



Patent dodatkowy

do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 23.11.1970 (P. 144588)

Pierwszeństwo: 27.11.1969 dla zastrz. 2—5  
13—14  
17—18

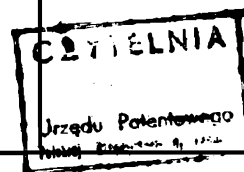
Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1976

MKP C07d 7/44

Int.Cl.<sup>2</sup> C07D 311/86



Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Allen und Hanburys Limited, Londyn (Wielka  
Brytania)

### Sposób wytwarzania nowych pochodnych ksantenu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych ksantenu o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę karboksylową ewentualnie zestryfikowaną lub 5-/1H/-tetrazolilową,  $R_1$  i  $R_2$  są jednakowe lub różne i każdy z nich oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, zawierający 1—4 atomów węgla, grupę nitrową, atom chlorowca lub grupę o ogólnym wzorze  $-NR_3R_4$  albo  $-OR_3$  albo  $-NR_5SO_2R_6$ , w którym  $R_3$  i  $R_4$  są jednakowe lub różne i każdy z nich oznacza atom wodoru, rodnik fenyłowy, benzylowy lub rodnik alkilowy, podstawiony dowolnie grupą fenoksyłową, rodnikiem fenyłowym, grupą aminową, alkiloaminową, dwualkiloaminową lub jedną lub kilkoma grupami hydroksylowymi lub grupą alkoksylową zawierającą 1—6 atomów węgla, która z kolei może być ewentualnie podstawiona grupą hydroksylową,  $R_5$  oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, zawierający 1—6 atomów węgla,  $R_6$  oznacza rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, z tym, że gdy X oznacza grupę karboksylową wówczas  $R_1$  i  $R_2$  nie oznaczają równocześnie atomów wodoru. W zakres wynalazku wchodzi również sposób wytwarzania przydatnych farmaceutycznie nietoksycznych soli i estrów związków o wzorze 1. Związki te odznaczają się cenną aktywnością farmakologiczną, a w szczególności hamują uwalnianie się spazmogennych mediatorów w wyniku reakcji antygenów z przeciwciałami.

Dopuszczalne w lecznictwie nietoksyczne sole związków wytwarzanych sposobem według wynalaz-

2

ku są solami z metalami alkalicznymi, na przykład sodem lub z zasadami organicznymi, na przykład dwumetyloaminoetanolem i morfoliną. Gdy  $R_1$  i  $R_2$  we wzorze 1 zawierają podstawniki zasadowe, wówczas sposobem według wynalazku można również wytwarzać nietoksyczne sole związków o wzorze 1 z kwasami, na przykład chlorowodorami. Przedmiotem wynalazku jest także wytwarzanie estrów kwasu karboksylowego, gdy X oznacza grupę  $-COOH$ , na przykład z niższymi alkanolami i gliceryną.

Szczególnie cenne właściwości mają te związki o wzorze 1, w których  $R_1$  lub  $R_2$ , jako rodniki alkilowe, zawierają 1—4 atomów węgla. Podobnie cenne są związki, w których  $R_1$  lub  $R_2$  oznaczają grupy o wzorach  $-NR_3R_4$ ,  $-OR_3$  lub  $-NR_5SO_2R_6$ , w których  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  i  $R_6$  jako rodniki alkilowe zawierają 1—4 atomów węgla.

W szczególności cenne właściwości mają następujące związki, których sposób wytwarzania i temperatury topnienia podano w przykładach.

kwas 7-nitro-9-ketoksantenokarboksylowy-2

chlorowodorek kwasu 7-amino-9-ketoksantenokarboksylowego-2

kwas 6-nitro-9-ketoksantenokarboksylowy-2

kwas 6-metoksy-9-ketoksantenokarboksylowy-2

kwas 6-propoksy-9-ketoksantenokarboksylowy-2

kwas 6-/2-hydroksyetoksy-/9-ketoksantenokarboksylowy-2

kwas 6-/2-hydroksypropoksy-/9-ketoksantenokarbo-

ksylowy-2  
 kwas 6-/2-metoksyetoksy/-9-ketoksantenokarboksy-  
 lowy-2  
 kwas 6-/2-dwumetyloaminoetoksy/-9-ketoksantenokarboksy-  
 lowy-2  
 kwas 6-/izopropoksy/-9-ketoksantenokarboksy-  
 lowy-2  
 kwas 6-[2/2-hydroksyetoksy/etoksy]-9-ketoksantenokarboksy-  
 lowy-2  
 kwas 6-/2-fenoksyetoksy/-9-ketoksantenokarboksy-  
 lowy-2  
 kwas 6-/2-fenyletoksy/-9-ketoksantenokarboksy-  
 lowy-2  
 kwas 6-fenoksy-9-ketoksantenokarboksy-  
 lowy-2  
 kwas 6-benzyl-9-ketoksantenokarboksy-  
 lowy-2  
 kwas 6-metoksy-7-nitro-9-ketoksantenokarboksy-  
 lowy-2  
 kwas 5-metoksy-9-ketoksantenokarboksy-  
 lowy-2  
 kwas 7-metylo-9-ketoksantenokarboksy-  
 lowy-2  
 kwas 6,7-dwumetoksy-9-ketoksantenokarboksy-  
 lowy-2  
 kwas 7-metoksy-9-ketoksantenokarboksy-  
 lowy-2 i jego sól sodowa  
 kwas 7-dwumetyloamino-9-ketoksantenokarboksy-  
 lowy-2  
 kwas 7-/N-metyloamino/-9-ketoksantenokarboksy-  
 lowy-2  
 kwas 7-hydroksy-9-ketoksantenokarboksy-  
 lowy-2 i jego ester etylowy  
 kwas 7-amino-9-ketoksantenokarboksy-  
 lowy-2 i jego ester metylowy  
 kwas 7-metanosulfonamido-9-ketoksantenokarboksy-  
 lowy-2 i jego ester metylowy  
 kwas 7-dwumetyloamino-6-metoksy-9-ketoksantenokarboksy-  
 lowy-2  
 kwas 7-izopropoksy-9-ketoksantenokarboksy-  
 lowy-2  
 kwas 7-/2-hydroksyetoksy/-9-ketoksantenokarboksy-  
 lowy-2 i jego sól sodowa  
 kwas 7-chloro-9-ketoksantenokarboksy-  
 lowy-2  
 kwas 6-chloro-9-ketoksantenokarboksy-  
 lowy-2  
 kwas 7-/N-metylometanosulfonamido/-9-ketoksantenokarboksy-  
 lowy-2  
 2-/1H-tetrazolilo-5/-ksantenon-9  
 6-/3-hydroksypropoksy/-2-/1H-tetrazolilo-5/-ksantenon-9  
 7-dwumetyloamino-2-/1H-tetrazolilo-5/-ksantenon-9  
 6,7-dwumetoksy-2-/1H-tetrazolilo-5/-ksantenon-9  
 7-metoksy-2-/1H-tetrazolilo-5/-ksantenon-9 i jego  
 sól sodowa i morfolinowa.

Według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$ ,  $R_2$  i  $X$  mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się na drodze cyklizacji związku o wzorze ogólnym 2a lub 2b, w którym  $R_1$ ,  $R_2$  i  $Z$  mają znaczenie podane dla  $R_1$ ,  $R_2$  i  $X$  lub oznaczają grupy dające się w znany sposób przekształcać w grupy  $R_1$ ,  $R_2$  i  $X$ , np.  $Z$  oznacza rodnik metylowy, który utlenia się do grupy karboksylowej lub  $Z$  oznacza grupę nitrylową, którą na drodze hydrolizy przekształca się w grupę karboksylową lub przeprowadza w grupę 5-/1H-tetrazolilową. Proces cyklizacji prowadzi się przez ogrzewanie związku o wzorze 2a lub 2b do temperatury 60–100°C ze środkiem kondensującym takim, jak kwas siarkowy, tlenochlorek fosforu lub kwas polifosforowy i w otrzymanym ksantonie o wzorze ogólnym 3, w którym  $R_1$ ,  $R_2$  i  $Z$

mają wyżej podane znaczenie, grupy  $R_1$ ,  $R_2$  i  $Z$  przeprowadza się w razie potrzeby w grupy  $R_1$ ,  $R_2$  i  $X$  o wyżej podanym znaczeniu. Gdy  $Z$  we wzorze 2a lub 2b oznacza grupę nitrylową, wówczas w warunkach procesu cyklizacji, pod wpływem kwasu polifosforowego ulega ona przemianie w grupę amidową, a pod wpływem kwasu siarkowego powstaje mieszanina związków z grupą amidową i grupą karboksylową. Grupę amidową można następnie przeprowadzić w grupę karboksylową na drodze hydrolizy za pomocą kwasów mineralnych lub alkali, albo ponownie w grupę nitrylową, działając środkami odwadniającymi, np. ogrzewając z chlorem fosforylu i pirydyną w środowisku dwumetyloformamidu.

