



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3514/84

(22) Indleveringsdag: 18 juli 1984

(41) Alm. tilgængelig: 20 jan 1985

(44) Fremlagt: 01 juli 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 19 juli 1983 US 515125

15 juni 1984 US 619258

(71) Ansøger: *WARNER-LAMBERT COMPANY; Tabor Road 201; Morris Plains; New Jersey 07950, US

(72) Opfinder: David Bridgeman *Capps; US

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 471/06

// (C 07 D 471/06

C 07 D 231:00

C 07 D 221:00)

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

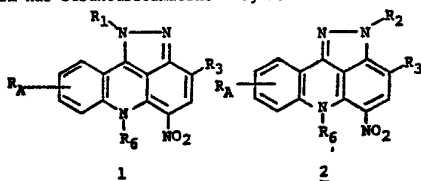
(54) Pyrazolo(3,4,5-kl)acridinforbindelser og farmaceutiske præparater indeholdende sådanne forbindelser

(56) Frømdragne publikationer

(57) Sammen drag:

3514-84

Pyrazolo[3,4,5-kl]acridinforbindelser, der i fri baseform har strukturformierne 1 og 2:



hvor R_1 og R_2 hver betegner alkylen- NR_xR_y , hvor alkylen er C_2-C_4 -alkylen, der kan være substitueret med hydroxyl, og R_x og R_y hver især betegner H, C_1-C_4 -alkyl eller C_2-C_4 hydroxyalkyl, eller sammen med det tilknyttede nitrogen betegner piperidyl eller pyrrolidyl, hvorhos, når R_x og R_y begge er alkyl, aminen kan være et N-oxid; R_3 er H eller NO_2 ; R_6 er H eller C_1-C_3 -alkyl; R_4 er H eller én eller to grupper valgt blandt hydroxy, chlor, amino, C_1-C_4 -alkylamino eller -dialkylamino, der eventu-

elt er substitueret med methoxy, C_1-C_4 -alkyl, C_1-C_6 -alkoxy, der kan være substitueret med methoxy, dimethylaminoethoxy, dimethylaminopropoxy, diethylaminoethoxy, diethylaminopropoxy, benzyloxy eller benzyloxy substitueret med methoxy, C_3-C_{10} -trialkylsilyloxy, C_2-C_{12} -alkanoxyloxy, der kan være substitueret med methoxy, benzoyloxy eller benzoyloxy substitueret med methoxy, C_1-C_4 -alkoxycarbonyloxy, benzyloxycarbonyloxy eller C_1-C_4 -alkylaminocarbonyloxy eller -dialkylaminocarbonyloxy eller farmaceutisk acceptable salte heraf, fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder.

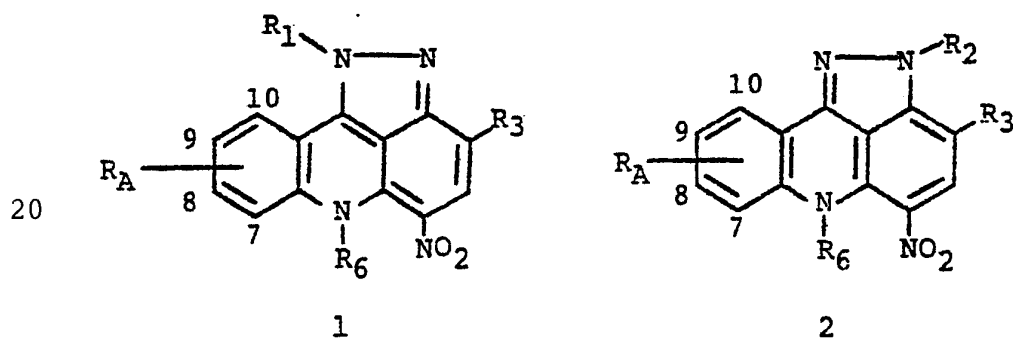
Forbindelserne finder anvendelse som antibakterielle midler og antitumormidler.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte pyrazolo[3,4,5-kl]acridinforbindelser og farmaceutiske præparater indeholdende sådanne forbindelser.

Forbindelserne ifølge opfindelsen har farmakologiske egenskaber og er nyttige antimikrobielle midler og antitumormidler.

Pyrazolo[3,4,5-kl]acridinringsystemet er kendt, omend ikke i fuldstændig aromatisk form. De følgende rapporter er repræsentative for den kendte litteratur vedrørende pyrazolo[3,4,5-kl]acridinringsystemet: Tetrahedron Lett. 1970, 3091; JSC Perkin I, 1973, 2697; Chem. Ber., 109, 1898 (1976).

