



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 19.12.1969 (P. 137660)

Pierwszeństwo: 30.12.1968 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 31.03.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.08.1976

MKP C07c 43/18

Int. Cl.² C07C 43/18
C07C 149/26

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Robert Willerton Fleming, David Lawrence Wen-
strup, Edwin Ruffin Andrews

Uprawniony z patentu: Richardson-Merrell Inc., Nowy Jork (Stany Zjed-
noczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych dwuzasadowych eterów i tioeterów fluorenonu, fluorenołu i fluorenu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych dwuzasadowych eterów i tioeterów fluorenonu, fluorenołu i fluorenu, ewentualnie w postaci soli, stosowanych jako środki przeciwwirusowe. Ponadto, wiele tych związków wytwarzanych sposobem według wynalazku można użyć jako produkty pośrednie w innych syntezach organicznych. I tak, fluorenony można zredukować do odpowiednich fluorenołów, natomiast fluorenole można zredukować do fluorenów. Podobnie etery, fluorenu i fluorenołu to jest związki o wzorze 1, w których Y oznacza tlen, można utlenić do odpowiednich fluorenonów. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku obejmują zarówno formę zasadową jak i farmaceutycznie dopuszczalną sól addycyjną zasady z kwasami. Zasadę można przedstawić wzorem 1, w którym Z oznacza atom tlenu, dwa atomy wodoru lub atom wodoru i grupę hydroksylową, przy czym jeśli Z oznacza dwa atomy wodoru i grupę hydroksylową określa się go również symbolem Z¹, natomiast Y oznacza atom tlenu lub siarki.

X oznacza: grupę o wzorze 2, w którym A równe A¹CH₂ oznacza rodnik alkilenowy o 2—8 atomach węgla, przy czym azot aminowy tej grupy oddzielony jest od grupy oznaczonej literą Y łańcuchem alkilenowym, zawierającym co najmniej 2 atomy węgla. R i R¹ oznaczają atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, cykloalkilowy o 3—6 atomach węgla

2

w pierścieniu, alkenylowy o 3—6 atomach węgla, o budowie nienasyconej typu winylowego w innej niż położenie 1 pozycji w grupie alkenylowej.

Każdy zespół R i R¹ łącznie z atomem azotu, w którym grupy te są połączone może również tworzyć grupę pirolidynową i piperidynową, N-alkilopiperazynową podstawioną niższym rodnikiem alkilowym lub grupę morfolinową. X może również oznaczać grupę o wzorze 3, w którym n oznacza liczbę całkowitą 0 — 2, m liczbę całkowitą 1 lub 2, zaś R² oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę alkenylową o 3—6 atomach węgla, przy czym nienasyconienie typu winylowego znajduje się w położeniu innym niż pozycja 1 grupy alkenylowej.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku stanowią fluorenony, jeśli Z oznacza atom tlenu, fluorenole jeśli Z oznacza atom wodoru i grupę hydroksylową lub fluoreny jeśli Z oznacza dwa atomy wodoru.

Związki te są eterami jeśli Y oznacza atom tlenu lub tioeterami jeśli Y oznacza atom siarki. Chociaż jedna z grup oznaczona symbolem Y może oznaczać tlen zaś druga siarkę, korzystnie jest jeśli obie grupy oznaczone symbolem Y są takie same, a szczególnie jeśli są to atomy tlenu.

Zasadowe grupy eterowe lub tioeterowe to jest grupy — Y — X we wzorze 1 mogą być połączone z trójpierścieniowym układem cyklicznym fluorenu,

fluorenonu lub fluorenolu przez zastąpienie dowolnego z czterech atomów wodoru w pierścieniu typu benzenowego, do którego grupa taka jest przyłączona. I tak, jedna z tych grup może znajdować się w dowolnym położeniu od 1 do 4 w trójpierścieniowym układzie cyklicznym, zaś inna może znajdować się w dowolnym położeniu od 5 do 8. Korzystnie jest jeśli jedna z zasadowych grup eterowych lub tioeterowych znajduje się w położeniu 2 — lub 3 — w trójpierścieniowym układzie cyklicznym, zaś pozostała grupa eterowa lub tioeterowa w położeniu 5-, 6- lub 7-. Szczególnie korzystne jest, jeśli jedna z tych grup występuje w położeniu 2-, a druga — w położeniu 7-.

Każdy z symboli A oznacza grupę alkilenową, posiadającą 2—8 atomów węgla w prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, które oddzielają Y, to jest eterowy lub tioeterowy atom tlenu lub siarki od atomu azotu za pomocą łańcucha alkilenowego, zawierającego co najmniej 2 atomy węgla. Oznacza to, że atom tlenu lub siarki i aminowy atom azotu nie znajdują się przy tym samym atomie węgla w grupie alkilenowej. Każda z grup alkilenowych reprezentowanych literą A może być taka sama lub różna. Najkorzystniej jest, jeśli obie grupy są takie same.

Przykładami grup alkilenowych reprezentowanych literą A są następujące grupy: 1,2-etylenowa, 1,3-propylenowa, 1,5-butylenowa, 1,6-heksylenowa, 2-etylo-1,4-butylenowa, 2-etylo-1,4-butylenowa, 3-metylo-1,5-pentylenowa. Korzystnie jest jeśli A oznacza grupę alkilenową, zawierającą — 2—6 atomów węgla.

Każda z grup aminowych o wzorze 4 może stanowić pierwszo-drugo lub trzeciorzędową grupę aminową. Każda z grup R lub R¹ może oznaczać atom wodoru, niższą grupę alkilową, grupę cykloalkilową o 3—6 atomach węgla, grupę alkenylową o 3—6 atomach węgla i posiadającą nienasycone ugrupowanie typu winylowego w innym położeniu niż pozycja 1, bądź też oba rodniki R i R¹ łącznie z atomem azotu, do którego są przyłączone mogą oznaczać nasyconą, jednopierścieniową grupę heterocykliczną. Korzystnie jest jeśli każda z grup aminowych o wzorze 4 jest trzeciorzędową grupą aminową.

Używany w opisie termin niższa grupa alkilowa oznacza grupy alkilowe posiadające — 1—6 atomów węgla. Przykładami niższych grup alkilowych oznaczonych literami R, R¹ lub R² mogą być wspomniane uprzednio proste lub rozgałęzione łańcuchy alkilowe jak na przykład grupy: metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butyłowa, II-rzędowa, grupa butylowa, III-rzędowa, grupa butylowa, izoamylowa, n-pentylowa i n-heksylowa.

Przykładami grup cykloalkilowych oznaczonych symbolami R i R¹ mogą być grupy: cyklopropylowa, cyklobutyłowa, cyklopentylowa i cykloheksylowa.

Przykładami grup alkenylowych oznaczonych symbolami R, R¹ i R² mogą być grupy: alkilowa, 3-butylenowa i 4-heksylenowa.

Grupami heterocyklicznymi oznaczonymi łącznie symbolami R i R¹ wraz z atomem azotu, do którego grupy te są przyłączone, mogą być nasycone jednopierścieniowe grupy heterocykliczne, odpowiadające

zasadniczo dwualkiloaminowym grupom znanym w praktyce farmaceutycznej.

Przykładami takich grup przyłączonych do jednego atomu azotu są grupy, które mogą zawierać również drugi heteroatom, taki jak tlen, siarkę lub azot w pierścieniu zawierającym 4 lub 5 atomów węgla. Pierścień może być połączony z niższymi grupami alkilowymi, w szczególności z grupami alkilowymi zawierającymi — 3—6 atomów węgla.

Przykładami szczególnych grup heterocyklicznych, oznaczonych symbolami R i R¹ wraz z atomem azotu, do którego grupy te są przyłączone, mogą być wspomniane już grupy: piperydynowa, pirolidynowa, morfolinowa i N-alkilopiperazynowa, jak na przykład N-metylo — lub N-etylopiperazynowa. Każda z grup oznaczonych literami R, R¹ lub R² może być taka sama lub różna przy każdej zasadowej grupie eterowej lub tioeterowej trójpierścieniowego układu cyklicznego.

Korzystnie jest jednak, aby obie grupy R i R¹ lub R² w każdym związku były takie same. Najkorzystniejszymi podstawnikami oznaczonymi literami R, R¹ i R² są niższe grupy alkilowe, a szczególnie grupy zawierające — 1—6 atomów węgla.

Każda z nasyconych grup heterocyklicznych, jeśli oznacza grupę o wzorze 3, może być połączona z grupą oznaczoną symbolem Y poprzez grupę alkilenową zawierającą 1 lub 2 atomy węgla, na przykład grupę metylenową lub 1,2 etylenową. Taka grupa heterocykliczna może być połączona z grupą oznaczoną symbolem Y poprzez atom węgla, znajdujący się w pierścieniu grupy heterocyklicznej, jeśli n wynosi 0.

Nasycona grupa heterocykliczna połączona jest z grupą alkilenową lub grupą oznaczoną symbolem Y poprzez atom węgla występujący w pierścieniu na drodze zastąpienia jednego atomu wodoru przyłączonego do pierścienia. Takimi grupami heterocyklicznymi mogą być pierścienie pięcio- lub sześciocłonowe, to znaczy grupami, w których m wynosi 1 lub 2. Grupa oznaczona symbolem R² może być taka sama, jak R lub R¹ z wyjątkiem grup cykloalkilowych lub heterocyklicznych.

Przykładami takich różnych grup heterocyklicznych mogą być grupy: N-metylo-4-piperydylowa, N-metylo-3-piperydylowa, N-etylo-3-pirolidynowa, N-metylo-4-piperydylometylowa, N-metylo-3-piperydylometylowa i 2-piperydylometylowa.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania dwuzasadowych eterów i tioeterów fluorenonu, fluorenolu i fluorenu o wzorze 1, w którym Z Y i X mają wyżej podane znaczenie na drodze kondensacji związku o wzorze 5 w którym Z, Y mają wyżej podane znaczenie albo ze związkiem o wzorze X-Hal, w którym Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a X ma wyżej podane znaczenie, albo ze związkiem o wzorze Hal-A-Hal, w którym Hal i A mają wyżej podane znaczenie, a wytworzony w wyniku kondensacji związek o wzorze 6, w którym Z, Y, A i Hal mają wyżej podane znaczenie, kondensuje się ze związkiem o wzorze 7, w którym R i R¹ mają wyżej podane znaczenie. Wytworzony związek, w którym Z oznacza atom tlenu redukuje się do odpowiedniego związku, w którym Z oznacza

dwa atomy wodoru lub atom wodoru i grupę hydroksylową.

