH_3R)^{+}$, w którym R oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub cykloalkilową, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową poddaje się reakcji

z reaktywną pochodną kwasu siarkowego i jeżeli R_1 oznacza atom wodoru, wtedy stosuje się stosunek molarny reagentów około 1:1 i tak wytworzony monoester kwasu siarkowego ewentualnie przeprowadza za pomocą wodorotlenków metali alkalicznych lub amin o wzorze ogólnym NH_2R , w którym R posiada powyżej podane znaczenie, w sole o wzorze ogólnym 1.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako reaktywną pochodną kwasu siarkowego stosuje się związek addycyjny trójtlenku siarki lub kwas sulfaminowy lub kwas chlorosulfonowy, przy czym ten ostatni w obecności zasady.

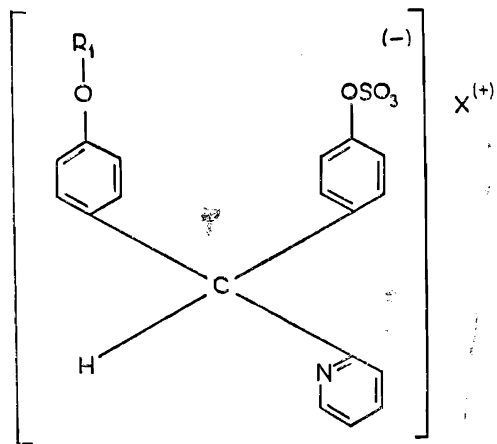
3. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że jako związki addycyjne trójtlenku siarki stosuje się związki zawierające trzeciorzędową organiczną zasadę azotową lub etery.

4. Sposób według zastrz. 1 lub 2 lub 3, **znamienny tym**, że reakcję ze związkiem addycyjnym trójtlenku siarki lub z kwasem sulfaminowym prowadzi się w rozpuszczalniku w temperaturach między 30°C i 100°C.

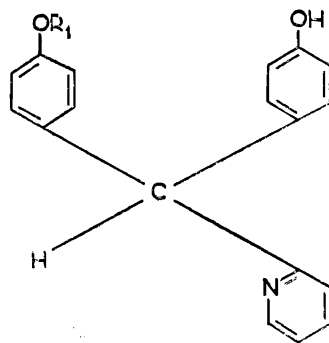
5. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się dwumetyloformamid, pirydynę, sulfotlenek metylowy, chloroform, chlorek etylenu lub trójamid kwasu sześciometylofosforowego, benzen lub cykloheksan.

6. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że reakcję z kwasem chlorosulfonowym prowadzi się w obecności trzeciorzędowej zasady organicznej w rozpuszczalniku w temperaturach między 0°C i temperaturą otoczenia.

7. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że reakcję z kwasem sulfaminowym prowadzi się w rozpuszczalniku w temperaturach między 40°C i 70°C.



WZÓR 1



WZÓR 2