



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 238 047 A5

4(51) C 07 D 307/77
C 07 D 333/50

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 282 865 3
(31) 8428929
8522754

(22) 14.11.85
(32) 15.11.84
13.09.85

(44) 06.08.86
(33) GB

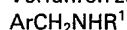
(71) siehe (73)

(72) Bair, Kenneth W., US

(73) THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, 183-193 Euston Road, London NW1 2BP, GB

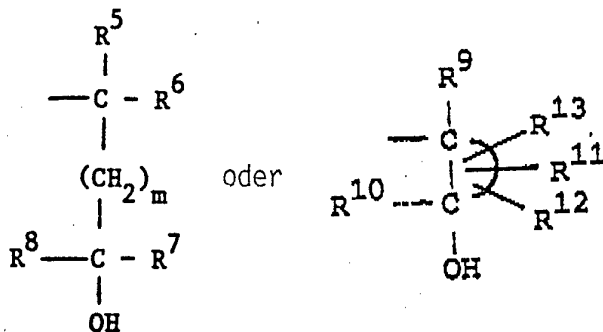
(54) Verfahren zur Herstellung von polycyclischen Verbindungen mit biozider Wirkung

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Alkanolderivaten, die eine biozide Aktivität besitzen. Im besonderen betrifft die Erfindung Alkanolderivate, die ein heteropolycyclisches Ringsystem enthalten. Die biozide Aktivität der neuen Verbindungsklasse ist im besonderen als anti-Tumormittel anwendbar.

Erfindungsanspruch:**1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I):**

(I)

oder eines Monomethyl- oder Monoethylethers derselben, worin Ar ein 6,6,6,5 tetracyclisches aromatisches Ringsystem mit 15–17 Ringatomen bedeutet, wobei der 5gliedrige Ring ein Heteroatom, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Substituenten substituiert ist, und die Substituenten nicht mehr als zusammengekommen insgesamt 4 C-Atome enthalten und entweder gleich oder verschieden sind und ausgewählt werden aus Halogen, Cyano, C_{1–4} Alkyl oder C_{1–4} Alkoxy, worin gegebenenfalls jedes durch Hydroxy oder C_{1–2} Alkoxy substituiert sein kann; Halogen substituiertes C_{1–2} Alkyl oder C_{1–2} Alkoxy; einer Gruppe S(O)_nR² worin n eine ganze Zahl von 0, 1 oder 2 ist und R² C_{1–2} Alkyl, gegebenenfalls durch Hydroxy oder C_{1–2} Alkoxy substituiert, bedeutet; oder Ar ist gegebenenfalls durch eine Gruppe NR³R⁴ substituiert, die nicht mehr als 5 C-Atome enthält, worin R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jedes eine C_{1–3} Alkyl-Gruppe ist oder NR³R⁴ bildet einen 5- oder 6gliedrigen, der gegebenenfalls eines oder zusätzliche Heteroatome enthält; R¹ enthält nicht mehr als 8 C-Atome und bedeutet eine Gruppe



worin m 0 oder 1 ist;

R⁵ und R⁶ sind gleich oder verschieden und jeder Rest bedeutet Wasserstoff oder eine gegebenenfalls durch Hydroxy-substituierte C_{1–5} Alkyl-Gruppe;

R⁷ und R⁸ sind gleich oder verschieden und jeder Rest bedeutet Wasserstoff oder C_{1–3} Alkyl; -C-C bedeutet einen 5- oder 6gliedrigen gesättigten carbocyclischen Ring;

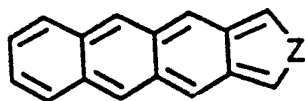
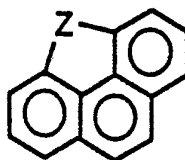
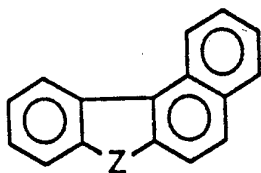
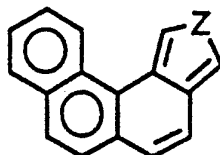
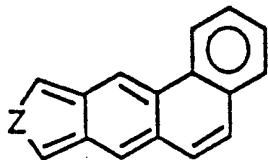
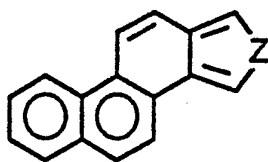
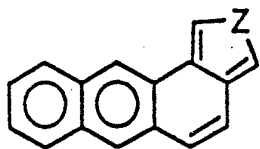
R⁹ bedeutet Wasserstoff, Methyl oder Hydroxymethyl;

R¹⁰, R¹¹ und R¹² sind gleich oder verschieden und jedes bedeutet Wasserstoff oder Methyl;

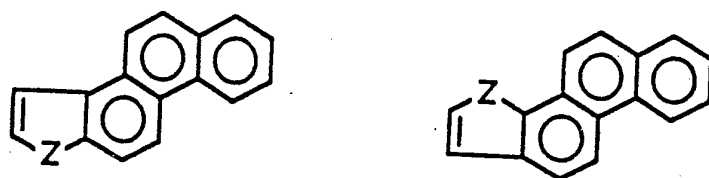
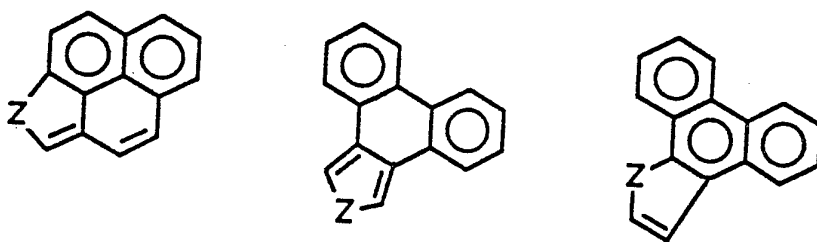
R¹³ bedeutet Wasserstoff, Methyl, Hydroxy oder Hydroxymethyl;

gekennzeichnet dadurch, daß man

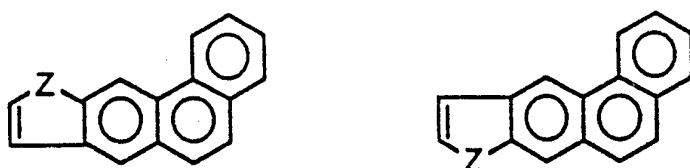
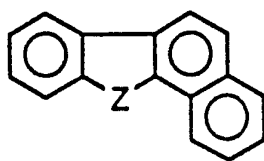
- eine Verbindung der Formel ArCH=NR oder ein geeigneterweise geschütztes Derivat derselben reduziert, gefolgt von, wenn erforderlich, der Entfernung der Schutzgruppe;
 - eine Verbindung der Formel Ar · CO · NHR¹, worin die Hydroxy-Gruppen gegebenenfalls geschützt sind, reduziert, gefolgt von, wenn erforderlich der Schutzentfernung von den Hydroxy-Gruppen;
 - eine Verbindung der Formel ArCH₂L, worin L eine austretende Gruppe bedeutet, mit einer Verbindung NH₂R₁ umsetzt;
 - irgendein aus dem Stand der Technik bekanntes Verfahren zur Herstellung von analogen Verbindungen anwendet.
- 2. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), gekennzeichnet dadurch**, daß man das aromatische Ringsystem aus der folgenden Gruppe auswählt



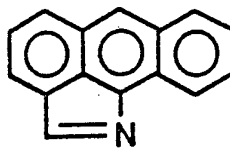
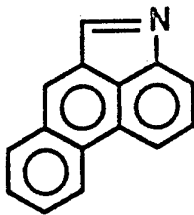
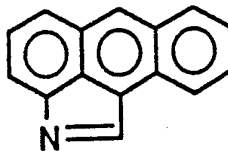
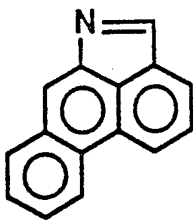
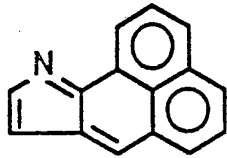
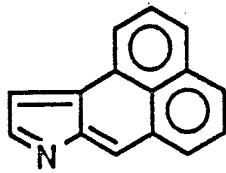
Z bedeutet ein Heteroatom



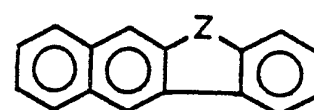
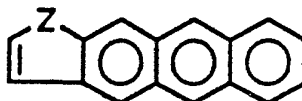
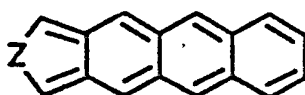
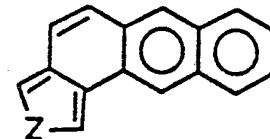
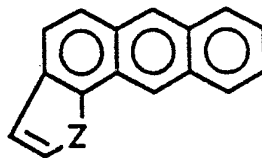
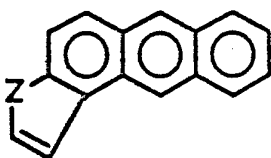
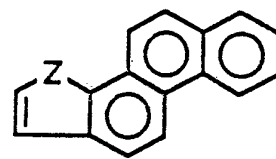
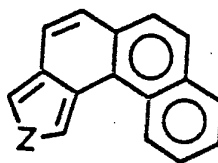
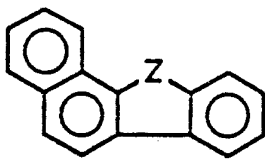
Z bedeutet ein Heteroatom

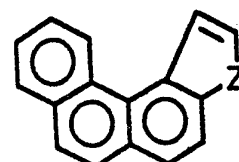
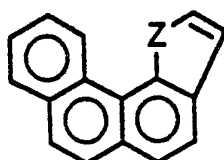
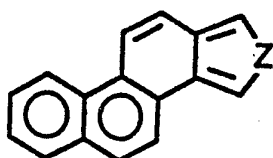
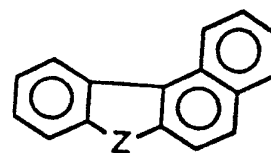
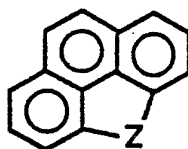
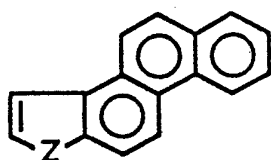


Z bedeutet ein Heteroatom



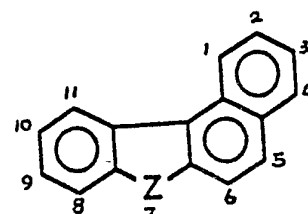
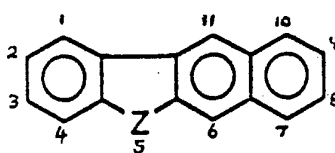
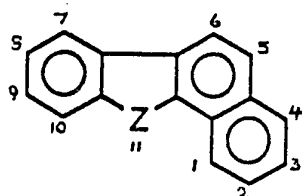
3. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), **dadurch gekennzeichnet**, daß man Ar aus den folgenden Ringsystemen auswählt:



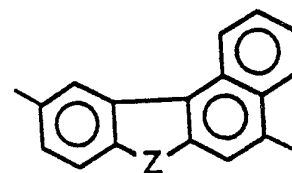
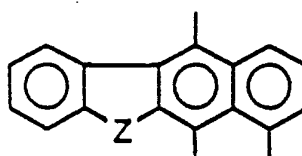
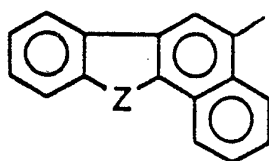


worin Z ein Heteroatom bedeutet.

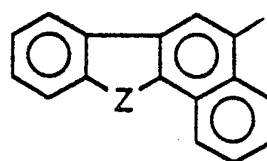
4. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), **dadurch gekennzeichnet**, daß man Ar auswählt aus:



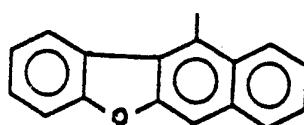
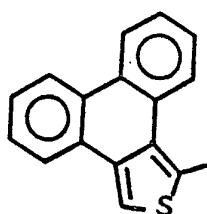
5. Verfahren nach Punkt 4 zur Herstellung einer Verbindung, **dadurch gekennzeichnet**, daß in der Verbindung die CH_2NHR^1 -Seitenkette an eine der nachfolgend aufgeführten Stellungen angehängt ist:



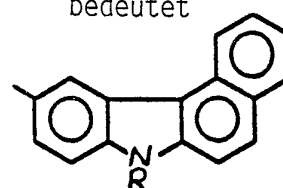
6. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), **dadurch gekennzeichnet**, daß man Ar auswählt aus:



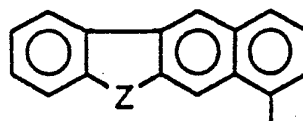
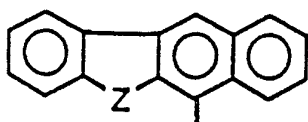
worin $Z = \text{O}, \text{S},$
NMe oder NEt



oder

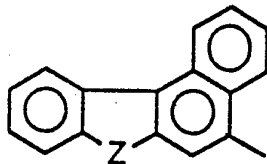


wobei $R = \text{Me}$ oder Et
bedeutet

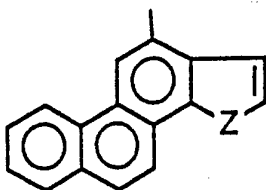


worin $Z = S, O,$

und

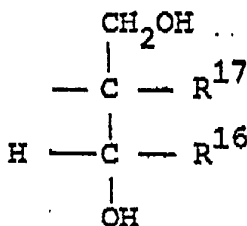


7. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), **dadurch gekennzeichnet**, daß Ar die folgende Bedeutung hat:



worin $Z = S, O, NMe$
oder NEt

8. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), **dadurch gekennzeichnet**, daß Ar 7H-benzo[c]carbazol-10-yl oder Benzo[b]naphto[2,1-d]furan-5-yl bedeutet.
9. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), **dadurch gekennzeichnet**, daß R^1 die folgende Bedeutung hat:



worin R^{16} Wasserstoff oder Methyl und R^{17} Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet.

10. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus

2-[(9-Benzo[b]naphto[2,1-d]thiophen-5-ylmethyl)amino]-2-methyl-1,3-propandiol
2-[(Benzo[b]naphto[2,3-d]furan-6-ylmethyl)amino]-2-methyl-1,3-propandiol
2-[(Benzo[b]naphto[1,2-d]furan-5-ylmethyl)amino]-2-methyl-1,3-propandiol
2-[(Benzo[b]naphto[2,1-d]furan-5-ylmethyl)amino]-2-methyl-1,3-propandiol
2-Methyl-2-[(7-methyl-7H-benzo[c]carbyzol-10-yl)methyl]amino]-1,3-propandiol
2-[(Benzo[b]naphto[2,3-d]thiophen-6-ylmethyl)amino]-2-methyl-1,3-propandiol
2-(5-Ethyl-(benzo[b]carbazol-7-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol
2-(Benzo[b]naphtho[2,3-d]furan-11-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol
2-(Benzo[b]naphtho[2,3-d]thiophen-8-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol
2-[(5-Ethyl)-benzo[b]carbazol-6-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol
2-[(Benzo[b]naphtho[2,3-d]thiophen-7-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol
2-[(Phenanthro[9,10-c]thiophen-1-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol
2-Methyl-2-[(phenanthro-9,10-b]furan-2-ylmethyl)amino]-1,3-propandiol
2-[(Benzo[b]naphto[1,2-d]thiophen-5-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol
2-Methyl-2-[(phenanthro[4,3-b]furan-2-ylmethyl)amino]-1,3-propandiol
2-[(Phenanthro[1,2-b]thiophen-2-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol
2-Methyl-2-[(phenanthro[1,2-b]furan-2-ylmethyl)amino)-1,3-propandiol
2-Methyl-2-[(phenanthro[4,3-b]thiophen-7-ylmethyl)amino]-1,3-propandiol
2-[(Phenanthro[1,2-b]thiophen-4-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol
2-[(Phenanthro[1,2-b]furan-4-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol
2-[Benzo[b]naphto[2,3-d]furan-7-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol
und der Monomethylether, Monoethylether, Ester und Säureadditionssalze derselben.

11. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung $ArCH=NR^1$, $Ar \cdot CO \cdot NHR^1$ oder $ArCH_2L$, worin Ar und R^1 die in Punkt 1 gegebene Bedeutung aufweisen, als Zwischenprodukt verwendet.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Diese Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von heteropolycyclischen Alkanolderivaten. Es wurde gefunden, daß diese Verbindungen eine biozide Aktivität besitzen. Im besonderen betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Aminoalkanolderivaten, die ein heteropolycyclisches Ringsystem enthalten, sowie Verfahren zur Herstellung von neuen Zwischenprodukten, Zubereitungen welche diese Verbindungen enthalten und die Verwendung dieser Verbindungen als biozide Mittel, im besonderen als Antitumormittel.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es wurde berichtet, daß 2 Analoge des Nitracrins (1-Nitro-9-((3-dimethyl-aminopropyl)amino)acridin), die 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol und Tris(hydroxymethyl)methylamingruppen enthalten in einigen murinen Untersuchungssystemen eine Antitumoraktivität aufweisen (Arzneim. Forsch./Drug Res. 32 II, 1013 (1982).

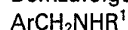
Ziel der Erfindung

Es war nun die Aufgabe und das Ziel der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung von neuen polycyclischen Verbindungen mit biozider Wirkung zu schaffen, die eine Antitumorwirkung aufweisen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

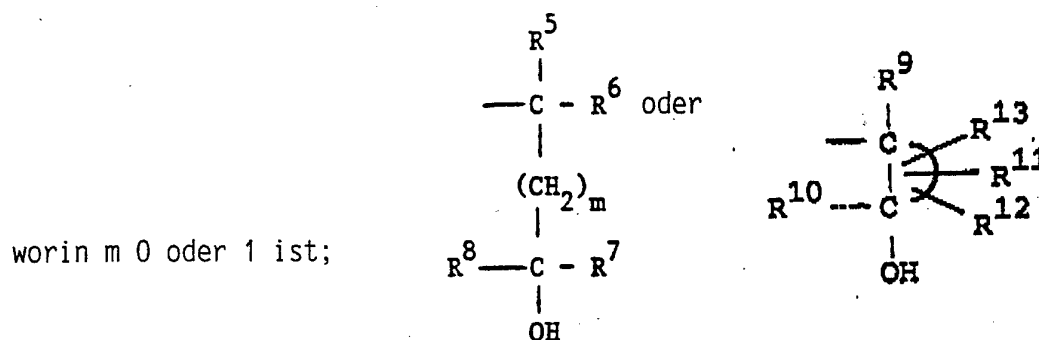
Es wurde nun eine neue Gruppe von heteropolycyclischen aromatischen Alkanolderivaten gefunden, die eine biozide Aktivität aufweisen.

Demzufolge liefert die vorliegende Erfindung unter einem ersten Aspekt eine Verbindung der Formel (I)



(I)

oder einen Monomethyl- oder Monoethylether davon, wobei die Verbindung der Formel (I), einschließlich dieser Ether insgesamt nicht mehr als 29 Kohlenstoffatome enthält, oder einen Ester oder ein Salz derselben; worin Ar ein 6,6,6,5 tetracyclisches aromatisches Ringsystem mit 15 bis 17 Ringatomen ist, wobei der 5gliedrige Ring ein Heteroatom enthält, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Substituenten ist und wobei diese Substituenten nicht mehr, wenn zusammengekommen, als 4 Kohlenstoffatome enthalten und gleich oder verschieden sind und ausgewählt werden aus Halogen; Cyano; C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkoxy, wobei jede Gruppe ggf. durch Hydroxy oder C_{1-2} -Alkoxy substituiert ist; durch Halogen substituiertes C_{1-2} -Alkyl oder C_{1-2} -Alkoxy; einer Gruppe $\text{S(O)}_n\text{R}^2$, worin n eine ganze Zahl, 0, 1 oder 2 ist und R^2 C_{1-2} -Alkyl, ggf. durch Hydroxy oder C_{1-2} -Alkoxy substituiert, bedeutet; oder Ar ist ggf. durch eine Gruppe NR^3R^4 , die nicht mehr als 5 Kohlenstoffatome enthält, substituiert, worin R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und jedes eine C_{1-3} -Alkylgruppe ist, oder NR^3R^4 bildet einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Ring, der ggf. eines oder zwei zusätzliche Heteroatome enthält; R^1 enthält nicht mehr als 8 Kohlenstoffatome und bedeutet eine Gruppe



R^5 und R^6 sind gleich oder verschieden und jeder Rest ist Wasserstoff oder C_{1-5} -Alkyl, ggf. durch Hydroxy substituiert.

R^7 und R^8 sind gleich oder verschieden und jeder Rest ist Wasserstoff oder C_{1-3} -Alkyl; -C-C bedeutet einen 5- oder 6gliedrigen, gesättigten carbocyclischen Ring;

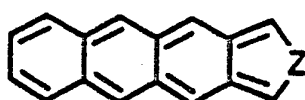
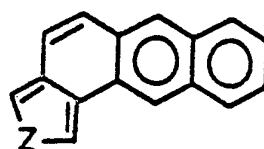
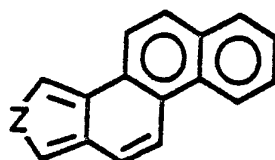
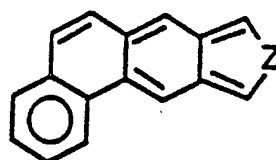
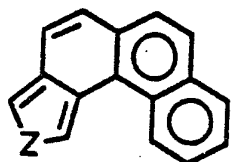
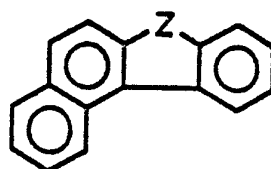
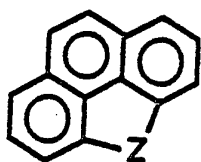
R^9 ist Wasserstoff, Methyl oder Hydroxymethyl;

R^{10} , R^{11} und R^{12} sind gleich oder verschieden und jeder Rest ist Wasserstoff oder Methyl;

R^{13} ist Wasserstoff, Methyl, Hydroxy oder Hydroxymethyl;

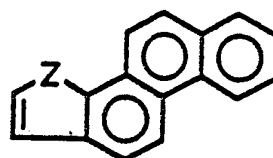
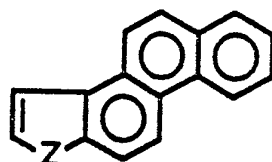
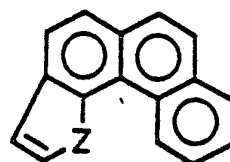
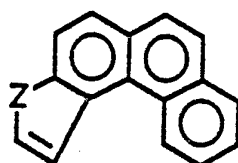
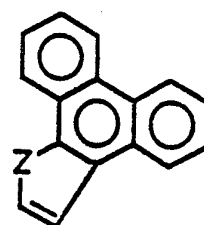
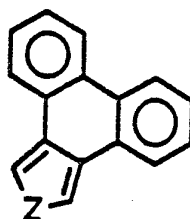
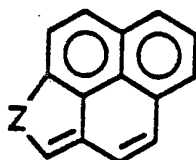
Das Heteroatom ist vorzugsweise Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff. Wenn das Heteroatom Stickstoff ist, ist es durch Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, vorzugsweise durch Methyl oder Ethyl substituiert.

Aromatische Ringsysteme, die in den Bereich der Erfindung fallen, schließen folgende ein:

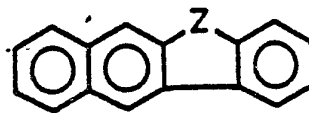
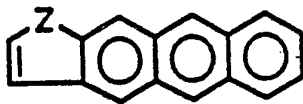
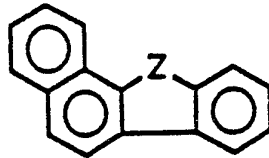
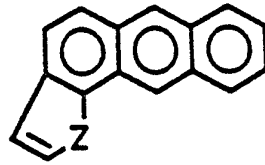
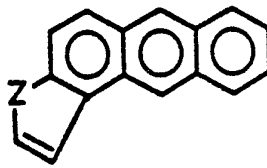
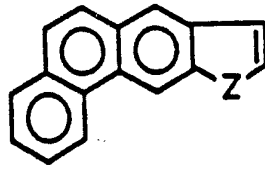
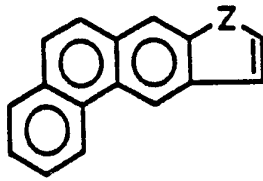


Z ist ein Heteroatom.

6,6,6,5-Tetracyclische Ringsysteme

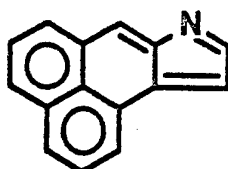
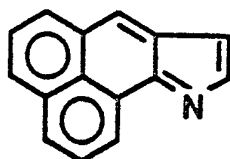
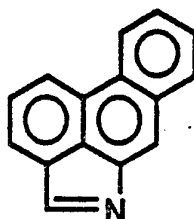
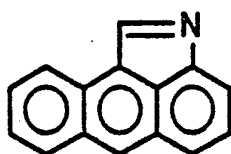
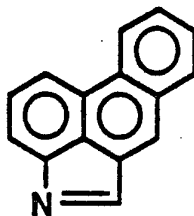
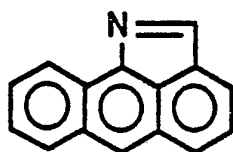


