POLSKA RZECZPOSPOLITA LUDOWA

URZĄD PATENTOWY PRL

OPIS PATENTOWY

97223

Patent dodatkowy do patentu nr _____

Zgłoszono: 01.02.75 (P. 192104)

Pierwszeństwo: 04.02.74 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 13.03.76

Opis patentowy opublikowano: **31.08.1978**

MKP **C07d 99/04**

Int. Cl.[2] **C07D 405/04**

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych ksantenu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych ksantenu, posiadających własności przeciwbólowe.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku obejmuje wzór ogólny 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru albo rodnik alkilowy zawierający do 10 atomów węgla, alkenylowy o 3—10 atomach węgla, chlorowcoalkenylowy o 3—6 atomach węgla, cykloalkiloalkilowy o 4—7 atomach węgla ewentualnie podstawiony w pierścieniu rodnikiem arylowym o 6—10 atomach węgla lub jednym albo dwoma rodnikami alkilowymi każdy o 1—3 atomach węgla, rodnik fenylowy, aryloalkilowy o 7—10 atomach węgla ewentualnie podstawiony w pierścieniu 1—3 atomami chlorowca lub rodnikami alkilowymi o 1—3 atomach węgla, grupę aroiloalkilową o 8—12 atomach węgla, ewentualnie podstawioną w pierścieniu 1—3 atomami chlorowca lub rodnikami alkilowymi o 1—3 atomach węgla, rodnik hydroksyalkilowy o 2—5 atomach węgla, grupę dwualkiloaminoalkilową o 4—8 atomach węgla, karbamoiloalkilową o 2—8 atomach węgla, alkilokarbamoiloalkilową o 3—8 atomach węgla, dwualkilokarbamoiloalkilową o 4—8 atomach węgla, lub alkanoiloalkilową o 3—8 atomach węgla, co najmniej jeden z symboli R^2, R^3, R^4 i R^5 oznacza grupę hydroksy a pozostałe z symboli R^2, R^3, R^4 i R^5, które mogą być takie same lub różne, oznaczają atomy wodoru lub chlorowca, rodniki alkilowe o 1—5 atomach węgla, rodniki chlorowcoalkilowe o 1—5

2

atomach węgla, grupy hydroksy lub tiolowe, grupy alkanoiloaminowe o 1—3 atomach węgla, grupy aroiloksy o 7—10 atomach węgla ewentualnie podstawione w pierścieniu aromatycznym 1—3 atomami chlorowca lub rodnikami alkilowymi o 1—3 atomach węgla, grupy hydroksyalkilowe o 1—5 atomach węgla, grupy alkilosulfinylowe o 1—5 atomach węgla. Wzór 1 obejmuje także farmakologicznie dopuszczalne sole wymienionych związków z kwasami.

W przypadku, gdy R^1 oznacza rodnik alkenylowy lub chlorowcoalkilowy, występujące w nim podwójne wiązanie jest oddzielone od atomu azotu pierścienia spiropiperydyny co najmniej jednym atomem węgla, a gdy R^1 oznacza rodnik hydroksyalkilowy lub grupę dwualkiloaminoalkilową, występujący w nich atom tlenu lub azotu jest oddzielony od atomu azotu spiropiperydyny co najmniej dwoma atomami węgla.

Numerację pozycji atomów w pierścieniach o wzorze 1 podano na przykładzie wzoru 2. Podstawienie w poszczególnych pozycjach oznacza umieszczenie zdefiniowanego powyżej podstawnika w określonej numerem pozycji układu ksantenu.

Szczególnym przypadkiem R^1 oznaczającego rodnik alkilowy jest rodnik zawierający 1—8 atomów węgla np. metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, II-rz.-butyl, III-rz. butyl, n-pentyl lub n-heksyl.

Szczególnym przypadkiem R^1 oznaczającego rodnik alkenylowy jest rodnik o 3—7 atomach węgla, np. allilowy, 2-metylopropen-2-ylowy, lub 3-metylobuten-2-ylowy.

Szczególnym przypadkiem R^1 oznaczającego rodnik chlorowco-alkenylowy jest rodnik o 3—4 atomach węgla, np. 3-chloropropen-2-ylowy.

Szczególnym przypadkiem R^1 oznaczającego rodnik cykloalkiloalkilowy jest rodnik cyklopropylometylowy lub cyklobutylometylowy.

Szczególnym przypadkiem R^1 oznaczającego rodnik aryloalkilowy jest benzyl lub fenetyl.

Szczególnym przypadkiem R^1 oznaczającego grupę aroiloalkilową jest grupa 3-/4-fluorobenzoilo/propylowa.

Szczególnym przypadkiem R^1 oznaczającego rodnik hydroksyalkilowy jest rodnik 2-hydroksyetylowy, 2-hydroksypropylowy lub 2-hydroksy-1-metyloetylowy.

Szczególnym przypadkiem R^1 oznaczającego grupę dwualkiloaminoalkilową jest grupa o 4—6 atomach węgla np. 2-dwumetyloaminoetylowa.

Szczególnym przypadkiem R^1 oznaczającego grupę karbamoiloalkilową jest grupa o 2—4 atomach węgla, np. karbamoilometylowa.

Szczególnym przypadkiem R^1 oznaczającego grupę alkilokarbamoiloalkilową jest grupa o 3—5 atomach węgla, np. metylokarbamoilometylowa.

Szczególnym przypadkiem R^1 oznaczającego grupę dwualkilokarbamoiloalkilową jest grupa o 4—6 atomach węgla, np. dwumetylokarbamoilometylowa.

Szczególnym przypadkiem R^1 oznaczającego grupę alkanokarbonyloalkilową jest grupa o 3—6 atomach węgla, np. acetylometylowa.

Szczególnym przypadkiem R^2, R^3, R^4 i R^5 oznaczających atom chlorowca jest atom chloru, fluoru lub bromu.

Szczególnym przypadkiem R^2, R^3, R^4 i R^5 oznaczających rodnik alkilowy jest rodnik o 1—3 atomach węgla, np. metyl.

Szczególnym przypadkiem R^2, R^3, R^4 i R^5 oznaczających rodnik chlorowcoalkilowy jest rodnik o 1—3 atomach węgla, np. trójfluorometyl.

Szczególnym przypadkiem R^2, R^3, R^4 i R^5 oznaczających grupę alkanoiloaminową jest grupa o 1—5 atomach węgla, np. acetyloaminowa.

Szczególnym przypadkiem R^2, R^3, R^4 i R^5 oznaczających rodnik aroiloksy jest grupa 4-chlorobenzoiloksy.

Szczególnym przypadkiem R^2, R^3, R^4 i R^5 oznaczających rodnik hydroksyalkilowy jest rodnik o 1—3 atomach węgla, np. hydroksymetylowy.

Szczególnym przypadkiem R^2, R^3, R^4 i R^5 oznaczających grupę alkilosulfinylową jest grupa o 1—3 atomach węgla, np. metylosulfinylowa.

