



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41904 (13) C2

(51) 7 C07D257/04, C07D405/04

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ БЕНЗОПІРАНОВИХ СПОЛУК, ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ, СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПРОМІЖНИХ СПОЛУК**

(21) 95058447

(22) 19 11 1993

(24) 15 10 2001

(31) 9224922 6

(32) 27 11 1992

(33) GB

(86) PCT/EP93/03257, 19 11 1993

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р.

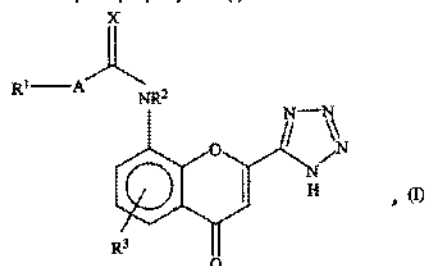
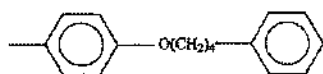
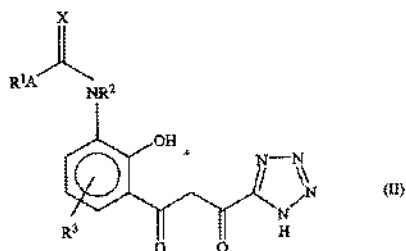
(72) Джонсон Грехем, GB, Сміт Ніл, GB, Гін Річард
Грехем, GB, Манн Індерджит Сінг, GB, Новак Ванс,
US

(73) СМІТКЛАЙН БІЧАМ ПЛС, GB

(56) EP 0 173 516-A

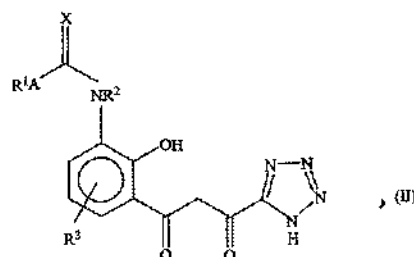
Chemical Abstracts, vol. 115, no. 17, 1991

(57) 1. Способ получения бензопирановых соединений общей формулы (I)

в которой R¹ представляет собойА представляет простую связь, X - кислород, R² - водород и R³ - водород, отличающийся тем, что осуществляют циклизацию соединения структуры (II)или его соли, гидрата или сольвата, причем в формуле R¹, R², R³, А и X имеют значения, определенные для структуры (I), и при необходимости получают после этого соль, гидрат или сольват

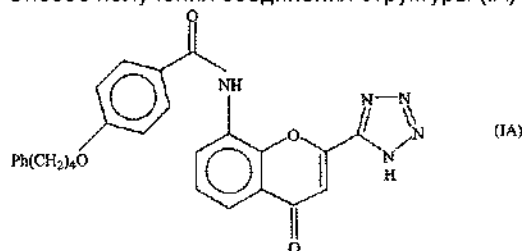
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что реакцию циклизации проводят в присутствии хлористоводородной кислоты в смеси метанол/тетрагидрофуран в качестве растворителя

3. Соединение структуры (II)

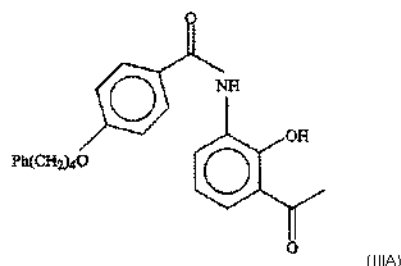
в которой R¹, R², R³, А и X имеют значения, определенные для структуры (I) или его соль, гидрат или сольват для использования его в качестве промежуточного соединения для получения веществ, указанных в п. 1

4. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что представляет собой 2-[4-(4-фенилбутокси)бензоиламино]-6-[1,8-диоксо-3-(тетразол-5-ил)пропил]-фенол

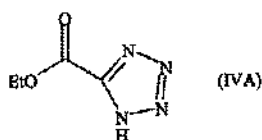
5. Способ получения соединения структуры (IA)