Przemianę związków, w których  $Z$  oznacza grupę nitrylową na związki, w których  $Z$  oznacza grupę 5-/1H-tetrazolilową prowadzi się działając kwasem azotowodorowym lub jego solami. Reakcję prowadzi się korzystnie działając azydkiem sodowym lub amonowym w obojętnym rozpuszczalniku, na przykład dwumetyloformamidzie, ogrzanym do temperatury około 100°C.

Związki wyjściowe o ogólnym wzorze 2a lub 2b wytwarza się w reakcji Ullmana z chlorowców kwasów o ogólnym wzorze 4, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, a  $Hal$  oznacza atom chlorowca, na przykład atom chloru lub bromu, z fenolami np. o ogólnym wzorze 5, w którym  $Z$  ma wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się korzystnie w obecności węglanu metalu alkalicznego takiego, jak węglan potasu, jodku miedziowego lub brązu miedziowego w podwyższonej temperaturze, na przykład 100–180°C. Stosuje się też obojętne, wysokowrzące rozpuszczalniki takie, jak ksylen lub nitrobenzen.

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  i  $R_2$  oznaczają grupy alkoksylowe wytwarza się z odpowiednich kwasów nitro- lub chloroksantonokarboksylowych lub z nitryli o ogólnym wzorze 6 przez bezpośrednią zamianę, na przykład według schematu podanego na rysunku. Grupa nitrowa lub chlorowa znajduje się w pozycji 6 lub 8.

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  i/lub  $R_2$  oznaczają grupy aminowe, wytwarza się przez redukcję odpowiednich nitrozwiązków, na przykład za pomocą chlorku cynawego. Gdy  $X$  oznacza zabezpieczoną grupę karboksylową, na przykład grupę  $CO_2CH_3$ , wówczas związki o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza grupę  $NHSO_2R_2$  wytwarza się przez reakcję odpowiedniej aminy z odpowiednim chlorkiem sulfonylu, na przykład chlorkiem metanosulfonylu. Dalsze alkilowanie prowadzi się za pomocą odpowiedniego czynnika alkilującego, na przykład dwumetylosiarczanu. Ester, w którym  $X$  oznacza grupę  $CO_2CH_3$  hydrolizuje się do kwasu, w którym  $X$  oznacza grupę  $COOH$ , przez ogrzewanie z wodorotlenkiem sodowym.

W przypadku, gdy  $R_1$  i/lub  $R_2$  oznaczają grupę  $OR_3$ , reakcją alternatywną do bezpośredniej zamiany grupy alkoksylowej, wspomnianej uprzednio, jest reakcja związku, w którym  $R_1$  i  $R_2$  oznaczają grupy hydroksylowe, a  $X$  oznacza zabezpieczoną grupę karboksylową, z chlorowodorokiem alkilu i związkiem alkalicznym, na przykład wodorokiem so-

du, a następnie hydroliza zabezpieczonej grupy. Gdy  $R_3$  w grupie  $OR_3$  oznacza rodnik alkilowy podstawiony grupą hydroksylową, wówczas rodnik taki wytwarza się w reakcji odpowiedniego związku, w którym  $R_1$  i/lub  $R_2$  oznaczają grupę  $-OH$ , z tlenkiem alkilenu, a w szczególności z tlenkiem etylenu.

Związki, w których  $R_1$  i/lub  $R_2$  oznaczają grupę  $OH$ , wytwarza się z ich odpowiednich związków, w których  $R_1$  i/lub  $R_2$  oznaczają grupę  $OCH_3$ , przez ogrzewanie z bromowodorem w roztworze kwasu octowego lub z chlorkiem glinu w roztworze ksyleny. Niżej podane przykłady wyjaśniają przedmiot wynalazku.

Przykład I. 20 g kwasu 2-chloro-5-nitrobenzoesowego, 20 g p-krezolu, 1,4 g bezwodnego węgla potasu, 0,2 g brązu miedziowego i 0,2 g jodku miedziowego rozdrabnia się razem i ogrzewa w ciągu 1 godziny w temperaturze 170—175°C. Mieszaninę ochładza się, uciera z wodą i przesącza. Przesącz zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym, a wytrącony osad rekrytalizuje z wodnego roztworu metanolu (1:1), otrzymując 5 g kwasu 5-nitro-2-/p-toliloksy/-benzoesowego o temperaturze topnienia 166—167°C.

30 g tego produktu ogrzewa się w temperaturze 95°C 200 ml stężonego kwasu siarkowego w ciągu 1 godziny, a następnie wylewa na lód i przesącza. Osad miesza się z wodą, na zawieszinę działa nasyconym roztworem wodnym kwaśnego węgla sodu do uzyskania wartości  $pH=6$  i ponownie przesącza. Produkt rekrytalizuje się z kwasem octowym, otrzymując 14,1 g 2-metylo-7-nitroksantonu o temperaturze topnienia 223,5—224°C.

Na 5 g tego ksantonu w 200 ml mieszaniny kwasu octowego z bezwodnikiem octowym (1:1) działa się powoli, w temperaturze 60°C 5 g tlenku chromowego w 100 ml takiej samej mieszaniny rozpuszczalników. Po 9 godzinach ogrzewania w temperaturze 70—75°C wylewa się mieszaninę do 100 ml wody, a wytrącony osad rekrytalizuje z lodowatego kwasu octowego, otrzymując 3,5 g kwasu 7-nitro-9-ketoksantenokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 318°C.

Przykład II. 5 g kwasu 7-nitro-9-ketoksantenokarboksylowego-2 otrzymanego w przykładzie I, dodaje się w ciągu 0,5 godziny do 30 g chlorku cynowego w 30 ml stężonego kwasu solnego, w temperaturze 95—100°C i utrzymuje mieszaninę w tej temperaturze w ciągu dalszych 2 godzin. Osad odsącza się, przemywa wodą i miesza w ciągu 0,5 godziny z 175 ml 5n roztworu wodorotlenku sodu. Osad o barwie jasnożółtej odsącza się, suszy i rekrytalizuje z etanolu. Działając nadmiarem 2n roztworu kwasu solnego otrzymuje się 2,9 g kwasu 7-amino-9-ketoksantenokarboksylowego-2 w postaci chlorowodoru o temperaturze topnienia powyżej 400°C.

Przykład III. 10 g kwasu 2-chloro-4-nitrobenzoesowego, 11,9 g 4-hydroksynitrylu kwasu benzoesowego, 10,5 g węgla potasu, 0,1 g brązu miedziowego i 0,1 g jodku miedziowego rozdrabnia się razem i ogrzewa na łaźni olejowej w temperaturze 130°C. Temperaturę podwyższa się do 170°C i utrzymuje w granicach 170—180°C w ciągu 1,5 godziny. Ochłodzony stop rozdrabnia się na proszek i ekstrahuje wodą, a ekstrakty zakwasza się kwa-

sem solnym. Wytrącony osad przemywa się gorącą wodą, suszy i rekrytalizuje najpierw z wodnego roztworu etanolu, a następnie z etanolu, otrzymując 4,8 g kwasu 2-/4-cyjanofenoksy/-4-nitrobenzoesowego o temperaturze topnienia 185°C.