W szczególności sposobem według wynalazku wytwarza się grupy związków o wzorze 1, w którym R^1 jest H lub alkilem o 1—10 atomach węgla, R^2 jest grupą OH w pozycji 4, a R^3, R^4 i R^5 są jednakowe i oznaczają atomy wodoru lub R^1 jest H, metylem lub etylem, R^2 jest grupą OH w pozycji 4, a R^3, R^4 i R^5 są jednakowe i oznaczają atomy wodoru lub R^1 jest H, alkilem o 1—10 atomach węgla, alkenylem o 3—10 atomach węgla, chlorowcoalkenylem o 3—10 atomach węgla, cykloalkiloalkilem o 4—7 atomach węgla ewentualnie podstawionym, fenylem, aryloalkilem o 7—10 atomach węgla ewentualnie podstawionymi w pierścieniu, aroiloalkilem o 8—12 atomach węgla, ewentualnie podstawionym w pierścieniu, hydroksyalkilem o 2—5 atomach węgla, dwualkiloaminoalkilem o 4—8 atomach węgla, karbamoiloalkilem o 2—8 atomach węgla, alkilokarbamoiloalkilem o 3—8 atomach węgla, dwualkilokarbamoiloalkilem o 4—8 atomach węgla lub alkanoiloalkilem o 3—8 atomach węgla, R^2 jest grupą OH w pozycji 4, R^4 jest H, alkilem o 1—5 atomach węgla, chlorowcoalkilem o 1—5 atomach węgla, OH lub alkilosulfinylem w pozycji 6, 7 lub 8, a R^3 i R^5 są jednakowe i oznaczają atomy wodoru, lub R^1 jest metylem, R^2 jest grupą OH w pozycji 4, R^4 jest H, alkilem o 1—5 atomach węgla, chlorowcoalkilem o 1—5 atomach węgla, OH lub alkilosulfinylem w pozycji 6, 7 lub 8, a R^3 i R^5 są jednakowe i oznaczają atomy wodoru lub R^1 jest metylem, R^2 jest grupą OH w pozycji 4, R^4 jest F, Cl, OH lub metylosulfinylem w pozycji 6, lub F lub Cl w pozycji 7 lub 8, a R^3 i R^5 są jednakowe i oznaczają atomy wodoru.

Konkretne związki wytworzone sposobem według wynalazku opisano w przytoczonych dalej przykładach, a spośród nich jako korzystne wymienia się związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza metyl, R^2 oznacza grupę OH w pozycji 4, R^4 oznacza Cl lub metylosulfinyl w pozycji 6, a R^3 i R^5 są jednakowe i oznaczają atomy wodoru, oraz sole tych związków.

Odpowiednimi farmaceutycznie dopuszczalnymi solami addycyjnymi z kwasami są np. chlorowodorek, bromowodorek, fosforan lub siarczan, cytrynian, octan, maleinian lub szczawian.

Według wynalazku, sposób wytwarzania nowych pochodnych ksantenu o wzorze ogólnym 1, w którym R^1, R^2, R^3, R^4 i R^5 mają znaczenia podane wyżej przy definiowaniu tego wzoru, polega na tym, że zastępuje się wodorem część alkilową w rodniku alkoksy związku o wzorze ogólnym 3, w którym R^6 ma znaczenie wyżej podane dla R^1, a spośród symboli R^7, R^8, R^9 i R^{10} co najmniej jeden oznacza rodnik alkoksy o 1—6 atomach węgla, a pozostałe mają znaczenia podane wyżej dla R^2, R^3, R^4 i R^5, a następnie otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.

Reakcję można prowadzić przy użyciu kwasu, np. HBr w kwasie octowym i ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną lub 48% wag./obj. wodnego HBr przy ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną, albo trójbromkiem boru w rozpuszczalniku, np. w chlorku metylenu, chlorowodorkiem pirydyny, np. ogrzewając w 200°C, tioetanolanem sodu lub tiofenolanem sodu, np. przez ogrzewanie w rozpuszczalniku takim jak dwumetyloformamid w 100—150°C w atmosferze argonu, albo jodkiem litu.

Związki wyjściowe stosowane w sposobie według wynalazku są nowe. Otrzymuje się je ze znanych związków jak to opisano w przytoczonych przykładach VI—XVIII.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku wykazują u zwierząt ciepłokrwistych działanie przeciwbólowe. Wykazano to stosując standartowe testy do wykrywania czynności przeciwbó-

lowej, np. test skręcania się myszy (Collier i wsp., Brit. J. Pharmac. Chemother. 1968, 32, 295; Whittle, Brit., J. Pharmac. Chemother., 1964, 22, 246 oraz test ściskania ogona myszy Bianchi i Franceschini, Brit. J. Pharmac. Chemother., 1954, 9, 280). Testy przeprowadza się następująco:

Test ściskania ogona. 10 Samicom myszy, ważącym ok. 20 g każda, wstrzykuje się podskórnie badany związek. Po upływie 20 minut myszy umieszcza się na plastykowym kręgu o średnicy 30 cm i zakłada na ogon ściskacz arteryjny w odległości 1 cm od nasady. Jeżeli w ciągu 10 sekund mysz nie zareaguje na bolesny bodziec ściskacza, wynik znieczulenia jest dodatni. W ten sposób 50% uśmierzania odpowiada 5 myszom na 10 wykazującym negatywną reakcję na ściskacz.

Test skręcania. Wywołuje się bodziec bólowy przez wstrzyknięcie 0,25% obj. wodnego roztworu kwasu octowego lub 0,03% wag. wodnego roztworu acetylocholiny do otrzewnej samicy myszy. Typową reakcją jest skurcz brzuszny w połączeniu z rozciągnięciem ciała.

Metoda kwasu octowego. Z 12 dwudziestogramowych samic 6 myszy otrzymuje dootrzewnie lub per os związek badany a pozostałe 6 stanowi grupę kontrolną. Po 20 minutach wszystkim 12 myszom wstrzykuje się 0,4 ml roztworu kwasu i umieszcza w plastykowym pojemniku o 12 przegródkach. W ciągu 15 min. zapisuje się liczbę skręceń każdej myszy rozpoczynając w 3 minuty po wstrzyknięciu. Porównuje się całkowitą liczbę skrętów w grupie badanej i kontrolnej. Wynik obliczony według wzoru:

$$100 = \frac{\text{grupa kontrolna}}{\text{grupa badana}} \times 100$$

oznacza % uśmierzenia.

Metoda acetylocholinowa. Z 12 myszy 20-gramowych 6 otrzymuje podskórnie lub per os związek badany a pozostałe 6 stanowi grupę kontrolną. Po 30 minutach wszystkim wstrzykuje się dootrzewnie 0,2 ml roztworu acetylocholiny i umieszcza na plastykowej platformie o średnicy 38 cm. Myszy, które nie skręcają się w ciągu minuty bezpośrednio po injekcji uznane są za znieczulone. Wyniki wyraża się jako % uśmierzenia według wzoru:

$$\frac{\text{Liczba zwierząt badanych skręcających się}}{\text{Liczba zwierząt kontrolnych skręcających się}} \times 100$$

Przeciętnie 95% zwierząt kontrolnych reaguje na bodziec acetocholiny.