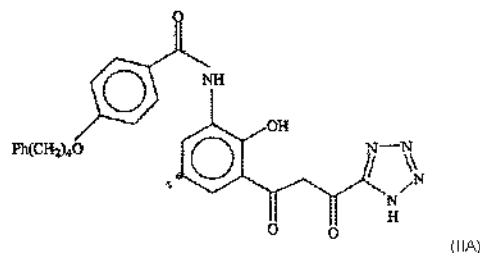
или его соли, гидрата или сольвата, отличающийся тем, что соединение структуры (IIIA)



подвергают взаимодействию с соединением структуры (IVA)



или его соль с последующей циклизацией промежуточного соединения структуры (IIA)



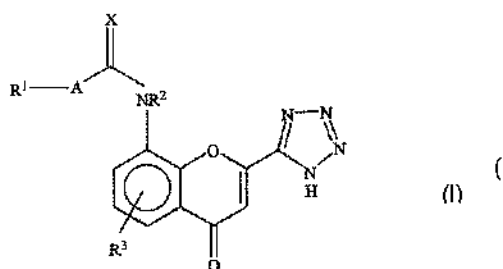
или его соли, гидрата или сольвата, образовавшегося при этом

Настоящее изобретение относится к новому способу получения некоторых замещенных бензопирановых соединений, промежуточным соединениям, полезным в этом способе, и к способу получения промежуточных соединений

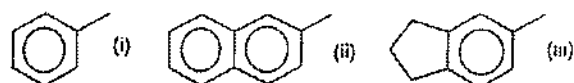
Замещенные бензопирановые соединения известны из уровня техники. Например, EP 0 173 516-A раскрывает класс замещенных бензопирановых соединений, описываемых как соединения, имеющие активность в качестве лейкотриеновых антагонистов и полезные в терапии для лечения, например, заболеваний, вызываемых лейкотриенами и 5- α -редуктазой

Настоящее изобретение относится к новому способу получения некоторых из бензопирановых соединений, описанных в EP 0 173 516-A, и в частности предлагает эффективный путь получения соединений, включающий гораздо меньше стадий реакции, чем описано до сих пор. Уменьшение числа стадий реакции при получении целевых продуктов обеспечивает в результате гораздо более эффективный и экономичный путь, чем путь, предусматривающий большое число стадий

Таким образом, настоящее изобретение предлагает в первом аспекте способ получения соединения структуры (I)



в которой R^1 представляет собой C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил, C_{2-20} алкинил или группу структуры



каждая из которых может быть замещена одним или двумя заместителями, выбранными независимо из C_{1-20} алкила, C_{2-20} алкенила или C_{2-20} алкинила, до 5 углеродных атомов которой (которых) могут быть по выбору заменены на

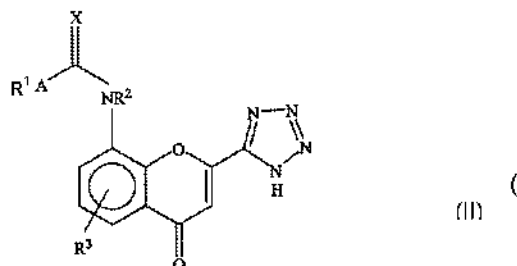
атом(ы) кислорода, атом(ы) серы, атом(ы) галогена, атом(ы) азота, бензольное кольцо (кольца), тиофеновое кольцо (кольца), нафталиновое кольцо (кольца), карбоциклическое кольцо (кольца с 4-7 углеродными атомами, карбонильную группу (группы), карбонилксигруппу (группы), гидроксильную группу (группы), карбоксильную группу (группы), азидогруппу (группы) и/или нитрогруппу (группы)

R^2 представляет собой водород или C_{1-6} алкил,

R^3 представляет собой водород, галоген, гидроксил, нитро, группу общей формулы $-COOR^4$ (где R^4 обозначает водород или C_{1-6} алкил), C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкилтио,