4,6 g wspomnianego uprzednio nitrylu ogrzewa się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 50 ml tlenochlorku fosforu w ciągu 3,5 godziny, a następnie wylewa ostrożnie roztwór na pokruszony lód. Wytrącony osad przemywa się gorącym wodnym roztworem węgla potasu, a następnie wodą i rekrytalizuje z lodowatego kwasu octowego, otrzymując 2,15 g nitrylu kwasu 6-nitro-9-ketoksantenokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 285—287,5°C.

1,6 g otrzymanego nitrylu ogrzewa się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 16 ml kwasu siarkowego, 16 ml kwasu octowego i 16 ml wody w ciągu 2 godzin. Mieszaninę wylewa się na lód, a odsączony produkt rekrytalizuje z lodowatego kwasu octowego otrzymując 0,55 g kwasu 6-nitro-9-ketoksantenokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 300°C.

Przykład IV. 1 g kwasu 6-nitro-9-ketoksantenokarboksylowego-2, otrzymanego w przykładzie III, w 100 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się w temperaturze 80—90°C w ciągu 1,75 godziny z metanolem sodu, otrzymanym z 0,25 g sodu i 10,5 ml metanolu, a następnie wylewa na 300 g lodu i ekstrahuje 350 ml octanu etylu. Warstwę wodną zakwasza się stężonym kwasem solnym i oziębia. Osad o barwie cielistej odsącza się, rekrytalizuje z lodowatego kwasu octowego, otrzymując 0,45 g kwasu 6-metoksy-9-ketoksantenokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 331—334°C.

Następujące kwasy 6-alkoksy-9-ketoksantenokarboksylowe-2 otrzymuje się z 6-nitrozwiązku sposobem opisanym uprzednio przed podstawianiem odpowiednią grupą alkoksylową:

| Grupa alkoksylowa               | Temperatura topnienia kwasu (°C) |
|---------------------------------|----------------------------------|
| 6-propoksy-                     | 285                              |
| 6-/2-hydroksyetoksy/-           | 280                              |
| 6-/2-hydroksypropoksy/-         | 240                              |
| 6-/2-metoksyetoksy/-            | 260                              |
| 6-/2-dwumetyloaminoetoksy/-     | 296 (chlorowodorek)              |
| 6-/izopropoksy/-                | 273                              |
| 6[-/2/2-hydroksyetoksy/etoksy]- | 235                              |
| 6-/2-fenoksyetoksy/-            | 287                              |
| 6-/2-fenyletoksy/-              | 230                              |
| 6-fenoksy                       | 198—201                          |
| 6-benzylloksy                   | 291—293                          |

Przykład V. Kwas 2-chloro-4-nitrobenzoesowy rozpuszcza się w 30 ml kwasu azotowego o ciężarze właściwym 1,5 i 200 ml stężonego kwasu siarkowego i ogrzewa mieszaninę w temperaturze 90—95°C w ciągu 10 minut. Rozpoczyna się wówczas reakcja egzotermiczna i temperatura podnosi się gwałtownie do 130°C. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury 100°C i utrzymuje w temperaturze 90—100°C w ciągu 20 minut, a następnie wylewa na pokruszony lód. Wytrącony osad oddziela się i suszy, otrzymując 46,8 g kwasu 2-chlo-

ro-4,5-dwunitrobenzoesowego w postaci białawego ciała stałego o temperaturze topnienia 162—165°C.

Roztwór 104,9 g wodorotlenku potasu w 1 litrze metanolu dodaje się w ciągu 10 minut do roztworu 209,9 g kwasu 2-chloro-4,5-dwunitrobenzoesowego w 1 litrze metanolu, mieszając, w temperaturze 50°C. Mieszaninę miesza się w temperaturze 50—55°C w ciągu 30 minut. Następnie dodaje się 2 litry wody i zakwasza żółty roztwór. Wytrącony osad metoksykwasu oddziela się i rekrytalizuje z metanolu otrzymując 107,9 g produktu w postaci igieł o temperaturze topnienia przed rekrytalizacją 239—243°C, po oczyszczeniu 235°C.

Mieszaninę 10,0 g (0,0432 mola) kwasu 2-chloro-5-nitro-4-metoksybenzoesowego, 11,6 g (0,0973 mola) nitrylu kwasu 4-hydroksybenzoesowego, 6,8 g (0,0493 mola) bezwodnego węglanu potasu, 0,4 g jodku miedziawego i 0,4 g sproszkowanej miedzi rozdrabnia się dokładnie w moździerzu, a następnie umieszcza na łaźni olejowej w temperaturze 140°C. Temperaturę podnosi się do 150°C w ciągu 15 minut, a następnie utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 1,25 godziny. Żółtawo-zielony stop ochładza się, a następnie miesza z 1 litrem wody. Roztwór przesącza się, aby usunąć nierozpuszczalne ciała stałe i zakwasza do wartości pH = 1. Po oddzieleniu się żółtawego oleju i po powolnej krystalizacji oddziela się osad, suszy i uzyskuje 8,65 g surowego półproduktu o temperaturze topnienia 197—212°C. Po rekrytalizacji z metanolu otrzymuje się 7,25 g kwasu 2-/4-cyjanofenoksy-/4-metoksy-5-nitrobenzoesowego w postaci jasnocielistych graniastosłupów o temperaturze topnienia 216—219°C.

Roztwór 2,0 g kwasu 2-/4-cyjanofenoksy-/4-metoksy-5-nitrobenzoesowego w 20 ml tlenochlorku fosforu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 35 minut, po czym wydzieła się jasnożółte ciało stałe. Mieszaninę ochładza się i wylewa na pokruszony lód. Po oddzieleniu stałego produktu o barwie żółtej suszy i otrzymuje 1,7 g surowego półproduktu o temperaturze topnienia (z rozkładem) 335—337°C. Po rekrytalizacji z dwumetyloformamidem otrzymuje się nitryl kwasu 6-metoksy-7-nitro-9-ketoksantenokarboksylowego-2 w postaci jasnożółtych graniastosłupów o temperaturze topnienia (z rozkładem) 339—340°C.

2,093 g nitrylu kwasu 6-metoksy-7-nitro-9-ketoksantenokarboksylowego-2 miesza się z roztworem 20 ml lodowatego kwasu octowego, 20 ml wody i 20 ml stężonego kwasu siarkowego, po czym mieszaninę utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin, przy czym wydzieła się produkt w postaci białego ciała stałego. Po dodaniu 100 ml wody odsącza się stały produkt, przemywa obficie wodą i suszy, otrzymując 2,012 g surowego produktu o temperaturze topnienia (z rozkładem) 345,6—346°C. Po rekrytalizacji z dwumetyloformamidem otrzymuje się 1,863 g produktu w postaci drobnych igieł o temperaturze topnienia (z rozkładem) 341—343°C.

Przykład VI. 9,2 g kwasu 2-chloro-5-metylobenzoesowego, 7,57 g 2-metoksyfenolu i 1 g brązu miedziowego dodaje się do metanolowego roztworu metanolanu sodu, otrzymanego z 2,78 g sodu i 50 ml metanolu. Rozpuszczalnik usuwa się, a po-

zostałość umieszcza na łaźni olejowej w temperaturze 140°C. Następnie podnosi się temperaturę do 185°C, dodaje 25 ml nitrobenzenu i ogrzewa dalej w ciągu 1,5 godziny. Na ochłodzoną mieszaninę działa się nadmiarem wodnego roztworu węglanu potasu i ekstrahuje eterem. Warstwę wodną doprowadza się do wartości pH=8, przesącza, a następnie zakwasza kwasem solnym. Wytrącony osad rekrytalizuje się z etanolu, otrzymując 6,1 g kwasu 2-/2-metoksyfenoksy-/5-metylobenzoesowego o temperaturze topnienia 115°C.