Można również poddać kondensacji związek o wzorze 5, w którym Z i Y mają wyżej podane znaczenie albo ze związkiem o wzorze 16 albo ze związkiem o wzorze CN-A¹-Hal, w których to wzorach R, R¹, A¹ i Hal mają wyżej podane znaczenie. Wytworzony w wyniku kondensacji związek o wzorze 9 redukuje się wodorkiem litowoglinowym. Jeżeli do kondensacji użyje się związku o wzorze CN-A¹-Hal w wyniku reakcji otrzymuje się związek, w którym X oznacza grupę o wzorze 2, w którym R i R¹ oznaczają atomy wodoru. W wyniku redukcji otrzymuje się związek, w którym Z oznacza atom wodoru i grupę hydroksylową.

Wytworzony związek poddaje się N-alkilowaniu w przypadku gdy X oznacza grupę o wzorze 2, w którym co najmniej jeden z podstawników R lub R¹ oznacza atom wodoru, albo tlenieniu w przypadku gdy Z oznacza dwa atomy wodoru lub atom wodoru i grupę hydroksylową, a Y oznacza atom tlenu.

Związek wytworzony w postaci wolnej zasady przekształcić można ewentualnie w sól addycyjną z kwasem.

Schematy 1 i 2 przedstawiają sposób wytwarzania związku o wzorze 1 według wynalazku, przy czym oznaczenia mają podane uprzednio znaczenie.

Typowymi przykładami substratów, które można zastosować w reakcji kondensacji są dwufenole o wzorze 5, w którym Y oznacza atom tlenu jak na przykład, 2,7-dwuhydroksyfluoren-9-on (C. Courtot, Ann. Chim. (Paris), 14, 5—146 (1930), 2,7-dwuhydroksyfluoren (K.C. Agrawal, J. Med. Chem., 10, 99—101 (1967); 3,6-dwuhydroksyfluoren-9-on (A. Barker i C.C. Barker, J. Chem. Soc., (London), 1954, 870—873); oraz 2,5- i 2,6-dwuhydroksyfluoren-9-ony, które można otrzymać z odpowiednich dwuamino-fluorenonów na drodze reakcji opisanej w pracy Berkera i Barkera. Typowymi tiolami o wzorze 5, w którym Y oznacza atom siarki, które można użyć w przedstawionych wyżej schematach reakcyjnych są fluoren-2,7-dwutiol (P.C. Dutta i D. Mandel, J. Indian Chem. Soc., 33, 721—723 (1956) i 2,7-dwumerkaptofluoren-9-on. Związki te można otrzymać z chlorku 9-oksofluoreno-2,7-dwusulfonylu na drodze redukcji nadmiarem dwutlionianu sodowego.

Typowymi chlorowcoalkilaminami o wzorze X-Hal w reakcjach przedstawionych schematem 1 są np. N,N-dwuetylo-2-chloroetyloamina i N-(2-chloroetylo)-piperydyna. Typowymi dwuchlorowcoalkanami (Hal-A-Hal) wykorzystywanymi w reakcji według schematu 2 są np. 1-bromo-2-chloroetan i 1,6-dwubromoheksan. Aminy o wzorze 7 stosowane w reakcji według schematu 2 są to aminy pierwszorzędowe, np. etyloamina, lub też aminy drugorzędowe, np. dwumetyloamina, bądź aminy trzeciorzędowe, jak sześciometylenoczteroamina. Typowymi związkami heterocyklicznymi zawierającymi azot i podstawionymi chlorowcem o wzorze X-Hal, stosowanymi w reakcjach przedstawionych schematem 1 są np. 3-chlorometylo-1-metylopirydyna.

W reakcjach według schematu 1 i 2 stosuje się dowolną zasadę, która tworzy sole z fenolem np.

metanolan sodu, KOH, NaOH, amidek sodu, wodorek sodu. Rozpuszczalnikami używanymi jako środowisko reakcyjne mogą być różne rozpuszczalniki, takie jak węglowodory aromatyczne, np. benzen, toluen i ksylen, chlorowcowane węglowodory aromatyczne np. chlorobenzen oraz rozpuszczalniki aprotyczne, np. N,N-dwumetyloformamid, N,N-dwumetyloacetamid i sulfotlenek metylu, alkanole, np. etanol i izopropanol, ketony np. aceton i butanon, etery, np. czterowodorofuran i dioksan, woda oraz mieszaniny tych związków.

W metodzie syntezy, w której stosuje się jako zasadę metanolan sodu, amidek sodu lub wodorek sodu, reakcję prowadzi się w środowisku bezwodnym np. w środowisku bezwodnego toluenu lub chlorobenzenu. Zasadę (około 2,5 równoważnika) dodaje się do zawiesiny dwufenolu o wzorze 5, w którym Y oznacza atom tlenu (1 równoważnik) w rozpuszczalniku bezwodnym, a następnie mieszaninę ogrzewa się do wytworzenia dwufenolanu. W przypadku zastosowania metanolu sodowego wytworzony metanol usuwa się na drodze destylacji azeotropowej. Halogenek o wzorze X-Hal lub Hal-A-Hal (około 2,5 równoważnika) dodaje się następnie i mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4—24 godzin. Produkty o wzorze 1 lub 6 wyodrębnia się następnie znanymi metodami, przy czym związki o wzorze 1 wyodrębnia się w postaci soli addycyjnych z kwasami.

W metodzie, w której stosuje się wodorotlenek metalu alkalicznego, jak NaOH, można stosować dwa różne sposoby postępowania. W pierwszym z nich stężony 25—50% roztwór wodny wodorotlenku metalu alkalicznego (około 2,5 równoważnika) dodaje się do zawiesiny np. dwufenolu o wzorze 5, w którym Y oznacza atom tlenu (1 równoważnik) w odpowiednim rozpuszczalniku typu węglowodoru aromatycznego, np. w ksylenie. Mieszaninę ogrzewa się następnie do wrzenia, przy czym pożądane jest mieszanie, zaś wodę usuwa się na drodze destylacji azoetropowej. Dogodną metodą odbierania wody jest zastosowanie urządzenia typu tak zwanego odbieralnika destylacyjnego Deana-Starka. Mieszaninę reakcyjną, która jest zasadniczo bezwodna, zadaje się następnie halogenkiem o wzorze X-Hal lub Hal-A-Hal (około 2,5 równoważnika) w sposób opisany powyżej.

Reakcję prowadzić można również w niejednorodnym środowisku wody i węglowodoru aromatycznego np. toluenu, ksylenu itp. W węglowodorze aromatycznym wytwarza się zawiesinę dwufenolu o wzorze 5, w którym Y oznacza atom tlenu (1 równoważnik), a następnie zgodnie ze schematem 1 dodaje się roztwór zawierający około 2,5 równoważnika soli chlorowcowodorowej chlorowcoaminy, tj. chlorowcowodoroku związku o wzorze Y-Hal w minimalnej ilości wody stosując intensywnie mieszanie. Stężony roztwór 25—50% wodorotlenku metalu alkalicznego (około 5 równoważników) dodaje się do mieszaniny, otrzymanej w ten sposób, którą ogrzewa się następnie pod chłodnicą zwrotną przez okres 6—24 godzin, po czym produkt wyodrębnia się z warstwy węglowodorowej. Według schematu 2, jeśli stosuje się mieszane środowisko węglowodoru aromatycznego i wody, w celu wytworzenia

związków o wzorze 6, które nie zawierają aminowej grupy funkcyjnej, wodorotlenek metalu alkalicznego używa się w niewielkim jedynie nadmiarze — 2 równoważników na 1 równoważnik dwufenolu lub dwutiolu o wzorze 5.

Według schematu 2 reakcję pomiędzy bis- ω -halogenoalkilo-eterem o wzorze 6 i aminą o wzorze 7 można przeprowadzić w rozmaitych warunkach, np. związek o wzorze 6 można ogrzewać z dużym nadmiarem aminy, przy czym nadmiar aminy służy jako środowisko reakcji i pochłania chlorowcowodór. Metoda ta jest szczególnie użyteczna dla amin łatwych do otrzymania. Nadmiar aminy można usunąć z mieszaniny reakcyjnej na drodze destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem lub z parą wodną. Można również bis- ω -halogenoalkilo-eter o wzorze 6 (1 równoważnik) i aminę o wzorze 7 (4 równoważniki lub więcej) ogrzewać z jednym z licznych i różnorodnych rozpuszczalników, np. w rozpuszczalnikach aromatycznych, jak benzen, toluen, ksylol, chlorobenzen itp., w alkoholach, jak metanol, etanol, izopropanol, lub w ketonach o niskim ciężarze cząsteczkowym, jak metyloetyloketon itp. Reakcja pomiędzy chlorowcowym związkiem i aminą jest zwykle wzbudzana przez dodanie jodku sodowego lub potasowego. Jodek stosuje się w ilościach katalitycznych lub stechiometrycznych. W niektórych przypadkach, jeśli amina stosowana w reakcji jest kosztowna lub trudno dostępna, wówczas korzystne jest użycie jedynie 2 równoważników aminy na każdy równoważnik bis- ω -halogenoalkilo-eteru o wzorze 6 w obecności nadmiaru sproszkowanego węglanu sodowego lub potasowego, stosowanego jako czynnik pochłaniający wydzielający się chlorowodór. W przypadku amin lotnych reakcję można najlepiej przeprowadzić pod zwiększonym ciśnieniem w odpowiednim autoklawie.

Opisane wyżej metody, przedstawione na schematach 1 i 2, są zasadniczo najlepsze, lecz nie ograniczają możliwości wytwarzania eterów i tioeterów fluorenowych i fluorenodwuzasadowych o wzorze 1, w którym Z oznacza 0 lub H_2 .

Schemat 1 podaje zasadniczo najkorzystniejszą metodę dla związków, w których X oznacza grupę o wzorze 2, w którym A oznacza łańcuch alkilenowy zawierający 2 lub 3 atomy węgla w łańcuchu prostym. Schemat 2 natomiast podaje metodę zasadniczo najkorzystniejszą dla związków w których X ma znaczenie poprzednio podane, zaś A zawiera więcej niż 3 atomy węgla w łańcuchu prostym.

Odmianą powyższych sposobów, w których otrzymać można dwuzasadowe etery i tioetery o wzorze 8, jest reakcja przedstawiona na schemacie 3, na którym R, R^1 , A i Y mają powyżej podane znaczenie, zaś Z^1 oznacza H_2 lub H, OH, zaś A^1 — prosty łańcuch alkilenowy, zawierający o jedną grupę metylenową mniej, niż łańcuch oznaczony literą A, to jest A równa się A^1CH_2 . Pośrednie nitryle o wzorze 9a i amidy o wzorze 9b otrzymuje się opisaną metodą, np. według schematu 1, w którym odpowiednie ω -halogenoalkilodinitryle i amidy podstawione są halogenoalkilodinitrylami (X-Hal).