6,6,6,5-Tetracyclische Ringsysteme

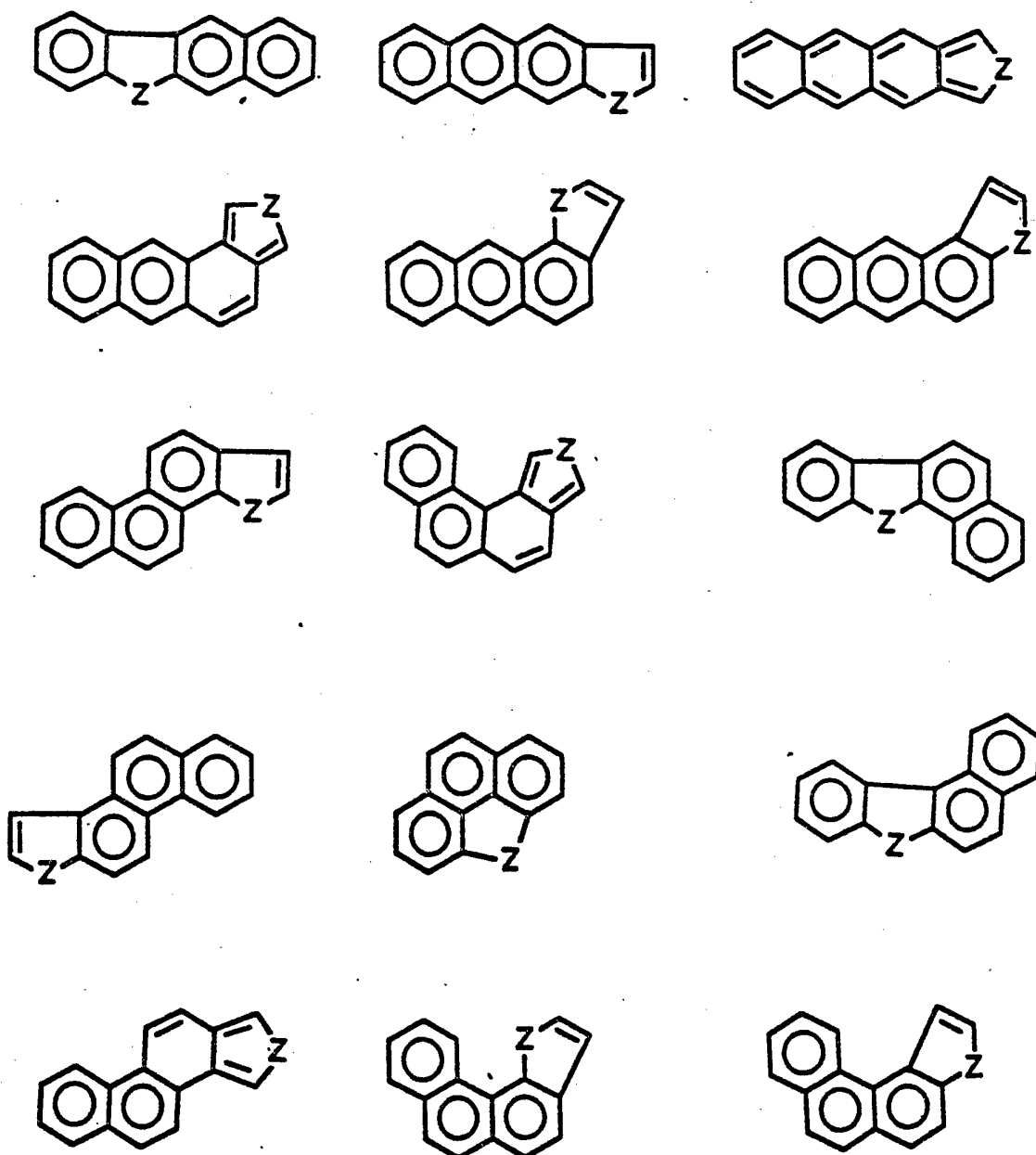


Z ist ein Heteroatom

6,6,6,5-N-enthaltende Ringsysteme

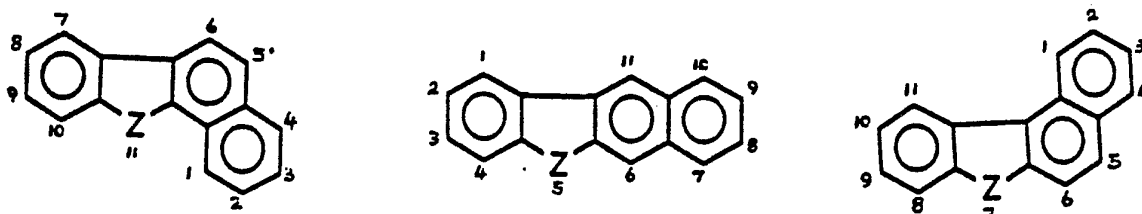


Eine bevorzugte Gruppe der Verbindungen dieser Erfindung ist jene, in welcher Ar ein Ringsystem mit 15 oder 17 Ringatomen ist. Geeigneterweise wird Ar aus einem der folgenden Ringsysteme ausgewählt.



Worin Z ein Heteroatom ist.

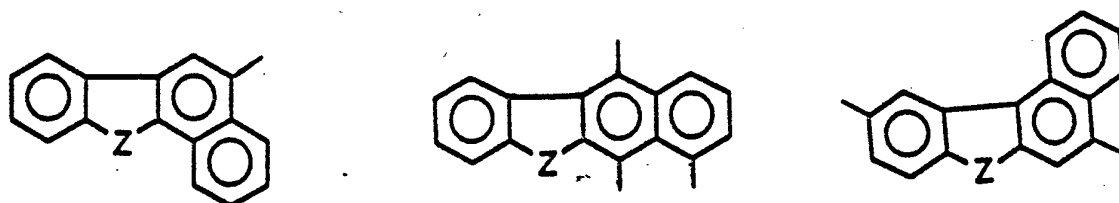
Eine besonders bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel (I) ist jene, in welcher Ar ausgewählt wird aus:



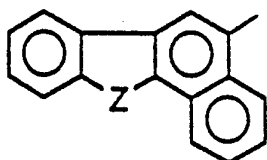
Diese Ringsysteme weisen die folgende Nomenklatur auf:

11-H-Benzo[a]carbazol	Z=NH	5-H-Benzo[b]carbazol	7-H-Benzo[c]carbazol
Benzo[b]naphtho[2,1-d] furan	Z=O	Benzo[b]naphtho[2,3-d] furan	Benzo[b]naphtho[1,2-d] furan
Benzo[b]naphtho[2,1-d] thiophen	Z=S	Benzo[b]naphtho[2,3-d] thiophen	Benzo[b]naphtho[1,2-d] thiophen

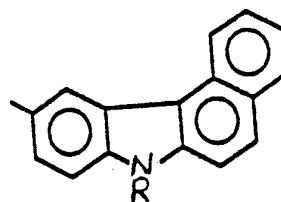
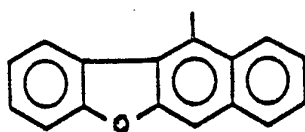
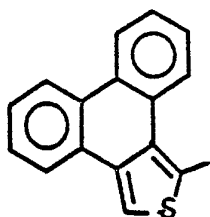
Vorzugsweise ist die CH_2NHR^1 Seitenkette an eine der nachstehend angezeigten Stellungen gebunden.



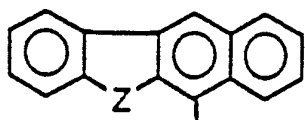
Geeigneterweise wird Ar ausgewählt aus



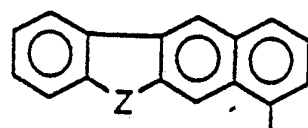
worin Z = O, S,
NMe oder NEt



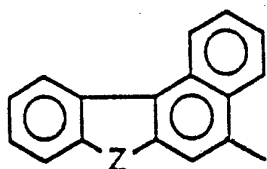
worin R = Me oder Et



oder

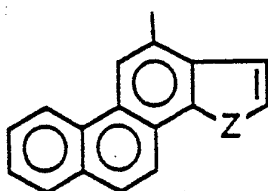


worin Z = S, O,



worin Z = S, O,
NMe oder NEt

Eine weitere bevorzugte Gruppe der Verbindungen der Formel (I) ist jene in der Ar ist:



worin Z = S, O, NMe oder
NEt

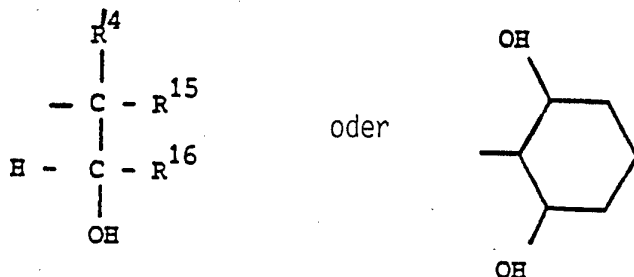
Vorzugsweise ist Ar 7H-benzo[c]carbazol-10-yl oder Benzo[b]naphtho[2,1-d]furan-5-yl.

Geeigneterweise ist der aromatische Ring unsubstituiert oder trägt nur einen Substituenten. Vorzugsweise ist der aromatische Ring unsubstituiert.

Geeigneterweise enthält $\text{ArCH}_2\text{NHR}^1$ oder ein Monomethyl- oder Monoethylether desselben nicht mehr als insgesamt 28 Kohlenstoffatome.

Geeigneterweise ist m 0.

Geeigneterweise ist R^1



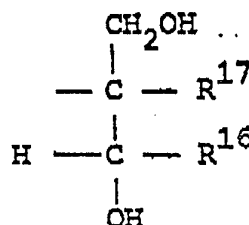
worin R^{14} CH_2OH , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ oder $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ist;

R^{15} ist Wasserstoff, C_{1-3} -Alkyl oder CH_2OH ;

R^{16} ist Wasserstoff oder Methyl.

Geeigneterweise ist R^{14} CH_2OH oder $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$. R^{15} ist geeigneterweise Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder CH_2OH .

R^1 ist vorzugsweise



worin R^{16} Wasserstoff oder Methyl und R^{17} Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet, am meisten wird Methyl bevorzugt.

Spezifische Verbindungen, hergestellt nach dem erfindungsgemäßen Verfahren innerhalb des Umfangs der Formel (I) schließen die nachfolgend aufgeführten ein:

2-[(9-Benzo[b]naphtho[2,1-d]thiophen-5-ylmethyl)amino]-2-methyl-1,3-propandiol

2-[(Benzo[b]naphtho[2,3-d]furan-6-ylmethyl)amino]-2-methyl-1,3-propandiol

2-[(Benzo[b]naphtho[1,2-d]furan-5-ylmethyl)amino]-2-methyl-1,3-propandiol

2-[(Benzo[b]naphtho[2,1-d]furan-5-ylmethyl)amino]-2-methyl-1,3-propandiol

2-Methyl-2-[(7-methyl-7H-benzo[c]carbazol-10-yl)methyl]amino]-1,3-propandiol

2-[(Benzo[b]naphtho[2,3-d]thiophen-6-ylmethyl)amino]-2-methyl-1,3-propandiol

2-(5-Ethyl-(benzo[b]carbazol-7-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol

2-(Benzo[b]naphtho[2,3-d]furan-11-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol

2-(Benzo[b]naphtho[2,3-d]thiophen-8-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol

2-[(5-Ethyl)-benzo[b]carbazol-6-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol

2-[(Benzo[b]naphtho[2,3-d]thiophen-7-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol

2-[(Phenanthro[9,10-c]thiophen-1-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol

2-Methyl-2-[(phenanthro[9,10-b]furan-2-ylmethyl)amino]-1,3-propandiol

2-[(Benzo[b]naphtho[1,2-d]thiophen-5-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol

2-Methyl-2-[(phenanthro[4,3-b]furan-2-ylmethyl)amino]-1,3-propandiol

2-[(Phenanthro[1,2-b]thiophen-2-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol

2-Methyl-2-[(phenanthro[1,2-b]furan-2-ylmethyl)amino]-1,3-propandiol

2-Methyl-2-[(phenanthro[4,3-b]thiophen-7-ylmethyl)amino]-1,3-propandiol

2-[(Phenanthro[1,2-b]thiophen-4-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol

2-[(Phenanthro[1,2-b]furan-4-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol

2-[Benzo[b]naphtho[2,3-d]furan-7-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol

und die Monomethyl- oder Monoethylether, Ester und Säureadditionssalze derselben.

Bevorzugte Verbindungen der Formel (I) aus diesen Beispielen sind 2-Methyl-2-[(7-methyl-7H-benzo[c]carbazol-10-yl)methyl]amino]-1,3-propandiol und 2-[(Benzo[b]naphtho[2,1-d]furan-5-ylmethyl)amino]-2-methyl-1,3-propandiol und die Monomethyl- oder Monoethylether, Ester und die Säureadditionssalze derselben.

Die Salze im Umfang der vorliegenden Erfindung sind jene der Verbindungen der Formel (I), deren Ether und Ester. Ester und nicht-pharmazeutisch wertvolle Salze der Verbindungen der Formel (I) sind als Zwischenprodukte in der Herstellung und Reinigung der Verbindungen der Formel (I) und der pharmazeutisch wertvollen Salze derselben, nützlich und gehören deshalb in den Umfang der Erfindung. Daher schließen die Salze der Verbindungen der Formel (I) die gemäß der vorliegenden Erfindung nützlich sind, jene mit ein, beschränken sie jedoch nicht darauf, die von anorganischen Säuren, wie z.B. Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel- und Phosphorsäuren abgeleitet sind als auch organische Säuren wie z.B. Isethion (2-Hydroxyethylsulfon)-, Malein-, Malon-, Succin-, Salicyl-, Wein-, Milch-, Zitronen-, Ameisen-, Lactobien-, Pantothen-, Methansulfon-, Ethansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, Naphthalin-2-sulfon- und Ascorbin-Säure, sowie Aminosäuren wie z.B. Glycin. Pharmacologisch und pharmazeutisch akzeptable Salze werden bevorzugt, insbesondere jene, die in Lösungsmitteln gelöst werden können, die für die parenterale Applikation geeignet sind, z.B. die Hydrochloride, Methansulfonate und Isethionate.

Die Ester der Verbindungen der Formel (I) werden von Säuren abgeleitet, die dem Fachmann bekannt sind und die zur Esterbildung geeignet sind, üblicherweise handelt es sich dabei um C_{1-6} -Alkansäuren oder Alkansäurederivate, z.B. Essigsäure, Propionsäure, n-Buttersäure und iso-Buttersäure. Die Ester können mit allen oder nur mit einigen der in den Verbindungen der Formel (I) enthaltenen Hydroxygruppen gebildet werden.

Die Verbindungen der Formel (I), ihre Ester, Ether und Salze können durch jedes im Stand der Technik bekannte Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit analoger Struktur hergestellt werden. Deshalb können die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise durch irgendeine der nachstehend angeführten Verfahren hergestellt werden.

1. Die Reduzierung einer Verbindung $ArCH=NH^1$

(II)

worin Ar und R^1 die vorhin gegebene Bedeutung aufweisen oder ein entsprechend geschütztes Derivat derselben, gefolgt, wenn erforderlich, von der Entfernung des Schutzes.