13,4 g nadmanganianu potasu i 3,7 g siarcznanu magnezu w 220 ml gorącej wody dodaje się w ciągu 1,5 godziny do 6,1 g otrzymanego uprzednio kwasu w 2n roztworze węglanu sodu, we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną. Po upływie godziny nadmiar nadmanganianu usuwa się za pomocą kwaśnego siarczynu sodu, a powstałe sole nieorganiczne odsącza. Przesącz zakwasza się i wytrącony osad rekrytalizuje z etanolu, otrzymując 5,2 g kwasu 4-/2-metoksyfenoksy-/izoftalowego o temperaturze topnienia 237—238°C.

5,2 g otrzymanego kwasu miesza się w temperaturze 90—100°C, w ciągu 1,5 godziny z 79 g kwasu polifosforowego i wylewa do 200 ml wody. Wytrącony osad oddziela się, przemywa wodą i rekrytalizuje z etanolu, otrzymując 1,2 g kwasu 5-metoksy-9-ketoksantenokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 320°C.

Przykład VII. Kwas 2-/4-cyjanofenoksy-/5-metylobenzoesowy o temperaturze topnienia 172°C otrzymuje się z kwasu 2-chloro-5-metylobenzoesowego i nitrylu kwasu 4-hydroksybenzoesowego sposobem, opisanym w przykładzie VI dla otrzymania kwasu 2-/2-metoksyfenoksy-/5-metylobenzoesowego.

4,7 g cyjanokwasu ogrzewa się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godziny z 47 ml kwasu siarkowego, 47 ml kwasu octowego i 47 ml wody. Mieszaninę wlewa się do wody otrzymując 4,5 g osadu kwasu 5-metylo-2,4-ketodwubenzoesowego o temperaturze topnienia 263°C. 4,3 g otrzymanego produktu miesza się w temperaturze 90—100°C w ciągu 2,5 godziny z 57,3 g kwasu polifosforowego, a następnie dodaje 50 ml wody. Wytrącony i oddzielony osad przemywa się wodą i rekrytalizuje z etanolu, a potem z acetonu otrzymując 0,9 g kwasu 7-metylo-9-ketoksantenokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 298°C.

Przykład VIII. Kwas 2-/4-cyjanofenoksy-/4,5-dwumetoksybenzoesowy o temperaturze topnienia 254—255°C wytwarza się metodą Ullmana przez reakcję kwasu 2-bromo-4,5-dwumetoksybenzoesowego z nitrylem kwasu 4-hydroksybenzoesowego, stosując warunki opisane w przykładzie VI dla syntezy kwasu 2-/2-metoksyfenoksy-/5-metylobenzoesowego.

1 g cyjanokwasu ogrzewa się w temperaturze 90—100°C w ciągu 25,5 godzin z 6 g kwasu polifosforowego, a następnie wylewa mieszaninę na lód. Wytrącony osad zbiera się i rekrytalizuje z kwasu octowego, otrzymując 0,95 g amidu kwasu 6,7-dwumetoksy-9-ketoksantenokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 219—222°C.

0,5 g tego amidu ogrzewa się w temperaturze 90—95°C w ciągu 27 godzin z 2,5 ml etanolu i 2,5 ml

2n roztworu wodorotlenku sodu. Roztwór zakwasza się stężonym kwasem solnym, a wytrącony osad zbiera i krystalizuje z dwumetyloformamidu, otrzymując 0,32 g kwasu 6,7-dwumetoksy-9-ketoksantenokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia powyżej 300°C.

Przykład IX. Metoda A. 156 g kwasu 2-chloro-5-nitrobenzoesowego w 600 ml n-pentanolu i 110 g p-metoksyfenolu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, mieszając w ciągu 4 godzin z 240 g bezwodnego węgla potasu, 0,8 g brązu miedziowego i 0,8 g jodku miedziowego. Na ochłodzoną mieszaninę działa się eterem i wodą, a następnie warstwę wodną ekstrahuje się eterem, po czym zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Po ekstrakcji octanem etylu i rozcieńczeniu ekstraktów organicznych lekką benzyną (temperatura wrzenia 40–80°C) otrzymuje się płowe ciało stałe, które po rekrystalizacji z etanolu daje 75 g kwasu 2-/4-metoksyfenoksy-/5-nitrobenzoesowego o temperaturze topnienia 141,5°C.

75 g tego kwasu poddaje się cyklizacji za pomocą kwasu siarkowego metodą opisaną w przykładzie I dla kwasu 5-nitro-2-/p-toliloksy-/benzoesowego, otrzymując po rekrystalizacji z mieszaniny octanu etylu z metanolem 37,2 g 7-metoksy-2-nitroksantonu o temperaturze topnienia 211–212,5°C.

Grupę nitrową redukuje się do aminy pierwszorzędowej za pomocą chlorku cynawego stosując sposób opisany w przykładzie II. Po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu etanolu otrzymuje się 7-metoksy-2-aminoksanton o temperaturze topnienia 181°C.

Do 1,8 g wspomnianej aminy zmieszanej z 5 ml stężonego kwasu solnego i 10 ml wody dodaje się kroplami, w temperaturze poniżej 5°C, 5 ml 10% roztworu azotynu sodu. Po 10 minutach mieszaninę dodaje się do energicznie wrzącego roztworu 3 g sześciowodnego chlorku niklu i 3 g cyjanku sodu w 30 ml wody. Mieszaninę ogrzewa się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 0,5 godziny, po czym ochładza i przesącza. Osad przemywa się obficie wodą, a następnie ogrzewa we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin z 25 ml kwasu siarkowego, 25 ml kwasu octowego i 25 ml wody. Mieszaninę wylewa się do wody i przesącza. Osad rozpuszcza się w nadmiarze 8% roztworu kwaśnego węgla sodu, przesącza i znów wytrąca osad przez zakwaszenie kwasem solnym. Po rekrystalizacji z wodnego roztworu kwasu octowego (1:5) otrzymuje się 0,65 g kwasu 7-metoksy-9-ketoksantenokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 297–297,5°C.

Metoda B. 924 g kwasu 2-bromo-5-metoksybenzoesowego miesza się w temperaturze 80°C z 818 g węgla potasu, 16 g brązu miedziowego, 16 g jodku miedziowego i 4 litrami ksylenu, a po 10 minutach dodaje się 476 g nitrylu kwasu 4-hydroksybenzoesowego. Temperaturę podwyższa się do 130°C i utrzymuje w ciągu 3 godzin, zbierając w tym czasie azeotrop 200 ml wody i ksylenu. Mieszaninę ochładza się do temperatury 100°C i dodaje 3 litry wody. Po przesączeniu przez Hyflo warstwę ksylenu przemywa się 2 litrami wody. Połączone warstwy wodne dodaje się powoli do 1200 ml energicznie mieszanego stężonego kwasu solnego. Odsącza

się stały produkt, przemywa wodą, szlamuje gorącą wodą i przesącza na gorąco, otrzymując 780 g surowego kwasu 2-/4-cyjanofenoksy-/5-metoksybenzoesowego o temperaturze topnienia 154–155°C. Po rekrystalizacji z wodnego roztworu etanolu otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 171–172°C.

100 g wspomnianego nitrylu i 300 ml stężonego kwasu siarkowego ogrzewa się w temperaturze 90–100°C w ciągu 0,5 godziny. Następnie dodaje się 200 ml kwasu octowego i 300 ml wody i ogrzewa mieszaninę we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin po czym wylewa do 1 litra wody. Wytrącony i oddzielony osad rekrystalizuje się z dwumetyloformamidu, otrzymuje 52 g kwasu 7-metoksy-9-ketoksantenokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 301–302°C.

48 g tego kwasu miesza się z 250 ml wody w temperaturze 90°C i dodaje 17,5 g dwumetyloaminoetanolu. Roztwór ten dodaje się do roztworu 7,25 g wodorotlenku sodu w 35 ml wody. Następnie dodaje się etanol, a wytrącony osad oddziela, przemywa etanolem i suszy w temperaturze 50°C, otrzymując jednowodną sól sodową kwasu.