Wszystkie związki wymienione przykładowo w tym opisie wykazują czynność w co najmniej jednym z wymienionych testów w dawce do 100 mg wolnej zasady na kg zwierzęcia. I tak, np. 6-chloro--4-hydroksy-1'-metyloksanteno- 9-spiro-4'-piperydyna podawana myszom doustnie wykazuje LD_{50} powyżej 200 mg/kg, a przy podawaniu podskórnym LD_{50} wynosi powyżej 25 mg/kg, a dla 8-fluoro-1'-hydroksy-ksanteno-9-spiro-4'-piperydyny podawanej podskórnie LD_{50} wynosi 20 mg/kg.

Spośród związków o wzorze 1, wytwarzanych sposobem według wynalazku można wyodrębnić co najmniej 3 grupy:

1) Związki, dla których R^1 oznacza atom wodoru, grupę metylową lub etylową, R^2 oznacza grupę hydroksy w pozycji 4, a R^3, R^4 i R^5 oznaczają atomy wodoru, stanowią narkotyczne środki znieczulające typu morfoliny, o aktywności pośredniej między kodeiną i morfoliną.

2) Związki, dla których R^1 ma znaczenie inne niż atom wodoru grupa metylowa lub etylowa, R^2 oznacza grupę hydroksy w pozycji 4, a R^3, R^4 i R^5 oznaczają atomy wodoru, są częściowo antagonistycznymi środkami znieczulającymi, to znaczy typu pentazocyny, które częściowo antagonizują efekt morfoliny.

3) Związki, dla których R^1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R^2 oznacza grupę hydroksy w pozycji 4, R^4 oznacza atom chlorowca, grupę alkilową, chlorowcoalkilową, hydroksy lub alkilosulfinylo w pozycji 6, 7 lub 8, a R^3 i R^5 oznaczają atomy wodoru, wykazują mieszane działanie przeciwbólowouspokajające.

Nowe związki otrzymywane sposobem według wynalazku mogą być stosowane jako środki farmaceutyczne zawierające jako składnik czynny pochodną ksantenu oraz nietoksyczny, dopuszczalny farmaceutycznie rozcieńczalnik lub nośnik.

Środek farmaceutyczny może być w postaci odpowiedniej do podawania ustnego, doodbytniczego lub do wstrzykiwań i dla tych celów, może być przygotowany w formie, np. tabletek, kapsułek, wodnych lub oleistych roztworów, lub zawiesin, emulsji, sterylnych wstrzykiwalnych wodnych lub oleistych roztworów lub zawiesin, proszków lub czopków.

Środek farmaceutyczny może także zawierać, oprócz pochodnej ksantenu, jeden lub więcej znanych środków przeciwbólowych, np. aspirynę, paracetamol, fenacetynę, kodeinę, petydynę i morfinę, środki przeciwzapalne, np. naproksen, indometacyna i ibuprofen, środki neuroleptyczne, jak chloropromazyna, prochloroperazyna, trójfluoperazyna i haloperidol, oraz inne środki uspokajające, jak chlorodiazepoksyd, fenobarbiton i amylobarbiton.

Korzystnym środkiem farmaceutycznym zawierającym związek wytworzony sposobem według wynalazku jest taka jego postać, która nadaje się do podawania doustnego w określonych dawkach, np. tabletki lub kapsułki zawierające 1—200 mg związku czynnego, lub odpowiednia do podawania dożylnego, domięśniowego lub podskórnego, np. sterylny roztwór wodny zawierający 1—50 mg składnika czynnego. Taki środek farmaceutyczny może być podawany człowiekowi leczniczo lub przeciwbólowo w ilości 30—300 mg związku aktywnego przy podawaniu doustnym, 30—150 mg związku czynnego przy wstrzykiwaniu domięśniowo lub podskórnie, 15—75 mg związku czynnego dożylnie, przy czym środek może być podawany 2—3 razy dziennie.

Wynalazek ilustrują niżej podane przykłady, w których temperaturę podano w stopniach Celsjusza, a skrót t.t. oznacza temperaturę topnienia. W przykładach I—V zilustrowano wytwarzanie związków o wzorze 1, a w pozostałych VI—XVIII — wytwarzanie związków wyjściowych lub wytwarzanie produktów pośrednich, z których otrzymuje się te związki wyjściowe.

Przykład I. 1,0 g chlorowodorku 1'-metylo-4-

-metoksyksanteno-9-spiro-4'-piperydyny rozpuszczono w 10 ml 45% wag.) obj. bromowodoru w kwasie octowym lodowatym, przez dwie godziny utrzymywano we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną, następnie dodano nadmiar kwaśnego węglanu sodu, rozcieńczono wodą i ekstrahowano chloroformem. Ekstrakt chloroformowy przemyto wodą, wysuszono $MgSO_4$ i odparowano do sucha. Pozostałość przekrystalizowano z mieszaniny toluen-benzyna, otrzymując 1'-metylo-4-hydroksyksanteno -9-spiro-4'-piperydynę o t.t. 171—173°.

Przykład II. Wychodząc z odpowiedniej pochodnej metoksyksantenu, zamiast, jak w przykładzie I, z 1'-metylo-4-metoksyksanteno-9-spiro-4'-piperydyny, odmetylowanie przeprowadzano jednym z wariantów A—F, z których wariant A przedstawiono w przykładzie I, a pozostałe warianty B—F opisano dalej.

Otrzymano związki o wzorze ogólnym 4 zestawione w tablicy 1.

metylowego w chlorku metylenu w —5°. Po dojściu mieszaniny do temperatury pokojowej kontynuuje się mieszanie przez 2 godziny. Następnie dodaje się nasyconego roztworu kwaśnego węglanu sodu, warstwę chlorku metylenu oddziela, przemywa wodą, suszy i zadaje nadmiarem eterowego roztworu chlorowodoru. Wytrącony chlorowodorek poddaje się przekrystalizowaniu.

C. Eter metylowy przez 30 minut utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w 48% wodnym roztworze kwasu bromowodorowego, następnie dodaje się octan etylu i nasycony kwaśny węglan sodu, oddziela się warstwę organiczną, którą suszy się i odparowuje a otrzymany produkt poddaje krystalizacji.

D. Eter metylowy ogrzewa się w ciągu godziny z chlorowodorkiem pirydyny w 200° pod azotem. Po ochłodzeniu mieszaniny dodaje się wody oraz nadmiaru nasyconego kwaśnego węglanu sodu i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt przemywa się wodą, suszy, odparowuje i otrzymany produkt poddaje krystalizacji.

E. Mieszaninę eteru metylowego z nadmiarem tioetanolu sodu ogrzewa się przez 4 godziny w dwumetyloformamidzie w 100° i w atmosferze argonu. Do ochłodzonej mieszaniny dodaje się wody, zakwasza 3N kwasem solnym i ekstrahuje eterem. Warstwę wodną zadaje się nadmiarem nasyconego roztworu kwaśnego węglanu sodu i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt przemywa się, suszy, odparowuje i otrzymany produkt poddaje krystalizacji.

F. Mieszaninę eteru metylowego z nadmiarem tiofenolanu sodowego ogrzewa się przez godzinę w dwumetyloformamidzie w 140° i w atmosferze azotu. Produkt wyodrębnia się jak w wariancie E.