Die Bedingungen und Reagenzien für eine Reaktion dieser Art sind dem Fachmann gut bekannt und jede dieser Bedingungen/Reagenzien kann verwendet werden, die das aromatische Ringsystem nicht reduzieren. Die Umwandlung von (II) oder geeigneterweise geschützten Derivaten davon kann mit einem Reduktionsmittel, gefolgt von, wenn erforderlich, der Entfernung des Schutzes ausgeführt werden. Die Reduzierung führt man üblicherweise mittels eines Metallhydrids, wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid, Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder mittels katalytischer Hydrogenierung, herkömmlicherweise durch Wasserstoff in Gegenwart eines Metallkatalysators wie z.B. Palladium oder Platin oder gleich wirkender Reagenzien wie von J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 2nd. ed., Seiten 819-820, McGraw Hill, New York, 1977, beschrieben, durch. Die Reduzierung wird geeigneterweise mit $Ar-CH=NR^1$ in Lösung in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittel, die mit dem Reduktionsmittel verträglich sind, bei nicht extremen Temperaturen, z.B. zwischen $0^\circ C$ und $80^\circ C$, herkömmlicherweise bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Im Falle der Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid und ähnlichen Reagenzien sind geeignete Lösungsmittel, Ether, (beispielsweise Tetrahydrofuran, Diethylether und 1,2-Dimethoxyethan) in Gegenwart eines Kohlenwasserstoff-Co-Lösungsmittels (beispielsweise Toluol, Benzol oder Hexan).

Verwendet man Natriumborhydrid oder ähnliche Reagenzien, sind geeignete Lösungsmittel Alkohole (z.B. Ethanol, Methanol oder Isopropanol, ggf. in Gegenwart eines Kohlenwasserstoff-Co-Lösungsmittels (beispielsweise Toluol, Benzol oder Hexan) oder einem Ether-Co-Lösungsmittel (beispielsweise Diethylether oder Tetrahydrofuran).

Verwendet man Natriumcyanoborhydrid und ähnliche Reagenzien, sind geeignete Lösungsmittel die für Natriumborhydrid beschrieben wurden und die Reduzierung wird üblicherweise in Gegenwart einer Säure, herkömmlicherweise Eisessig oder ethanolischer Chlorwasserstoffsäure, wie, beispielsweise in R. Hutchins et al., *Organic Preparations and Procedures International* 11, 201 (1979), beschrieben, durchgeführt.

Im Falle der katalytischen Hydrogenierung sind geeignete Lösungsmittel Alkohole (beispielsweise Methanol und Ethanol) ggf. in Gegenwart eines Kohlenwasserstoff-Co-Lösungsmittels, (beispielsweise Toluol oder Benzol) oder Ether-Co-Lösungsmittels (beispielsweise Diethylether oder Tetrahydrofuran) gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure (beispielsweise Eisessig oder ethanolische Chlorwasserstoffsäure) oder Eisessig.

Geschützte Derivate der Verbindungen $\text{ArCH}=\text{NR}^1$ werden üblicherweise verwendet, wenn man Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel verwendet. Übliche Schutzgruppen sind mit dem Reduktionsmittel verträglich und können leicht unter nicht-zerstörenden Bedingungen, z. B. mit Benzyl, Tetrahydropyranyl und Isopropylidenether, entfernt werden.

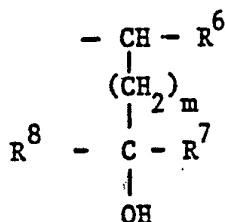
Manchmal ist es vorteilhaft, die Verbindung $\text{ArCH}=\text{NR}^1$ nicht zu isolieren, sondern eine Verbindung ArCHO mit einer Verbindung NH_2R^1 umzusetzen; worin Ar und R^1 die unter (I) gegebene Bedeutung aufweisen und die Verbindung der Formel $\text{ArCH}=\text{NR}^1$, die auf diese Weise in situ gebildet wird, zu reduzieren. Die Reaktion der Verbindungen ArCHO und NH_2R^1 wird geeigneterweise unter Anwendung von Bedingungen und Reagenzien durchgeführt, die dem Fachmann gut bekannt sind, beispielsweise in Gegenwart einer Säure, wie z. B. Sulfonsäure, d. h. p-Toluolsulfonsäure in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, wie z. B. einem aromatischen Kohlenwasserstoff, geeigneterweise Toluol, mit azeotropischer Entfernung des Wassers, gefolgt von der Behandlung mit dem Reduktionsmittel in einem geeigneten Lösungsmittel, geeigneterweise Ethanol oder Methanol. Alternativ kann die Verbindung $\text{ArCH}=\text{NR}^1$ die unter Gleichgewichtsbedingungen in geeigneten Lösungsmitteln gebildet wird in situ mit einem geeigneten Reduktionsmittel, geeigneterweise Natriumcyanoborhydrid, reduziert werden.

Die Verbindung ArCHO kann in Form eines geschützten Aldehyds, beispielsweise als ein Acetal, welches die Aldehydfunktion unter den Reaktionsbedingungen freisetzt, vorliegen. Eine Verbindung ArCHO kann durch Umsetzen des geeigneten polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffes mit einem Formylierungsmittel wie z. B. jenem, das in der Reaktion zwischen SnCl_4 und $\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3$ oder äquivalenten Reagenzien, beispielsweise nach der Methode von A. Reiche et al., Chem. Ber. 93, 88 (1960), oder mit anderen Standardformylierungsreagenzien/Verfahren, die im Stand der Technik bekannt sind, beispielsweise der Gatterman-Koch-Reaktion ($\text{CO}/\text{HCl}/\text{AlCl}_3/\text{CuCl}$) der Gattermann-Reaktion ($\text{HCN}/\text{HCl}/\text{ZnCl}_2$) und der Vilsmeier-Reaktion ($\text{POCl}_3/\text{PhN}(\text{Me})\text{CHO}$ oder $\text{POCl}_3/\text{Me}_2\text{NCHO}$) (J. March., siehe oben, S. 494–497) synthetisiert werden.

Die Verbindungen ArCHO können gleichfalls von einem geeigneten aromatischen, durch eine geeignete funktionelle Gruppe substituierten, Heteropolycyclus ausgehen und in der Umwandlung dieser funktionellen Gruppe in eine Aldehydgruppe mittels dem Fachmann bekannten Verfahren. Geeignete funktionelle Gruppen sind CHBr_2 , CH_3 , COR^{19} , wobei R^{19} eine primäre oder sekundäre C_{1-6} -Alkylgruppe bedeutet, COOH oder ein Derivat davon, wie z. B. ein Ester, Amid oder Säurechlorid oder CN .

Wenn der aromatische Heteropolycyclus Substituenten trägt, kann ArCHO durch eine Vielzahl von in der organischen Chemie bekannten Verfahren hergestellt werden in Abhängigkeit der Natur des Ringsubstituenten. Zum Beispiel, wenn der/die Substituent(en) ein Halogen ist, können die Ausgangsmaterialien durch direkte Behandlung eines aromatischen Heteropolycyclus mit einem Halogenierungsmittel (d. h. Cl_2 , Br_2 , oder SO_2Cl_2) oder indirekt, wie z. B. über die Sandmeyer-Reaktion (H. H. Hodgson, Chem. Rev., 40, 251 [1947]), hergestellt werden. Wenn der/die Substituent(en) ein Alkyl ist, kann der aromatische Heteropolycyclus mit den geeigneten Reagenzien unter den Bedingungen der Friedel-Crafts-Reaktion umgesetzt werden (G. A. Olah, Friedel Crafts and Related Reactions, Vols. 1–3, Interscience, New York, NY, 1963–1965).

Die Verbindungen der Formel NH_2R^1 können gleichfalls durch bekannte Verfahren hergestellt werden, beispielsweise wenn R^1 die vorhin gegebene Bedeutung aufweist, durch die Reaktion von NO_2R^{18} , worin R^{18} ist



worin R^6 bis R^8 und m die vorhin gegebene Bedeutung aufweisen, mit einem geeigneten Aldehyd, üblicherweise Acetaldehyd oder Formaldehyd (wie in B. M. Vanderbilt and H. B. Hass, Ind. Eng. Chem. 32, 34 [1940]) gefolgt von der Reduzierung (wie beschrieben in J. March, siehe oben, Seiten 1125–1126) üblicherweise mittels Wasserstoff und einem Metallkatalysator (beispielsweise einem Platin enthaltenden Katalysator) in einem geeigneten Lösungsmittel, üblicherweise Eisessig.

2. Die Reduzierung einer Verbindung Ar.CO.NHR^1

Worin Ar und R^1 die vorhin gegebene Bedeutung aufweisen und die Hydroxygruppen ggf. geschützt sind, gefolgt, falls erforderlich, von der Schutzentfernung der Hydroxygruppen. Die Reduzierung kann unter Verwendung von üblichen Reduktionsmitteln, die zur Durchführung dieser Art von Reduktion bekannt sind, dahingehend, daß sie nicht das aromatische Ringsystem reduzieren, durchgeführt werden, beispielsweise unter Verwendung eines Hydridreagenzes, wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. einem Ether, d. h. Tetrahydrofuran bei moderaten Temperaturen, beispielsweise zwischen 0 und 100°C und üblicherweise bei der Rückflußtemperatur des Ethers.

Die Verbindung Ar.CO.NHR^1 kann durch Reaktion der geeigneten Säure (ArCOOH) oder einem ausreichend reaktiven Säurederivat derselben, wie in J. March, siehe oben, Seiten 382–390) beschrieben, beispielsweise einem Säurehalogenid in einem inerten Lösungsmittel mit einem Amin NH_2R^1 , worin die Hydroxygruppen ggf. geschützt sind, z. B. wenn die Verbindung NH_2R^1 ein Diol ist, durch eine Isopropylidengruppe, gebildet werden. Die auf diese Weise gebildete Verbindung Ar.CO.NHR^1 wird geeigneterweise in situ reduziert und von den Schutzgruppen, falls erforderlich, befreit um eine Verbindung der Formel (I) zu ergeben. Die Verbindungen der Formel ArCOOH können mit den, dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden.

3. Reaktion einer Verbindung ArCH_2L (worin Ar die vorhin gegebene Bedeutung aufweist und L eine austretende Gruppe bedeutet) mit einer Verbindung NH_2R^1 wie oben angeführt. Geeignete austretende Gruppen sind jene, die in J. March, siehe oben, Seiten 325–331 beschrieben wurden und umfassen Halogene, wie z. B. Chlor oder Brom und Sulfonsäurederivate, wie z. B. p-Toluolsulfonat. Die Reaktion wird geeigneterweise in einem entsprechenden Lösungsmittel durchgeführt, wie z. B. einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel oder Alkohol bei nicht extremen Temperaturen, z. B. 50 bis 100°C. Die Verbindungen der Formel ArCH_2L können durch dem Fachmann bekannte Methoden hergestellt werden.

Deshalb wird als ein weiterer Aspekt der Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) enthaltend irgendein bekanntes Verfahren zur Herstellung von aromatischen Verbindungen, insbesondere von aromatischen

Als ein weiterer Aspekt werden durch die Erfindung neue chemische Zwischenprodukte $\text{ArCH}=\text{NR}^1$, Ar.CO.NHR^1 oder ArCH_2L wie oben beschrieben, zur Verfügung gestellt. Verbindungen der Formel (I), worin eine oder mehrere der Hydroxygruppen geschützt sind, beispielsweise durch Benzyl, Trityl oder Isopropylidengruppen sind gleichfalls nützliche Zwischenprodukte der vorliegenden Erfindung.

Die Verbindungen gemäß der Erfindung weisen eine biozide Aktivität auf, d. h. sie sind toxisch für bestimmte lebende Zellen, die für Säugetiere nachteilig sind, z. B. pathogene Organismen und Tumore.

Diese Toxizität für pathogene Organismen wurde beispielsweise durch die Aktivität gegen eines oder mehrere der folgenden Organismen gezeigt: Viren (z. B. Herpes simplex 1/vero), Pilze (z. B. *Candida albicans*), Protozoen (z. B. *Eimeria tenella*) und *Trichomonas vaginalis*), Bakterien (z. B. *Mycoplasma smegmatis* und *Streptococcus pyogenes*) und Würmer (z. B.

Nippostrongylus brasiliensis und *Brugia pahangi*). Die Antitumoraktivität der Verbindungen der Formel (I) wurde in einer Vielzahl von anerkannten Versuchen und hauptsächlich durch die Aktivität gegen ascitische P388/0 Leukämie gezeigt.

Bevorzugte Verbindungen der Formel (I) sind jene, die die Antitumoraktivität besitzen. Die Aktivität gegen Ascites-Tumoren, einschließlich P388/0 wird durch die Reduzierung der Tumorzellzahl in Säugetieren (z. B. Mäuse mit Ascites-Tumoren) und daraus folgend die Erhöhung der Überlebensdauer, verglichen zu einer nicht behandelten, Tumortragenden Kontrollgruppe, bewiesen. Die Antitumoraktivität wird weiters durch eine meßbare Reduzierung der Größe von soliden Tumoren folgend der Behandlung der Säugetiere mit den Verbindungen gemäß der Erfindung im Vergleich zu den Tumoren einer nicht behandelten Tumortragenden Gruppe von Tieren, nachgewiesen. Verbindungen der Formel (I) sind gegen die murinen Tumoren aktiv, wie z. B. lymphozytische Leukämie P388/0 lymphozytische Leukämie L1210, melanotische Melanoma B18, P815 Mastocytoma, MDAY/D2 Fibrosarcom, Colon 38 Adenocarcinom, M5076 Rhabdomyosarcom und Lewis-Lungenkarzinom.

Eine Aktivität in einem oder mehreren in diesen Tumortests wird als Hinweis für eine Antitumoraktivität in Menschen berichtet (A. Goldin et al. in *Methods in Cancer Research* ed. V.T. DeVita Jr. and H. Busch, 16, 165, Academic Press, N.Y. 1979).

Es gibt Unterlinien von P388/0, die resistent gegen die folgenden klinisch wertvollen Substanzen gemacht wurden: Cytosin Arabinosid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, L-Phenylalanin mustard, Methotrexat, 5-Fluorouracil, Actinomycin D, cis-Platin und bis-Chlorethylnitrosoharnstoff. Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung weisen eine Aktivität gegen diese Arzneimittel resistenten Tumoren auf, wenn man die vorhin das für P388/0 beschriebene Verfahren anwendet.