Opfindelsen angår pyrazolo[3,4,5-kl]acridinforbindelser, der i fri baseform har strukturformlen 1 eller 2:



og farmaceutisk acceptable salte heraf, i hvilke form-
 ler R_1 og R_2 hver betegner alkylen- NR_xR_y , hvor alkylen
 er lige eller forgrenet $\text{C}_2\text{-C}_4$ -alkylen, og R_x og R_y hver
 især betegner H, lige eller forgrenet $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl eller
 lige eller forgrenet $\text{C}_2\text{-C}_4$ -hydroxyalkyl, hvorhos, når
 R_x og R_y begge er $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl, aminogruppen eventuelt
 er N-oxygeneret; R_3 er H eller NO_2 ; R_6 er H eller lige
 eller forgrenet $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkyl; R_A er H eller én eller to
 grupper valgt blandt hydroxy, chlor, lige eller forgre-
 net $\text{C}_1\text{-C}_4$ -dialkylamino, lige eller forgrenet $\text{C}_1\text{-C}_4$ -al-
 kyl, lige eller forgrenet $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoxy, der eventuelt
 er substitueret med diethylaminoethoxy; benzyloxy
 eller benzyloxy substitueret med methoxy, lige

eller forgrenet C₃-C₁₀-trialkylsilyloxy, lige eller forgrenet C₂-C₁₂-alkanoyloxy, benzoyloxy eller benzoyloxy substitueret med methoxy.

Opfindelsen angår fortrinsvis pyrazolo[3,4,5-kl]-
 5 acridinforbindelser, der i fri baseform har strukturformlen 1 eller 2, hvori R₁ og R₂ hver betegner
 CH₂CH₂NHCH₂CH₂OH, CH₂CH₂N(C₂H₅)₂,
 CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂CH₂NHCH₃, CH₂CH₂NHC₂H₅ eller
 CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂; R₃ er H eller NO₂; R₆ er H eller me-
 10 thyl; R_A er H, OH, lige eller forgrenet C₁-C₆-alkoxy,
 lige eller forgrenet C₃-C₁₀-trialkylsilyloxy eller lige
 eller forgrenet C₂-C₁₂-alkanoyloxy.

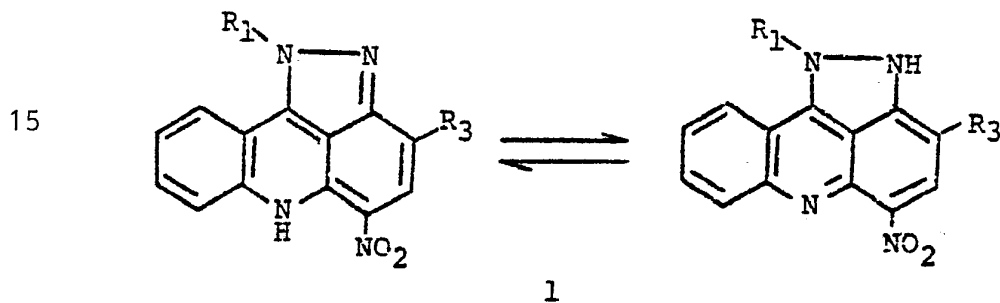
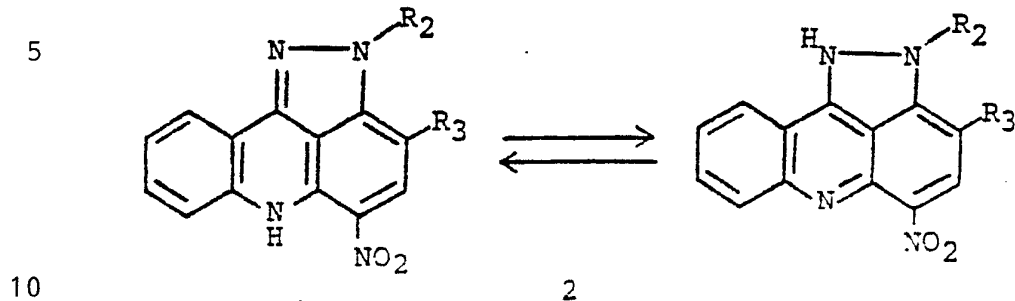
Forbindelserne ifølge opfindelsen danner farma-
 ceutisk acceptable salte med både organiske og uorgani-
 15 ske syrer. Eksempler på passende syrer til saltdannelse
 er saltsyre, svovlsyre, fosforsyre, eddikesyre, citron-
 syre, oxalsyre, malonsyre, salicylsyre, æblesyre, fumar-
 syre, ravsyre, ascorbinsyre, maleinsyre, methansulfon-
 syre, isethionsyre, mælkesyre, gluconsyre, glucuron-
 20 syre, sulfaminsyre, benzoesyre, vinsyre, pamoesyre og
 lignende. Saltene fremstilles ved at bringe den frie
 baseform i kontakt med en ækvivalent mængde af den øn-
 skede syre på konventionel måde. De frie baseformer
 kan gendannes ved behandling af saltformen med en base.
 25 Der kan f. eks. anvendes fortyndede vandige baseopløs-
 ninger. Fortyndede vandige natriumhydroxid-, kalium-
 carbonat-, ammoniak- og natriumhydrogencarbonatopløsning-
 er egnede til dette formål. De frie baseformer ad-
 skiller sig i nogen grad fra deres respektive salte med
 30 hensyn til visse fysiske egenskaber, såsom opløselighed
 i polære opløsningsmidler, men saltene er iøvrigt ækvi-
 valente med deres respektive frie baseformer for så
 vidt angår opfindelsen.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan forekomme
 35 i såvel usolvatiserede som solvatiserede former, herun-
 der hydratiserede former. Almindeligvis er de solvati-
 serede former med farmaceutisk acceptable opløsnings-
 midler, såsom vand, ethanol og lignende, ækvivalente med