Zgodnie z metodą przedstawioną na schemacie 3, związki o wzorze 8, w których zarówno R, jak i R^1 oznaczają atomy wodoru, można otrzymać zarówno

z nitryli o wzorze 9a, lub z niepodstawionych amidów o wzorze 9b. Metodą tą ze związków o wzorze 9, w którym Z oznacza atom tlenu można otrzymać związki o wzorze 8, w którym Z oznacza atom wodoru i grupę hydroksylową to znaczy zredukować karbonylową grupę funkcyjną za pomocą wodoru litowoglinowego, w celu otrzymania odpowiednich fluorenoli. Metodę przedstawioną na schematach 1—3 można wykorzystywać do otrzymywania eterów i tioeterów fluorenowych o wzorze 1, w którym Z oznacza atom wodoru i grupę hydroksylową. Związki te otrzymuje się najkorzystniej przez redukcję odpowiednich fluorenonów o wzorze 1, w którym Z oznacza atom tlenu zgodnie ze schematem 4. Redukcję tę można wywołać różnymi metodami, jak katalityczna redukcja za pomocą wodoru np. pod niskim ciśnieniem w obecności katalizatora typu metalu szlachetnego, jak pallad lub nikiel Raney, bądź też za pomocą wodoru metalu, jak borowodorek sodu lub potasu, lub też wodorek litowoglinowy. Katalityczna redukcja jest najkorzystniejszym sposobem redukcji soli addycyjnych z kwasami, jak dwuchlorowodorek eteru lub tioeteru fluorenowego o wzorze 1, w którym Z oznacza atom tlenu. Jako rozpuszczalniki stosuje się w tym przypadku substancje zawierające grupy wodorotlenowe takie jak woda, etanol, metanol itp., przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze otoczenia 20—30°C za pomocą wodoru pod ciśnieniem 3—5 atm i w obecności katalizatorów typu metalu szlachetnego, jak pallad osadzony na węglu. Pomarańczowo-czerwona barwa eteru fluorenonowego znika z roztworu, gdy redukcja jest przeprowadzona całkowicie, zwykle po upływie około 1 godziny. Redukcję za pomocą borowodoru najkorzystniej jest przeprowadzić w temperaturze otoczenia 20—30°C przez dodanie eteru lub tioeteru fluorenonowego o wzorze 1, w którym Z oznacza atom tlenu do nadmiaru borowodoru, np. borowodoru sodu, rozpuszczonego w wodzie, wodnym roztworze metanolu lub w wodnym roztworze etanolu, zawierających około 0.2% wodorotlenku sodowego. Redukcję za pomocą wodoru litowoglinowego przeprowadza się dodając kroplami eter lub tioeter fluorenonowy rozpuszczalny w bezwodnym eterze do roztworu zawierającego nadmiar wodoru litowoglinowego w bezwodnym eterze. Reakcja jest egzotermiczna i osiąga pełną wydajność zasadniczo w czasie, gdy doda się całą ilość ketonu, lub też po dodatkowych 1—2 godzinach ogrzewania pod chłodnicą zwrotną.

Inną metodą redukcji jest reakcja Meerweina-Ponndorfa-Verleya, w której podstawiony fluorenon rozpuszcza się w izopropanolu i dodaje równoważnikową ilość izopropanolu glinu, a następnie mieszaninę ogrzewa się powoli oddestylowując aceton w miarę jego powstawania w wyniku reakcji.

Jeszcze inną metodą, którą można zastosować jest redukcja za pomocą metali alkalicznych takich jak sód, działających na roztwór eteru fluorenonowego w rozpuszczalniku aprotycznym takim jak np. alkohol. W celu pełnego przeprowadzenia redukcji konieczna jest duża ilość metalu i metoda ta zasadniczo nie ma zbyt wielu zalet.

Inne metody redukcji, jak redukcja za pomocą cynku i wodorotlenku sodowego, magnezu i etano-

lu lub amalgamatu sodu, dają również zadawalający efekt, lecz zazwyczaj nie odznaczają się szczególnie zaletami.

W szczególnych przypadkach reakcję prowadzić można przy użyciu halogenku magnezoalkilowego (związek Grignarda) i przypadek taki opisano w przykładzie IV, w którym przedstawiono możliwy przebieg reakcji. Nie jest to jednak metoda ogólna, ponieważ w nieco odmiennych warunkach następuje przyłączenie związku Grignarda do grupy karbonylowej. Etery i tioetery fluorenodwuzasadowe o wzorze 1, w których Z oznacza dwa atomy wodoru można najkorzystniej otrzymać metodami przedstawionymi na schematach 1 i 3, jak również można je otrzymać w wyniku redukcji odpowiednich eterów fluorenonowych o wzorze 1, w których Z oznacza atom tlenu, jak przedstawiono to na schemacie reakcyjnym 5.

Spośród metod, które można zastosować celem spowodowania redukcji ketonowej grupy funkcyjnej do grupy metylenowej są np. redukcja katalityczna za pomocą wodoru o niskim ciśnieniu 3—5 atm w obecności metali szlachetnych jako katalizatorów, np. palladu lub platyny, lub też niklu Raneya typu W-6. Sposób ten podobny jest do redukcji katalitycznej przedstawionej schematem 4, z tą różnicą, że stosuje się większą ilość katalizatora, redukcję przeprowadza się w wyższej temperaturze 50—60°C i trwa ona około 4—8 godzin.

Etery i tioetery fluorenonodwuzasadowe o wzorze 1, w którym Z oznacza atom wodoru i grupę hydroksylową można również zredukować do odpowiednich fluorenów o wzorze 1, w którym Z oznacza dwa atomy wodoru metodami wyżej opisanymi dla redukcji fluorenonów.

Etery fluorenonolowe i fluorenowe o wzorze 1, w którym Z oznacza dwa atomy wodoru lub atom wodoru i grupę hydroksylową, a Y oznacza atom tlenu, lecz nie tioetery, można również utleniać do odpowiednich fluorenonów o wzorze 1, w którym Z oznacza atomy tlenu. Metody utleniania, których użyteczność i efektywność stwierdzono w badaniach są to np. reakcje między tymi związkami i dwuchromianami. Ponadto etery fluorenowe o wzorze 1, w którym Z oznacza dwa atomy wodoru, a Y atom tlenu można również z powodzeniem utleniać przez przepuszczenie powietrza przez roztwór podstawionego fluorenu w pirydynie zawierający katalityczną ilość mocnej zasady, np. wodorotlenku benzylotrójmetyloamoniowego. W schemacie 6 symbole R^1 , A, Y, Z mają wyżej podane znaczenie, z zaznaczonymi na schemacie wyjątkami. Alkilowanie przy azocie, czyli N-alkilowanie pierwszorzędowych amin o wzorze 8, w którym R i R^1 oznaczają atomy wodoru metodą opisaną w schemacie 6 można wykorzystać do wytwarzania albo amin drugorzędowych o wzorze 8, w którym R i R^1 oznaczają atomy wodoru albo do wytwarzania symetrycznie podstawionych amin trzeciorzędowych o wzorze 8, w którym R i R^1 oznaczają rodniki węglowodorowe.

Jedną z metod alkilowania przy atomie azotu w celu uzyskania amin drugorzędowych o wzorze 8, w którym jeden atom wodoru z podstawników R i R^1 oznacza atom wodoru jest reakcja aminy

pierwszorzędowej ze stechiometryczną ilością odpowiednich aldehydów lub ketonów w celu uzyskania odpowiednich zasad Schiffa, które można następnie zredukować za pomocą borowodoru lub wodoru cząsteczkowego wobec katalizatora, jak platyna lub nikiel Raneya. Inną metodą N-alkilowania w celu uzyskania amin drugorzędowych jest acylowanie amin pierwszorzędowych przy użyciu odpowiednich halogenków acylowych lub bezwodników i następnie przez redukcję N-acyloamin wodorkiem litowoglinowym. Redukcyjne alkilowanie amin pierwszorzędowych nadmiarem odpowiedniego aldehydu lub ketonu w obecności wodoru cząsteczkowego i katalizatorów, np. platyny lub niklu Raneya prowadzi do uzyskania symetrycznie podstawionych amin trzeciorzędowych o wzorze 8, w którym R i R^1 oznaczają rodniki węglowodorowe.

W powyższych metodach, w których stosowane są metody redukcyjne, fluorenony o wzorze 8, w którym Z oznacza atom tlenu mogą zostać zredukowane do fluorenonoli o wzorze 8, w którym Z oznacza atom wodoru i grupę hydroksylową, a istnieje możliwość, w przypadku redukcji katalitycznej do zredukowania ich do fluorenów o wzorze w którym Z oznacza dwa atomy wodoru. Jak poprzednio stwierdzono fluoreno- i fluorenonoletery, lecz nie tioetery można w łatwy sposób utlenić do odpowiednich fluorenów. N-alkilowanie amin pierwszorzędowych za pomocą dużego nadmiaru odpowiednich halogenków prowadzi do powstawania symetrycznie podstawionych amin trzeciorzędowych o wzorze 8, w którym R i R^1 oznaczają rodniki węglowodorowe. N-alkilowanie amin pierwszorzędowych za pomocą aldehydu mrówkowego i kwasu mrówkowego w reakcji Eschweilera-Clarka prowadzi do powstawania amin trzeciorzędowych o wzorze 8, w którym R i R^1 oznaczają rodniki metylowe.

N-alkilowania amin drugorzędowych o wzorze 8, w którym R lub R^1 oznaczają atom wodoru metodą przedstawioną na schemacie 6 można wytwarzać albo symetrycznie podstawioną aminę trzeciorzędową, albo niesymetrycznie podstawioną aminę trzeciorzędową.

Reakcja drugorzędowych amin o wzorze 8, w którym R oznacza atom wodoru, a R^1 oznacza rodnik węglowodorowy z odpowiednimi halogenkami stanowi jedną z metod efektywnego N-alkilowania. Inną użyteczną metodą, tak zwaną alkilacją redukcyjną jest reakcja pomiędzy aminą drugorzędową i odpowiednim aldehydem w obecności wodoru i katalizatora, np. platyny lub niklu Raneya.

W tym ostatnim przypadku fluorenony o wzorze 8, w którym Z oznacza atom tlenu można zredukować do odpowiednich fluorenów o wzorze 8, w którym Z oznacza dwa atomy wodoru lub fluorenonoli, w których Z oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową zależnie od warunków prowadzenia reakcji, oraz nadmiaru czynnika redukującego. Inną dogodną metodą alkilowania jest metoda dwustopniowa, w której aminy drugorzędowe acyliuje się za pomocą odpowiednich halogenków acyli lub bezwodników, a uzyskane N-acyloaminy poddaje się redukcji za pomocą wodoru litowoglinowego do odpowiednich amin trzeciorzędowych. W tym przypadku fluorenony o wzorze 8, w którym Z oznacza

atom tlenu mogą zostać zredukowane do odpowiednich fluorenoli o wzorze 8, w których Z oznacza atom wodoru i grupę hydroksylową. W przypadku eterów fluorenonodwuzasadowych, które redukują się albo do eterów fluoreno- albo fluorenodwuzasadowych, formy zredukowane można następnie utlenić do fluorenonów, uprzednio opisanymi metodami. Alkilowanie drugorzędowych amin za pomocą formaldehydu i kwasu mrówkowego w reakcji Eschweilera-Clarka jest metodą otrzymywania amin trzeciorzędowych o wzorze 8, w których R oznacza grupę CH_3 .