Metoda C. 400 g kwasu 2-/4-cyjanofenoksy-/5-metoksybenzoesowego, otrzymanego według metody B i 160 g kwasu polifosforowego ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze 90–100°C. Następnie dodaje się 150 ml kwasu octowego i wylewa mieszaninę do 4 litrów wody, utrzymując temperaturę poniżej 45°C. Stały produkt przemywa się obficie wodą, a następnie etanolem i suszy w temperaturze 60°C, otrzymując 358 g amidu kwasu 7-metoksy-9-ketoksantenokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 280–290°C. Po rekrystalizacji z wodnego roztworu kwasu octowego otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 301–303°C.

10 g powyższego amidu kwasowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin z 30 ml wody, 30 ml lodowatego kwasu octowego i 30 ml stężonego kwasu siarkowego. Mieszaninę ochładza się i przesącza, otrzymując 9 g kwasu 7-metoksy-9-ketoksantenokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 296–299°C.

Przykład X. 10 g kwasu 2-chloro-5-nitrobenzoesowego i 11,9 g nitrylu kwasu p-hydroksybenzoesowego kondensuje się w sposób opisany w przykładzie I dla kwasu 5-nitro-2-/p-toliloksy-/benzoesowego. Otrzymuje się 6,1 g kwasu 2-/4-cyjanofenoksy-/5-nitrobenzoesowego, który po rekrystalizacji z wodnego roztworu etanolu topnieje w temperaturze 180–182,5°C.

48,8 g powyższego kwasu cyklizuje się z tlenochlorkiem fosforu sposobem opisanym w przykładzie III dla nitrylu kwasu 6-nitro-9-ketoksantenokarboksylowego-2, otrzymując nitryl kwasu 7-nitro-9-ketoksantenokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 315–319°C.

3 g tego nitrozwiązku redukuje się do aminy pierwszorzędowej za pomocą chlorku cynawego sposobem opisanym w przykładzie II dla kwasu 7-amino-9-ketoksantenokarboksylowego-2, otrzymując 1,6 g nitrylu kwasu 7-amino-9-ketoksantenokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 271–276°C.

Na 1,5 g tego aminozwiązku w 10 ml dioksanu

działa się 12 ml kwasu mrówkowego i 1,65 g 37% wodnego roztworu formaldehydu w temperaturze pokojowej, a następnie ogrzewa w temperaturze 95–100°C w ciągu 5 godzin. Po ochłodzeniu do temperatury 0°C oddziela się ciało stałe, które oczyszcza się przez wymywanie z kolumny, napełnionej tlenkiem glinu, za pomocą 5% roztworu octanu etylu w benzenie. Po rekrytalizacji z etanolu otrzymuje się 0,49 g nitrylu kwasu 7-dwumetyloamino-9-ketoksantenokarboksylowego-2.

0,42 g tego nitrylu hydrolizuje się mieszaniną wody z kwasem siarkowym i kwasem octowym, sposobem opisanym w przykładzie III dla kwasu 6-nitro-9-ketoksantenokarboksylowego-2, otrzymując 0,37 g kwasu 7-dwumetyloamino-9-ketoksantenokarboksylowego-2, który po rekrytalizacji z etanolu topnieje w temperaturze 290–291,5°C.

Przykład XI. 290 g estru metylowego kwasu 7-/N-metylometanosulfonamido/-9-ketoksantenokarboksylowego-2 ogrzewa się mieszając w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 1/4 godziny z 2,9 ml lodowatego kwasu octowego, 2,9 ml stężonego kwasu siarkowego i 2,9 ml wody. Otrzymany roztwór o barwie brązowej pozostawia się aż do ochłodzenia, a następnie dodaje do lodu i chłodzi na łaźni z lodem. Osad odsacza się rekrytalizuje z wodnego roztworu dwumetyloformamidu, otrzymując 176 mg kwasu 7-/N-metyloamino/-9-ketoksantenokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 274,5–276°C.

Przykład XII. 0,6 g kwasu 7-metoksy-9-ketoksantenokarboksylowego-2, 2,4 g chlorku glinu i 20 ml ksylenu ogrzewa się w temperaturze 65–75°C w ciągu 5 godzin, a następnie wylewa na 50 g pokruszonego lodu i 15 ml stężonego kwasu solnego. Osad odsacza się, rozpuszcza w 8% roztworze kwaśnego węgla sodu, przesącza ponownie i wytrąca przez zakwaszenie kwasem solnym. Produkt ekstrahuje się octanem etylu, a ekstrakty przemycza się i odparowuje. Pozostałość krystalizuje się z octanu etylu, otrzymując 0,2 g kwasu 7-hydroksy-9-ketoksantenokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 349°C (rozkład).

Przykład XIII. 12,2 g chlorowodoru kwasu 7-amino-9-ketoksantenokarboksylowego-2, otrzymanego w sposób opisany w przykładzie II, ogrzewa się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin z 1600 ml metanolu i 61 ml kwasu siarkowego, a następnie wylewa na pokruszony lód. Osad odsacza się, uciera z 2n roztworem wodorotlenku sodu, przesącza ponownie i suszy, otrzymując 9,4 g estru metylowego o temperaturze topnienia 252–254°C.

Przykład XIV. 4 g estru metylowego kwasu 7-amino-9-ketoksantenokarboksylowego-2, otrzymanego w sposób opisany w przykładzie XIII, 150 ml pirydyny i 1,28 ml chlorku metynosulfonylu miesza się w ciągu 6 dni w temperaturze pokojowej, a następnie w ciągu 24 godzin w temperaturze 40°C. Dodaje się następną porcję 1,05 ml chlorku metanosulfonylu i ogrzewa dalej w ciągu 5,5 godzin. Mieszaninę wylewa się na lód, a osad krystalizuje z wodnego roztworu acetonu, otrzymując 3,5 g estru metylowego kwasu 7-metanosulfonamido-

-9-ketoksantenokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 274–276°C.

0,3 g tego estru, 0,076 g wodorotlenku sodu, 6 ml wody i 3 ml etanolu ogrzewa się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Mieszaninę rozcieńcza się, zakwasza stężonym kwasem solnym i oziębia. Osad rekrytalizuje się z dwumetyloformamidu, otrzymując 0,27 g kwasu 7-metanosulfonamido-9-ketoksantenokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia (z rozkładem) 321°C.

Przykład XV. 10 g kwasu 2-chloro-4-metoksy-5-nitrobenzoesowego i 11,6 g nitrylu kwasu 4-hydroksybenzoesowego kondensuje się, w sposób opisany w przykładzie I dla kwasu 5-nitro-2-/p-toliloksy/-benzoesowego, otrzymując 7,25 g kwasu 2-/4-cyjanofenoksy/-4-metoksy-5-nitrobenzoesowego, który po rekrytalizacji z wodnego roztworu etanolu topnieje w temperaturze 216–219°C.

2 g tego kwasu cyklizuje się z tlenochlorkiem fosforu w sposób, opisany w przykładzie III dla nitrylu kwasu 6-nitro-9-ketoksantenokarboksylowego-2, otrzymując 1,7 g nitrylu kwasu 6-metoksy-7-nitro-9-ketoksantenokarboksylowego-2, który po rekrytalizacji z dwumetyloformamidu topnieje w temperaturze 339–340°C.

40 g tego nitrylu redukuje się chlorkiem cynowym w sposób opisany w przykładzie II dla kwasu 7-amino-9-ketoksantenokarboksylowego-2, otrzymując 26,9 g nitrylu kwasu 6-metoksy-7-amino-9-ketoksantenokarboksylowego-2, który po krystalizacji z dwumetyloformamidu topnieje w temperaturze 340°C.

Na 2 g tego produktu działa się kwasem mrówkowym i formaliną w sposób, opisany w przykładzie X dla nitrylu kwasu 7-dwumetyloamino-9-ketoksantenokarboksylowego-2. Roztwór reakcyjny zatęża się, a osad oczyszcza przez wymywanie z kolumny z tlenkiem glinu 5–10% roztworem octanu etylu w benzenie, otrzymując 0,94 g nitrylu kwasu 7-dwumetyloamido-6-metoksy-9-ketoksantenokarboksylowego-2, który po krystalizacji z chlorku metylenu topnieje w temperaturze 224–227°C.