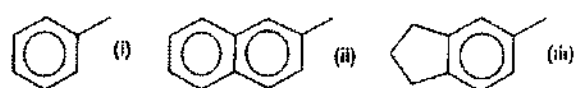
A представляет собой простую связь или метиленовую, этиленовую, триметиленовую, тетраметиленовую, виниленовую, пропениленовую, бутениленовую, бутадиениленовую или этиниленовую группу, возможно (те необязательно) замещенную одной, двумя или тремя C_{1-10} алкильной, и/или фенильной группой (группами), и

X представляет собой кислород или серу, или его соли, сольвата или гидрата, который включает циклизацию соединения структуры (II)



или его соли, гидрата или сольвата, где R^1 , R^2 , R^3 , A и X имеют те же значения, что и описанные для структуры (I) и получение затем, при желании, его соли, сольвата или гидрата

Соответственно, R^1 представляет собой C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил, C_{2-20} алкинил или группу структуры

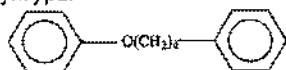


каждая из которых может быть замещена одним или двумя заместителями, выбранными независимо из C_{1-20} алкила, C_{2-20} алкенила или

C₂₋₂₀алкинила, до 5 углеродных атомов которой (которых) могут быть необязательно заменены на атом (атомы) кислорода, атом (атомы) серы, атом (атомы) галогена, атом (атомы) азота, бензольное кольцо (кольца), тиофеновое кольцо (кольца), нафталиновое кольцо (кольца), карбоциклическое кольцо (кольца) с 4-7 углеродными атомами, карбонильную группу (группы), карбонилксигруппу (группы), гидроксильную группу (группы), карбоксильную группу (группы), азидогруппу (группы) и/или нитрогруппу (группы)

Предпочтительно, R¹ представляет собой группу структуры (I), замещенную или незамещенную одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁₋₂₀алкила, C₂₋₂₀алкенила, или C₂₋₂₀алкинила, до 5 атомов которой могут необязательно быть заменены на атом (атомы) кислорода, атом (атомы) серы, атом (атомы) галогена, атом (атомы) азота, бензольное кольцо (кольца), тиофеновое кольцо (кольца), нафталиновое кольцо (кольца), карбоциклическое кольцо (кольца), с 4-7 углеродными атомами, карбонильную группу (группы), карбонилксигруппу (группы), гидроксигруппу (группы), карбоксигруппу (группы), азидогруппу (группы) и/или нитрогруппу (группы)

Более предпочтительно R¹ представляет собой группу структуры (I), замещенную в пара-положении кольца одним заместителем, выбранным из вышеуказанных, в частности R¹ является группой структуры



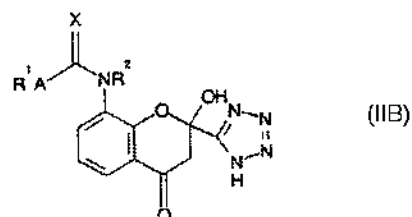
Подходящим образом, R² представляет собой водород или C₁₋₆алкил, предпочтительно, R² является водородом

R³ представляет собой водород, галоген, гидроси, нитро, группу общей формулы -COOR⁴ (где R⁴ обозначает водород или C₁₋₆алкил) или C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси или C₁₋₆алкилтио. Предпочтительно, R³ является водородом

В подходящем случае A представляет собой простую связь или метиленовую, этиленовую, триметиленовую, тетраметиленовую, виниленовую, пропениленовую, бутениленовую, бутадиениленовую или этиниленовую группу, необязательно замещенную одной, двумя или тремя C₁₋₁₀алкильными и/или фенильными группами. Предпочтительно, A является простой связью