Tablica I

R^1	R^2	R^3	Wariant	Sól	t. t.	Rozpuszczalnik
1	2	3	4	5	6	7
H	H	OH	A	HCl	300	etanol-eter
$-CH_2CH_3$	H	OH	C	wolna zasada	164—166	eter-ligroina
$-(CH_2)_2CH_3$	H	OH	B	HCl	(+)	
$-CH_2CH=CH_2$	H	OH	B	HCl	150 rozkład	etanol-eter
wzór 5	H	OH	B	HCl	226—227	etanol-eter
wzór 6	H	OH	B	HCl	(+)	
$-CH_2CH=C(CH_3)_2$	H	OH	B	HCl	(+)	
$-CH_2CH(CH_3)_2$	H	OH	D	szczawian	200 rozkład	metanol-octan etylu
				HCl	203—205	metanol-eter
$C(CH_3)_3$	H	OH	D	octan	173—176	octan etylu-ligroina
$(CH_2C(CH_3)=CH_2$	H	OH	F	szczawian	200 rozkład	metanol-eter
$-CH(CH_3)CH_2CH_3$	H	OH	D	szczawian	165 rozkład	metanol-octan etylu
$-CH(CH_3)_2$	H	OH	D	HCl	152 rozkład	metanol-eter
$-CH(CH_3)CH_2OH$	H	OH	F	szczawian	195 rozkład	metanol-eter
$-(CH_2)_2C_6H_5$	H	OH	D	szczawian	250	metanol-octan etylu
$-C_6H_5$	H	OH	D	HCl	222—224	metanol-eter
$-CH_3$	OH	H	D	wolna zasada	220—230	octan etylu-ligroina

(+) Budowę oznaczono na podstawie spektroskopii masowej

R^1	M^+	m/e
$-CH_2CH_2CH_3$	309	99
wzór 6	355	125
$-CH_2CH=$ $=C(CH_3)_2$	355	125

Warianty postępowania:

A. Jak opisano w przykładzie I

B. Nadmiar trójbromku boru w chlorku metylenu wkrapla się do mieszanego roztworu eteru

Przykład III. Mieszaninę 1,3 g kwaśnego szczawianu 1'-/propyn-2-ylo/-4-metoksyksantono-9-spiro-4'-piperydyny z chlorowodorkiem pirydyny, otrzymanym z 9 ml pirydyny i 10 ml stężonego kwasu solnego, ogrzewano przez 10 minut w 200°. Po ochłodzeniu dodano 20 ml wody, zalkalizowano rozcieńczonym węglanem sodu i ekstrahowano eterem. Ekstrakt eterowy przemyto wodą, wysuszono $MgSO_4$ i odparowano do sucha. Stałą pozostałość przekrystalizowano z mieszaniny octan etylu naftowy (o t. wrz. 80—100°), otrzymując etylu-eter naftowy (o t. wrz. 80—100°), otrzymując -spiro-4'-piperydyn o t.t. 153—155°.

Przykład IV. Wychodząc z odpowiedniej pochodnej metoksyksantenu i postępując według jednego z wariantów B, C lub E opisanych w przykładzie II, otrzymano związki o wzorze ogólnym 7 zestawione w tablicy II.

(+) Niekrystaliczne szkliwa — budowę potwierdzono na podstawie mikroanalizy i spektrometrii masowej):

R^1	M^+	M/e
wzór 5	355	111
wzór 6	309	125
$-CH_2CHOHCH_3$	359	115

Przykład V. Wychodząc z odpowiednich pochodnych metoksyksantenu i postępując według jednego z wariantów opisanych w przykładzie II, otrzymano związki o wzorze 8 zestawione w tablicy III.

Tablica II

R^1	R^2	R^3	Wariant	Sól	t.t. (°C)	Rozpuszczalnik do krystalizacji
1	2	3	4	5	6	7
wzór 5	H	7—Cl	B	HCl H_2O	(+)	
$-CH_3$	H	6—Cl	C	HCl 1/4 H_2O	265—267	etanol-eter
$-CH_3$	H	6—CH	C	HCl 3/4 H_2O	283—284	etanol-eter
wzór 6	H	7—Cl	B	HCl 1/2 H_2O	(+)	
$-CH_3$	H	7—CF_3	C	HCl 1/2 H_2O	188	octan etylu
$-CH_2CH(OH)CH_3$	H	7—Cl	B	HCl	(+)	
$-CH_3$	H	6—SCH_3	B	HCl	276—277	etanol-eter
$-CH_3$	Cl	H	C	HCl	268—272	octan-etylu-eter
$-CH_3$	H	6—F	B	HCl 1/2 H_2O	259—260 rozkład	etanol-eter
$-CH_3$	H	7—F	C	HCl 1/2 H_2O	242—244	octan etylu
$-CH_3$	H	8—F	C	HCl	181—184 rozkład	izopropanol-eter
$-CH_3$	H	7—Cl	C	HCl	248	octan etylu
$-(CH_2)_2OH$	H	H	B	HCl	248	octan etylu
$-CH_2CH(OH)CH_3$	H	H	B	HCl H_2O	199—201	etanol-eter

Tablica III

R^1	R^2	Wariant	Sól	t.t.	Rozpuszczalnik do rekrystalizacji
$-CH_2C=CH$	H	D	HCl	246—247	etanol-eter
$-CH_2CONHCH_3$	H	D	HCl · H_2O	168	octan etylu
$-CH_2CON(CH_3)_2$	H	D	HCl · H_2O	184—186	octan etylu
$-CH_3$	6—CH_3SO	D	HCl · 1/2 H_2O	282—283	etanol-eter
$-CH_3$	8—CH_3	C	HCl · 1/2 H_2O	298—300 rozkład	etanol-eter
$-CH_3$	8—Cl	C	HCl · 1/2 H_2O	297—300 rozkład	izopropanol-eter
$-CH_3$	6—SC_2H_5	C	HCl	222	etanol-eter
$-CH_2CH_2COC_6H_5$	H	A	HCl · 1/2 H_2O	215—217 rozkład	etanol-eter
$-CH_3$	6—SOC_2H_5	C	HCl	287 rozkład	etanol-eter
$-CH_3$	6—$SCH(CH_3)_2$	B	HCl · 3/4 H_2O	232	etanol-eter
$-CH_3$	6—$SOCH(CH_3)_2$	B	HCl · 2 H_2O	270 rozkład	etanol-eter

Stosowane w przykładach I—IV związki wyjściowe otrzymano w sposób opisany niżej w przykładach VI—XVIII. Podobnie można otrzymać związki wyjściowe stosowane w przykładzie V.

Przykład VI. Roztwór 9,1 g ksantenu w 75 ml dwumetylosulfotlenku wkroplono w ciągu 20 minut, w temperaturze pokojowej, do roztworu soli sodowej dwumetylosulfotlenku (otrzymanego w zwykły sposób z 8 g 60% zawiesiny wodorku sodu w oleju i 100 ml dwumetylosulfotlenku) mieszanego w atmosferze azotu. Krwistoczerwony roztwór mieszano przez dalsze 30 minut, schłodzono do 0° i wkroplono w ciągu 15 minut roztwór 9,6 g N-metylodwu-/2-chloroetylo/aminy w 20 ml dwumetylosulfotlenku, utrzymując temperaturę poniżej 20°.