0,7 g tego nitrylu ogrzewa się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin z 10 ml kwasu octowego, 10 ml kwasu siarkowego i 10 ml wody. Roztwór rozcieńcza się 100 ml wody i doprowadza do wartości pH=4 za pomocą 2n roztworu wodorotlenku sodu. Osad zbiera się i rekrytalizuje z wodnego roztworu dwumetyloformamidu, otrzymując 0,66 g kwasu 7-dwumetyloamino-6-metoksy-9-ketoksantenokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 292–294°C.

Przykład XVI. 7 g kwasu 7-hydroksy-9-ketoksantenokarboksylowego-2 z przykładu XII i 700 ml suchego etanolu ogrzewa się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin z bezwodnym chlorowodorem, a następnie ochładza się mieszaninę i rozcieńcza 110 ml wody. Osad krystalizuje się z etanolu, otrzymując 4 g estru etylowego o temperaturze topnienia 230°C.

0,5 g tego estru i 0,3 g 50% zawiesiny wodoru sodu w oleju miesza się w roztworze dwumetyloformamidu w ciągu 10 minut, po czym dodaje się 3 ml jodku izopropylu. Po upływie dalszych 10 minut nadmiar wodoru rozkłada się wodą, a roztwór

odstawia na 1 godzinę. Mieszaninę zakwasza się, a osad krystalizuje z etanolu, otrzymując 0,22 g kwasu 7-izopropoksy-9-ketoksantenokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 269–270°C.

Przykład XVII. 1 g estru etylowego kwasu 7-hydroksy-9-ketoksantenokarboksylowego-2, otrzymanego w sposób opisany w przykładzie XVI, 10 ml dwumetyloformamidu, 5 ml tlenku etylenu i jedną kroplę pirydyny ogrzewa się w zatopionej rurze w temperaturze 100°C w ciągu 16 godzin, a następnie wlewa do wody. Osad ogrzewa się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin z 1 g wodorotlenku sodu, 250 ml etanolu i 10 ml wody, a następnie ochładza roztwór i zakwasza. Stały produkt krystalizuje się z etanolu, otrzymując 0,19 g kwasu 7-2-hydroksyetoksy-9-ketoksantenokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 263–265°C.

1,9 ml 10% roztworu wodorotlenku sodu dodaje się do zawiesiny 1,5 g kwasu 7-2-hydroksyetoksy-9-ketoksantenokarboksylowego-2 w 10 ml wody. Roztwór ogrzewa się do temperatury 70°C i dodaje gorącego etanolu. Mieszaninę pozostawia się do ochłodzenia i wykryształizowania soli sodowej. Sól odsącza się, przemywa etanolem i suszy w temperaturze 50°C, otrzymując 1,4 g soli sodowej kwasu 7-2-hydroksyetoksy-9-ketoksantenokarboksylowego-2.

Przykład XVIII. 23,5 g kwasu 2,5-dwuchlorobenzoowego, 23 g węglanu potasu, 0,1 g jodku miedziowego, 0,1 g brązu miedziowego, 21,6 g nitylu kwasu 4-hydroksybenzoowego i 105 ml nitrobenzenu ogrzewa się razem w temperaturze 160°C w ciągu 12 godzin. Mieszaninę rozcieńcza się wodą i eterem, a warstwę organiczną ekstrahuje 2n roztworem wodorotlenku sodu. Zasadowe ekstrakty zakwasza się kwasem solnym, a oddzielający się olej pozostawia się aż do wykryształizowania nie zmienionego nitylu kwasu 4-hydroksybenzoowego, otrzymując surowy kwas 5-chloro-2-4-cyjanofenoksy/-benzoowy. Surowy kwas poddaje się cyklizacji za pomocą kwasu polifosforowego sposobem opisanym w przykładzie IX, metoda C, otrzymując surowy amid kwasu 7-chloro-9-ketoksantenokarboksylowego-2, który stosuje się w następnym etapie syntezy.

0,5 g surowego amidu ogrzewa się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 dni z 50 ml kwasu octowego i 4 ml 2n kwasu siarkowego. Mieszaninę rozcieńcza się wodą, a wytrącony osad krystalizuje z kwasu octowego, otrzymując 0,05 g kwasu 7-chloro-9-ketoksantenokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia (z rozkładem) 349,5°C.

6-chloropochodną wspomnianego kwasu, o temperaturze topnienia 164,8°C, otrzymuje się w podobny sposób.

Przykład XIX. 2,93 g estru metylowego kwasu 7-metanosulfonamido-9-ketoksantenokarboksylowego-2 (przykład XIV) i 2,4 ml siarczanu dwumetylu miesza się w ciągu 5 godzin z 18,6 ml 1n roztworu wodorotlenku sodu. Stały produkt odsącza się, przemywa wodą i ekstrahuje dwukrotnie rozcieńczonym roztworem węglanu sodu. Po zakwaszeniu zasadowych ekstraktów i krystalizacji z wodnego roztworu kwasu octowego otrzymuje się 0,76

g kwasu 7-N-metylometanosulfonamido-9-ketoksantenokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 262,5–263,5°C.

Przykład XX. (a) 25 g cyjanofenolu, 36,7 g kwasu 2-chlorobenzoowego, 0,35 g brązu miedziowego i 0,35 g jodku miedziowego i dodaje się do 200 ml metanolu zawierającego 10,7 g sodu. Rozpuszczalnik usuwa się pod znacznie zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość ogrzewa w temperaturze 185°C w ciągu 10 minut. Następnie dodaje się 42 ml wrzącego nitrobenzenu i utrzymuje w temperaturze 180–190°C w ciągu 3 godzin. Roztwór ochładza się, a stałą pozostałość rozpuszcza w 500 ml rozcieńczonego roztworu węglanu potasu, przesącza, przemywa eterem i zakwasza do wartości pH=6. Roztwór oczyszcza się działając węglem drzewnym, a następnie zakwasza do wartości pH=1. Stały produkt odsącza się i krystalizuje z wodnego roztworu etanolu, otrzymując 23,5 g kwasu 2-4-cyjanofenoksy/-benzoowego o temperaturze topnienia 138–139°C (półalkoholan).

2,39 g kwasu 2-4-cyjanofenoksy/-benzoowego, 0,72 g azydru sodu i 0,59 g chlorku amonu w 20 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się w temperaturze 100°C w ciągu 26 godzin. Mieszaninę ochładza się, przesącza i usuwa rozpuszczalnik pod znacznie zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały olej rozpuszcza się w rozcieńczonym roztworze kwaśnego węglanu sodu, a wytrącone ciało stałe odsącza i krystalizuje z wodnego roztworu etanolu, otrzymując 1,2 g kwasu 2-4-(1H-tetrazolilo-5)-fenoksy/-benzoowego o temperaturze topnienia 219–221°C.

0,5 g kwasu 2-4-(1H-tetrazolilo-5)-fenoksy/-benzoowego w 3 ml stężonego kwasu siarkowego ogrzewa się w temperaturze 100°C w ciągu 2,95 godziny, ochładza i wylewa na lód. Wytrącone ciało stałe odsącza się i krystalizuje z dwumetyloformamidu, otrzymując 0,16 g ksantenu o temperaturze topnienia powyżej 400°C.

(b) 0,5 g kwasu 2-4-(1H-tetrazolilo-5)-fenoksy/-benzoowego w 3 g kwasu polifosforowego ogrzewa się w temperaturze 100°C w ciągu 5,25 godziny, ochładza i rozcieńcza wodą. Wytrącone ciało stałe odsącza się i krystalizuje z dwumetyloformamidu, otrzymując 0,24 g ksantenu o temperaturze topnienia powyżej 400°C.

Przykład XXI. 4,5 g nitylu kwasu 6-nitro-9-ketoksantenokarboksylowego-2 miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 3,5 godziny z roztworem 1,2 g sodu w 51 ml propanodiolu-1,3, następnie wylewa do 700 ml wody i ekstrahuje 1500 ml octanu etylu. Ekstrakty organiczne odparowuje się, a pozostałość wylewa na lód. Osad krystalizuje się najpierw z wodnego roztworu etanolu, a potem z etanolu, otrzymując 3,35 g nitylu kwasu 6-3-hydroksypropoksy-9-ketoksantenokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 170–171,5°C.