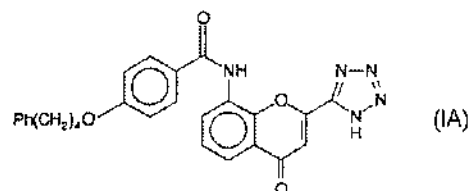
Подходящим образом, циклизацию соединения структуры (II) проводят в присутствии кислоты. Например, циклизация может быть проведена в присутствии серной кислоты, в метаноле или в уксусной кислоте в качестве растворителя. Предпочтительно, реакцию проводят в смеси растворителей метанол/тетрагидрофуран в присутствии хлористоводородной кислоты. Альтернативные условия кислота/растворитель очевидны специалистам и включают, например, кислоты, такие как бромистоводородную или иодистоводородную кислоту, хлорную кислоту или толуолсульфокислоту и кислоты Льюиса, например, трихлорид алюминия, в подходящих растворителях, таких как вода, C₁₋₄алканолы, такие как этанол или метанол, и ненасыщенные карбоциклические углеводороды, такие как бензол или толуол

Следует отметить, что для удобства структура (II) представлена как «ди-кето»-форма, соединения структуры (II) могут также существовать в «кето-энольной» форме и в «циклической гидроксиромановой» форме (IIB)

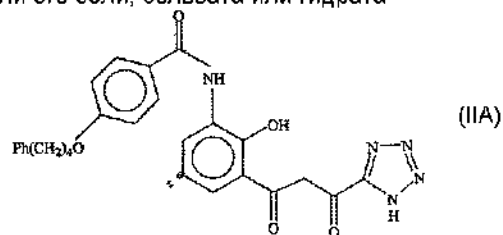


Имеется в виду, что структура (II) охватывает все таутомерные формы соединений структуры (II)

В предпочтительном аспекте, следовательно, предлагается способ получения соединения структуры (IA) или его соли, сольвата или гидрата



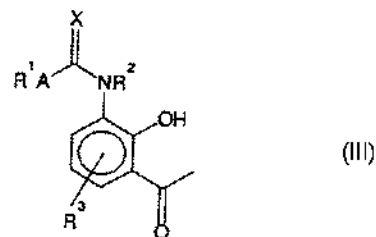
включающий циклизацию соединения структуры (IIA) или его соли, сольвата или гидрата



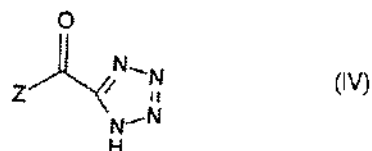
и после этого необязательно получение его соли, сольвата или гидрата. Наиболее предпочтительно, циклизацию проводят в присутствии хлористоводородной кислоты в смеси метанол/тетрагидрофуран в качестве растворителя

Что касается соединений структуры (II), соединения структуры (IIA) могут, конечно, существовать в соответствующих кето-энольной и циклической хромановой формах, каждая из которых предполагается охваченной структурой (IIA)

Соединения структуры (II) (и, в частности, структура (IIA)) являются новыми и образуют дальнейший аспект изобретения. Соединения структуры (II) могут быть получены по реакции соединения структуры (III)

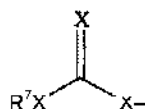


в которой R¹, R², R³, A и X имеют значения, определенные для структуры (I) в п. 1 формулы изобретения, с соединением структуры (IV) или его солью



в которой Z представляет собой активированную покидающую группу

Соответственно, активированные покидающие группы Z включают, например, активированные амиды структуры $N(R^5)(OR^5)$, в которой R^5 обозначает C_{1-6} алкильную, галогеновую группы, группы структуры R^6O , R^6S или R^6SO_2O , в которых R^6 обозначает C_{1-6} алкил, возможно замещенный фенил или возможно замещенный фенил C_{1-6} алкил или группы структуры

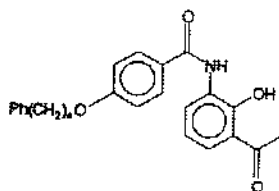


в которой R^7 обозначает C_{1-6} алкил, возможно замещенный фенил или возможно замещенный фенил C_{1-6} алкил, и каждая группа X является независимой кислородом или серой. Предпочтительно, Z представляет собой R^6O .