Do odbarwionej już mieszaniny dodano 500 ml wody i ekstrahowano trzykrotnie eterem. Połączone ekstrakty eterowe wysuszono $MgSO_4$, odparowano do sucha i 12,2 g gumowatej pozostałości chromatografowano na zasadowym tlenku glinu (III aktywność Brockmanna) wymywając mieszaniną chloroformu i benzyny lekkiej o t.wrz. 60—80°, przy rosnącym stężeniu chloroformu. Wymywanie 5% chloroformem w benzynie lekkiej daje po odparowaniu gumę, którą po rozpuszczeniu w eterze zadano eterowym roztworem chlorowodoru. Produkt przekrystalizowano z mieszaniny etanol-eter, otrzymując chlorowodorek 1'-metyloksanteno-9-spiro-4'-piperydyny o t.t. 220—222°.

Przykład VII. Mieszaninę 50 mg 1'-metylo-ksanteno-9-spiro-4'-piperydynonu-2, 25 mg wodorku litowoglinowego i 15 ml suchego tetrahydrofuranu utrzymywano we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny. Następnie dodano rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu i przesączono przez ziemię okrzemkową. Tetrahydrofuran odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a wodną pozostałość ekstrahowano eterem. Ekstrakt eterowy wysuszono $MgSO_4$ i zadano eterowym roztworem chlorowodoru. Osad przekrystalizowano z mieszaniny etanol-eter, otrzymując 1'-metyloksanteno-9-spiro-4'-piperydynę jako chlorowodorek o t.t. 220—222°.

1'-Metyloksanteno-9-spiro-4'-piperydynon-2', użyty jako substrat, otrzymano jak następuje:

Roztwór 18,2 g ksantenu w 150 ml dwumetylosulfotlenku wkroplono w ciągu 20 minut do roztworu 12 g 60% zawiesiny wodorku sodu w oleju mineralnym w 150 ml dwumetylosulfotlenku, w temperaturze pokojowej, mieszając, w atmosferze azotu. Krwistoczerwony roztwór mieszano przez dalsze 30 minut, ochłodzono do 10° i wkroplono 21,3 g eteru 2-chloroetylowinylowego w ciągu 30 minut. Do odbarwionego już roztworu dodano 750 ml wody i ekstrahowano trzykrotnie eterem. Połączone ekstrakty eterowe suszono $MgSO_4$ i odparowano do sucha. Pozostałe 28,0 g 9,9-bis/2'/-winyloksyetylo/ksantenu rozpuszczono w 150 ml acetonu i dodano nadmiar odczynnika Jonesa (kwas chromowy w acetonie) w temperaturze 10°. Następnie dodano metanolu i odparowano rozpuszczalnik. Do pozostałości dodano wody i ekstrahowano trzykrotnie octanem etylu. Połączone ekstrakty przemyto nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodu i wodą, wysuszono $MgSO_4$ i odparowano do sucha. Stałą pozostałość przekrystalizowano z etanolu, otrzymując ksanteno-9-spiro-4'-tetrahydropiranon-2' o t.t. 156—159°.

Mieszaninę 0,5 g ksanteno-9-spiro-4'-tetrahydropiranonu-2' i 5 ml metyloaminy ogrzewano 4 godz. do 250° w stalowej bombie. 0,52 g gumowatej pozostałości chromatografowano na silikażelu wymywając mieszaniną chloroformu w benzynie lekkiej o t.wrz. 60—80°, przy wzrastającej zawartości chloroformu. Eluowanie 25% chloroformem w benzynie lekkiej dało po odparowaniu rozpuszczalnika stałą pozostałość, którą przekrystalizowano z etanolu, otrzymując 1'-metyloksantenu-9-spiro-4'-piperydynon-2' o t.t. 158—159°.

Przykład VIII. Mieszaninę 0,21 g 9,9-dwumetanosulfonyloksyetyloksantenu i 0,36 g fenetyloaminy przez 20 godzin ogrzewano pod azotem, na łaźni wodnej. Dodano eteru, odsączono nierozpuszczalną pozostałość, a przesącz zadano eterowym roztworem chlorowodoru. Osad odsączono, przemyto wodą i krystalizowano z etanolu z eterem otrzymując chlorowodorek 1'-fenetyloksanteno-9-spiro-4'-piperydyny o t.t. 275° (z rozkładem).

9,9-Dwu/2'-metanosulfonyloksyetylo/ksanten, użyty jako substrat, można otrzymać następująco:

Mieszaninę 57 g 9,9-bis/2'-winyloksyetylo/ksantenu, 400 ml wody i 15 ml stężonego kwasu solnego ogrzewano przez 5 godzin na łaźni wodnej, energicznie mieszając. Ochłodzoną mieszaninę ekstrahowano trzykrotnie eterem a połączone ekstrakty eterowe wysuszono $MgSO_4$ i odparowano. Stałą pozostałość przekrystalizowano z mieszaniny chloroformu i benzyny lekkiej o t.wrz. 60—80°, otrzymując 9,9-bis/2-hydroksyetylo/ksantenu o t.t. 144—145°. 588 mg chlorku metanosulfonowego wkroplono w ciągu 5 minut w 5° do mieszanego roztworu 0,54 g 9,9-bis/2'-hydroksyetylo/ksantenu w 5 ml suchej pirydyny.

Mieszaninę reakcyjną pozostawiono w temperaturze pokojowej na 20 godzin, potem wylano do mieszaniny 20 ml 3N kwasu solnego i 10 g lodu i ekstrahowano octanem etylu. Ekstrakt przemyto 3N kwasem solnym i wodą, suszono $MgSO_4$ i odparowano do sucha. Stałą pozostałość przekrystalizowano z mieszaniny acetonu i benzyny lekkiej otrzymując 9,9-bis/2'-metanosulfonyloksyetylo/ksanten o t.t. 121—122°.

Przykład IX. Postępowano jak w przykładzie VI, lecz wychodząc, zamiast z ksantenu, z jego pochodnej odpowiednio podstawionej, otrzymując związek o wzorze 9, określony w tablicy IV.

Tablica IV

R^1	R^2	Sól	t.t. (°C)
CH_3	3—OCH_3	maleinian	141—143

Przykład X. Mieszaninę 4,7 g 4-metoksy-9,9-dwu/2'-metanosulfonyloksyetylo/ksantenu i 15 ml 33% wag./obj. roztworu etyloaminy w etanolu ogrzewano przez 3 godziny w rurze Cariusa w 150°. Do ochłodzonej mieszaniny dodano wody i odparowano metanol. Mieszaninę ekstrahowano eterem, ekstrakt przemyto nasyconym wodnym roztworem

węglanu potasu i wodą, wysuszono $MgSO_4$ i zadano eterowym roztworem chlorowodoru. Gumowatą pozostałość krystalizowano z etanolu z eterem, otrzymując chlorowodorek 1'-metylo-4-metoksyksanteno-9-spiro-4'-piperydyny o t.t. 222—224°.