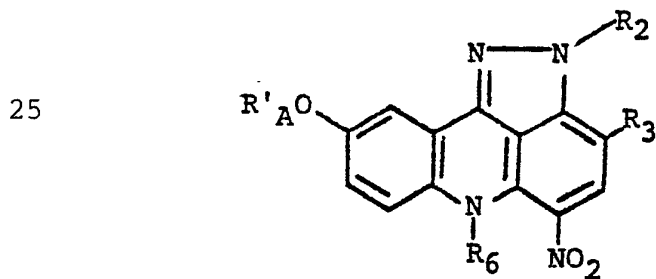
3

de usolvatiserede former for så vidt angår opfindelsen.

Forbindelserne med formlerne 1 og 2 kan eksistere i ligevægt i tautomere former som vist nedenfor:



Opfindelsen angår mere foretrukket forbindelser, der i fri baseform har strukturformlen 2a:



30 og farmaceutisk acceptable salte heraf, i hvilken formel R_2 , R_3 og R_6 har de ovennævnte betydninger, og R_A' er H, lige eller forgrenet C_1 - C_4 -alkyl, lige eller forgrenet C_2 - C_{12} -alkanoyl eller lige eller forgrenet C_3 - C_{10} -tri-
35 alkylsilyl.

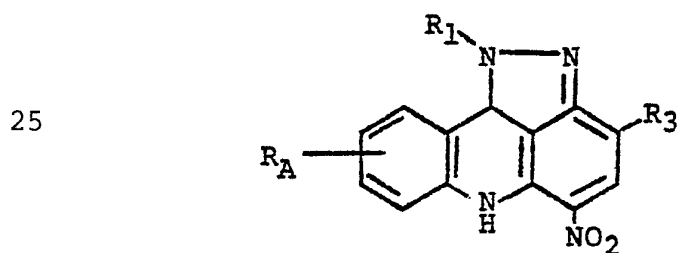
Opfindelsen angår ydermere forbindelser med strukturformlerne 1 og 2, og farmaceutisk acceptable salte heraf, der er mest foretrukne for deres farmako-

logiske egenskaber. Disse forbindelser i fri baseform har følgende navne:

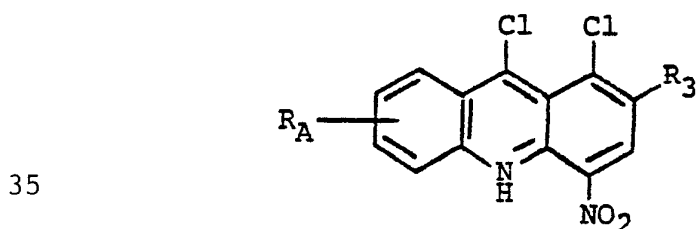
- 2-[[2-(5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-yl)-ethyl]amino]ethanol,
- 5 9-methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]-acridin-2(6H)-ethanamin,
N,N-diethyl-9-methoxy-5-nitropyrazolo-[3,4,5-kl]-acridin-2(6H)-ethanamin,
N,N-diethyl-9-methoxy-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]-acridin-
- 10 1(6H)-ethanamin,
N,N-diethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-ethanamin,
2-[2-(diethylamino)ethyl]-2,6-dihydro-5-nitropyrazolo-[3,4,5-kl]acridin-9-ol,
- 15 9-ethoxy-N,N-diethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-ethanamin,
9-butoxy-N,N-diethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]-acridin-2(6H)-ethanamin,
2,2-dimethylpropansyre-2-[2-(diethylamino)ethyl]-2,6-
- 20 dihydro-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-9-yl-ester,
9-[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-N,N-diethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-ethanamin,
2-[2-(diethylamino)ethyl]-2,6-dihydro-5-nitropyrazolo-[3,4,5-kl]acridin-9-ol-acetatester,
- 25 N,N-diethyl-5-nitro-9-propoxy-pyrazolo[3,4,5-kl]-acridin-2(6H)-ethanamin,
kulsyre-[2-[2-(diethylamino)ethyl]-2,6-dihydro-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-9-yl]ethylester,
butansyre-[2-[2-(diethylamino)ethyl]-2,6-dihydro-5-nitro-
- 30 pyrazolo-[3,4,5-kl]acridin-9-yl]ester,
9-ethoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]-acridin-2(6H)-ethanamin,
N,N-diethyl-9-methoxy-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]-acridin-2(6H)-propanamin,
- 35 9-methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]-acridin-2(6H)-propanamin,
9-ethoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]-acridin-2(6H)-propanamin,