Dopuszczalne z farmaceutycznego punktu widzenia sole addycyjne zasadowych związków, wytwarzanych sposobem według wynalazku można otrzymać z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi. Można otrzymać sole zawierające jedną lub dwie grupy kwasowe, jak również sole mogą być bezwodne lub uwodnione.

Odpowiednimi kwasami nieorganicznymi, które można stosować do otrzymywania tego rodzaju soli są np. kwasy mineralne, jak kwasy chlorowodorowe, takie jak kwas chloro- lub bromowodorowy, bądź też kwasy siarkowy lub fosforowy. Odpowiednimi kwasami organicznymi są np. kwas cytrynowy, maleinowy, glikolowy, malonowy, bursztynowy, metylobursztynowy, dwumetylobursztynowy, glutarowy, α -metyloglutarowy, β -metyloglutarowy, itakonowy, cytrakonowy, homocytrakonowy, fumarowy, jabłkowy, akonitowy, trójkarballilowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, 2-hydroksyetano-sulfonowy, etoksymaleinowy itp.

Przykładami związków zasadowych, wytwarzanych sposobem według wynalazku, w których X oznacza grupę o wzorze 2 są: 2,7-bis-/4-aminobutoksy-/fluoren-9-on, 2,7-bis-/4-aminobutylo-/fluoren-9-on, 3,6-bis-/2-/dwuetyloamino-/etoksy-/fluoren-9-on, 2,5 bis-/3-/dwuetyloamino/propoksy-/fluoren-9-on, 3,6-bis-/3-/dwubutyloamino-/propoksy-/fluoren-9-on, 2,6-bis-/3-/dwuetyloamino-/propoksy-/fluoren-9-on, 2,7-bis-/5-/dwupropyloamino-/pentoksy-/fluoren-9-on, 3,6-bis-/3-/cykloheksyloamino-/propoksy-/fluoren-9-on, 2,7-bis-/6-/dwuamino-/heksoksy-/fluoren-9-on, 3,6-bis-/3-/pirolidyno-/propoksy-/fluoren-9-on, 2,7-bis-/3-/pirolidyno-/propylo-/fluoren-9-on, 2,5-bis-/2-/N-metylo-N-cykloheksyloamino-/etoksy-/fluoren-9-on oraz odpowiadające im pochodne typu fluorenoli i fluorenonów.

Przykładami związków, wytwarzanych sposobem według wynalazku, w których X oznacza grupę o wzorze 3 są: 2,7-bis-/2-/N-metylo-4-piperydylo-/etoksy-/fluoren-9-on, 3,6-bis-/N-metylo-4-piperydyloksy-/fluoren-9-on, 2,7-bis-/N-etylo-3-pirolidylloksy-/fluoren-9-on, oraz 2,6-bis-/N-allylo-4-piperydylometoksy-/fluoren-9-on.

Najkorzystniejszymi związkami, wytwarzanymi sposobem według wynalazku, są fluorenony o wzorze 1a, w którym jedna z zasadowych grup eterowych jest w położeniu 2- lub 3-, zaś druga znajduje się w położeniu 5-, 6- lub 7-, natomiast A oznacza grupę alkilenową o 2—6 atomów węgla, i każda grupa o wzorze 4 stanowi trzeciorzędową grupę aminową. Szczególnie korzystne jest, aby każda grupa oznaczona symbolami R i R¹ była niższą grupą alkilową, zawierającą od 1 do 5 atomów węgla.

Korzystnymi i wartościowymi związkami są również sole addycyjne omawianych związków z kwasami.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są aktywnymi składnikami leków podawanych zwierzętom, takim jak zwierzęta ciepłokrwiste, a szczególnie ssaki, w celach profilaktycznych i w terapii antywirusowej prowadzonych konwencjonalnymi metodami podawania leku. Związki te można podawać samodzielnie, lub też z nośnikami farmaceutycznymi. Przykładowo związki te mogą być podawane pozajelitowo, jak na przykład podskórnie, dożylnie, domięśniowo dootrzewnowo, lub też stosowane powierzchniowo, np. do nosa lub do pochwy.

Alternatywnie lub równolegle związki te można podawać doustnie. Podawane dawki zależą od typu zwalczanego wirusa lub pożądanego efektu profilaktycznego, rodzaju zwierzęcia, jego wieku, stanu zdrowia, ciężaru ciała, stopnia zakażenia, rodzaju dodatkowego leczenia oraz od częstotliwości podawania leku i charakteru pożądanego skutku.

Przykładowo dawki podawanego składnika aktywnego mogą wynosić: przy podawaniu dożylnym około 0,1—10 mg/kg, przy podawaniu podskórnym około 0,1—250 mg/kg, przy podawaniu doustnym około 0,1—500 mg/kg (najkorzystniej — 10—250 mg/kg, przy podawaniu do nosa 0,1—10 mg/kg i w postaci aerozolu około 0,1—10 mg/kg. Licząc na 1 kg wagi ciała zwierzęcia.

Składnik aktywny wraz z nośnikiem może być zastosowany w postaci dawek jednostkowych, jak w przypadku ciał stałych, np. tabletki, kapsułki, proszki, lub też w postaci roztworów ciekłych: zawiesin lub eliksirów do stosowania doustnego, bądź też w postaci roztworów ciekłych do stosowania pozajelitowego. Ilość składnika aktywnego w dawce jest zasadniczo różna zależnie od typu dawki jednostkowej, typu zwierzęcia oraz jego ciężaru. Dawki jednostkowe mogą zawierać w granicach około 1 mg—30 g składnika aktywnego, najkorzystniej około 25—5.000 mg składnika aktywnego w nośniku farmaceutycznym. Dawka jednostkowa w postaci ciała stałego może być typu konwencjonalnego. Stałym nośnikiem może być zwykła kapsułka typu żelatynowego. W kapsułce może być zawarte około 1—90% wagowych składnika aktywnego i — 90—10% czynnika smarnego lub obojętnych wypełniaczy, takich jak laktoza, sacharoza, skrobia kukurydziana i podobne. W innym wykonaniu leku składnik aktywny tabletkuje się z konwencjonalnymi nośnikami, np. ze środkami wiążącymi, takimi jak guma arabska, skrobia kukurydziana lub żelatyna oraz z czynnikami dyspergującymi składnik aktywny, jak skrobia kukurydziana lub ziemniaczana, lub też kwas alginowy, oraz z czynnikami smarnymi, jak kwas stearynowy, stearynian magnezu. W jeszcze innym wykonaniu czynnik aktywny można umieszczać bezpośrednio w proszkach i podawać w ten sposób. Tego rodzaju dawki jednostkowe o postaci stałej zawierają zwykle 5—95% wagowych składnika aktywnego, najkorzystniej około 20—90% wagowych. Dawka jednostkowa w postaci ciała stałego zawiera zwykle około 1 mg—30 g

składnika aktywnego, najkorzystniej — około 25—5000 mg.

Jak już uprzednio wspomniano, nośnikiem farmaceutycznym może być wyjałowiona ciecz, na przykład woda lub oleje, ewentualnie z dodatkiem środków powierzchniowo-czynnych. Przykładami stosowanych olejów są oleje pochodzenia petrochemicznego, zwierzęcego, roślinnego lub syntetycznego, np. olej z orzeszków ziemnych, olej sojowy, oleje mineralne, olej sezamowy itp. Ogólnie biorąc, woda, roztwory soli i wodne roztwory dekstrozy oraz odpowiednie roztwory cukrów i glikoli, takich jak glikol propylenowy i glikol polietylenowy, stanowią najkorzystniejsze nośniki ciekłe, szczególnie do podawania leku w postaci zastrzyków. Wyjałowione roztwory, które można stosować w postaci zastrzyków, jak roztwór soli, na przykład izotoniczny roztwór soli, zawierający zwykle około 0,5—25%, najkorzystniej od około 1—10% wagowych, składnika aktywnego. Jak już wspomniano, doustne podawanie można prowadzić w postaci odpowiednich zawiesin lub syropów, w których zawartość składnika aktywnego wynosi zwykle około 0,5—10%, a zwłaszcza około 1—5% wagowych. Nośnikiem farmaceutycznym w takich mieszaninach mogą być nośniki wodne, jak aromatyzowana woda, syrop lub kleiki farmaceutyczne.

Do mieszaniny dodane być mogą również czynniki, mające na celu regulację lepkości roztworu, takie jak glikokrzmian magnezu, karboksymetyloceluloza, lub podobne, oraz czynniki buforujące, konserwujące itp.

Składniki aktywne można także podawać w żywieniu dla zwierząt lub w wodzie pitnej podawanej zwierzętom. W większości przypadków ilość składnika aktywnego, jaką się stosuje wynosi 0,0001—0,1% wagowych składnika aktywnego w odniesieniu do całkowitej masy podawanego pokarmu. Najkorzystniej jest stosować ilości wynoszące 0,001—0,02% wagowych. Wybór szczególnego pokarmu jest kwestią wiedzy i należy oczywiście od typu zwierzęcia, czynników ekonomicznych, dostępnych materiałów oraz pożądanego efektu. Składniki aktywne mogą być domieszane do koncentratów paszowych przygotowywanych na sprzedaż, bądź też do naturalnej paszy, w odpowiednich proporcjach. Koncentraty takie zawierają zwykle około 0,5—95% wagowych składnika aktywnego wraz z dokładnie rozdrobnionym ciałem stałym, najkorzystniej mąką pszenną, kukurydzianą, sojową lub mączką z nasion bawełny.

Zależnie od typu zwierzęcia przyjmującego lek, stały dodatek stanowić może produkt zbożowy, węgiel drzewny, ziemia fulerska, muszle ostryg itp.

Można tu także użyć dokładnie rozdrobniony atapulgit lub bentonit.

Celem stosowania leku w postaci aerozolu, składniki aktywne można pakować w ciśnieniowe pojemniki aerozolowe wraz z gazowym lub skroplonym czynnikiem dyspergującym (propellant), np. dwuchlorodwufuorometan, CO₂, N₂, propan itp. oraz z odpowiednimi stosowanymi zwykle czynnikami ułatwiającymi rozpuszczenie, czynnikami zwilżającymi, które mogą być niezbędne lub pożądane.

Między innymi składniki aktywne powodują powstawanie interferonów, gdy komórki własne są podatne na działanie tych składników, na przykład kontakt składnika aktywnego z kulturą tkankową lub przy podawaniu zwierzętom. Składniki aktywne można stosować jako środki przeciwwirusowe do zwalczania lub zapobiegania infekcjom wirusowym powodowanym przez wiele różnych typów wirusów u zwierząt, np. zwierząt ciepłokrwistych, jak ssaki, lub do podawania zwierzętom tym przed spożyciem zakażeniem. Przykładowo związki te stosuje się przeciw zakażeniom: picornawirusami, np. ancephalomyocarditis, myxowirusami, np. grupy A₂PR₈, arbowirusami, np. Semliki Forest, poxwirusami (wirusami ospy), np. Vaccinia (ospa krowia), IND (wirusowe zapalenie wątroby). Przy podawaniu leku przed zakażeniem, to jest profilaktycznie, korzystnie jest podawać go na 0—96 godzin przed zakażeniem zwierzęcia wirusem patogenicznym. Przy podawaniu w celach terapeutycznych korzystne jest podawanie go przez dzień lub dwa po zakażeniu wirusem.