Postępowano jak wyżej, stosując równoważne ilości odpowiedniego ksantenu i aminy jako substratów. Otrzymano związki o wzorze 10, zestawione w tablicy V.

Mieszaninę ochłodzono, wlano do wody i ekstrahowano chloroformem. Ekstrakt chloroformowy przemyto wodą, wysuszono $MgSO_4$ i odparowano a gumowatą pozostałość rozpuszczono w izopropanolu i zadano eterowym roztworem chlorowodoru. Pozostałość krystalizowano z izopropanolu z eterem, otrzymując chlorowodorek 1'-/3-metylobut-2-etylo / -4-metoksyksanteno-9-spiro-4'-piperydyny, t.t. 247—249°.

Tablica V

R^1	R^2	Sól	t.t. (°C)	Rozpuszczalnik
1	2	3	4	5
$-(CH_2)_2CH_3$	OCH_3	HCl	254—256	etanol-eter
$-CH_2CH=CH_2$	OCH_3	HCl	212—214	etanol-eter
wzór 5	OCH_3	HCl	228—230	etanol-eter
$-CH_2CH(CH_3)_2$	OCH_3	HCl	215—217	octan etylu-metanol
$-CH_2CH_2OH$	OCH_3	szczawian	190—192	octan etylu-metanol
$-C(CH_3)_3$	OCH_3	szczawian	235 rozkład	octan etylu-metanol
$-CH_2C=CH$	OCH_3	szczawian	226—228	octan etylu-metanol
$-CH_2(CH_3)C=CH_2$	OCH_3	szczawian	222—226	octan etylu-metanol
$-CH(CH_3)CH_2CH_3$	OCH_3	szczawian	212 rozkład	octan etylu-metanol
$-CH(CH_3)_2$	OCH_3	szczawian	228 rozkład	metanol-eter
$-CH(CH_3)CH_2OH$	OCH_3	szczawian	205 rozkład	metanol-eter
$-CH_2CH(OH)CH_3$	OCH_3	szczawian	200 rozkład	metanol-eter
(X)$-CH_2C_6H_5$	OCH_3	HCl	241—242	octan etylu-metanol
(X)$-CH_2CH_2C_6H_5$	OCH_3	wolna zasada	142—144	—
(X)$-C_6H_5$	OCH_3	szczawian	192 rozkład	metanol-eter

Związki oznaczone (X) otrzymano przez ogrzewanie reagentów w ksylenie przez 0,5—3 godziny w temperaturze wrzenia i pod chłodnicą zwrotną.

Użyty jako substrat 4-metoksy-9,9-dwu/2'-metanosulfonyloksyetylo/ksanten można otrzymać z 4-metoksyksantenu powtarzając drugą część przykładu VII, oraz drugą i trzecią część przykładu VIII, otrzymując odpowiednio: 4-metoksy-9,9-bis-/2'-winyloksyetylo/ksanten o t.t. 138°, 4-metoksy-9,9-bis-/2'-hydroksyetylo/ksanten o t.t. 140—142° i 4-metoksy-9,9-bis-/2'-metanosulfenyloksyetylo/ /ksanten o t.t. 152—154°.

Przykład XI. Roztwór 3,0 g chlorowodorku 1'-benzylo -4-metoksyksanteno -9-spiro-4'-piperydyny w 100 ml absolutnego etanolu uwodorniono, stosując katalizator 5% palladu na węglu, pod ciśnieniem 4 atm. i w 50°. Po odsączeniu katalizatora rozpuszczalnik odparowano a pozostałość krystalizowano z etanolu z eterem, otrzymując 4-metoksy-ksanteno-9-spiro-4'-piperydynę o t.t. 214—216°.

Przykład XII. Mieszaninę 2,0 g 4-metoksyksanteno-9-spiro-4'-piperydyny, 1,15 g 1-bromo-3-metylobutenu-2 i 0,59 g kwaśnego węglanu sodu w 20 ml dwumetyloformamidu przez 4 godziny utrzymywano we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną.

Przykład XIII. Postępowano jak w przykładzie VI, stosując zamiast ksantenu równoważną ilość odpowiednio podstawionego ksantenu i otrzymano związki o wzorze ogólnym 11 zestawione w tablicy VI.

Tablica VI

R^2	R^3	Sól	t.t. (°C)
4—OCH_3	6—OCH_3	HCl H_2O	138—139
4—OCH_3	6—Cl	HCl $2H_2O$	154—157
4—OCH_3	7—CF_3	HCl	259—296
4—OCH_3	6—SCH_3	HCl	112—113
4—OCH_3	2—Cl	HCl	265—268
4—OCH_3	6—F	HCl H_2O	114—117
4—OCH_3	7—F	HCl $^1/_4H_2O$	252—255
4—OCH_3	8—F	HCl 1/4 H_2O	195—200 (+)

(+) Rekrystalizowano z izopropanolu z eterem.

Przykład XIV. Postępowano jak w przykładzie X, wychodząc z odpowiedniego dwumetanosulfonianu i odpowiedniej aminy jako substratów, otrzymując związki o wzorze 12 podane w tablicy VII.

Tablica VII

R^1	R^2	R^3	Sól	t.t. (°C)	Rozpuszczalnik do krystalizacji
wzór 6	OCH_3	Cl	HCl	245—248	etanol-eter
wzór 5	OCH_3	Cl	HCl	274—277	etanol-eter
$-CH_3$	OCH_3	Cl	HCl	248—252	izopropanol-eter

2- / chloro-9,9-dwu- / 2-metanosulfonyloksyetylo/--5-metoksyksanten, użyty jako substancja wyjściowa, można otrzymać następująco:

Postępuje się jak w drugiej części przykładu VII, stosując zamiast ksantenu 2-chloro-5-metoksyksanten. Następnie postępuje się jak w drugiej i trzeciej części przykładu VIII, stosując bis-winyloksyetylową, pochodną wymienionego wyżej związku wyjściowego. Otrzymano w ten sposób 9,9-bis-/2-hydroksyetylo/--2-chloro-5-metoksyksanten o t.t. 192—195° po przekrystalizowaniu z toluenu i 2-chloro-9,9-dwu/2--metanosulfonyloksyetylo/-5-metoksyksanten o t.t. 165—167° po przekrystalizowaniu z mieszaniny toluen-eter naftowy (temperatura wrzenia 60—80°).

Przykład XV. Mieszaninę 9,5 g kwasu 2,5--dwuchlorobenzoesowego, 7,4 g 2-metoksyfenolu i 1,0 g brązu miedziowego dodano do roztworu metanolanu sodowego przygotowanego z 2,53 g sodu i 50 ml metanolu. Nadmiar metanolu odparowano, a do pozostałości dodano 50 ml 1,2-dwuchlorobenzenu i utrzymywano we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną i przy mieszaniu przez 2,5 godziny. Po ochłodzeniu mieszaninę zakwaszono 3N kwasem solnym, odsączono brąz miedziowy i ekstrahowano chloroformem. Warstwę organiczną oddzielono i ekstrahowano, nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodu, następnie ekstrakt węglanowy zakwaszono, wytrącony osad odsączono i rozpuszczono w toluenie. Roztwór toluenowy zadano węglem, przesączono i odparowano. Pozostałość przekrystalizowano z toluenu z eterem naftowym o t.wrz. 60—80°, otrzymując kwas 5-chloro-2-/2'metoksyfenoksy/benzoesowy o t.t. 115—118°.