- 2-[3-(dimethylamino)propyl]-2,6-dihydro-5-nitro-pyrazolo[3,4,5-kl]acridin-9-ol,
 2-[3-(dimethylamino)propyl]-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]-acridin-9-ol-acetatester,
 5 2,2-dimethylpropansyre-[2-[3-(dimethylamino)-propyl]-2,6-dihydro-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]-acridin-9-yl-ester,
 N-ethyl-9-methoxy-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-ethanamin,
 10 9-methoxy-N,N-dimethyl-3,5-dinitropyrazolo[3,4,5-kl]-acridin-2(6H)-ethanamin,
 9-methoxy-N,N-dimethyl-3,5-dinitropyrazolo[3,4,5-kl]-acridin-2(6H)-propanamin,
 9-ethoxy-N,N-diethyl-3,5-dinitropyrazolo[3,4,5-kl]-
 15 acridin-2(6H)-ethanamin,
 2-[2-(diethylamino)ethyl]-2,6-dihydro-3,5-dinitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-9-ol,
 N,N-diethyl-9-methoxy-3,5-dinitropyrazolo[3,4,5-kl]-acridin-2(6H)-ethanamin,
 20 og farmaceutisk acceptable salte heraf.

Fremstilling af forbindelser med strukturformlen 3:



kan ske ved, at man omsætter en 1,9-dichloracridin med
 30 strukturformlen 4:



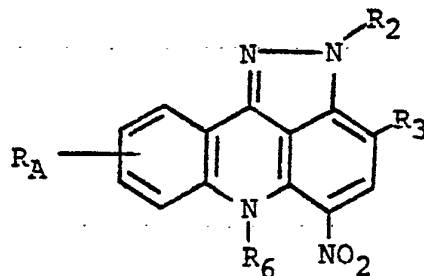
og R_1 -substitueret hydrazin med strukturformlen H_2NNHR_1
 og isolerer produktet i fri baseform eller farmaceutisk

acceptabel saltform, i hvilke formler R_1 har den ovennævnte betydning, og R_A er H eller én eller to grupper valgt blandt hydroxy, chlor, lige eller forgrenet C_1-C_4 -dialkylamino, lige eller forgrenet C_1-C_4 -alkyl, lige eller forgrenet C_1-C_6 -alkoxy, der eventuelt er substitueret med diethylaminoethoxy; eller benzyloxy eller benzyloxy substitueret med methoxy. Reaktionsbetingelserne kan varieres i vid udstrækning. Reaktionen udføres sædvanligvis i et opløsningsmiddel ved temperaturer mellem ca. 0° og ca. $80^\circ C$. Egnede opløsningsmidler er THF, THF-methanol, toluen, chlorbenzen, acetonitril og chloroform. Når R_3 er nitro, kan forbindelser med strukturformlen 3' også opnås ved på én gang at tilsætte to ækvivalenter af en R_1 -substitueret hydrazin til et 1-chlor-2,4-dinitroacridinonderivat ved ca. 25° til $50^\circ C$. Når reaktionen ophører, syrnes blandingen med overskud af en stærk syre.

Fremstilling af forbindelser med strukturformlen

2:

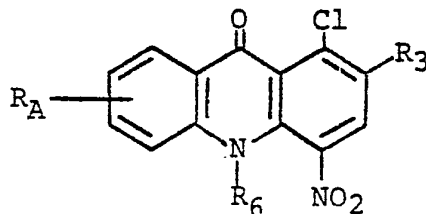
20



25

kan ske ved, at man omsætter 1-chlor-4-nitro-9(10H)-acridon med strukturformlen 5:

30

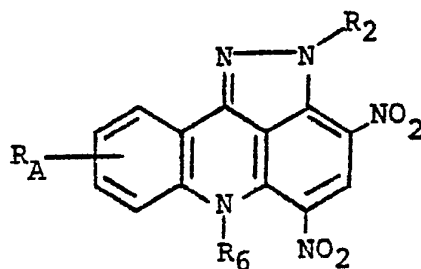


og mindst to ækvivalenter af en R_2 -substitueret hydrazin med strukturformlen H_2NNHR_2 og isolerer produktet i fri baseform eller farmaceutisk acceptabel saltform, i hvilke formler R_2 og R_6 har de ovennævnte betydninger, og