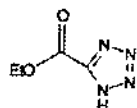
Соответственно, R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, возможно замещенный фенил или возможно замещенный фенил C_{1-6} алкил. Предпочтительно, R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, например, метил, этил, изо-бутил или т-бутил, наиболее предпочтительно, R^6 является этилом.

Соответственно, реакцию проводят в органическом растворителе, таком как, например, диметилформамид, эфирные растворители, такие как тетрагидрофуран, толуол или бензол, гексаны или C_{1-6} алканола, такие как метанол или этанол, в присутствии основания, например, алкоксида щелочного металла, такого как т-бутоксид калия, метоксид натрия или метоксид калия, гидридов, таких как гидрид натрия, или амидного основания, такого как амид калия или амид натрия. Предпочтительно, реакцию проводят в тетрагидрофуране, в качестве растворителя в присутствии метоксида натрия в качестве основания.

Способ получения соединений структуры (II) является новым и представляет собой еще один аспект изобретения. В частности, способ предпочтительно используется в получении соединений структуры (IIA) путем реакции следующих соединений структуры (IIIA) и соединения структуры (IVA) или его соли в присутствии метоксида натрия в тетрагидрофуране в качестве растворителя.



(IIIA)



(IVA)

Соединения структуры (III) и (IV) получают из промышленно доступных исходных материалов по стандартным методикам, как описано ниже. Например, получение соединений структуры (III)

описано в EP 0 173 516-A. Соединения структуры (IV), например, в которой Z является R^6O , могут быть получены из азидата натрия и подходящего алкилового эфира цианомуравьиной кислоты, такого как этиловый эфир цианомуравьиной кислоты, по известным методам или из динатриевой соли тетразол-5-карбоновой кислоты (имеющейся в продаже) путем реакции с подходящим алкиловым, ариловым или арилалкиловым эфиром галогенмуревиной кислоты, например, этилхлорформатом или изобутилхлорформатом. Получение соединений структуры (IV) из соответствующей динатриевой соли тетразол-5-карбоновой кислоты является новым и составляет еще один аспект изобретения. Следует отметить, что соединения структуры (IV) могут быть получены и затем выделены перед реакцией с подходящими соединениями структуры (III) или могут быть получены «in situ» и дальше приведены во взаимодействие с соединениями структуры (III) без предварительного выделения.

Настоящее изобретение, в частности, полезно для получения соединений структуры (IA), исходя из соединений (IIIA) и (IVA) для получения промежуточных соединений структуры (IIA), которые подвергаются циклизации в описываемых здесь условиях с образованием целевого продукта. Соединения структуры (II) могут быть выделены из реакционной смеси перед циклизацией соединений структуры (I) или, альтернативно, как описано в примерах, реакция между соединениями структур (III) и (IV) с последующей циклизацией соединений структуры (II), образовавшихся таким образом, может быть доведена до конца «в одном сосуде», так сказать, без выделения промежуточных соединений, образовавшихся при этом.

Следующие примеры служат иллюстрацией изобретения. Температуры даны в градусах Цельсия ($^{\circ}C$).