Gleichfalls wurde gefunden, daß Verbindungen der Formel I aktiv gegen humane Tumorzellen in Primärkulturen der Lunge, des Ovars, der Brust, der Niere, des Melanoms, Zellen unbekannter primärer Herkunft, des Magens, des Pankreas, des Mesothelioms, des Myeloms und/oder Colon-Tumors, sind. In der hier verwendeten Bedeutung des Wortes „Krebs“ ist dies als Synonym mit „Maligner Tumor“ oder ganz allgemein „Tumor“ zu betrachten, falls nichts anderes angeführt ist. Dies ist ein Verfahren, in dem gezeigt wurde, daß die Verhinderung der Tumorzellbildung, d. h. die Tumorzellreplikation durch ein Arzneimittel mit der klinischen Antitumoraktivität im Menschen korreliert (D. D. Von Hoff et al, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 6, 265 [1980]; S. Salmon und D. D. Von Hoff, *Seminars in Oncology*, 8, 377 [1981]).

Verbindungen der Formel 1, von denen gefunden wurde, daß sie eine Antitumoraktivität aufweisen, interkalieren in vitro mit der DNA (diese Eigenschaft wird durch viskometrische Verfahren unter Verwendung des Verfahrens von W. D. Wilson et al., *Nucleic Acids Research* 4, 2697, (1954) gemessen und weisen ein log P auf, berechnet nach der Methode von C. Hansch und A. Leo in *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, John Wiley and Sons, New York, 1979, das im Bereich zwischen -2,0 und +2,5 liegt.

Wie bereits vorhin angeführt, sind die Verbindungen der vorliegenden Erfindung nützlich in der Behandlung von Tumoren. Die Erfindung stellt daher ferner ein Verfahren zur Behandlung von Tumoren in Tieren, einschließlich der Säugetiere, im besonderen des Menschen, zur Verfügung, das aus der Applikation einer klinisch nützlichen Dosis der Verbindung der Formel (I) in einer pharmazeutisch nützlichen Form einmal oder mehrere Male täglich, oder in einem geeigneten Ablauf, oral, rektal, parenteral oder topisch, zur Verfügung. Zusätzlich wird als weiterer oder als alternativer Aspekt der Erfindung eine Verbindung der Formel (I) zur Verwendung in der Therapie, z. B. als ein Antitumormittel, zur Verfügung gestellt.

Die als ein biozides Mittel wirkungsvolle erforderliche Menge einer Verbindung der Formel (I) variiert natürlich und ist letztendlich in der Entscheidung des Arztes oder des Veterinärs. Die zu bedenkenden Faktoren umfassen den zu behandelnden Zustand, die Applikationsweise und die Natur der Zubereitung, das Körpergewicht, die Oberfläche, Alter und allgemeiner Zustand und die spezielle, zu verabreichende Verbindung. Eine geeignete wirkungsvolle Antitumordosis liegt im Bereich von etwa 0,1 bis etwa 120 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise im Bereich von etwa 1,5 bis 50 mg/kg, z. B. 10 bis 30 mg/kg. Die gesamte Tagesdosis kann als Einzeldosis, als Vielfachdosis, d. h. 2 bis 6mal pro Tag durch intravenöse Infusion für eine ausgewählte Dauer, verabreicht werden. Beispielsweise würde der Dosisbereich für ein 75 kg schweres Säugetier von etwa 8 bis 9000 mg pro Tag und typischerweise etwa 2000 pro Tag betragen. Falls mehrere getrennte Vielfachdosen angezeigt sind, kann die Behandlung Zubereitungen für die rektale Applikation können in Form von Suppositorien mit einem üblichen Trägermaterial, wie z. B. Kakaobutter, vorliegen.

Zur parenteralen Verabreichung geeignete Formulierungen enthalten üblicherweise eine sterile wäßrige Zubereitung der aktiven Verbindung, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des Empfängers ist. Diese Formulierungen enthalten geeigneterweise eine Lösung eines pharmazeutisch und pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalzes der Verbindung der Formel (I), welche isotonisch mit dem Blut des Empfängers ist. Diese Formulierungen können üblicherweise destilliertes Wasser, 5% Dextrose in destilliertem Wasser, oder ein Salz und ein pharmazeutisch und pharmakologisch akzeptables Säureadditionssalz der Verbindung der Formel (I) enthalten, welches eine geeignete Löslichkeit in diesen Lösungsmitteln aufweist, z. B. das Hydrochlorid, Isethionat und Methansulfonatsalz, vorzugsweise das letzte.

Nützliche Formulierungen enthalten weiterhin konzentrierte Lösungen oder Feststoffe, die die Verbindung der Formel (I) enthalten, welche nach Verdünnung mit einem geeigneten Lösungsmittel eine zur parenteralen Applikation anwendbare Lösung ergibt.

Zusätzlich zu den vorhin angeführten Bestandteilen können die Formulierungen der Verbindung weitere zusätzliche Inhaltsstoffe, ausgewählt aus Verdünnungsmitteln, Puffer, Geschmacksstoffen, Bindemitteln, oberflächenaktiven Mitteln, Verdickungsmitteln, Gleitmitteln, Schutzmitteln, einschließlich Antioxidationsmitteln und dgl., enthalten.

Die anschließenden Beispiele werden zur Darlegung der Erfindung gezeigt, sind jedoch nicht als Beschränkung derselben zu verstehen.

Allgemeine Bemerkungen

Alle Lösungsmittel waren p. a. Qualität und wurden ohne weitere Reinigung mit Ausnahme der folgenden, verwendet. Tetrahydrofuran (THF) wurde durch Destillation mit einer Na/K-Legierung unter Stickstoff (N₂) getrocknet und unmittelbar verwendet. Toluol (PhCH₃) wurde aus CaH₂ unter Stickstoff destilliert und über einem 3 Å Molekularsieb gelagert. Die Chemikalien waren gleichfalls von p. a. Reinheit und wurden ohne weitere Reinigung verwendet, falls nicht anders angeführt. Der volle Name und die Adresse des Händlers für die Reagenzien und Chemikalien ist bei erster Zitierung beschrieben.

Anschließend wird nur noch der abgekürzte Name verwendet.

Die preparative HPLC wurde in einem Waters Prep LC/System 500A durchgeführt. Es wurden zwei 500 g Siliciumdioxidgel (SiO₂)-Kartuschen, wenn nicht anders angeführt, verwendet. Das für die Reinigung verwendete SiO₂ Gel war „Blitz-Chromatographie“ Silicagel (Merck Co., Inc., Merck Chemical Division, Rahway, NJ, 07065 Kieselgel 60, 230–400 mesh). Ein geeignetes Volumen wurde in einen Glastrichter ungefähr $\frac{3}{4}$ voll mit dem Kieselgel gefüllt und durch leichtes Schlagen auf die Außenseite des Trichters gleichmäßig gepackt. Anschließend wurde ein Filterpapierstück auf die Oberfläche des Kieselgels gelegt und eine Lösung des zu reinigenden Materials gleichmäßig aufgebracht. Leichtes Saugen durch eine Filterflasche bewegt das Lösungsmittel schnell durch das Siliciumgel. Die geeigneten Fraktionen wurden vereinigt, wie erforderlich, und weiterbehandelt.

Allgemeine Verfahren werden im einzelnen beschrieben. Die Analogverfahren geben den Schmelzpunkt (Fp.) die Rekristallisationslösungsmittel und die Werte aus der Elementaranalyse an (wobei alle Elemente mit einer Differenz von $\pm 0,4\%$ des erwarteten Wertes bestimmt werden). Jede Änderung des Verfahrens, wie z. B. des Lösungsmittels, der Reaktionstemperatur, der Reaktionszeit oder die Durchführung wird angeführt.

NMR (¹H, ¹³C), IR, MS-Untersuchungen von allen neuen Produkten waren in Übereinstimmung mit den erwarteten und vorhergesagten Strukturen. Die den Strukturisomeren gegebenen Positionen wurden eindeutig durch eine Reihe von NMR-Techniken bestimmt. Alle Endprodukte wurden in einem Vakuumofen bei 20 mm Hg bei der angeführten Temperatur über Nacht (12–16 h) getrocknet. Alle Temperaturen sind in Grad Celsius.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

2-((Benzo[b]naphtho[2,1-d]thiophen-5-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol-methansulfonat

In einen Rundkolben, ausgestattet mit einem Magnetrührer, Kühler, Thermometer, einer Dean-Stark-Falle, sowie Stickstoffeinlaß und automatischem Rührwerk, gibt man 4,94 g Benzo[b]naphtho[2,1-d]thiophen-5-carbaldehyd (18,83 mmol) SISA Pharmaceutical Laboratories, Inc; 763 Concord Avenue, Cambridge, MA, 02138), 1,98 g (18,83 mmol 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol (Aldrich), 0,1 g p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (Aldrich) und 200 ml Toluol. Die Mischung rührt man unter Rückfluß mit Entfernung des Wassers für 2,5 h (oder bis kein Wasser mehr gebildet wird, das man mit 3 × 500 ml Ethylacetat extrahiert). Man sammelt das Ethylacetat. Anschließend entfernt man den größten Teil des Toluols durch Destillation. Dann kühlt man die Mischung in einem Eis-Bad und verdünnt sie mit absolutem Ethanol (200 ml) und kühlt weiter. Dann gibt man 0,712 g (18,83 mmol) festes Natriumborhydrid (MCB Manufacturing Chemists, Inc., 2909 Highland Ave. Cincinnati, OH, 45212), in einer Portion zur Reaktionsmischung. Man entfernt dann das Eisbad und läßt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und rührt über Nacht. Dann säuert man die Reaktionsmischung mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure an und entfernt die Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung. Den ungereinigten Feststoff schüttelt man mit 1 N Chlorwasserstoffsäure (300 ml), filtriert, wäscht mit Chlorwasserstoffsäure, saugt bis zur Halbtrocknung ab und wäscht mit Diethylether (300 ml). Das Material löst man in 200 ml Methanol, filtriert und stellt mit 1 N Natriumhydroxid-Lösung (1 l) basisch. Die einen weißen Feststoff enthaltenden Waschflüssigkeiten wurden vereinigt, filtriert, mit gesättigter Natriumchloridlösung (3 × 500 ml) gewaschen, mit Kaliumcarbonat (Mallinkrodt, 25 g) getrocknet, filtriert und durch Rotationsverdampfung, um einen weißen Feststoff zu ergeben, konzentriert. Dieser wurde in feiner Mischung aus absolutem Ethanol (200 ml) und 3 ml Methansulfonsäure (99,5%, Morton Thiokol, Inc. — Alfa Products, PO Box 299, 152 Andover Street, Danvers, MA, 01923, gelöst, filtriert und auf 4 ml mit einer Mischung aus Diethylether/Hexan (1:1) verdünnt. Das Material wurde dreimal aus Ethanol/Hexan (1:3) rekristallisiert und ergibt dann 2-((Benzo[b]naphtho[2,1-d]thiophen-5-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol-methansulfonat, Schmelzpunkt 221–222°C, das als übereinstimmend mit der zugeordneten Struktur (C, H, N, S) bestimmt wurde.

Beispiel 2

2-((Benzo[b]naphtho[2,3-d]furan-6-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol

2A Benzo[b]naphtho[2,3-d]furan-6-carbaldehyd

Benzo[b]naphtho[2,3-d]furan (SISA) wurde unter Verwendung des Verfahrens von A. Rieche et al. Chem. Ber. 93, 88 (1960) formuliert. In der TLC-Analyse erschien der ungereinigte Aldehyd als hauptsächlich nur ein Isomer zu enthalten.

Reinigung durch Chromatographie, Silicagel, Toluol, gefolgt von einer Rekristallisation (Methylenchlorid/Hexan) ergab das reine Material (58 % Ausbeute), welches unter Verwendung von NMR-Techniken als Benzo[b]naphtho[2,3-d]furan-6-carbaldehyd analysiert wurde. Der Schmelzpunkt betrug 169–171,5°C. Das Produkt wurde als übereinstimmend mit der zugeordneten Struktur (C, H) analysiert.

2B 2-((Benzo[b]naphtho[2,3-d]furan-6-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol-methansulfonat

Unter Verwendung der in Beispiel 1 beschriebenen reduktiven Aminierung ergaben Benzo[b]naphtho[2,3-d]furan-6-carbaldehyd (2 A) und 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol (Aldrich) das 2-((Benzo[b]naphtho[2,3-d]furan-6-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol-methansulfonat 0,4 H₂O. Der Schmelzpunkt betrug 187–190 °C. EtOH/Et₂O wurde als übereinstimmend mit der zugeordneten Struktur analysiert (C, H, N, S).

Beispiel 3

2-((Benzo[b]naphtho[1,2-d]furan-5-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol

3A Benzo[b]naphtho[1,2-d]furan-5-carbaldehyd

Benzo[b]naphtho[1,2-d]furan (SISA) wurde unter Verwendung des Verfahrens von A. Rieche et al. Chem. Ber. 93, 88 (1960) formyliert. Der ungereinigte Aldehyd schien nur ein Isomer in der TLC zu enthalten. Reinigung durch Chromatographie (Silicagel, Toluol) gefolgt von einer Rekristallisation in Methylendichlorid/Hexan ergab das reine Material (39 % Ausbeute). Unter Verwendung von NMR-Techniken wurde es als Benzo[b]naphtho[1,2-d]furan-5-carbaldehyd mit einem Schmelzpunkt von 143 bis 145 °C identifiziert. Das Produkt wurde als übereinstimmend mit der zugeordneten Struktur (C,H) bestimmt.

3B 2-((Benzo[b]naphtho[1,2-d]furan-5-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol methansulfonat

Unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen reduktiven Aminierungsverfahrens ergaben Benzo[b]naphtho[1,2-d]furan-5-carbaldehyd (3 A) und 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol (Aldrich) 2-((Benzo[b]naphtho[1,2-d]furan-5-ylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol-methansulfonat mit einem Schmelzpunkt von 215 bis 217 °C, (EtOH/Et₂O) wurde als übereinstimmend mit der zugeordneten Struktur (C, H, N, S) bestimmt.