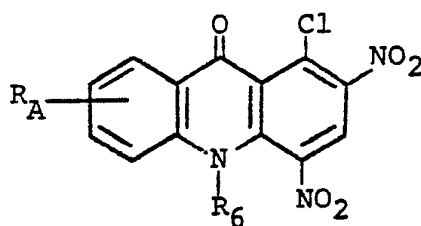
35

R_A er H eller én eller to grupper valgt blandt hydroxy, chlor, lige eller forgrenet C_1-C_4 -dialkylamino, lige eller forgrenet C_1-C_4 -alkyl, lige eller forgrenet C_1-C_6 -alkoxy, der eventuelt er substitueret med diethylamino-ethoxy; eller benzyloxy eller benzyloxy substitueret med methoxy. Reaktionsbetingelserne kan varieres i vid udstrækning. Reaktionen udføres sædvanligvis i et opløsningsmiddel ved temperaturer mellem ca. 25° og ca. 130°C . Egnede opløsningsmidler er toluen, tetrahydrofuran, acetonitril og pyridin. Der kan anvendes syrebindende midler, såsom K_2CO_3 , Et_3N eller pyridin-opløsningsmiddel, idet der dog foretrækkes et overskud af hydrazinen.

Fremstilling af forbindelser med strukturformlen 6:



kan ske ved, at man omsætter en 1-chlor-2,4-dinitro-9(10H)-acridon med strukturformlen 7:



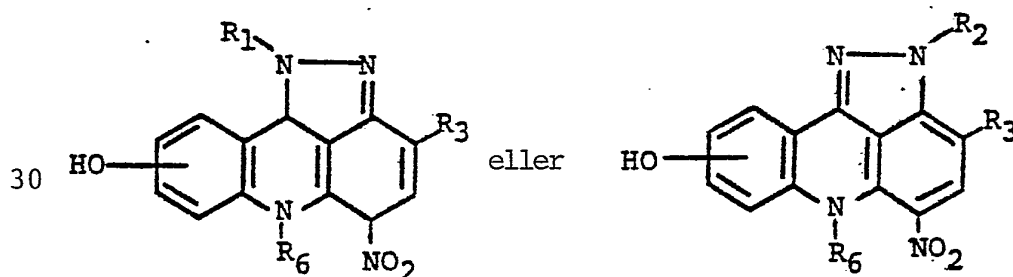
med ét ækvivalent af en R_2 -substitueret hydrazin i nærværelse af en tertiær amin, såsom triethylamin eller pyridin, ved temperaturer mellem ca. -20° og ca. 0°C . Reaktionen kan udføres i et opløsningsmiddel, såsom acetonitril, pyridin, THF eller THF-methanol.

De nødvendige hydraziner fremstilles ved omsætning af hydrazin med det pågældende alkylhalogenid, XR_1 eller XR_2 , hvori R_1 og R_2 har de ovennævnte betydninger

[J. Med. Chem., 7, 403 (1964)], eller ved andre i tek-
nikken kendte fremgangsmåder.

Fremstilling af forbindelser med strukturformlen
2, hvori R_6 har den ovennævnte betydning, R_3 er H, R_2 er
5 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_y$, hvor R_x og R_y har de ovennævnte betydninger,
og R_A er H eller én eller to grupper valgt blandt hy-
droxy, chlor, lige eller forgrenet C_1 - C_4 -dialkylamino,
lige eller forgrenet C_1 - C_4 -alkyl, lige eller forgrenet
 C_1 - C_6 -alkoxy, der eventuelt er substitueret med diethyl-
10 aminoethoxy; eller benzyloxy eller benzyloxy sub-
stitueret med methoxy, kan ske ved, at man omsæt-
ter en 1-chlor-4-nitro-9(10H)acridon med hydroxyethylhydrazin,
hvorefter produktet behandles med p-toluensulfonfyl-
chlorid ved ca. 100°C i ca. 30 minutter i nærværelse af
15 pyridin og et passende opløsningsmiddel til opnåelse af
en chlorethylforbindelse, hvis chloridion erstattes med
en aminogruppe- NR_xR_y ved omsætning af chlorethylforbin-
delsen med den pågældende amin i en autoklav ved ca.
 100°C .