Примеры

1. Получение этилового эфира 1Н-тетразол-5-карбоновой кислоты

Трифторуксусную кислоту (24,47 г, 0,21 М) добавляют по каплям в течение 0,5 часа под азотом к перемешанной суспензии азидата натрия (12,59 г, 0,19 М) в 2,6-лутидине (100 мл) при $8-12^{\circ}$. После перемешивания в течение 7 минут добавляют этиловый эфир цианомуравьиной кислоты (20,4 г, 0,20 М) одной порцией. Смесь нагревают и перемешивают при 75° в течение 3 часов и затем, после охлаждения, перемешивают при 20° в течение 16 часов. После охлаждения до 10° смесь добавляют ко льду (250 г) и 11-мольной хлористоводородной кислоте (100 мл), поддерживая температуру ниже 20° . Продукт экстрагируют в этилацетат (1x250, 1x200, 2x100 мл), и объединенные экстракты сушат над сульфатом магния. После испарения растворителя при пониженном давлении маслянистый продукт (38,22 г) собирают в эфир (50 мл), и добавляют гексан (25 мл). Хранение при 4° в течение 2-3 дней дает кристаллический этиловый эфир 1Н-тетразол-5-карбоновой кислоты, который отфильтровывают, промывают, охлажденным эфиром и сушат воздухом, 14,12 г (выход 52,6%), т.пл. $88-93^{\circ}$.

ЯМР (270 МГц, раствор в $CDCl_3$) δ 13,6-13,8 (с, 1H), 4,6-4,5 (к, 2H), 1,5-1,4 (г, 3H).

Водоизменение методики

В более крупном масштабе (84,4 г азидо натрия) реакцию проводят иначе, чтобы предупредить какое-либо выделение азотоводородной кислоты

После перемешивания при 75° и 20° добавляют нитрат натрия (63 г) в воде (300 мл) в течение 10 минут при 20-30°. Смесь перемешивают при 20-25° в течение 20 минут и затем добавляют охлажденную смесь воды (1,5 л) и 11-мольной хлористоводородной кислоты (690 мл), поддерживая температуру между 25 и 30°. Затем продукт экстрагируют в этилацетат и кристаллизуют, как описано выше

2. Получение изобутилового эфира 1Н-тетразол-5-карбоновой кислоты

К перемешанной суспензии динатриевой соли тетразол-5-карбоновой кислоты (15,8 г, 0,1 моля) в диметилформамиде (100 мл) в азотной атмосфере при 5° добавляют изобутиловый эфир хлормуравьиной кислоты (13,3 г, 13 мл, 0,1 моля) по каплям в течение 15 минут. Смесь перемешивают при 5-10° в течение 2 часов, затем при 20° в течение 2 часов. Смесь добавляют к воде (500 мл) и экстрагируют этилацетатом (2x200 мл). Водную фазу затем подкисляют до pH 1 концентрированной HCl и далее экстрагируют этилацетатом (2x200 мл). Этилацетатные экстракты промывают водой (2x200 мл), сушат (MgSO₄) и упаривают, получая целевое соединение в виде смолы (8,6 г, 50,5%)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,95 (д, 6H, CH₃), 2,08 (тк, 1H, CH), 4,25 (д, 2H, CH₂)

3. Получение метилового эфира 4-(4-фенилбутоксид)бензойной кислоты

Раствор метилового эфира 4-гидроксibenзойной кислоты (13,4 кг, 88 моля) в диметилформамиде (52 л) добавляют по каплям к смеси NaOMe (4,8 кг, 89 моля) и диметилформамида (50 л) при комнатной температуре при мягком потоке азота. Реакционную смесь нагревают при 60-70° в течение 1 часа с перемешиванием и затем охлаждают до комнатной температуры. К этой смеси по каплям добавляют раствор 4-фенилбутилбромида (16,92 кг, 79,4 моля) в диметилформамиде (5 л). Получающуюся смесь нагревают при 60-70° в течение 1 часа с постоянным перемешиванием и охлаждают до комнатной температуры. После добавления 1 н NaOH (110 мл) продукт экстрагируют дважды этилацетатом (50 л и 80 л). Экстракты последовательно промывают 1 н NaOH (110 л) и насыщенным рассолом (20 л) и затем концентрируют досуха под вакуумом, получая целевое соединение с количественным выходом