Postępowano jak wyżej, stosując równoważną ilość kwasu 2-chlorobenzoesowego zamiast kwasu 2,5-dwuchlorobenzoesowego i odpowiednio podstawionego fenolu zamiast 2-metoksyfenolu, w obecności brązu miedziowego, ewentualnie z dodatkiem jodku miedziawego jako katalizatora. Otrzymano związki o wzorze 13 zestawione w tablicy VIII.

Przykład XVI. Mieszaninę 15 g kwasu 5-chloro-2-/2'-metoksyfenoksy/-benzoesowego i 75 g kwasu polifosforowego ogrzewano 3 godziny na łaźni wodnej. Mieszaninę wylano do 10N wodorotlenku amonu, osad odsączono, wysuszono i przekrystalizowano z toluenu, otrzymując 3-chloro-5-metoksyksanten o t.t. 201—202°.

Postępowano jak wyżej, stosując odpowiedni podstawiony kwas benzoesowy i otrzymano związki o wzorze 14, podane w tablicy IX.

Tablica IX

R^1	R^2	R^3	t.t.	Rozpuszczalnik do krystalizacji
2—Cl	H	5—OCH_3	194—195	toluen
2—CF_3	H	5—OCH_3	(+)	metanol
1—F	H	5—OCH_3	219—220	toluen
2—Cl	H	4—OCH_3	209—210	metanol
2—Cl	3—Cl	H	174—175	toluen
3—F	H	5—OCH_3	178	izopropanol

(+) Związek scharakteryzowano na podstawie widma w podczerwieni.

Przykład XVII. 38 ml 1 m roztworu kompleksu boran-tetrahydrofuranu w tetrahydrofuranie dodano powoli do roztworu 15 g 3-chloro-5-metoksyksantenu w 200 ml tetrahydrofuranu i przez 2 godziny utrzymywano we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną. Następnie ochłodzono do temperatury pokojowej wylano do wody, wytrącony osad odsączono, wysuszono i przekrystalizowano z metanolu. Otrzymano 3-chloro-5-metoksyksanten o t.t. 106—108°.

Tablica VIII

R^1	R^2	R^3	R^4	t.t. (°C)	Rozpuszczalnik do krystalizacji
H	2—OCH_3	4—Cl	H	(+)	metanol-woda
H	2—OCH_3	5—CF_3	H	115—116	metanol-woda
H	2—OCH_3	6—F	H	147—150	octan etylu-ligroina
4—Cl	2—OCH_3	H	H	161—163	toluen
H	H	4—Cl	5—Cl	156—158	toluen
H	2—OCH_3	4—F	H	(+)	izopropanol

(+)Związek scharakteryzowano na podstawie widma w podczerwieni.

Postępując jak wyżej i stosując odpowiednio ksanton, otrzymano związki o wzorze 15 podane w tablicy X.

Tablica X

R^1	R^2	R^3	t.t (°C)	Rozpuszczalnik do rekrystalizacji
2—Cl	H	5—OCH_3	105—106	metanol
2—CF_3	H	5—OCH_3	138—139	metanol
1—F	H	5—OCH_3	105—107	metanol
2—Cl	H	4—OCH_3	83— 84	metanol
2—Cl	3—Cl	H	(+)	metanol
3—F	H	5—OCH_3	(+)	izopropanol
3—OCH_3	H	5—OCH_3	135—136	metanol-woda
2—F	H	5—OCH_3	(++)	metanol
3—SCH_3	H	5—OCH_3	(+)	metanol

(+) Związek scharakteryzowany przez widmo w podczerwieni.

(++) Związek scharakteryzowany przez widmo masowe.

Przykład XVIII. 5,0 g 2-Metoksyfenolu dodano do mieszaniny zawierającej 1,2 g 80% obj. zawiesiny wodorku w oleju mineralnym w 50 ml dwumetylosulfotlenku, przy mieszaniu. Po ustaniu wydzielania się wodoru dodano roztwór 5,0 g soli potasowej kwasu 2-chloro-5-nitrobenzoesowego w 20 ml dwumetylosulfotlenku i ogrzewano, mieszając przez noc na łaźni wodnej. Następnie mieszaninę ochłodzono i wylano do nadmiaru 3N kwasu solnego. Gumowaty osad ekstrahowano chloroformem. Roztwór chloroformowy ekstrahowano nasyconym roztworem kwaśnego węglanu potasu. Po zakwaszeniu ekstraktu węglanowego otrzymano stały osad. Po przekrystalizowaniu tego osadu z wodnego metanolu otrzymano kwas 2-/2-metoksyfenoksy/-5-nitrobenzoesowy o t.t. 162—165°.

Następnie postępując jak w przykładzie XVI i stosując zamiast kwasu 4-chloro-2-/2-metoksyfenoksy/benzoesowego równoważną ilość kwasu 2-/2-metoksyfenoksy/-5-nitrobenzoesowego, otrzymano 5-metoksy-2-nitroksanton, który po krystalizacji z dwumetyloformamidu wykazywał t.t. 224—226°.

5,0 g 5-Metoksy-2-nitroksantonu dodano małymi porcjami w ciągu 30 minut, mieszając, do 30 g dwuwodnego chlorku cynawego ogrzewanego na łaźni wodnej w 30 ml stężonego kwasu solnego i po zakończeniu dodawania substratu ogrzewano, mieszając, przez dalsze 2 godziny. Następnie osad odsączono, przemyto wodą i mieszano przez godzinę z 50 ml 5N roztworu wodorotlenku sodowego, osad odsączono, i zawieszono go w metanolu, po czym dodano eterowego roztworu chlorowodoru. Wytrącony osad krystalizowano z metanolu z eterem, otrzymując chlorowodorek 2-amino-5-metoksyksantonu o t.t. 271—273°.

Roztwór 3,6 g azotynu sodu w 100 ml wody wkroplono, mieszając, do 10,8 g 2-amino-5-metoksyksantonu w 160 ml wody i 25 ml stężonego kwasu solnego w 0°. Po zakończeniu dodawania substratu roztwór reakcyjny mieszano przez dalsze 10 minut utrzymując temperaturę 0°. Następnie dodano mocznika w celu rozłożenia nadmiaru kwasu azotawego i 25 ml 40% (wag./obj.) roztworu kwasu fluoroborowego i mieszano przez dalsze 15 minut w 5°. Osad odsączono, przemyto zimnym etanolem i eterem a potem suszono na powietrzu, uzyskując tetrafluoroboran 5-metoksy-2-ksantonylodwuazoniowy, który stosowano bez dalszego oczyszczania.