20 Fremstilling af forbindelser med formlen 1 eller
2, hvori R_1 , R_2 , R_3 og R_6 har de ovennævnte betydninger,
og R_A er lige eller forgrenet C_3 - C_{10} -trialkylsilyloxy,
lige eller forgrenet C_2 - C_{12} -alkanoyloxy, benzoyloxy eller
benzoyloxy substitueret med methoxy, i fri baseform eller
25 farmaceutisk acceptabel saltform, kan ske ved, at man
omsætter en forbindelse med formlen



med et tilsvarende reaktivt derivat af en R_A -carboxyl-
syre, R_A -carbaminsyre, R_A -kulsyre eller R_A -halogenid ved
35 stuetemperatur eller over stuetemperatur i konventionel-
le opløsningsmidler og i nærværelse af en organisk base.

Et reaktivt derivat af en carboxylsyre, kulsyre
eller carbaminsyre er et halogenid eller anhydrid deraf

og fortrinsvis de tilsvarende syrechlorider.

Det foretrukne halogenid er chloridet eller bromidet, og den foretrukne organiske base er triethylamin eller diisopropylethylamin.

5 Reaktionen udføres ved ca. 25 til 100°C i opløsningsmidler, såsom tetrahydrofuran (THF) eller 1,2-dichlorethan.

Rensning af forbindelser eller produkter foretages på vilkårlig egnet måde, fortrinsvis ved kolonnekro-
10 matografi eller krystallisation.

Opfindelsen angår desuden et farmaceutisk præparat, der omfatter en forbindelse med strukturformlen 1 eller et farmaceutisk acceptabelt salt heraf i kombination med en farmaceutisk acceptabel bærer.

15 Opfindelsen angår endvidere et farmaceutisk præparat, der omfatter en forbindelse med strukturformlen 2 eller et farmaceutisk acceptabelt salt heraf i kombination med en farmaceutisk acceptabel bærer.

Sammenfattende kan det anføres, at de omhandlede
20 forbindelser med formlerne 1 og 2 finder anvendelse til behandling af mikrobielle infektioner hos mammalia-individer, til behandling af leukæmi hos mammalia-individer og til behandling af faste tumorer hos mammalia-individer, idet man administrerer en tilstrækkelig mængde
25 af en forbindelse med formlen 1 eller 2 eller et farmaceutisk acceptabelt salt heraf i kombination med en farmaceutisk acceptabel bærer til et mammalia-individ, der har behov herfor.

30 Fysiske og farmakologiske egenskaber af forbindelserne.

Pyrazolo[3,4,5-kl]acridinforbindelserne ifølge opfindelsen varierer i farve fra beige til orange. De er krystallinske stoffer, som er stabile under normale
35 atmosfæriske betingelser. Forbindelserne har typisk smeltepunkter eller dekomponeringspunkter i området fra ca. 100° til ca. 300°C.

Forbindelserne er nyttige som farmakologiske midler til behandling af bakterieinfektioner eller faste tumorer hos varmblodede dyr eller mennesker. Aktiviteten af repræsentative forbindelser ifølge opfindelsen blev godtgjort ved hjælp af tests, der skal beskrives kort i det følgende.

Testprotokoller

1. In vitro

10 a) En test er cellescreeningstesten med in vitro prolifererende humane colon-adenocarcinoma (HCA) celler. Ved denne test trypsiniseredes HCT-8-celler (HCA-cellelinie modtaget fra Yale University) under anvendelse af trypsin-EDTA. En enkeltcellesuspension opnås ved at
15 passere cellerne gennem en 26 gauge nål med en 20 cm^3 sprøjte. Der fremstilles en cellesuspension under anvendelse af RPMI 1640 + 10% FCS + 50 $\mu\text{g/ml}$ gentamicin-sulfat med en cellekoncentration på 30.000 celler/ml. Cellesuspensionen dispenseres i Linbro-plader med 24
20 brønde, 1 ml/brønd. Pladerne inkuberes i ca. 48 timer ved 37°C i en 5% CO_2 -atmosfære. På dette tidspunkt tilføjes testforbindelser i den rette koncentration. 5 μl af 200 $\mu\text{g/ml}$ -stammeopløsning sættes til hver brønd ved en primær test. 10 μl af den rette fortynding sæt-
25 tes til hver brønd til en titreringstest. Pladerne reinkuberes i yderligere 60 til 65 timer ved 37°C i en 5% CO_2 -atmosfære. Cellerne lyses under anvendelse af en blanding af kationisk overfladeaktivt middel, iseddike og natriumchlorid. 2 ml af den lyserede cellesuspension
30 fra hver brønd sættes til 8 ml fortyndingsmiddel. Antallet af kerner bestemmes under anvendelse af en Coulter-tæller (ZBI-model), og der beregnes en procentisk vækst for hver medikamentkoncentration. Ud fra denne bestemmes en ID_{50} (den molære koncentration af
35 forbindelsen, der bevirker 50% væksthæmning).

b) En anden test er in-vitro-antibakterie/antifungus (ABF) testen. Forbindelserne testes for antimikrobiel virkning ved en agarskive-diffusionsprøve, en mi-

krobiologisk standardmetode til testning af antibiotika. Efter inkubering af hver kultur med en testforbindelse bestemmes der en hæmningszone. Zonediameteren (mm) for aktive forbindelser ligger i området fra et minimum på 5 14 mm til så meget som 60 mm, idet en større diameter er udtryk for højere aktivitet. Af bekvemmelighedsgrunde er der angivet værdier for *Alcaligenes viscolactis*, *Sarcina lutea*, *Branhamella catarrhalis*, *Bacillus subtilis* og *Streptococcus faecalis*.