4. Получение 4-(4-фенилбутоксид)бензойной кислоты

К раствору соединения из примера 3 в MeOH (50 л) добавляют 3 н NaOH (46 л). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 1,5 часов. По окончании реакции MeOH удаляют перегонкой в вакууме. К остатку добавляют воду со льдом (120 л) и нейтральные вещества экстрагируют эфиром (30 л x 3). Объединенные эфирные экстракты промывают 2 н NaOH (25 л). Водные слои объединяют и доводят до pH 2-3 концентрированной HCl (16 л). Выпавшие в осадок твер-

дые вещества собирают фильтрованием в центробежном поле, промывают водой и сушат нагреванием при 70-80° в токе воздуха, получая целевой продукт (17,67 кг, 65,4 моля, выход 82% из 4-гидроксibenзоата)

5. Получение 3-/4-(4-фенилбутоксид)бензоил-амино-/2-гидроксиацетофенона

К раствору соединения из примера 4 (18,1 г, 67 ммоль) в CH₂Cl₂ (45 мл) добавляют каталитическое количество диметилформамида (0,45 мл) с последующим добавлением тионилхлорида (6,26 мл, 85,8 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После кипячения с обратным холодильником в течение 2 часов смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют к раствору хлоридрата 3'-амино-2'-гидроксиацетофенона (12 г, 64 ммоль) и пиридина (15,5 мл, 192 ммоль) в CH₂Cl₂ (90 мл), поддерживая температуру между 0° и 3°. Смесь перемешивают при температуре 0-3° в течение 2 часов и выливают в 2 н HCl (200 мл). Водные слои отделяют. Продукт в водных слоях экстрагируют дважды CH₂Cl₂ (150 мл и 100 мл). Метилхлоридные слои объединяют, промывают последовательно водой, насыщенным NaHCO₃ (150 мл) и насыщенным рассолом (150 мл), сушат над MgSO₄. Получающийся в результате раствор концентрируют в вакууме, пока не выпадут в осадок несколько кристаллов. К остатку добавляют этилацетат (150 мл), и раствор концентрируют в вакууме, пока не будет отогнана приблизительно половина этилацетата. Смесь охлаждают до приблизительно 0°. Выпавшие кристаллы собирают и сушат в вакууме, получая целевое соединение (21,6 г, 53,6 ммоль, 90%-ный выход)

6. Получение 2-/4-(4-фенилбутоксид)бензоил-амино-/6-/1,3-диоксо-3-(тетразол-5-ил)пропилфенола

Под атмосферой азота, растворяют при перемешивании трет-бутоксид калия (31,38 г, 0,28 моля) в сухом диметилформамиде (160 мл). К полученному раствору добавляют соединение гидроксиацетофенона из примера 5 (16,12 г, 0,04 моля), а затем 5-этоксикарбонилтетразол из примера 1 (1,39 г, 0,052 моля, 1,3 экв.) при комнатной температуре. Температура реакции поднимается до прибл. 45°. Смесь перемешивают в течение 3 часов при 40° (масляная баня), затем охлаждают до 30° и выливают в холодную 1 н HCl (800 мл). Получающийся осадок отфильтровывают, промывают водой (500 мл) и затем сушат при 70° в печи с вентилятором, получая целевое соединение (19,4 г, 97%). Проводят очистку, используя любую из следующих процедур

Процедура 1

Перемешанную суспензию сырого продукта (10 г) в этилацетате (150 мл) нагревают при 60° в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь переносят в холодильник и оставляют на 2 часа. Продукт затем фильтруют, промывают холодным этилацетатом (15 мл) и сушат при 70° в печи с вентилятором, получая очищенный продукт (8,5 г, 85%)

Процедура 2

Перемешанную суспензию сырого продукта (5 г) в ацетоне (50 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь переносят в холодильник и оставляют на 2 часа. Продукт за-

тем фильтруют, промывают холодным ацетоном (5-10 мл) и сушат при 70° в печи с вентилятором, получая целевой продукт (4,1 г, 82%)