Przytoczone przykłady wyjaśniają sposób według wynalazku.

Przykład I. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 2,7-bis (2-) dwuetyloamino/-etoksy-fluoren-9-onu.

Roztwór chlorku 2-dwuetyloaminoetylu otrzymanego z 15,5 g (0,09 mola) chlorkowodoru chlorku 2-dwuetyloaminoetylu w 100 ml toluenu wysuszonego za pomocą sita molekularnego dodano do mieszaniny 6,4 g (0,03 mola) 2,7-dwuhydroksyfluoren-9-onu i 3,3 g (0,06 mola) metanolanu sodu w 200 ml toluenu wysuszonego za pomocą sit molekularnych. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przy jednoczesnym mieszaniu przez okres 3 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę przesączono celem oddzielenia wytrąconego chlorku sodowego. Roztwór toluenowy przemyto trzykrotnie wodą, a następnie nasyconym roztworem chlorku sodowego i wysuszono bezwodnym siarczanem magnezu. Mieszaninę przesączono i przesącz zakwaszono wobec czerwieni Kongo eterowym roztworem chlorowodoru. Wytrącone ciało stałe odsączono, przekrystalizowano z butanolu z dodat-

Tablica 1

Związek Nr	R	Temperatura topnienia	$\lambda_{\max}$ (m μ) ³	E _{1%} ^{1cm}
2 ¹	CH ₂ CH ₂ N (n-C ₄ H ₉) ₂	165—167	270	1330
3 ¹	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N (N-C ₄ H ₉) ₂	282—283	270	1640
4 ²	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) (N-C ₄ H ₉)	256—257	270	1460
5 ¹	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N (n-C ₄ H ₉) ₂	176—179	270	1210

1. Początkowy okres reakcji 18 godzin.
2. Początkowy okres reakcji 6 godzin.
3. W wodzie.

kiem metanolu celem poprawienia rozpuszczalności i produkt wysuszono w temperaturze 100°C w okresie 24 godzin pod próżnią. Otrzymany związek posiadał następujące własności: temperatura topnienia: 235—237°C, λ max (w wodzie): 269 m μ E (1%, 1 cm): 1600.

W podobny sposób otrzymane związki o wzorze 10, których charakterystykę przedstawiono w tablicy 1.

Przykład II. Metodą opisaną w przykładzie I, przy użyciu zamiast chlorku 2-dwuetyloaminoetylu odpowiednich, molowych równoważników chlorków 2-dwuheksyloaminoetylu, 2-dwualliloaminoetylu lub 3-chlorometylo-1-metylopiperydydy otrzymano następujące związki: dwuchlorowodorek 2,7-bis-(2) dwu-n-heksyloamino (-etoksy)fluoren-9-onu, dwuchlorowodorek 2,7-bis-(2) dwualliloamino(-etoksy)-fluoren-9-onu, dwuchlorowodorek 2,7-bis-(1)1-metylo-3-piperydylo(metoksy)-fluoren-9-onu. Również zasadniczo podobną do metody z przykładu I, przy zastąpieniu molowo równoważną ilością amidku sodu, stosowany metanolan sodu, oraz ogrzewając mieszaninę amidku sodu i 2,7-dwuhydroksyfluoren-9-onu w suchym toluenie, do czasu wydzielienia amoniaku i następnie dodając odpowiednią, równoważną molowo ilość 1-metylo-3-chloropiperydydy zamiast chlorku 2-dwuetyloaminoetylu, otrzymuje się 2,7-bis-/ (1-metylo-3-piperydylo-oksy)-fluoren-9-on w postaci dwuchlorowodoru.

Przykład III. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 2,7-bis-/2-dwuetyloamino/-etoksy/-fluoren-9-olu.

Przykładem redukcji 2,7-bis-/2-dwuetyloamino/-etoksy/-fluoreno-9-onu otrzymanego według przykładu I jest redukcja za pomocą borowodoru sodowego. Całą ilość, 2,3 g (0,06 mola borowodoru sodowego dodano małymi porcjami do mieszanego energicznie roztworu dwuchlorowodoru 2,7-bis-/2-dwuetyloamino/-etoksy/-fluoren-9-onu w 200 ml metanolu, utrzymując mieszaninę w temperaturze około 0°C podczas dodawania borowodoru. Następnie mieszaninę ogrzano do temperatury pokojowej i usunięto pod próżnią rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszczono w 10%-owym kwasie chlorowodorowym, mieszaninę ekstrahowano eterem i wodno-kwasowy roztwór odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w metanolu, ochłodzono do temperatury -20°C i wytrącając substancję nieorganiczną oddzielono na drodze filtracji. Filtrat odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszczono w wodzie i zalkalizowano za pomocą 10%-owego roztworu wodnego wodorotlenku sodowego. Wydzielona wolna zasada została wyekstrahowana eterem i ekstrakt eterowy przemyto wodą, a następnie wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu. Mieszaninę przesączono, przesącz odparowano, a pozostałość rozpuszczono w alkoholu izopropylowym i zakwaszono w obecności czerwieni Kongo eterowym roztworem chlorowodoru. Wytrącony produkt zebrano i przekrystalizowano trzykrotnie z mieszaniny izopropanolu i metanolu. Uzyskany związek posiadał następujące własności: temperatura topnienia 192—194°C, λ max (w wodzie) 284 m μ , E (1%, 1 cm) 524.

Przykład IV. Wytwarzanie dwuchlorowodoru

ku 2,7-bis-/2-dwuetyloamino/-etoksy/-fluoren-9-olu.

Przykład dotyczy redukcji 2,7-bis-/2-dwuetyloamino/-etoksy-fluiren-9-onu otrzymanego w przykładzie I za pomocą butylowego odczynnika Grignarda. Do roztworu bromku n-butyloamnezowego, otrzymanego zwykłą metodą z 19,4 g (0,14 mola) bromku n-butyłu, 3,4 g (0,14 gramoatomu) magnezu w postaci wiórków i 650 ml bezwodnego eteru, dodano po kropli roztwór 16,4 g (0,04 mola) 2,7-bis-dwuetyloamino/-etoksy/-fluoren-9-onu w 600 ml suchego eteru, utrzymując mieszaninę w stanie łagodnego wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną przelano powoli do mieszaniny lodu, wody i 50 g chlorku amonowego. Warstwę eterową oddzielono, przemyto dwukrotnie wodą i wysuszono bezwodnym siarczanem magnezu. Następnie eter odparowano, pozostałość umieszczono w izopropanolu i zakwaszono eterowym roztworem chlorowodoru wobec czerwieni Kongo. Wytrącony produkt zebrano i dwukrotnie przekrystalizowano z mieszaniny izopropanolu i metanolu. Uzyskany związek posiadał następujące własności: temperatura topnienia 196—197°C, λ max (w wodzie) 284 m μ , E (1%, 1 cm) 520.

Przykład V. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 2,7-bis-/2-dwuetyloamino/-etoksy/-fluoren-9-olu.

Jest to przykład katalitycznej redukcji 2,7-bis-/2-dwuetyloamino/-etoksy/-fluoren-9-onu otrzymanego w przykładzie I. W niskociśnieniowym reaktorze do uwodorniania typu Parra, mieszaninę 9,7 g (0,02 mola) dwuchlorowodoru 2,7-bis-/2-dwuetyloamino/-etoksy/-fluoren-9-onu, 2 g palladu naniesionego w ilości 10% na węgiel, i 200 ml metanolu wytrząsane przy początkowym ciśnieniu wodoru 3,5 atm. Obliczona ilość wodoru została zużyta w reakcji w ciągu 30 minut.

Katalizator usunięto na drodze filtracji, przesącz odparowano do sucha i pozostałość rekrystalizowano w sposób podany w przykładzie IV z mieszaniny izopropanolu i metanolu. Otrzymany związek posiadał następujące własności: temperatura topnienia 195—197°C, λ max (w wodzie) 284 m μ E (1%, 1 cm) 550.

Przykład VI. Metodą redukcji katalitycznej, opisaną w przykładzie V, lecz zastępując dwuchlorowodorek 2,7-bis-/2-dwuetyloamino/-etoksy/-fluoren-9-onu odpowiednio równoważnymi molowo ilościami dwuchlorowodorów 2,7-bis-[(2-dwumetyloamino)-etoksy]-fluoren-9-onu i 2,7-bis-(2)etylo-metyloamino(-etoksy)-fluoren-9-onu otrzymano następujące związki: dwuchlorowodorek 2,7-bis-(2) dwumetyloamino(-etoksy)-fluoren-9-olu, o temperaturze topnienia 264—265°C i dwuchlorowodorek 2,7-bis-(2)-metyloamino(-etoksy)-fluoren-9-olu, o temperaturze topnienia 201—204°C.

Przykład VII. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 2,7-bis-(2)-dwuetyloamino(-etoksy)-fluoren-9-onu.

Mieszaninę 63,6 g (0,30 mola) 2,7-dwuhydroksyfluoren-9-onu, 163 g (0,95 mola) chlorowodoru chlorku 2-dwuetyloaminoetylu i 132 g (2,0 mola) wodorotlenku potasu w 900 ml toluenu i 300 ml wody ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z jednoczesnym intensywnym mieszaniem przez

okres 20 godzin. Po ochłodzeniu obie warstwy rozdzielono. Warstwę toluenową przemyto trzykrotnie wodą, a następnie nasyconym roztworem chlorku sodowego i wysuszono bezwodnym siarczanem magnezu. Mieszaninę przesączono i z przesączu usunięto rozpuszczalnik przy zmniejszonym ciśnieniu. Pozostałość przeniesiono do izopropanolu i zakwaszono wobec czerwieni Kongo eterowym roztworem chlorowodoru. Wytrącone ciało stałe przekry-

stalizowano z mieszaniny trzech części izopropanolu i jednej części metanolu, a następnie produkt wysuszono w temperaturze 100°C pod zmniejszonym ciśnieniem w okresie 24 godzin. Otrzymany 5 związek posiadał następujące własności: temperatura topnienia: 232–233°C, λ max (w wodzie): 269 m μ , E (1%, 1 cm): 1620.

W podobny sposób otrzymano związki o wzorze 10, których charakterystykę podano w tablicy 2.