10 c) En anden test er PDC-testen. L1210 celler, en museleukæmicellelinie, dyrkedes i RPMI 1640 suppleret med 10% fetal okseserum og genamicin (50 µg/ml). Der fremstilledes medikamentfortyndinger i et passende opløsningsmiddel, og 20 µl af hver fortynding sattes til 15 Linbro-vævskulturplader med 24 brønde efterfulgt af til-sætning af 2,0 ml cellesuspension indeholdende 3×10^4 celler pr. ml. Opløsningsmiddel- og mediumkontrolprøver blev medtaget ved hver test. Efter inkubering ved 37°C i tre dage i 5% CO₂ i luft fjernedes indholdet af hver 20 brønd, og cellerne taltes i en ZBI Coulter-tæller. Den procentiske vækst beregnedes i forhold til kontrolprøverne, og medikamentaktivitetsniveauerne udtryktes som ID₅₀ angivet som molaritet (M).

d) Endnu en test er in-vitro-antibakterietesten 25 (ABMF-testen), der er en anerkendt mikrofortyndingsfølsomhedsstandardprøve i Mueller-Hinton-broth mod gram-positive og gram-negative bakterietestorganismer. Prøven er en modificeret udførelse af en kendt prøve, der er rapporteret i Manual of Clinical Microbiology, 30 Lennette, E. H., ed., af Barry, A.L. og C. Thornsberry på side 463-474 og af Gavan, T.L. og A.L. Barry på side 459-462, American Society for Microbiology, Washington, 1980.

Ved testen anvendes der en given bakteriekultur 35 til podning af individuelle testbrønde i mikrofortyndingsbakker, der indeholder vækstmedium og testforbindelse, den sidstnævnte i en mikrofortyndingsrække: 1000, 333, 111, 37, 12, 4, 1,4 og 0,46 mikrogram pr ml. De

opnåede podede bakker bliver hver lukket tæt til, inkuberes med blindkontrolprøver ved 37°C i 16-24 timer og aflæses derefter for minimal hæmningskoncentration (MIC), den laveste koncentration af testforbindelse, som 5 fuldstændig hæmmer bakterievæksten. MIC-værdier lavere end 333 µg/ml angiver antimikrobiel virkning. Af bekvemmelighedsgrunde er der angivet værdier for Escherichia coli, Branhamella catarrhalis, Alcaligenes viscolactis, Streptococcus pneumoniae og Bacillus cereus.

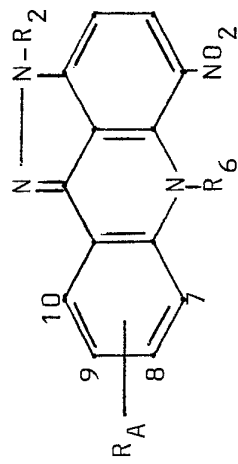
10

2. In vivo

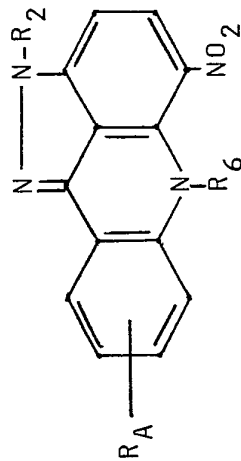
En anden test er in vivo-lymfocytisk leukæmi-P388-testen. De anvendte dyr er enten han- eller hun-CD₂F₁-mus, seks eller syv dyr pr. testgruppe. Tumorover- 15 føringen foregår ved intraperitoneal injektion af fortyndet ascitesvæske indeholdende celler af lymfocytisk leukæmi P388. Testforbindelserne administreres intraperitonealt én gang dagligt i fem på hinanden følgende dage i forskellige doser efter tumorindpodningen. Dyre- 20 ne vejes, og overlevende dyr registreres på vedtægtsmæssigt basis i 30 dage. En forbindelse betegnes "toksisk", hvis, ved en given dosis, alle dyrene dør før fire dage efter den første injektion af medikament. Der beregnes et overlevelsestidsforhold for behandlede (T)/- 25 kontrol (C) dyr. Et kriterium for effektiv virkning er et forhold T/C x 100 på større end eller lig med 125. Se Cancer Chemotherapy Reports, del 3, 3, 1 (1972), med hensyn til en omfattende redegørelse for testen.