7 Получение 4-оксо-8-/4-(4-фенилбутокси)бензоиламино/-2-тетразол-5-ил-4Н-1-бензопирана полугидрата

К перемешанной суспензии очищенного продукта из примера 6 (7,984 г, 0,016 моля) в метаноле (72 мл) добавляют концентрированную серную кислоту (0,6 мл) и реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов. Смеси дают остыть до комнатной температуры, и затем переносят ее в холодильник на 2 часа. Густую смесь затем фильтруют, промывают холодным метанолом (40 мл) и водой (90 мл) и затем опять холодным метанолом (30 мл). Продукт сушат при 0° в печи с вентилятором и затем оставляют стоять на 24 часа при комнатной температуре, получая целевое соединение (7,36 г, 96%)

Примеры 8 и 9

Эти два примера иллюстрируют способ получения соединений (I) из промежуточных соединений структур (III) и (IV) «в одном сосуде»

8 Получение 4-оксо-8-/4-(4-фенилбутокси)бензоиламино/-2-тетразол-5-ил-4Н-1-бензопирана полугидрата

К перемешанной суспензии метоксида натрия (15 г, 0,28 моля) в сухом тетрагидрофуране в атмосфере азота добавляют порциями соединение гидроксиацетофенона из примера 5 (16 г, 0,04 моля) при приблизительно 25°. Затем добавляют раствор этилового эфира тетразол-5-карбоновой кислоты из примера 1 (7,3 г, 0,05 моля) в тетрагидрофуране, поддерживая температуру реакции приблизительно 25°C. Реакционную смесь перемешивают в условиях дефлегмации в течение приблизительно 100 минут для обеспечения полного образования соединения дикетона из примера 6. К реакционной смеси добавляют метанол, а затем добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту (28 мл, 0,34 моля) и последующее нагревание реакционной смеси с обратным холодильником в течение приблизительно 2

часов приводит к образованию целевого соединения, которое кристаллизуется из раствора. После охлаждения до приблизительно 20° продукт отделяют фильтрованием и промывают метанолом. Выделенное твердое вещество очищают путем превращения в натриевую соль в метаноле и повторного осаждения целевого соединения хлористоводородной кислотой. Повторно осажденный продукт выделяют фильтрацией, промывают водным раствором метанола, сушат и затем повторно гидратируют при комнатной температуре, получая целевое соединение (18,56 г, 94%)

9 Получение 4-оксо-8-/4-(4-фенилбутокси)бензоиламино/-2-тетразол-5-ил-4Н-1-бензопирана полугидрата

К перемешанной суспензии метоксида натрия (14,1 кг, 261 моля) в сухом тетрагидрофуране под атмосферой азота порциями добавляют соединение гидроксиацетофенона из примера 5 (15,0 кг, 37,2 моля) при приблизительно 25°. Затем добавляют раствор этилового эфира тетразол-5-карбоновой кислоты из примера 1 (6,8 кг, 47,9 моля) в тетрагидрофуране, поддерживая температуру реакции при приблизительно 25°. Реакционную смесь перемешивают при дефлегмации в течение приблизительно 100 минут для обеспечения полного образования соединения дикетона из примера 6. К реакционной смеси добавляют метанол и затем концентрированную хлористоводородную кислоту (31,4 кг, 314 моля), и последующее нагревание реакционной смеси с обратным холодильником в течение приблизительно 2 часов приводит к образованию целевого соединения, которое кристаллизуется из раствора. После охлаждения до приблизительно 20°C продукт отделяют фильтрацией и промывают метанолом. Отделенное твердое вещество очищают превращением в натриевую соль в метаноле и повторным переводом в осадок с помощью хлористоводородной кислоты. Повторно выпавший в осадок продукт отделяют фильтрацией, промывают водным раствором метанола, сушат и затем повторно гидратируют при комнатной температуре с получением целевого соединения (15,5 кг, 85%)

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03