Beispiel 4

2-Methyl-2-[[7-methyl-7H-benzo[c]-carbazol-10-yl)methyl]amino-1,3-propandiol

4A 7-Methyl-7H-benzo[c]carbazol

6,6 g 7H-Benzo[c]carbazol wurde in Tetrahydrofuran (250 ml) unter Stickstoff gelöst und mit Kalium t-Butoxid (4,2 g) behandelt. Nachdem dies gelöst war, wurde Dimethylsulfat (7,56 g) zugegeben und die Mischung für einige Minuten gerührt, wobei die nach dieser Zeit durchgeführte TLC (Silicagel/Toluol) zeigte, daß die Reaktion abgeschlossen war. Anschließend wurde die Reaktionsmischung in 1N Natriumhydroxidlösung (2 l) zugegeben und gerührt. Der gebildete Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, in Toluol (300 ml) aufgenommen und durch eine Silicagelsäule (ca. 5 × 5 cm) mit Toluol eluiert. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden zur Trockne gebracht, der Feststoff in Methylendichlorid (400 ml) gelöst und mit Hexan verdünnt. Die Konzentrierung im Vakuum ergab einen weißen Feststoff (5,0 g), der filtriert und mit Pentan gewaschen wurde. Weitere 1,06 g des Produktes (Gesamtausbeute 6,06 g, 87 %) wurde nach weiterem Stehen und weiterer Konzentration des Filtrats erhalten. Die Analyse ergab C₁₇H₁₃N, berechnet: C 88,28; H 5,67; N 6,06 % gefunden: C 88,31; H 5,68; N 6,01 %.

4B 7-Methyl-7H-benzo[c]carbazol-10-carbaldehyd

7-Methyl-7H-benzo[c]carbazol (5,8 g) wurde in Methylendichlorid gelöst und mit Zinntetrachlorid (13,0 g) unter Stickstoff behandelt. Die Mischung wurde gekühlt und α,α-Dichlormethylether (3,74 g) wurde tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend erwärmt und für 15 Min. unter Rückfluß gehalten. TLC (Silicagel/Toluol) zeigte, daß die Reaktion abgeschlossen war; die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, Wasser (300 ml) zugegeben und die Mischung für 2 Std. gerührt. Die 2-Phasen-Mischung wurde filtriert und die organische Schicht isoliert und zur Trockne eingedampft. Der Rest wurde in Toluol (100 ml) gelöst und durch eine Kieselgelsäule (12,5 × 7,5 cm) mit Toluol eluiert. Der 9. eluierte Liter enthielt den Hauptteil des vorhandenen Isomers. Dieses und der 10. Liter (eluiert mit Dichlormethan) wurden vereinigt und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (200 ml) aufgenommen, filtriert und 1:1 mit Pentan verdünnt. Die Lösung wurde so lange eingedampft, bis die Kristallisation einsetzte. Dann wurde weiteres Pentan zugegeben und das Volumen auf 150 ml reduziert. Nach Filtration erhielt man die Verbindung der Überschrift (3,83 g) als blaß-gelben Feststoff, mit einem Schmelzpunkt von 164 bis 165 °C rein, nach TLC. Die Analyse ergab C₁₈H₁₃NO. Berechnet: C 83,37; H 5,05; N 5,40 %; Gefunden: C 83,19; H 5,07; N 5,36 %.

Der von der oben erwähnten Silicagelsäure eluierte 3. bis 8. Liter wurde vereinigt und zur Trockne gebracht. Der Feststoff wurde in Dichlormethan (200 ml) aufgenommen, anschließend mit Hexan (200 ml) verdünnt. Nach Eindampfen des Lösungsmittels erhielt man einen gelben Feststoff, der in Dichlormethan (200 ml) gelöst wurde, mit Hexan (200 ml) verdünnt wurde und nach Konzentration einen kristallinen, gelben Feststoff, (0,55 g) ergab, der durch NMR als 7-Methyl-7H-benzo[c]carbazol-5-carbaldehyd, mit einem Schmelzpunkt von 210 bis 213 °C, identifiziert wurde. Die Analyse ergab C₁₈H₁₃NO. Berechnet: C 83,37; H 5,05; N 5,40 %. Gefunden: C 83,43; H 5,08; N 5,37 %.

4C 2-Methyl-2-[[7-methyl-7H-benzo[c]carbazol-10-yl)methyl]amino-1,3-propandiol-hydrochlorid 3/10 Hydrat.

Die Verbindung der Überschrift (4) wurde durch ein Verfahren, das zu Beispiel 1 analog ist, aus 7-Methyl-7H-benzo[c]carbazol-10-carbaldehyd und 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol hergestellt. Schmelzpunkt: 229–230 °C (dec) (MeOH:Et₂O 1:3). Die Analyse ergab C₂₂H₁₅N₂O₂·C₁3/10H₂O. Berechnet: C 67,70; H 6,61; N 7,18; Cl 9,08 %; Gefunden: C 67,61; H 6,53; N 7,17; Cl 9,05 %. Das NMR-Spektrum stimmte mit der Struktur überein.

Beispiel 5**2-[(Benzo[b]naphtho[2,1-d]furan-5-ylmethyl)amino-2-methyl]-1,3-propandiol****5 A Benzo[b]naphtho[2,1-d]furan-5-carboxaldehyd**

Benzo[b]naphtho[2,1-d]furan (6,15 g PARS) wurde in Methylenchlorid (400 ml) unter Stickstoff gelöst. Zinntetrachlorid (14,59 g) wurde zugegeben, gefolgt von α,α -Dichlormethylether (4,02 g) und die erhaltene Lösung wurde über Nacht gerührt, anschließend für 3 Min. rückflußgekocht. 200 ml Wasser wurden zugegeben und die Mischung über Nacht gerührt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde in Toluol (200 ml) gelöst und durch eine Silicagelsäule (9 x 7,5 cm) mit Toluol eluiert. Die Produktfraktionen wurden gesammelt, zur Trockne gebracht, in Methylenchlorid (200 ml) gelöst, mit Pentan (500 ml) verdünnt und auf 150 ml konzentriert. Weiteres Pentan (200 ml) wurde zum Präzipitat zugegeben, welches dann filtriert wurde. Man erhielt die Verbindung der Überschrift (5,0 g) mit einem Schmelzpunkt von 118 bis 121 °C. Weitere 0,34 g des Produktes wurden aus dem Filtrat isoliert. Die Analyse ergab $C_{17}H_{10}O_2$. Berechnet: C 82,91; H 4,09 %; Gefunden: C 83,00; H 4,13 %. Das NMR-Spektrum stimmte mit der Struktur überein.

5 B 2-[(Benzo[b]naphtho[2,1-d]furan-5-ylmethyl)amino-2-methyl-1,3-propandiol

Die Verbindung der Überschrift wurde als ihr Methansulfonatsalz(e) durch ein Verfahren analog zu Beispiel 1 aus Benzo[b]naphtho[2,1-d]furan-5-carboxaldehyd und 2-Methyl-1,3-propandiol hergestellt. Der Schmelzpunkt betrug 216–218 °C (EtOH:Et₂O/1:4). Die Analyse ergab $C_{22}H_{25}NO_6S$. Berechnet: C 60,23; H 5,93; N 3,19; S 7,13 %. Gefunden: C 60,22; H 5,93; N 3,18; S 7,30 %. Das NMR-Spektrum stimmte mit der Struktur überein.

Beispiel 6**2-[(Benzo[b]naphtho[2,3-d]furan-7-ylmethyl)amino]-2-methyl-1,3-propandiol****6 A 7-Brommethyl-benzo[b]naphtho[2,3-d]furan**

In einen Rundkolben wurde 7-Methyl-benzo[b]naphtho[2,3-d]furan (16,0 g, 0,07 mol ex. Pars), N-Bromsuccinimid (12,8 g, 0,072 mol), eine katalytische Menge von Benzoylperoxid (0,01) und Kohlenstofftetrachlorid (1 l) zugegeben. Die Mischung wurde für 2,5 Std. am Rückfluß erhitzt, abgekühlt und um das in der Reaktion gebildete Succinimid zu entfernen, filtriert. Das Lösungsmittel wurde anschließend aus der Reaktionsmischung durch Rotationsverdampfung entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Blitzchromatographie über Silicagel unter Verwendung von Toluol als Elutionsmittel gereinigt. Die geeigneten Fraktionen wurden vereinigt und das Lösungsmittel wiederum durch Rotationsverdampfung entfernt. Man erhielt 22,0 g des Produkts. Das Material (welches in der Dünnschicht-Chromatographie nur einen Fleck ergab und durch NMR als rein bestimmt wurde) wurde ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

6 B 2-[(Benzo[b]naphtho[2,3-d]furan-7-ylmethyl)amino]-2-methyl-1,3-propandiol-Methansulfonat 1/4 Hydrat

In einen Rundkolben wurde 7-Brommethyl-benzo[b]naphtho[2,3-d]furan (22,0 g, 0,0706 mol) Kaliumcarbonat (19,49 g, 0,141 mol) und absoluter Ethanol (600 ml) zugegeben. Die Mischung wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und filtriert. Das Lösungsmittel wurde anschließend durch Rotationsverdampfung entfernt und man erhielt einen weißen Rückstand. Dieser wurde mit heißem Wasser (500 ml) geschüttelt. Die Mischung wurde dann bei Raumtemperatur für 1 Std. stehengelassen und der erhaltene Feststoff filtriert. Die Mischung wurde filtriert und der erhaltene Feststoff zweimal mit warmem Wasser (500 ml) gewaschen. Der feuchte Feststoff wurde in absolutem Ethanol (400 ml) der 3 ml Methansulfonsäure enthält, gelöst. Die Flüssigkeit wurde durch einen Glasfilter mit einer feinen Fritte filtriert und das Filtrat auf 2 l mit Ether verdünnt. Der erhaltene Feststoff wurde filtriert und zweimal rekristallisiert aus absolutem Ethanol/Ether 1/2. Nach Trocknung im Vakuumofen über Nacht bei 80 °C erhielt man 9,67 g der Titelverbindung (6), (32 %), mit einem Schmelzpunkt von 248 bis 249 °C. Die Analyse ergab $C_{22}H_{25}NO_6S \cdot 1/4 H_2O$. Berechnet: C 60,48; H 5,95; N 3,17; S 7,30 %; Gefunden: C 60,60; H 5,89; N 3,21; S 7,35 %.

Beispiel 7**2-[(Benzo[b]naphtho[2,3-d]thiophen-6-ylmethyl)amino]-2-methyl-1,3-propandiol****7 A Benzo[b]naphtho[2,3-d]thiophen-6-carbaldehyd**

Unter Verwendung des in Beispiel 2 B beschriebenen Verfahrens ergab Benzo[b]naphtho[2,3-d]thiophen (Cambridge Chemical, Inc.) Benzo[b]naphtho[2,3-d]thiophen-6-carbaldehyd mit einem Schmelzpunkt von 199 °C mit einer Ausbeute von 80,1 %. Die Struktur stimmt mit der zugeordneten Struktur (C, H, S) überein.

7 B 2-[(Benzo[b]naphtho[2,3-d]thiophen-6-ylmethyl)amino]-2-methyl-1,3-propandiol Methansulfonat

Unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens ergaben Benzo[b]naphtho[2,3-d]thiophen-6-carbaldehyd (7 A) und 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol (Aldrich) 2-[(Benzo[b]naphtho[2,3-d]thiophen-6-yl-methyl)amino]-2-methyl-1,3-propandiol-methansulfonat mit einem Schmelzpunkt von 242 bis 243 °C mit einer Ausbeute von 67,1 %. Die untersuchte Struktur (C, H, N, S) stimmte mit der zugeordneten Struktur überein.

Beispiel 8

2-[(Benzo[b]naphtho[2,3-d]thiophen-8-ylmethyl)amino]-2-methyl-1,3-propandiol

8 A Benzo[b]naphtho[2,3-d]thiophen-8-carbaldehyd

In einen Rundkolben, ausgestattet mit einem Magnetrührer, Rückflußkühler und einem Stickstoffeinlaß wurde 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) (Aldrich, 38,6 g, 0,119 ml), H₂O (100 ml) und CHCl₃ (1 500 ml) zugegeben. Nach Erhitzen der Mischung für 15 Min. am Rückfluß wurde 8-Methylbenzo[b]naphtho-[2,3-d]thiophen (Cambridge, Chemicals, Inc., 21,0 g, 89,6 mMol) in den Kolben gegeben. Die Mischung wurde anschließend für 5 Std. am Rückfluß erhitzt und eine weitere Portion DDQ (19,3 g, 85 mMol) zugegeben. Anschließend wurde die Mischung über Nacht am Rückfluß erhitzt, abgekühlt und die tiefrote Lösung filtriert. Das Lösungsmittel wurde anschließend durch Rotationsverdampfung entfernt und das restliche Wasser durch azeotrope Destillation mit mehreren Anteilen von Toluol entfernt. Das Material wurde dann in Toluol (500 ml) gelöst und auf eine 40 × 10 cm Säule von Kieselgel (SiO₂) aufgetragen und mit weiterem Toluol als Lösungsmittel eluiert. Die geeigneten Fraktionen wurden vereinigt und das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt 7,12 g eines Rohmaterials. Dieses wurde zweimal aus Toluol rekristallisiert, filtriert und getrocknet und ergab 5,35g Benzo[b]naphtho[2,3-d]thiophen-8-carbaldehyd, Schmelzpunkt 182–185 °C (22,7 % Ausbeute). Die Analyse ergab, daß die Struktur (C,H,S) mit der zugeordneten Struktur übereinstimmt.