Tablica 2

Związek Nr	R	Temperatura topnienia	λ max (m μ) ²	E 1% ² _{1cm}
6 ¹	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)C ₂ H ₅	245–247	270	1760
7 ¹	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) (n-C ₄ H ₉)	240–243	270	1570
8 ¹	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₃ /2/2	238–239	270	1470
9 ¹	Wzór 11	275–278 (rozkład)	270	1640
10 ¹	Wzór 12	304–306	269	1540
11 ¹	Wzór 13	291–293	269	1490
12 ¹	Wzór 14	279,5–280,5	270	1370
13 ¹	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ N(CH ₃) ₂	263–265	270	1560

1. Zamiast wodorotlenku potasu użyto wodorotlenku sodu.

2. W wodzie.

Przykład VIII. Metodą opisaną w przykładzie VII, lecz zastępując 2,7-dwuhydroksyfluoren-9-on odpowiednimi, molowo równoważnymi ilościami 2,5-dwuhydroksyfluoren-9-onu, 2,6-dwuhydroksyfluoren-9-onu, 3,6-dwuhydroksyfluoren-9-onu, 2,7-dwumerkaptofluoren-9-onu i fluoren-2,7-dwutiolu, otrzymano następujące związki: dwuchlorowodorek 2,5-bis-(2-)dwuetylo-amino(-etoksy)-fluoren-9-onu, dwuchlorowodorek 2,6-bis-(2-)dwuetylo-amino(-etoksy)-fluoren-9-onu, 3,6-bis-(2-)dwuetyloamino(-etoksy)-fluoren-9-onu, 2,7-bis-(2-)etyloamino(-etylotio)-fluoren-9-onu i 2,7-bis-(2-)dwuetyloamino(-etylotio)-fluorenu.

Przykład IX. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 2,7-bis-(2-)dwumetyloamino(-etoksy)-fluoren-9-onu.

Mieszaninę 21,2g (0,10 mola) 2,7-dwuhydroksyfluoren-9-onu, 16,0 g (0,269 mola) metanolanu sodowego, 250 ml chlorobenzenu i 60 ml metanolu mieszano i ogrzewano, w taki sposób, że metanol oddestylowywał do czasu uzyskania przez mieszaninę reakcyjną temperatury 130°C. Następnie mieszaninę ochłodzono do temperatury poniżej 100°C i dodano 32,6 g (0,30 mola) chlorku dwumetyloaminoetylu w 71,4 g chlorobenzenu. Mieszaninę ogrzewano do temperatury 130°C pod chłodnicą zwrotną z mieszaniną przez okres 18 godzin, a następnie ochłodzono ją do temperatury pokojowej. Do mieszaniny dodano 300 ml wody i 40 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodu i całość mieszano przez okres 30 minut. Górną warstwę wodną oddzielono i ekstrahowano za pomocą chloroformu. Frakcje organiczne połączono, przemyto wodą, a następnie nasyconym roztworem chlorku sodowego i wysuszono bezwodnym siarczanem magnezu. Mieszaninę przesączono i pod zmniejszonym ciśnieniem usunięto rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszczono

w 300 ml metanolu i zakwaszono wobec czerwieni Kongo alkoholowym roztworem chlorowodoru. Wytrącone ciało stałe odsączono, przekrystalizowano z metanolu i produkt wysuszono w temperaturze 100°C pod zmniejszonym ciśnieniem przez okres 24 godzin. Uzyskany związek posiadał następujące 35 właściwości: temperatura topnienia: 282–284°C, λ max (w wodzie): 269, E (1%, 1 cm): 1770.

Przykład X. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 2,7-bis-(2-)dwu-n-propyloamino(-etoksy)-fluoren-9-onu.

Metodą opisaną w przykładzie IX mieszaninę 5,3 g (0,025 mola) 2,7-dwuhydroksyfluoren-9-onu, 2,7 g (0,050 mola) metanolanu sodu, 25 ml metanolu i 200 ml chlorobenzenu mieszano i ogrzewano w celu oddestylowania metanolu. Gdy temperatura 45 wrzenia mieszaniny osiągnęła 130°C, wówczas mieszaninę ochłodzono do temperatury poniżej 100°C i dodano roztwór chlorku dwu-n-propyloaminoetylu otrzymany z 21,0 g (0,105 mola) chlorowodoru chlorku dwu-n-propyloaminoetylu w 100 ml chlorobenzenu. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną stale mieszając przez okres 6 go- 50 dzin. Następnie mieszaninę przerabiano sposobem opisanym w przykładzie IX. Uzyskaną jako pozostałość zasadę rozpuszczono w butanionie, zamiast 55 w metanolu i wytrącono dwuchlorowodorek przez dodanie alkoholowego roztworu chlorowodoru. Różowo zabarwione ciało stałe odsączono, a następnie przekrystalizowano z butanonu z dodatkiem metanolu. Rekrystalizowany produkt odsączono i wysuszono w temperaturze 100°C, pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany związek posiadał następujące 60 własności: temperatura topnienia 194–197°C λ max (w wodzie) 270 m μ , E (1%, 1 cm) 1485.

Przykład XI. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 2,7-bis-(2-)dwuetyloamino(-etoksy)-fluoreno-9-onu. 65

Roztwór chlorku 2-dwuetyloaminoetylu otrzymano z 12,9 g (0,075 mola) chlorowodoru chlorku 2-dwuetyloaminoetylu w 100 ml toluenu osuszonego za pomocą sit molekularnych dodano do mieszaniny 4,9 g (0,025 mola) 2,7-dwuhydroksyfluorenu i 2,7 g (0,05 mola) metanolu sodowego w 200 ml toluenu osuszonego sitami molekularnymi. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną i mieszano przez okres 3 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę przesączono celem oddzielenia wytrąconego chlorku sodowego. Roztwór toluenowy prze-
myto trzykrotnie wodą, a następnie nasyconym roz-

tworem chlorku sodowego i wysuszono bezwodnym siarczanem magnezu. Mieszaninę tę przesączono i filtrat zakwaszono wobec czerwieni Kongo za pomocą eterowego roztworu chlorowodoru. Wytrącone ciało stałe rozpuszczono w butanionie z dodatkiem metanolu, odbarwiono za pomocą węgla aktywnego i produkt wysuszono w temperaturze 80°C, pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskany związek posiadał następujące własności: temperatura topnienia 213—216°C λ max (w wodzie) 274 m μ , E (1%, 1 cm) : 588.

W podobny sposób otrzymano związki o wzorze 15, których charakterystykę podano w tablicy 3.

Tablica 3

Związek Nr	R	Temperatura topnienia	$\lambda_{\max}$ (m μ) ²	E 1% ³ _{1cm}
14 ¹	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	217—220	275	535
15 ¹	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(n-C ₄ H ₉) ₂	170—172	275	444

1. Początkowy czas reakcji 18 godzin.
2. W wodzie.

Przykład XII. Opisany w przykładzie XI dwuchlorowodorek 2,7-bis-(2-)dwuetyloamino(-etoksy)-fluorenu można również otrzymać na drodze katalitycznej redukcji 2,7-bis-(2-)dwuetyloamino(-etoksy)-fluoren-9-onu w postaci dwuchlorowodoru. Ten sposób redukcji jest zasadniczo podobny do opisanego w przykładzie V, z tą różnicą, że na każde 0,02 mola fluorenonu stosuje się 4 g palladu naniesionego na węgiel w ilości 10%, temperatura reakcji wynosiła 50°C, a czas potrzebny do pełnego zredukowania 3—6 godzin. Początkowe ciśnienie wodoru utrzymywano w granicach 2,8—3,5 atm, a zamiast metanolu jako rozpuszczalnik stosowano wodę. Produkt można wyodrębnić jak w przykładzie V i przekrystalizować podobnie jak w przykładzie XI z butanonu i metanolu. Otrzymany związek miał temperaturę topnienia 224—225°C.

Przykład XIII. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 2,7-bis-(2-)dwumetyloamino(-etylotio)-fluorenu.

Związek ten można otrzymać metodą opisaną w przykładzie XI, zastępując 2,7-dwuhydroksyfluoren równoważną molowo ilością fluoreno-2,7-dwutiolu.

Przykład XIV. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 2,7-bis-(2-)dwumetyloamino(-etoksy)-fluoren-9-onu.

Do mieszanej mechanicznie i ogrzewanej pod chłodnicą zwrotną mieszaniny 21,2 g (0,10 mola) 2,7-dwuhydroksyfluoren-9-onu i 43,0 g (0,30 mola) 1-bromo-2-chloroetanu w 400 ml wody dodano po kropli w okresie 30 minut 80 ml (0,20 mola) 10%-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Po zakończeniu dodawania wodorotlenku mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną do wrzenia i mieszano przez okres 18 godzin. Po ochłodzeniu zdekantowano warstwę wodną i pozostałość rozpuszczono w etanolu. Wydzielone ciało stałe odsączono, prze-
myto etanolem i wysuszono

w powietrzu, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 161—174°C. Produkt ten rozpuszczono w chloroformie, prze-
myto 10%-owym roztworem wodorotlenku sodu, następnie wodą i wysuszono bezwodnym siarczanem magnezu. Mieszaninę przesączono, odparowano rozpuszczalnik, zaś pozostałość przekrystalizowano z mieszaniny 5 części etanolu i 1 części chloroformu i uzyskany produkt wysuszono na powietrzu. Pośredni związek 2,7-bis-(2-chloroetoksy)-fluoren-9-on posiadał temperaturę topnienia 135—139°C.

Mieszaninę 4,4 g (0,013 mola) 2,7-bis-(2-chloroetoksy)-fluoren-9-onu, 2 g jodku potasu i 100 ml 40%-owego wodnego roztworu dwumetyloaminy w 50 ml czterowodorofuranu mieszano ogrzewając do temperatury 122°C przez okres 16 godzin w reaktorze ciśnieniowym. Rozpuszczalnik usunięto przy zmniejszonym ciśnieniu i pozostałość umieszczono w wodzie. Roztwór wodny zalkalizowano za pomocą 10%-owego roztworu wodorotlenku sodowego i ekstrahowano eterem. Roztwór eterowy prze-
myto dwukrotnie wodą, a następnie nasyconym roztworem chlorku sodowego i wysuszono bezwodnym siarczanem magnezu. Mieszaninę przesączono i przesącz zakwaszono wobec czerwieni Kongo eterowym roztworem chlorowodoru. Eter zdekantowano z nadoleistego produktu i produkt ten przekrystalizowano najpierw z butanonu z dodatkiem metanolu, a następnie dwukrotnie z metanolu. Otrzymany produkt wysuszony w temperaturze 100°C pod zmniejszonym ciśnieniem miał następujące własności: temperatura topnienia: 278—280°C (z rozkładem), λ max (w wodzie) 268 m μ , E (1%, 1 cm) : 1800.

Przykład XV. Metodą podobną zasadniczo do opisanej w drugiej części przykładu XIV, lecz zastępując dwuetyloaminę nadmiarem co najmniej 4 molowych równoważników etylo-, butylo- lub cyklopropyloaminy, otrzymano następujące związki:

dwuchlorowodorek 2,7-bis-(2-)etyloamino(-etoksy)-fluoren-9-onu, dwuchlorowodorek 2,7-bis-(2-)cyklopropyloamino(-etoksy)-fluoren-9-onu.