1,5 g tego nitylu, 0,37 g azydru sodu, 0,3 g chlorku amonu i dwumetyloformamidu ogrzewa się w temperaturze 100°C w ciągu 7,5 godziny, a następnie wylewa na lód. Mieszaninę ekstrahuje się octanem etylu i warstwę wodną zakwasza stężonym kwasem solnym i ochładza do temperatury 0°C. Osad krystalizuje się z dwumetyloformamidu, otrzymując



1,2 g 6-/3-hydroksypropoksy/-2-/1H-tetrazolilo-5/-ksantonu o temperaturze topnienia 280°C.

Przykład XXII. 0,24 g nitrylu kwasu 7-dwumetyloamino-9-ketoksantenokarboksylowego-2 (przykład X), 0,06 g azydku sodu, 0,05 g chlorku amonu i 4 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się w temperaturze 100°C w ciągu 40 godzin, a następnie odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w ciepłym, rozcieńczonym roztworze kwaśnego węgla-  
 10 nu sodu i przesącza. Przesącz zakwasza się stężonym kwasem solnym i ochładza do temperatury 0°C. Wytrącone ciało stałe odsącza się i krystalizuje dwukrotnie z wodnego roztworu etanolu, otrzymując 0,1 g 7-dwumetyloamino-2-/1H-tetrazolilo-5/-ksantonu o temperaturze topnienia 267—269,5°C.

Przykład XXIII. 1 g amidu kwasu 6,7-dwumetoksy-9-ketoksantenokarboksylowego-2, 1,4 g chlorku tosyłu, 1,38 ml pirydyny i 25 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się w temperaturze 75—80°C w ciągu 3 godzin, a następnie wylewa na pokruszony лёд. Osad krystalizuje się z etanolu, otrzymując 0,67 g nitrylu kwasu 6,7-dwumetoksy-9-ketoksantenokarboksylowego-2.

Na 0,5 g tego nitrylu działa się azydkiem sodu w sposób, opisany w przykładzie XXII dla 7-dwumetyloamino-2-/1H-tetrazolilo-5/-ksantonu, otrzymując 0,38 g 6,7-dwumetoksy-2-/1H-tetrazolilo-5/-ksantonu, który po krystalizacji z wodnego roztworu dwumetyloformamidu topnieje w temperaturze 300°C.

Przykład XXIV. 285 g amidu kwasu 7-metoksy-9-ketoksantenokarboksylowego-2 (przykład IX, metoda C), 304 g chlorku tosyłu, 1150 ml pirydyny i 1150 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się w temperaturze 100°C w ciągu 5 godzin, a następnie wylewa na 3 kg pokruszonego lodu. Zawiesinę zakwasza się stężonym kwasem solnym, a wytrącony osad oddziela, przemywa dwiema porcjami po 1 litrze wody i suszy w temperaturze 50°C. Po krystalizacji z dwumetyloformamidu otrzymuje się 202 g nitrylu kwasu 7-metoksy-9-ketoksantenokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 255—258°C.

225 g tego nitrylu, 55 g chlorku amonu, 65 g azydku sodu i 160 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się razem w ciągu 6 godzin w temperaturze 115°C, a następnie wylewa do 2 litrów wody zawierającej stężony kwas solny. Osad krystalizuje się z dwumetyloformamidu, otrzymując 190 g 7-metoksy-2-/1H-tetrazolilo-5/-ksantonu o temperaturze topnienia 282—283°C.

190 g wspomnianego tetrazolu rozpuszcza się w 800 ml ciepłej wody, zawierającej 62 ml morfoliny i roztwór dodaje do 16,1 g sodu w 450 ml etanolu. Następnie dodaje się 1,5 litra etanolu, wytrącony osad oddziela się, przemywa etanolem i suszy w temperaturze 45°C, otrzymując 159 g trójwodnej soli sodowej.

127,5 g tetrazolu rozpuszcza się w 450 ml wody, zawierającej 39,5 g morfoliny, ogrzewając na łaźni parowej. Dodaje się 500 ml acetonu, wykrystalizowane ciało stałe oddziela się, przemywa acetonem i suszy, otrzymując 99 g soli morfolinowej tetrazolu o temperaturze topnienia 285—286°C.

Stwierdzono, że pochodne ksantonu wytwarzane sposobem według wynalazku hamują uwalnianie się

czynników spazmogennych w wyniku reakcji antygenów z przeciwciałami, zachodzących u szczurów podczas badania biernego skór-  
 5 nego odczynu anafilaksji (PCA), opisanego przez Ogilvie (J. Immunol., 1967, 12, (2), 113). Badania te wykazały, że gdy związek wytworzony sposobem opisanym w przykładzie IX podaje się dożylnie, to jest on 5—7 razy skuteczniejszy w hamowaniu reakcji PCA, w porównaniu z chromoglikolanem sodu, u uczulonych szczurów, posiadających *Nippostrongylis brasiliensis* jako antygen. Środki wytwarzane sposobem według wynalazku są więc użyteczne w leczeniu schorzeń, których podłożem jest połączenie zewnętrznego antygenu z reaginowym przeciwciałem, na przykład astma alergiczna, gorączka sienna, pokrzywka, egzema lub atopowe zapalenie skóry.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku stosuje się w postaci preparatów farmaceutycznych zawierających pochodną ksantonu o ogólnym wzorze 1 lub tej jej sól czy ester w połączeniu z dopuszczalnym farmaceutycznie nośnikiem, lub innym znanym składnikiem. Preparaty te mogą też zawierać dodatkowe składniki medyczne, na przykład środek rozszerzający oskrzela, przeciwcukier-  
 20 niowy, kojący lub usuwający niepokój. Środki do podawania doustnego mają postać tabletek, kapsułek, syropów lub zawiesin, a do inhalacji stosuje się środki w postaci pudru, proszku do wachania lub aerozoli. Wielkość dawek doustnych wynosi przeważnie 20—1500 mg, a do inhalacji 1—20 mg.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych ksantonu o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę karboksylową ewentualnie zestryfikowaną lub 5-/1H/-tetrazolilową, R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> są jednakowe lub różne i każdy z nich oznacza atom wodoru, rod-  
 35 nik alkilowy o 1—4 atomach węgla, grupę nitrową, atom chlorowca lub grupę o ogólnym wzorze -NR<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> lub -OR<sub>5</sub> albo -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, w którym R<sub>3</sub> i R<sub>4</sub> są jednakowe lub różne i każdy z tych symboli ozna-  
 40 cza atom wodoru, rodnik fenyłowy, benzyłowy lub rodnik alkilowy podstawiony dowolnie lub grupą fenoksyłową, rodnikiem fenyłowym, grupą aminową, alkiłoaminową lub dwualkiłoaminową, albo jed-  
 45 ną, lub wieloma grupami hydroksylowymi, lub grupą alkoksyłową o 1—6 atomach węgla, która z kolei może być ewentualnie podstawiona grupą hydroksylową, R<sub>5</sub> oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, R<sub>6</sub> oznacza rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, przy czym, gdy X oznacza grupę karboksylową, wówczas R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> nie oznaczają równocześnie atomów wodoru, zna-  
 50 mienny tym, że związek o ogólnym wzorze 2a lub 2b, w którym Z, R<sub>7</sub> i R<sub>8</sub> mają odpowiednio te same znaczenia, co X, R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> lub oznaczają grupy dające się przekształcić w grupy o symbolach X, R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub>, poddaje się cyklizacji, po czym w otrzymanym ksantonie o ogólnym wzorze 3, w którym Z, R<sub>7</sub> i R<sub>8</sub> mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie gru-  
 55 py te przekształca się we wspomniane grupy X, R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub>, a otrzymany produkt o wzorze 1 wydziela się, ewentualnie w postaci dopuszczalnej w lecznictwie soli.



2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają znaczenie podane w zastrz. 1, a  $X$  oznacza grupę karboksylową, w ksantonach o wzorze 3, w którym  $R_7$  i  $R_8$  mają znaczenie podane w zastrz. 1, a  $Z$  oznacza grupę metylową, utlenia się podstawnik  $Z$  do grupy  $X = -COOH$ .