11,6 g Tetrafluoroboranu 5-metoksy-2-ksantonylodwuazoniowego ogrzewano w 200° przez 30 minut, pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym w chloroformie i po odparowaniu rozpuszczalnika przekrystalizowano z metanolu, otrzymując 2-fluoro-5-metoksyksanton o t.t. 170—172°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych ksantenu o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru albo rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla, alkenylowy o 3—10 atomach węgla, chlorowcoalkenylowy o 3—6 atomach węgla, cykloalkiloalkilowy o 4—7 atomach węgla ewentualnie podstawiony w pierścieniu rodnikiem arylowym o 6—10 atomach węgla lub jednym albo dwoma rodnikami alkilowymi o 1—3 atomach węgla, rodnik fenylowy, aryloalkilowy o 7—10 atomach węgla ewentualnie podstawiony w pierścieniu 1—3 atomami chlorowca lub rodnikami alkilowymi o 1—3 atomach węgla, aroiloalkilowy o 8—12 atomach węgla ewentualnie podstawiony w pierścieniu 1—3 atomami chlorowca lub rodnikami alkilowymi o 1—3 atomach węgla, hydroksyalkilowy o 2—5 atomach węgla, grupę dwualkiloaminoalkilową o 4—8 atomach węgla, karbamoiloalkilową o 2—8 atomach węgla, alkilokarbamoiloalkilową o 3—8 atomach węgla, dwualkilokarmoiloalkilową, o 4—8 atomach węgla lub alkanoiloalkilową o 3—8 atomach węgla, a spośród symboli R^2, R^3, R^4 i R^5 co najmniej jeden oznacza grupę hydroksy, pozostałe zaś, które mogą być takie same lub różne, niezależnie oznaczają atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, chlorowcoalkilowy o 1—5 atomach węgla, grupę hydroksy, tiolową, alkanoiloaminową o 1—5 atomach węgla, aroiloksy o 7—10 atomach węgla ewentualnie podstawioną w pierścieniu 1—3 atomami chlorowca lub rodnikami alkilowymi o 1—3 atomach węgla, hydroksyalkilową o 1—5 atomach węgla lub alkilosulfinylową o 1—5 atomach węgla, oraz farmaceutycznie dopuszczalnych soli tych związków z kwasami, **znamienny tym**, że zastępuje się wodorem część alkilową w rodniku alkoksy związku o wzorze ogólnym 3, w którym R^6 ma znaczenie wyżej podane dla R^1, a spośród symboli R^7, R^8, R^9 i R^{10} co najmniej jeden oznacza rodnik alkoksy o 1—6 atomach węgla a pozostałe mają znaczenia podanej wyżej dla R^2, R^3, R^4 i R^5, a następnie otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.

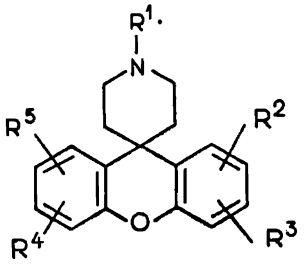
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że

reakcję prowadzi się przy użyciu kwasu korzystnie HBr.

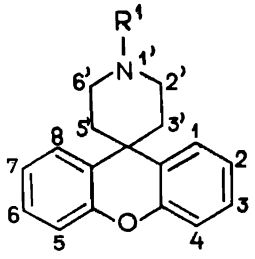
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym,** że reakcję prowadzi się przy użyciu chlorowodorku pirydyny.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym,** że reakcję prowadzi się przy użyciu tioetanolanu sodu lub tiofenolanu sodu.

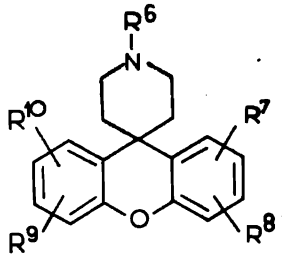
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym,** że reakcję prowadzi się przy użyciu jodku litu.



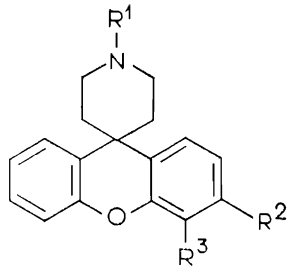
Wzór 1



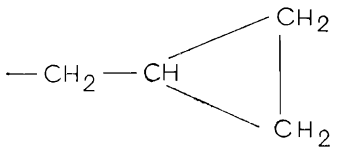
Wzór 2



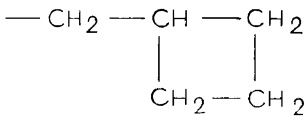
Wzór 3



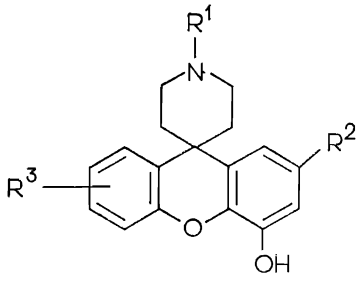
Wzór 4



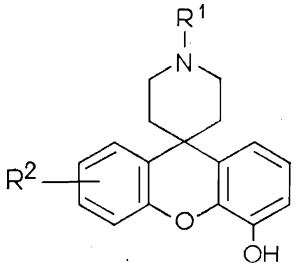
Wzór 5



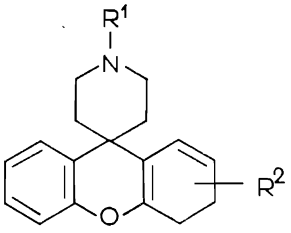
Wzór 6



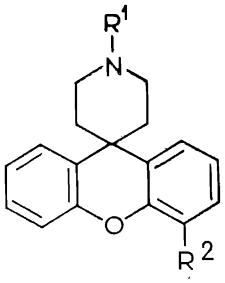
Wzór 7



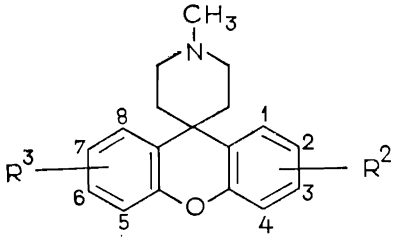
Wzór 8



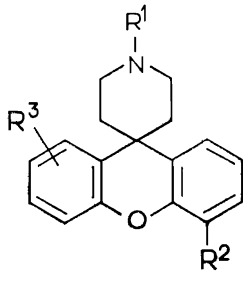
Wzór 9



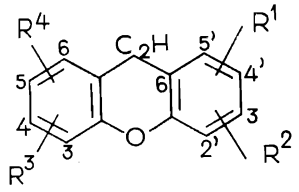
Wzór 10



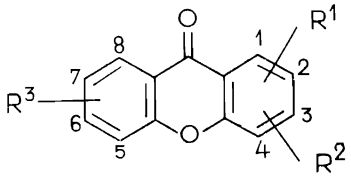
Wzór 11



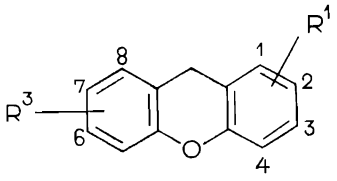
Wzór 12



Wzór 13



Wzór 14



Wzór 15

Drukarnia Narodowa Zakład Nr 6, zam. 221/78

Cena 45 zł