Przy użyciu amin pierwszorzędowych w powyższej metodzie stosuje się je w nadmiarze i zauważyć należy, że niekiedy mieszanina reakcyjna zawiera pewne ilości ketoimin, utworzonych ze związku 9-karbonylowego i nadmiaru aminy. Te ketoiminy łatwo hydrolizują, gdy mieszaninę reakcyjną, po usunięciu rozpuszczalnika i nadmiaru zasady poprzez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem, ogrzewa się przez krótki okres z rozcieńczonym kwasem na łaźni parowej. Po takiej operacji mieszaninę alkalinizuje się i przerabia dalej zgodnie z opisem przedstawionym w drugiej części przykładu XIV.

Podobnie metodą opisaną w pierwszej części przykładu XIV można otrzymać 2,7-bis-(6-chloroheksyloksy)-fluoren-9-on o temperaturze topnienia 70,5—72,0°C, a następnie poddać go reakcji z dwuetyloaminą zgodnie z opisem w drugiej części przykładu XIV otrzymując dwuchlorowodorek 2,7-bis-(6-)dwyetyloamino(-heksyloksy)-fluoren-9-onu.

Metodą podobną do opisanej w części drugiej przykładu XIV można otrzymać pierwszorzędową aminę, dwuchlorowodorek 2,7-bis-(2-aminoetoksy)-fluoren-9-onu. Nieco więcej niż 2 równoważniki molowe sześciometylenocztwoaminy poddaje się reakcji z 2,7-bis-(2-chloroetoksy)-fluoreno-9-onu. W reakcji tej jako rozpuszczalnik stosuje się mieszaninę bezwodnego etanolu i acetonu, oraz dodaje się 2 równoważniki molowe jodku potasowego, ogrzewając mieszaninę pod chłodnicą zwrotną do wrzenia przez okres 18 godzin. Po usunięciu rozpuszczalnika na drodze destylacji wytworzony czwartorzędowy związek amoniowy poddaje się rozkładowi przez ogrzewanie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z nadmiarem rozcieńczonego kwasu chlorowodorowego. Dalsze postępowanie jest takie samo jak opisano w drugiej części przykładu XIV.

Przykład XVI. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 2,7-bis-(2-aminoetoksy)-fluorenu.

2,7-bis-(cyjanometoksy)-fluoren można otrzymać metodą opisaną zasadniczo w przykładzie XI, lecz zastępując chlorek 2-dwyetyloaminoetylu równoważną molowo ilością chloroacetonitrylu. Związek ten nie ma charakteru zasadowego i można go wyodrębnić z roztworu toluenowego bezpośrednio, a następnie oczyścić na drodze rekrystalizacji.

2,7-bis-(2-aminoetoksy)-fluoren można otrzymać na drodze ostrożnego dodawania małymi porcjami 2,7-bis-(cyjanometoksy)-fluorenu (0,05 mola) do roztworu zawierającego znaczny nadmiar (0,25 mola) wodoru litowoglinowego w bezwodnym eterze lub w bezwodnym czterowodorofuranie. Mieszaninę tę ogrzewa się następnie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez wiele godzin. Po ostrożnym rozłożeniu nadmiaru wodoru litowoglinowego, 2,7-bis-(2-aminoetoksy)-fluoren można wyodrębnić z frakcji organicznej i oczyszczać w postaci dwuchlorowodoru.

Przykład XVIII. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 2,7-bis-(2-)dwyetyloamino(-etoksy)-fluorenu.

Związek ten można otrzymać na drodze ostrożnego ogrzewania mieszaniny 2,7-bis-(2-aminoetoksy)-fluorenu w postaci dwuchlorowodoru (0,025 mola), mrówczanu sodu (0,05 mola), 90%-owego kwasu mrówkowego (25 g) i 37%-owego roztworu formaldehydu (25 ml) do czasu zakończenia gwałtownego wydzielania gazów. Następnie mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez okres około 12 godzin. Po odparowaniu mieszaniny do sucha i zadaniu pozostałości rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego, produkt ekstrahuje się eterem, a następnie wyodrębnia z roztworu eterowego i oczyszcza w postaci dwuchlorowodoru.

Przykład XVIII. Otrzymywanie dwuchlorowodoru 2,7-bis-(2-)dwyetyloamino(-etoksy)-fluoren-9-onu.

Oprócz metod opisanych w przykładach IX i XIV, związek ten można również otrzymać na drodze utleniania zasady 2,7-bis-(2-)dwyetyloamino(-etoksy)-fluorenu otrzymanej z dwuchlorowodoru za pomocą tlenu cząsteczkowego w temperaturze pokojowej w obecności wodorotlenku benzylotrójmetryloamoniowego. Na przykład przy szybkości przepuszczania tlenu przez roztwór 0,02 mola 2,7-bis-(2-)dwyetyloamino(-etoksy)-fluorenu w około 75 ml bezwodnej pirydyny, do którego dodano 2,5 ml 40%-owego roztworu wodorotlenku benzylotrójmetryloamoniowego pozbawionego metanolu w bezwodnej pirydynie, wynoszącej 500 ml/min, pełne utlenienie uzyskuje się po upływie około 3 godzin. Pirydynę można usunąć w obrotowym odparowniku, zaś produkt wyekstrahować eterem. Po starannym przemyciu roztworu eterowego wodą i wysuszeniu, produkt można wyodrębnić i oczyścić w postaci soli, dwuchlorowodoru, sposobem opisanym w przykładach IX i XIV.

Przykład XIX. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 2,7-bis-(2-)dwyetyloamino(-etoksy)-fluoren-9-onu.

Oprócz metody opisanej w przykładach I i II, związek ten można również otrzymać na drodze utleniania trzech równoważników molowych dwuchlorowodoru 2,7-bis-(2-)dwyetyloamino(-etoksy)-fluoren-9-onu (przykłady III, IV i V) za pomocą dwóch równoważników molowych dwuchromianu sodu we wrzącym kwasie octowym. Pełne utlenienie uzyskuje się w czasie około 1 godziny, a następnie większość kwasu octowego można usunąć w obrotowym odparowniku. Po zadaniu pozostałości 28%-owym roztworem amoniaku, produkt ekstrahuje się eterem, a następnie wyodrębnia i oczyszcza w postaci dwuchlorowodoru sposobem opisanym w przykładzie I.

Przykład XX. Przykład poniższy ilustruje aktywność przeciw wirusową dwuchlorowodoru 2,7-bis-(3-)dwyetyloamino(-propoksy)-fluoren-9-onu.

Dwie grupy myszy zakażone zostały poważną dawką (10 LD₅₀) wirusa encefalomyocarditis. Każda z myszy ważyła około 15 g, zaś każda z grup liczyła 10 do 20 zwierząt. Myszy z pierwszej grupy otrzymywały zarówno profilaktycznie, jak i leczniczo dwuchlorowodorek 2,7-bis-3-(dwyetyloamino-

(-propoksy)-fluoren-9-onu w postaci wstrzykiwać podskórnych. Zastrzyki wykonywano 28, 22 i 4 godziny przed zakażeniem wirusem oraz 2, 20 i 26 godzin po zakażeniu. Objętość każdego zastrzyku wynosiła 0,25 ml i zawierał on dawkę rzędu 50 mg/kg rozpuszczoną w wyjałowionej wodzie z dodatkiem 0,15% hydroksymetylocelulozy. Zwierzęta kontrolne otrzymywały taką samą dawkę nośnika, lecz bez zawartości składnika aktywnego. Obserwacje poczynione w ciągu 10-cio dniowego okresu wskazały, że myszy z grupy, która otrzymywała lek, przeżywały dłuższy okres niż zwierzęta kontrolne.

Przykład XXI. Przedstawiono tu przykładowy skład leku do wstrzykiwań pozajelitowych, w którym podane ilości odnoszą się do ilości wagowych przypadających na objętość jednostkową. 200 mg dwuchlorowodoru 2,7-bis-(3-piperydyno-propoksy)-fluoren-9-onu chlorek sodowy.

(q.s.) i 10 ml wody do wstrzykiwań zmieszano tak aby uzyskać roztwór izotoniczny. Preparat można następnie umieścić w pojedynczych ampulkach zawierających 200 mg składnika czynnego.

Przykład XXII. Przedstawiono tu przykładowy skład leku w postaci twardych kapsulek żelatynowych.

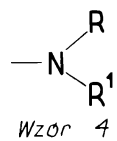
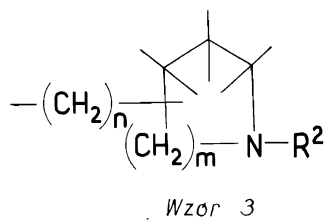
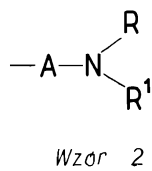
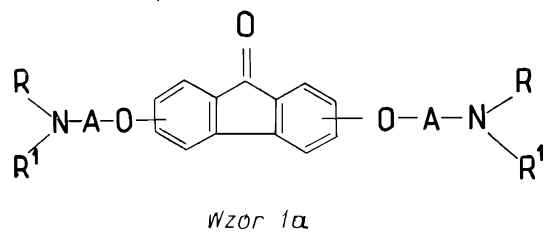
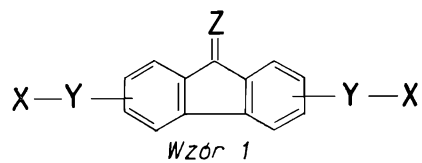
200 mg dwuchlorowodoru 2,7-bis-(2)-dwuetylo-amino(-etoksy)-fluoren-9-onu, 0,35 g talku 35 mg przygotowano przesiewając oba składniki w postaci suchych proszków przez drobne sito, a następnie mieszając je dokładnie. Mieszaninę napełniono następnie kapsułki żelatynowe, przy czym napełnienie netto wyniosło 235 mg na 1 kapsułkę.