8 B 2-[(Benzo[b]naphtho[2,3-d]thiophen-8-ylmethyl)amino]-2-methyl-1,3-propandiol Methansulfonat 6/10 Hydrat

Unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens ergaben Benzo[b]naphtho[2,3-d]thiophen-8-carbaldehyd (8 A) und 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol (Aldrich) 2-[(Benzo[b]naphtho[2,3-d]thiophen-8-ylmethyl)-amino]-2-methyl-1,3-propandiol-methansulfonat 6/10 Hydrat, mit einem Schmelzpunkt von 245–246 °C. Die Ausbeute betrug 60,1 %. Das analysierte Produkt stimmte korrekt mit der zugeordneten Struktur überein (C,H,N,S).

Beispiel 9

2-[(Benzo[b]naphtho[2,3-d]thiophen-7-ylmethyl)amino]-2-methyl-1,3-propandiol

9 A Benzo[b]naphtho[2,3-d]thiophen-7-carbaldehyd

Unter Verwendung des in Beispiel 8 beschriebenen Verfahrens ergab 7-Methylbenzo[b]-naphtho[2,3-d]thiophen (Cambridge, Chemicals, Inc.) den Benzo[b]naphtho[2,3-d]thiophen-7-carbaldehyd mit einem Schmelzpunkt von 199–200 °C mit 18,7 % Ausbeute. Das analysierte Produkt stimmte mit der zugeordneten Struktur überein.

9 B 2[(Benzo[b]naphtho[2,3-d]thiophen-7-ylmethyl)amino]-2-methyl-1,3-propandiol-methansulfonat 1/2 Hydrat

Unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens ergaben Benzo[b]naphtho[2,3-d]thiophen-7-carbaldehyd (9 A) und 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol (Aldrich) das 2-[(Benzo[b]naphtho[2,3-d]-thiophen-7-ylmethyl)amino]-2-methyl-1,3-propandiol Methansulfonat 1/2 Hydrat, mit einem Schmelzpunkt von 210–211 °C und 75,8 % Ausbeute. Das analysierte Produkt stimmte mit der zugeordneten Struktur überein (C,H,N,S).

Beispiel 10

2-[(Benzo[b]naphtho[2,3-d]furan-11-ylmethyl)amino]-2-methyl-1,3-propandiol-methansulfonat

Unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens, ergaben Benzo[b]naphtho[2,3-d]furan-11-carbaldehyd (2 B) und 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol (Aldrich) 2-[(Benzo[b]naphtho[2,3-d]furan-11-ylmethyl)-amino]-2-methyl-1,3-propandiol-methansulfonat mit einem Schmelzpunkt von 219–220 °C mit 68,8 % Ausbeute. Das analysierte Produkt stimmte mit der zugeordneten Struktur überein (C,H,N,S).

Beispiel 11

2-[(5-Ethyl-5H-benzo[b]carbazol-7-yl)methylamino]-2-methyl-1,3-propandiol

11 A 5-Ethyl-5H-benzo[b]carbazol-7-carbaldehyd

Unter Verwendung des in Beispiel 8 A beschriebenen Verfahrens ergab 5-Ethyl-7-methyl-5H-benzo[b]carbazol (Cambridge Chemicals, Inc.) das 5-Ethyl-5H-benzo[b]carbazol-7-carbaldehyd mit einem Schmelzpunkt von 130–133 °C mit 15,4 % Ausbeute. Das analysierte Produkt stimmte mit der zugeordneten Struktur überein (C,H,N).

11 B 2-[(5-Ethyl-5H-benzo[b]carbazol-7-yl)methylamino]-2-methyl-1,3-propandiol-methansulfonat

Unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens ergaben 5-Ethyl-5H-benzo[b]carbazol-7-carbaldehyd (11 A) und 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol (Aldrich) das 2-[(5-Ethyl-5H-benzo[b]carbazol-7-yl)-methylamino]-2-methyl-1,3-propandiol-methansulfonat mit einem Schmelzpunkt von 219–220 °C mit 40,2 % Ausbeute. Das untersuchte Produkt stimmte mit der zugeordneten Struktur überein (C,H,N,S).

Beispiel 12**2-[(5-Ethyl-5H-benzo[b]carbazol-6-yl)methylamino]-2-methyl-1,3-propandiol****12 A 5-Ethyl-5H-benzo[b]carbazol-6-carbaldehyd**

Unter Verwendung des in Beispiel 2 beschriebenen Verfahrens ergab 5-Ethyl-6-methyl-5H-benzo[b]carbazol (Cambridge Chemicals, Inc.) das 5-Ethyl-5H-benzo[b]carbazol-6-carbaldehyd mit einem Schmelzpunkt von 95,5–96,5 °C mit 44,9 % Ausbeute. Das analysierte Produkt stimmte mit der zugeordneten Struktur überein (C,H,N).

12 B 2-[(5-Ethyl-5H-benzo[b]carbazol-6-yl)methylamino]-2-methyl-1,3-propandiol-methansulfonat

Unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens ergaben 5-Ethyl-5H-benzo[b]carbazol-6-carbaldehyd (12 A) und 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol (Aldrich) das 2-[(5-Ethyl-5H-benzo[b]carbazol-6-yl)methylamino]-2-methyl-1,3-propandiolmethan-sulfonat mit einem Schmelzpunkt von 174–175 °C mit 68,0 % Ausbeute. Das untersuchte Produkt stimmte mit der zugeordneten Struktur überein (C,H,N,S).

Beispiel 13**2-[(Benzo[b]naphtho[1,2-d]thiophen-5-ylmethyl)amino]-2-methyl-1,3-propandiol****13 A Benzo[b]naphtho[1,2-d]thiophen-5-carbaldehyd**

Unter Verwendung des in Beispiel 2 beschriebenen Verfahrens ergab Benzo[b]naphtho[1,2-d]-thiophen (H. G. Pars Pharmaceutical Laboratories, Inc.) das Benzo[b]naphtho[1,2-d]thiophen-5-carbaldehyd mit einem Schmelzpunkt von 142–144 °C mit 43,3 % Ausbeute. Das untersuchte Produkt stimmte mit der zugeordneten Struktur überein (C,H,S).

13 B 2-[(Benzo[b]naphtho[1,2-d]thiophen-5-ylmethyl)amino]-2-methyl-1,3-propandiol-methansulfonat 1/2 Hydrat

Unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens ergaben Benzo[b]naphtho[1,2-d]-thiophen-5-carbaldehyd (13 A) und 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol (Aldrich) das 2-[(Benzo[b]-naphtho[1,2-d]-thiophen-5-ylmethyl)amino]-2-methyl-1,3-propandiol methansulfonat 1/2 Hydrat mit einem Schmelzpunkt von 209–209,5 °C mit 73,7 % Ausbeute. Das untersuchte Produkt stimmte mit der zugeordneten Struktur überein (C,H,N,S).

Beispiel 14**2-Methyl-2-[(phenanthro[1,2-b]furan-2-ylmethyl)-amino]-1,3-propandiol****14 A Phenanthro[1,2-b]furan-2-methanol**

In einem Rundkolben, ausgestattet mit einem Magnetrührer, Rückflußkühler, Stickstoffeinlaßschlauch und automatischem Rührwerk wurde Ethylphenanthro[1,2-b]furan-2-carboxylat (H. G. Pars Pharmaceutical Laboratories, Inc., 7,9 g, 27,2 mmol), Lithiumborhydrid (Aldrich, 0,65 g, 30 mmol) und trockenes THF (400 ml) gegeben. Die Mischung wurde für 6 Stunden am Rückfluß gerührt und dann in Wasser gegeben (1 l). Die Reaktionsmischung wurde mit 1N HCl angesäuert und der erhaltene weiße Feststoff filtriert, mit weiterem Waschwasser (500 ml) gewaschen, anschließend in CH₂Cl₂ (500 ml) gelöst, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert, auf 200 ml konzentriert und auf 500 ml mit Hexan verdünnt. Das erhaltene Material wurde filtriert, mit Hexan (100 ml) gewaschen und in einem Vakuumofen über Nacht gestellt. Insgesamt erhielt man 6,1 g Phenanthro[1,2-b]-furan-2-methanol mit einem Schmelzpunkt von 125–126 °C. Die untersuchte Verbindung stimmte mit der zugeordneten Struktur überein (C,H).

14 B Phenanthro[1,2-b]furan-2-carbaldehyd

In einen Rundkolben, ausgestattet mit einem Magnetrührer, Rückflußkühler, Stickstoffeinlaßschlauch und automatischem Rührwerk, wurde Phenanthro[1,2-b]furan-2-methanol (14 A, 5,8 g, 23,5 mmol), Bariummanganat (Aldrich, 12,06 g, 47 mmol) und trockenes CH₂Cl₂ (400 ml) zugegeben. Die Mischung wurde für 6 Stunden am Rückfluß erhitzt, filtriert und die erhaltene dunkelgelbe Lösung durch eine schmale Kieselgelsäule filtriert, um die anorganischen Salze und das Ausgangsmaterial zu entfernen. Anschließend wurde das Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung entfernt und das Rohmaterial unter Verwendung von CH₂Cl₂/Hexan rekristallisiert. Nach Trocknung erhielt man 5,27 g (91 % Ausbeute) Phenanthro[1,2-b]furan-2-carbaldehyd mit einem Schmelzpunkt von 169 °C. Das untersuchte Produkt stimmte mit der zugeordneten Struktur überein (C,H).

14 C 2-Methyl-2-[(phenanthro[1,2-b]furan-2-ylmethyl)amino]-1,3-propandiol-methansulfonat 1/2 Hydrat

Unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens ergaben Phenanthro[1,2-b]furan-2-carbaldehyd (14 B) und 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol (Aldrich) das 2-Methyl-2-[(phenanthro[1,2-b]furan-2-ylmethyl)amino]-1,3-propandiol-methansulfonat 1/2 Hydrat mit einem Schmelzpunkt von 168–170 °C mit 57,1 % Ausbeute. Das Produkt stimmte mit der zugeordneten Struktur überein (C,H,N,S).

Beispiel 15

2-Methyl-2-[(phenanthro[1,2-b]furan-11-ylmethyl)amino]-1,3-propandiol

15 A Ethyl-11-formyl-phenanthro[1,2-b]furan-2-carboxylat

Unter Verwendung des in Beispiel 28 beschriebenen Verfahrens ergab das Ethyl-phenanthro[1,2-b]-furan-2-carboxylat (H. G. Pars Pharmaceutical Laboratories, Inc.) eine Rohmischung von Aldehyden mit 54 % Ausbeute, die in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung verwendet wurde. Eine analytische Probe der Hauptkomponente dieser Mischung, Ethyl-11-formyl-phenanthro[1,2-b]furan-2-carboxylat wurde nach Säulenchromatographie, gefolgt von Kristallisation in CH_2Cl_2 /Hexan dargestellt.

15 B Phenanthro[1,2-b]furan-11-carbaldehyd

In einen Rundkolben, ausgestattet mit einem Magnetrührer, Kühler, Stickstoffeinlaßschlauch und einem automatischen Rührwerk wurde Ethyl-11-formyl-phenanthro[1,2-b]furan-2-carboxylat (15 A, 2,5 g, 7,8 mmol), 1N Natriumhydroxid-Lösung (25 ml), THF (50 ml) und H_2O (25 ml), zugegeben. Die Mischung wurde für 2 Stunden am Rückfluß erwärmt bis sie homogen war. Dann wurde die Mischung mit 1N HCl angesäuert und das Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung entfernt. Der rohe Feststoff wurde dann auf 150 °C mit Kupferpulver (0,9 g) und Chinolin (Aldrich, 25 ml) für 1 Stunde erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und das Chinolin unter Vakuum entfernt. Man erhielt einen rohen, dunkelgrünen Feststoff. Nach Chromatographie und Kristallisation (CH_2Cl_2 /Hexan) erhielt man 0,71 g (37 % Ausbeute) Phenanthro-[1,2-b]furan-11-carbaldehyd mit einem Schmelzpunkt von 145–150 °C. Die Verbindung stimmte mit der zugeordneten Struktur überein (C,H).

15 C 2-Methyl-2-[(phenanthro[1,2-b]furan-4-ylmethyl)amino]-1,3-propandiol-methansulfonat

Unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens ergaben Phenanthro[1,2-b]furan-11-carbaldehyd (15 B) und 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol (Aldrich) das 2-Methyl-2-[(phenanthro[1,2-b]furan-11-ylmethyl)-amino]-1,3-propandiol-methansulfonat mit einem Schmelzpunkt von 186–188 °C mit 57,6 % Ausbeute. Das untersuchte Produkt stimmte mit der zugeordneten Struktur überein (C,H,N,S).

Beispiel 16

2-Methyl-2-[(phenanthro[1,2-b]thiophen-2-ylmethyl)amino]-1,3-propandiol

16 A Phenanthro[1,2-b]thiophen-2-methanol

Unter Verwendung des in Beispiel 14 A beschriebenen Verfahrens ergab das Ethyl-phenanthro[1,2-b]thiophen-2-carboxylat (H. G. Pars Pharmaceutical Laboratories, Inc.) das Phenanthro[1,2-b]thiophen-2-methanol mit einem Schmelzpunkt von 169–170,5 °C mit 98,0 % Ausbeute. Das untersuchte Produkt stimmte mit der zugeordneten Struktur überein (C,H,S).

16 B Phenanthro[1,2-b]thiophen-2-carbaldehyd

Unter Verwendung des in Beispiel 14 B beschriebenen Verfahrens ergab das Phenanthro[1,2-b]thiophen-2-methanol (16 A) das Phenanthro[1,2-b]thiophen-2-carbaldehyd mit einem Schmelzpunkt von 209–210 °C mit 82,9 % Ausbeute. Das untersuchte Produkt stimmte mit der zugeordneten Struktur überein (C,H,S).