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają znaczenie podane w zastrz. 1, a  $X$  oznacza grupę karboksylową, w ksantonach o wzorze 3, w którym  $R_7$  i  $R_8$  mają znaczenie podane w zastrz. 1, a  $Z$  oznacza grupę nitrylową lub grupę nitrową dającą się przeprowadzić w grupę nitrylową, hydrolizuje się podstawnik  $Z$  do grupy  $X = -COOH$ .

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają znaczenie podane w zastrz. 1, a  $X$  oznacza grupę 5- $1H$ -tetrazolilową, ksantony o wzorze 3, w którym  $R_7$  i  $R_8$  mają znaczenie podane w zastrz. 1, a  $Z$  oznacza grupę nitrylową, poddaje się reakcji z kwasem azotowodorowym lub jego solą.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym  $R_1$  i/lub  $R_2$  oznacza grupy aminowe, przeprowadza się redukcję związku o wzorze 1, w którym  $R_1$  i/lub  $R_2$  oznacza grupy nitrowe.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym  $R_1$  i/lub  $R_2$  oznacza grupy o wzorze  $-NR_3R_4$ , w którym  $R_3$  i  $R_4$  oznacza atomy wodoru, poddaje się redukcji związek o wzorze 1, w którym  $R_1$  i/lub  $R_2$  oznacza grupy nitrowe, a następnie otrzymane grupy aminowe przeprowadza się w inne grupy  $-NR_3R_4$ .

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym  $R_1$  i/lub  $R_2$  oznacza grupy hydroksylowe na odpowiedni związek o wzorze 1, w którym  $R_1$  i/lub  $R_2$  oznaczają grupy o wzorze  $-OR_3$  działa się chlorkiem glinu lub bromowodorem w roztworze kwasu octowego.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym  $R_1$  i/lub  $R_2$  oznacza grupę  $-NR_3SO_2R_6$ , odpowiedni związek o wzorze 1, w którym  $R_1$  i/lub  $R_2$  oznacza grupy aminowe, a  $X$  oznacza zestryfikowaną grupę karboksylową, poddaje się reakcji z chlorkiem sulfonylu o wzorze  $R_6SO_2Cl$ , a następnie w razie potrzeby alkilowaniu, gdy  $R_6$  oznacza atom wodoru.

9. Sposób według zastrz. 8 **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają znaczenie podane w zastrz. 8, a  $X$  oznacza grupę karboksylową, odpowiedni związek o wzorze 1, w którym  $X$  oznacza zestryfikowaną grupę karboksylową poddaje się hydrolizie.

10. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się za pomocą wodorotlenku sodowego.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym  $X$  oznacza grupę karboksylową a  $R_1$  i/lub  $R_2$  oznacza grupę o wzorze  $-OR_3$ , w którym  $R_3$  ma znaczenie podane w zastrz. 1, odpowiedni związek o wzorze 1, w którym  $R_1$  i/lub  $R_2$  oznacza grupy hydroksylowe, a  $X$  oznacza zestryfikowaną grupę karboksylową, poddaje się reakcji z halogenkiem alkilu i wodorkiem sodu, a następnie przeprowadza się hydrolizę zestryfikowanej grupy karboksylowej.

12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym  $R_1$  i/lub  $R_2$  oznacza grupę o wzorze  $-OR_3$ , w którym  $R_3$  oznacza rodnik alkilowy podstawiony grupą hydroksylową, odpowiedni związek o wzorze 1, w którym w grupie o wzorze  $-OR_3$ ,  $R_3$  oznacza atom wodoru, a  $X$  oznacza zestryfikowaną grupę karboksylową poddaje się reakcji z tlenkiem alkilenu.

13. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym  $R_1$  i/lub  $R_2$  oznacza grupę o wzorze  $-OR_3$ , w którym  $R_3$  ma znaczenie podane w zastrz. 1, odpowiedni związek o wzorze 1, w którym  $R_1$  i/lub  $R_2$  oznacza grupę nitrową lub atom chlorowca, poddaje się reakcji z alkoholem metalu alkalicznego o wzorze  $YOR_3$ , w którym  $Y$  oznacza atom metalu alkalicznego, a  $R_3$  ma wyżej podane znaczenie.

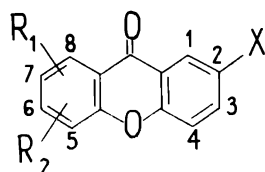
14. Sposób według zastrz. 1 lub 2, lub 3, lub 4, lub 5, lub 6, lub 7, lub 8, lub 9, lub 10, lub 11, lub 12, lub 13, **znamienny tym**, że reakcję kondensacji prowadzi się za pomocą ogrzewania z czynnikiem kondensującym takim, jak kwas siarkowy, tlenochlorek fosforu lub kwas polifosforowy.

15. Sposób według zastrz. 14, **znamienny tym**, że stosuje się kwas polifosforowy jako czynnik kondensujący, a jako substancję wyjściową związek o wzorze 2a lub 2b, w którym  $Z$  oznacza grupę nitrylową, zaś w wyniku kondensacji otrzymuje się związek, w którym  $Z$  oznacza grupę  $-CONH_2$ , którą następnie hydrolizuje się do grupy  $-COOH$ .

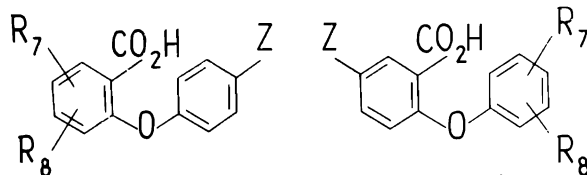
16. Sposób według zastrz. 15, **znamienny tym**, że jako czynnik kondensujący stosuje się kwas siarkowy, a jako substancję wyjściową — związek, w którym  $Z$  oznacza grupę nitrylową, zaś w wyniku kondensacji otrzymuje się związek, w którym  $Z$  oznacza grupę  $-COOH$  oraz związek, w którym  $Z$  oznacza grupę  $-CONH_2$ , którą następnie hydrolizuje się do grupy  $-COOH$ .

17. Sposób według zastrz. 1, lub 2, lub 3, lub 4, lub 5, lub 6, lub 7, lub 8, lub 9, lub 10, lub 11, lub 12, lub 13, lub 14, lub 15, lub 16, **znamienny tym**, że jako substrat stosuje się związek o ogólnym wzorze 2a, wytworzony w reakcji związku o ogólnym wzorze 4, w którym  $R_7$  i  $R_8$  posiadają znaczenie podane w zastrz. 1, a  $Hal$  oznacza atom chlorowca, ze związkiem o ogólnym wzorze 5, w którym  $Z$  posiada znaczenie podane w zastrz. 1.

18. Sposób według zastrz. 17, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności węglanu metalu alkalicznego, jodku miedziawego lub brązu miedziowego w podwyższonej temperaturze.

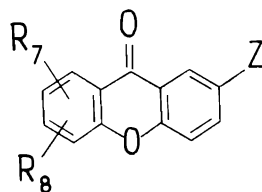


Wzór 1

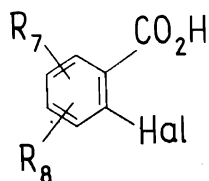


Wzór 2a

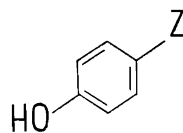
Wzór 2b



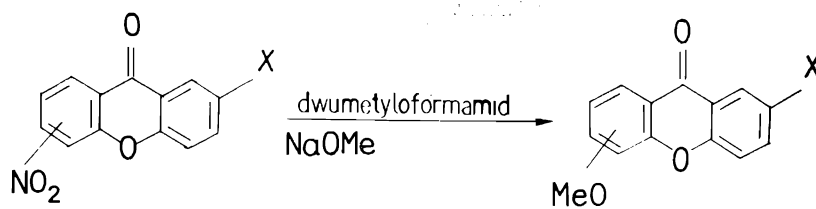
Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6

Wzór 7

Schemat