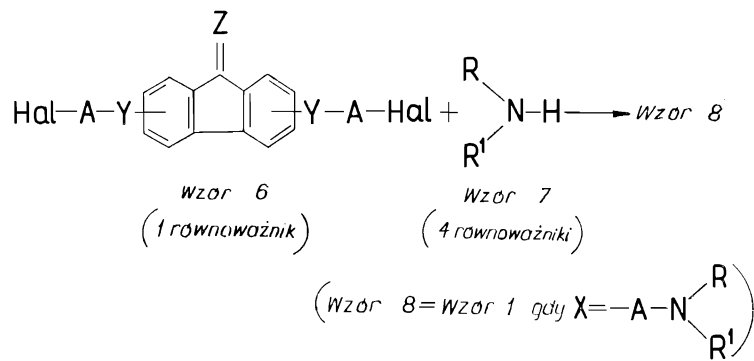
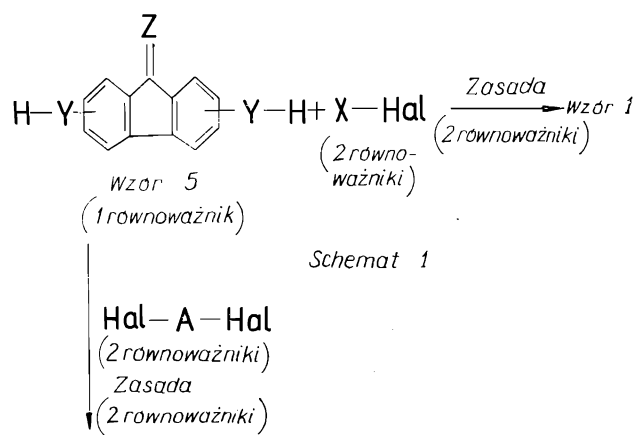
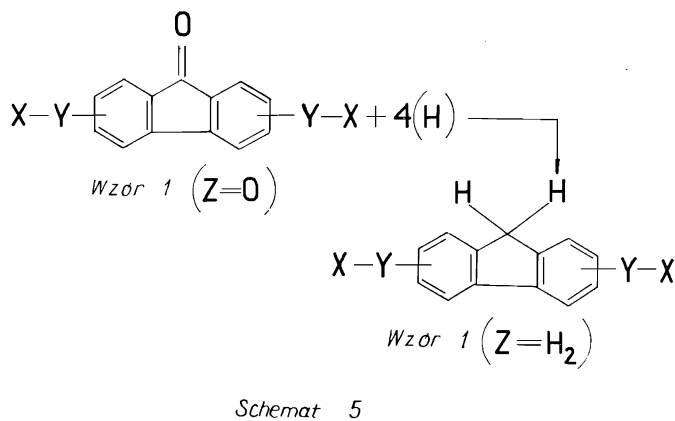
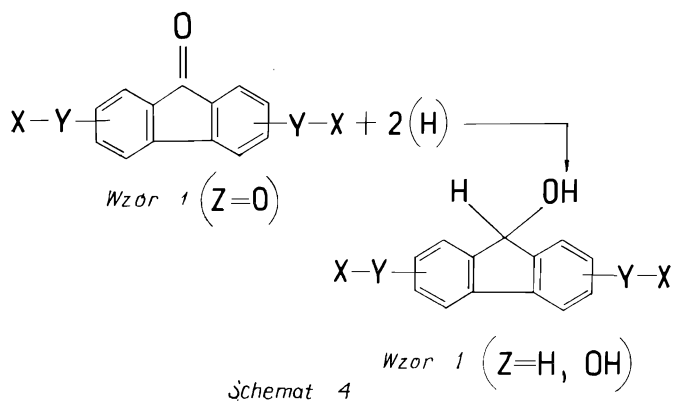
Zastrzeżenia patentowe

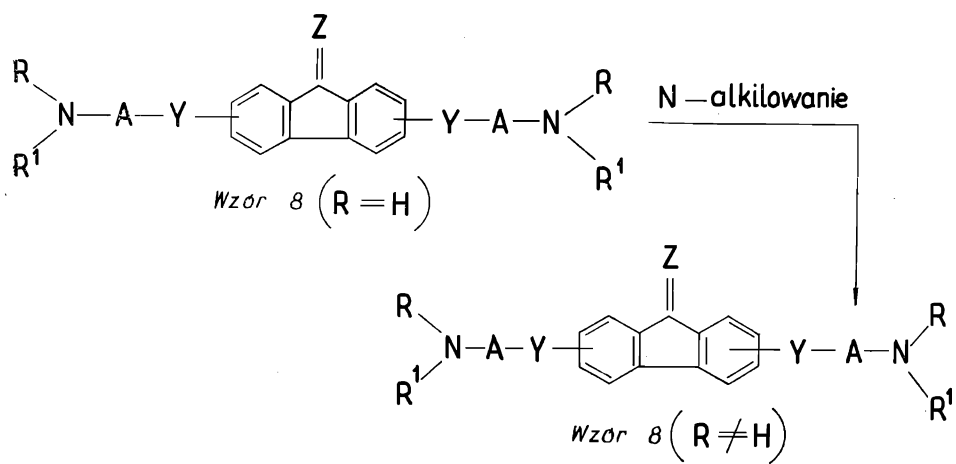
1. Sposób wytwarzania dwuzasadowych eterów i tioeterów fluorenonu, fluorenołu i fluorenu o wzorze 1, w którym Z oznacza atom tlenu, dwa atomy wodoru, lub atom wodoru i grupę hydroksylową, Y oznacza atom tlenu lub siarki, a X oznacza grupę o wzorze 2, w którym A równe A^1CH_2 — oznacza rodnik alkilenowy o 2—8 atomach węgla oddzielający aminowy atom azotu od atomu Y łańcuchem alkilenowym złożonym z co najmniej 2 atomów węgla, a R i R^1 oznaczają atomy wodoru, niższą grupę alkilową, cykloalkilową o 3—6 atomach węgla w pierścieniu lub alkenylową o 3—6 atomach węgla, przy czym nienasycenie typu winylowego znajduje się w innym położeniu niż pozycja 1 grupy alkenylowej lub też oba rodniki R i R^1 wraz z atomem azotu, do którego są przyłączone, tworzą grupę piroolidynową, piperydynową, N-alkilopipera-

zynową podstawioną niższym rodnikiem alkilowym lub morfolinową, albo też X oznacza grupę o wzorze 3, w którym n oznacza liczbę całkowitą 0—2, m liczbę 1 lub 2, a R^2 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub alkenylową o 3—6 atomach węgla, przy czym nienasycenie typu winylowego znajduje się w położeniu innym niż pozycja 1 grupy alkenylowej, ewentualnie w postaci soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 5, w którym Z i Y mają wyżej podane znaczenie poddaje się kondensacji albo ze związkiem o wzorze X-Hal, w którym Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a X ma wyżej podane znaczenie, albo ze związkiem o wzorze Hal-A-Hal, w którym Hal i A mają wyżej podane znaczenie, a wytworzony w wyniku kondensacji związek o wzorze 6, w którym Z, Y, A i Hal mają wyżej podane znaczenie kondensuje się ze związkiem o wzorze 7, w którym R i R^1 mają wyżej podane znaczenie, po czym w razie potrzeby wytworzony związek, w którym Z oznacza atom tlenu redukuje się do odpowiedniego związku, w którym Z oznacza atomy wodoru lub atom wodoru i grupę hydroksylową, ewentualnie związek o wzorze 5, w którym Z i Y mają wyżej podane znaczenie poddaje się kondensacji albo ze związkiem o wzorze 16, w którym R i R^1 , A^1 i Hal mają wyżej podane znaczenie, albo ze związkiem o wzorze CN- A^1 -Hal, w którym A^1 i Hal mają wyżej podane znaczenie, po czym wytworzony związek o wzorze 9, w którym R, R^1 , A^1 , Y i Z mają wyżej podane znaczenie redukuje się wodorkiem litowo-glinowym, przy czym otrzymuje się związek, w którym X oznacza grupę o wzorze 2, w którym R i R^1 oznaczają atomy wodoru, jeżeli do kondensacji użyto związku o wzorze CN- A^1 -Hal, a Z oznacza atom wodoru i grupę hydroksylową wytworzone w wyniku redukcji, natomiast A i Y mają wyżej podane znaczenie, a następnie w razie potrzeby wytworzony związek poddaje się albo N-alkilowaniu w przypadku gdy X oznacza grupę o wzorze 2, w którym co najmniej jeden z podstawników R lub R^1 oznacza atom wodoru, albo utlenieniu w przypadku gdy Z oznacza dwa atomy wodoru lub atom wodoru i grupę hydroksylową, a Y oznacza atom tlenu, po czym w razie potrzeby wytworzony w postaci wolnej zasady związek przekształca się w sól addycyjną z kwasem.

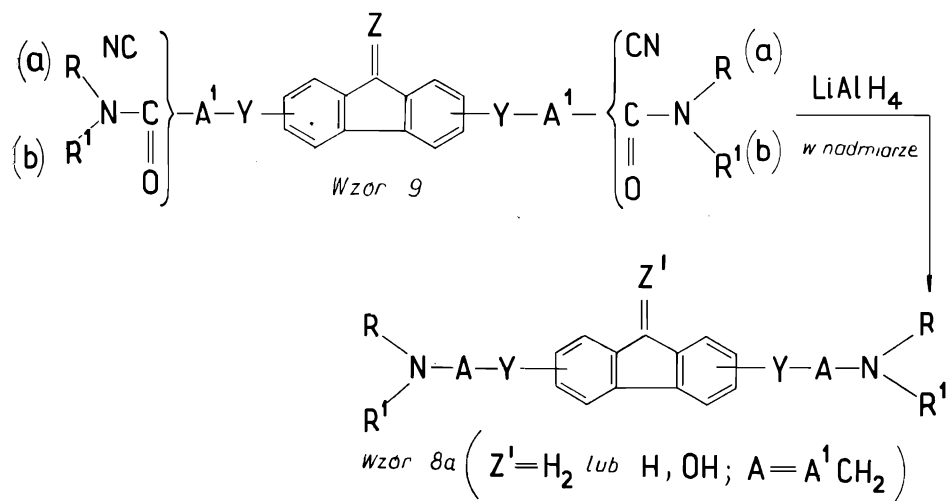
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jedną z grup -Y-X podstawia się w położenie 2- lub 3-, a drugą w położenie 5-, 6- lub 7- trójpierścieniowego układu cyklicznego związku o wzorze 5.



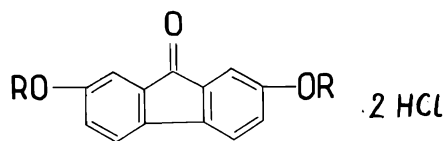




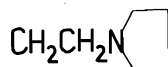
Schemat 6



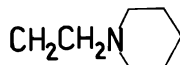
Schemat 3



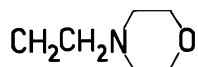
Wzór 10



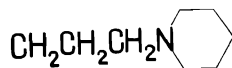
Wzór 11



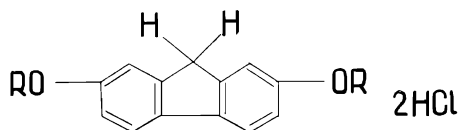
Wzór 12



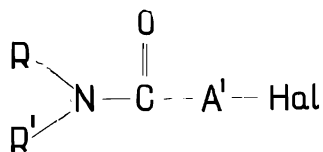
Wzór 13



Wzór 14



Wzór 15



Wzór 16

ERRATA

Lam 13, 14, tablica 1
związek nr 3¹, 4²

Jest: $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{N}-\text{C}_4\text{H}_9)_2$
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{N}-\text{C}_4\text{H}_9)$

Powinno być: $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$