16 C 2-Methyl-2-[(phenanthro[1,2-b]thiophen-2-ylmethyl)amino]-1,3-propandiol-methansulfonat 3/5 Hydrat

Unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens ergaben Phenanthro[1,2-b]-thiophen-2-carbaldehyd (16 B) und 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol (Aldrich) das 2-Methyl-2-[(phenanthro[1,2-b]-thiophen-2-yl)methyl)amino]-1,3-propandiol methansulfonat 3/5 Hydrat mit einem Schmelzpunkt von 209–209,5 °C mit 82,7 % Ausbeute. Das untersuchte Produkt stimmte mit der zugeordneten Struktur überein (C,H,N,S).

Beispiel 17

2-Methyl-2-[(phenanthro[1,2-b]thiophen-11-ylmethyl)amin]-1,3-propandiol

17 A Phenanthro[1,2-b]thiophen-11-carbaldehyd

Unter Verwendung des in Beispiel 2 B beschriebenen Verfahrens wurde Ethyl-phenanthro[1,2-b]-thiophen-2-carboxylat formyliert, um mit niedriger Ausbeute eine Mischung der Aldehydestere zu ergeben. Die Mischung wurde direkt, wie in Beispiel 15 B, hydrolisiert, und die erhaltene rohe Mischung der Aldehydsäuren wurde, wie in Beispiel 15 B, decarboxyliert, um die rohe Mischung der Aldehyde zu ergeben. Die Hauptkomponente der Mischung, Phenanthro[1,2-b]thiophen-11-carbaldehyd, Schmelzpunkt 161,5–162,5 °C wurde nach Chromatographie und Kristallisation mit 3,1 % Gesamtausbeute erhalten. Das untersuchte Produkt stimmte mit der zugeordneten Struktur überein (C,H,S).

17 B 2-Methyl-2-[(phenanthro[1,2-b]thiophen-11-ylmethyl)amino]-1,3-propandiol-methansulfonat

Unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens ergaben Phenanthro[1,2-b]-thiophen-11-carbaldehyd (17 B) und 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol (Aldrich) das 2-Methyl-2-[(phenanthro[1,2-b]-thiophen-11-ylmethyl)amino]-1,3-propandiol-methansulfonat mit einem Schmelzpunkt von 206–207 °C mit 56,6 % Ausbeute. Das untersuchte Produkt stimmte mit der zugeordneten Struktur überein (C,H,N,S).

Beispiel 18

2-Methyl-2-[(phenanthro[4,3-b]furan-2-methanol

18 A Phenanthro[4,3-b]furan-2-methanol

Unter Verwendung des in Beispiel 14 A beschriebenen Verfahrens ergab Ethyl-phenanthro[4,3-b]-furan-2-carboxylat (H. G. Pars Pharmaceutical Laboratories, Inc.) mit 91,1 % Ausbeute Phenanthro[4,3-b]furan-2-methanol mit einem Schmelzpunkt von 125–126 °C. Das untersuchte Produkt stimmte mit der zugeordneten Struktur überein.

18 B Phenanthro[4,3-b]furan-2-carbaldehyd

Unter Verwendung des in Beispiel 14 B beschriebenen Verfahrens ergab Phenanthro[4,3-b]furan-2-methanol (18 A) mit 91,2 % Ausbeute das Phenanthro[4,3-b]furan-2-carbaldehyd mit einem Schmelzpunkt von 169 °C. Das analysierte Produkt stimmte mit der zugeordneten Struktur überein.

18 C 2-Methyl-2-[(phenanthro[4,3-b]furan-2-ylmethyl)amino]-1,3-propandiol

Unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens ergaben Phenanthro[4,3-b]furan-2-carbaldehyd (18 B) und 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol (Aldrich) das 2-Methyl-2-[(phenanthro[4,3-b]furan-2-ylmethyl)amino]-1,3-propandiol-methansulfonat mit einem Schmelzpunkt 186–188 °C mit 56,5 % Ausbeute. Das untersuchte Produkt stimmte mit der zugeordneten Struktur überein (C,H,N,S).

Beispiel 19

2-Methyl-2-[(phenanthro[4,3-b]thiophen-7-ylmethyl)amino]-1,3-propandiol

19 A Phenanthro[4,3-b]thiophen-7-carbaldehyd

Unter Verwendung des in Beispiel 17 A beschriebenen Verfahrens ergab Ethyl-phenanthro[4,3-b]-thiophen-2-carboxylat (H. G. Pars Pharmaceutical Laboratories, Inc.) mit 6,7 % Ausbeute Phenanthro[4,3-b]thiophen-7-carbaldehyd mit einem Schmelzpunkt von 173–177 °C. Das analysierte Produkt stimmte mit der zugeordneten Struktur überein (C,H,S).

19 B 2-Methyl-2-[(phenanthro[4,3-b]thiophen-7-ylmethyl)amino]-1,3-propandiol-methansulfonat 1/4 Hydrat

Unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens ergab Phenanthro[4,3-b]-thiophen-7-carbaldehyd (19 A) und 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol (Aldrich) 2-Methyl-2-[(phenanthro[4,3-b]thiophen-7-ylmethyl)amino]-1,3-propandiol-methansulfonat 1/4 Hydrat mit einem Schmelzpunkt von 53,8 % Ausbeute. Das analysierte Produkt stimmte mit der zugeordneten Struktur überein (C,H,N,S).

Beispiel 20

2-Methyl-2-[(phenanthro[9,10-b]furan-2-ylmethyl)amino]-1,3-propandiol

20 A Unter Verwendung des in Beispiel 2 beschriebenen Verfahrens ergab Phenanthro[9,10-b]furan (hergestellt nach dem Verfahren von P. Muller und J. Pfyffer, Chimia 38, 79 [1984]) Phenanthro[9,10-b]furan-2-carbaldehyd mit einem Schmelzpunkt von 84–85 °C mit 32,8 % Ausbeute. Das untersuchte Produkt stimmte mit der zugeordneten Struktur überein (C,H).

20 B 2-Methyl-2-[(phenanthro[9,10-b]furan-2-ylmethyl)amino]-1,3-propandiol-methansulfonat 1/5 Hydrat 1/5 EtOH

Unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens ergaben Phenanthro[9,10-b]furan-2-carbaldehyd (20 A) und 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol (Aldrich) das 2-Methyl-2-[(phenanthro[9,10-b]furan-2-ylmethyl)amino]-1,3-propandiol-methansulfonat 1/5 Hydrat 1/5 EtOH mit einem Schmelzpunkt von 218–219 °C mit 39,2 % Ausbeute. Das analysierte Produkt stimmte mit der zugeordneten Struktur (C,H,N,S) überein.

Beispiel 21

2-Methyl-2-[(phenanthro[9,10-c]thiophen-1-ylmethyl)amino]-1,3-propandiol

21 A Phenanthro[9,10-c]thiophen-1-carbaldehyd

Unter Verwendung des in Beispiel 2 beschriebenen Verfahrens ergab Phenanthro[9,10-c]-thiophen (H. G. Pars Pharmaceutical Laboratories, Inc.) Phenanthro[9,10-c]thiophen-1-carbaldehyd mit einem Schmelzpunkt von 198–199 °C mit 85,9 % Ausbeute. Das analysierte Produkt stimmte mit der zugeordneten Struktur überein (C,H,S).

21 B 2-Methyl-2-[(phenanthro[9,10-c]thiophen-1-ylmethyl)amino]-1,3-propandiol-methansulfonat 1/4 Hydrat

Unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens ergaben Phenanthro[9,10-c]-thiophen-1-ylmethyl)amino]-thiophen-1-carbaldehyd (21 A) und 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol (Aldrich) 2-Methyl-2-[(phenanthro[9,10-c]thiophen-1-ylmethyl)amino]-1,3-propandiol-methansulfonat 1/4 Hydrat mit einem Schmelzpunkt von 180–187 °C mit 39,2 % Ausbeute. Das analysierte Produkt stimmte mit der zugeordneten Struktur überein (C,H,N,S).

Ergebnisse der Anti-Tumor-Untersuchungen

Die zur Evaluierung der Anti-Tumor-Aktivität dieser Verbindungen benutzten Verfahren sind im wesentlichen jene, die in dem Tumor Panel des Development Therapeutics Program, Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute, A. Goldin, et al., Methods in Cancer Research, Vol. XVI, Seite 165, Academic Press (1979) beschrieben werden. Es wurden einige Modifikationen in der Dosiskonzentration und im Testprogramm durchgeführt, um die Aussagekraft der Versuche zu erhöhen.

Lymphocytischer Leukämie P388/0-Test

CD2-F₁-Mäuse des gleichen Geschlechts und einem Gewicht von 20 ± 3 g werden für diesen Test verwendet. Die Kontroll- und die Versuchstiere erhalten intraperitoneal eine Suspension von 10^6 lebenden P388/0 Tumorzellen am Tag 0. In jedem Versuch werden verschiedene Dosismengen zur Bestimmung des LD₂₀-Wertes für die Verbindung evaluiert; jede Gruppe zur Untersuchung des Dosis-Wertes besteht aus 6 Tieren. Die Test-Verbindungen werden entweder in physiologischer Kochsalzlösung, die 0,05% Tween 80 oder destilliertes Wasser, das 5% Dextrose enthält, bereitgestellt und intraperitoneal am Tag 1, 5 und 9 bezogen auf das Tumorimplantat, verabreicht. Die Dosiswerte basieren auf einer mg/kg-Basis gemäß dem individuellen Körpergewicht der Tiere. Der Todestag für jedes Tier wird aufgezeichnet, der Median jeder Gruppe und das Verhältnis des Medians aus der Überlebenszeit für die behandelten (T)/Kontroll (C)-Gruppe wird berechnet. Als Kriterium für die Aktivität gilt $T/C \times 100 \geq 120\%$. Die Resultate aus den P388/0-Versuchen sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1

Verbindung der Formel	Optimale Dosis (mg/kg)	T/C $\times$ 100 % (ausschl. der, die 30 Tage Überlebende)	LD ₂₀ mg/kg	30 Tage Überlebende
1	65	+210	35	1/6
2 B	100	+204	125	1/6
3 B	20	+230	10	2/6
4 C	80	keine Todesfälle	55	6/6
5 B	125	+255	100	4/6
6 B	55	+210	35	0/6

Formulierungsbeispiele

A. Tablette

Verbindung der Formel I (als Methansulphonat	500,0 mg
Vorgelierte Maisstärke	60,0 mg
Natriumstärkeglycolat	36,0 mg
Magnesiumstearat	4,0 mg

Die Verbindung der Formel (I) wird fein vermahlen und innig mit den pulverisierten Verdünnungsmitteln, der vorgelierten Maisstärke und dem Natriumstärkeglycolat vermischt. Das Pulver wird mit gereinigtem Wasser zur Bildung von Granula benetzt. Die Granula werden getrocknet und mit dem Magnesiumstearat vermischt. Anschließend wird die Zubereitung in Form von Tabletten mit einem ungefähren Gewicht von 600 mg pro Tablette gepreßt.

B. Tablette

Verbindung der Formel (I)	500,0 mg
Maisstärke	70,0 mg
Lactose	83,8 mg
Magnesiumstearat	4,2 mg
Polyvinylpyrrolidon	14,0 mg
Stearinsäure	28,0 mg

Die Verbindung der Formel (I) wird fein vermahlen und innig mit den pulverisierten Verdünnungsmitteln, Maisstärke und Lactose vermischt. Das Pulver wird mit einer Lösung aus Polyvinylpyrrolidon, gelöst in gereinigtem Wasser und denaturiertem Alkohol, zur Bildung von Granula benetzt. Die Granula werden getrocknet und mit der pulverisierten Stearinsäure und mit Magnesiumstearat vermischt. Die Zubereitung wird anschließend in Tabletten mit einem ungefähren Gewicht von 700 mg verpreßt.

C. Kapseln

Verbindung der Formel (I)	500,0 mg
Maisstärke	50,0 mg
Magnesiumstearat	3,0 mg

Die fein vermahlene Verbindung der Formel (I) wird mit der pulverisierten Maisstärke vermischt und mit denaturiertem Alkohol benetzt um das Pulver zu verdichten. Das getrocknete Pulver wird mit Stearinsäure vermischt und in Hart-Gelatine-Kapseln eingefüllt.

D. Sirup

Verbindung der Formel (I)	250,0 mg
Ethanol	250,0 mg
Glycerin	500,0 mg
Sucrose	3.500,0 mg
Geschmacksmittel	q.s.
Farbstoff	q.s.
Konservierungsmittel	0,1 %
gereinigtes Wasser	q.s. bis 5,0 ml

Die Verbindung der Formel (I) wird in Ethanol, Glycerin und einem Teil des gereinigten Wassers, gelöst. Sucrose und das Konservierungsmittel werden in einem separaten Teil in heißem gereinigtem Wasser gelöst, anschließend wird der Farbstoff zugegeben und gelöst. Die beiden Lösungen werden vermischt und, bevor der Geschmacksstoff zugegeben wird, abgekühlt. Anschließend wird Wasser bis zum Endvolumen zugegeben. Der erhaltene Sirup muß gut vermischt werden.

E. i.v.-Injektionslösung

Verbindung der Formel (I) (als Methansulphonat)	5,0 mg
Glycerin	q.s. für Isotonizität
Konservierungsmittel	0,1 %
Chlorwasserstoffsäure oder Natriumhydroxid	wie für Einstellung des pH erforderlich
Wasser für die Injektion	q.s. bis 1 ml

Die Verbindung der Formel (I) und das Konservierungsmittel werden zum Glycerin und einem Teil des für die Injektion geeigneten Wassers zugegeben. Der pH-Wert wird mit Chlorwasserstoffsäure oder Natriumhydroxid eingestellt. Anschließend wird für die Injektion geeignetes Wasser zum Endvolumen zugegeben und gut durchmischt. Die Lösung wird durch Filtration durch ein 0,22 µm Membranfilter sterilisiert und unter aseptischen Bedingungen in sterile 10 ml Ampullen oder Fläschchen abgefüllt.