Disse testprocedurer gav de i de nedenstående 30 tabeller anførte resultater for repræsentative forbindelser ifølge opfindelsen.

Tabel 1
(Side 1 af 5)

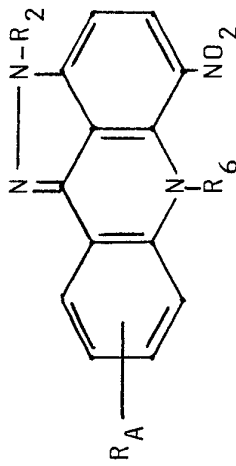


Eks- em- pel	R ₂	R ₆	R _A	Formel	Smp. °C	HCA in vitro ID ₅₀ gen.	P388 in vivo Dose (mg/kg)	ABF zonediameter (Dose i mg/ml)				
								A. viscol.	S. lutea	B. catarrh.	B. subtil.	S. faecalis
6	CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	CH ₃	9-OCH ₃	C ₂₁ H ₂₅ N ₅ O ₃ •CH ₃ SO ₃ H	190-193 ^o	3, 1 × 10 ⁻⁷	50,00 25 12,5 6,25	15 (0,1)	15 (0,5)	16 (0,5)	19 (0,5)	15 (1)
5	CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	H	9-OCH ₃	C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₃ •CH ₃ SO ₃ H	228-231 ^o dec.	1, 2 × 10 ⁻⁷	228 187 148 242 197 158 3,12	18 (0,1)	14 (0,5)	16 (0,1)	15 (0,1)	14 (1)

Tabel 1
(Side 2 af 5)

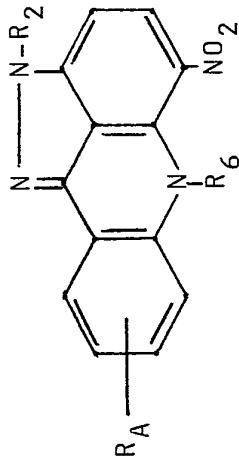
Eks- em- peI	R ₂	R ₆	R _A	Formel	Smp. °C	HCA in vitro ID ₅₀ gen.	P388 in vivo		ABF zonediameter (Dose i mg/ml)				
							Dose (mg/kg)	T/Cx100	A.viscol.	S.lutea	B.catarrh.	B.subtil.	S.faecalis
2	CH ₂ CH ₂ N(ET) ₂	CH ₃	H	C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₂ •CH ₃ SO ₃ H	188-189 ⁰	1,0x10 ⁻⁶	25,00 12,50	184 126	20 (0,1)	19 (0,5)	17 (0,1)	18 (0,1)	16 (0,5)
1	CH ₂ CH ₂ N(ET) ₂	H	H	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₂ •CH ₃ SO ₃ H	239-241 ⁰ dec.	3,0x10 ⁻⁷	6,25 5,00 2,50	165 163 122	22 (0,1)	14 (0,1)	17 (0,1)	15 (0,1)	17 (0,5)
5a	CH ₂ CH ₂ N(Me) ₂	H	9-OCH ₃	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₃ •CH ₃ SO ₃ H •1/2H ₂ O	237-240 ⁰	1,0x10 ⁻⁷	50,00 25,00 12,50	275 228 181	19 (0,1)	16 (1)	21 (0,5)	14 (0,1)	15 (0,5)

Tabel 1
(side 3 af 5)

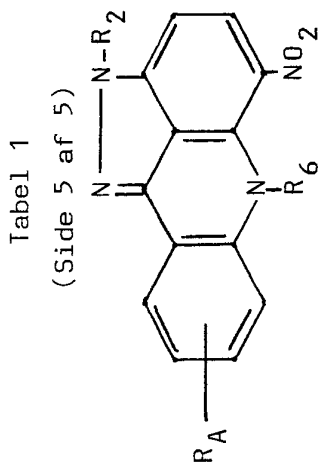


Eks- em- pel	R ₂	R ₆	RA	Formel	Smp. °C	HCA in vitro ID ₅₀ gen.	P388 in vivo		ABF zonediameter (Dose i mg/ml)				
							Dose (mg/kg)	I/Cx100	A. viscol.	S. lutea	B. catarrh.	B. subtil.	S. faecalis
4	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	H	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ $\cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$	178-179 ⁰	$6,8 \times 10^{-7}$	50,00	180	19 (0,1)	19 (0,5)	16 (01)	20 (0,1)	18 (0,5)
							25,00	120					
							50,00	160					
							25,00	131					

Tabel 1
(side 4 af 5)

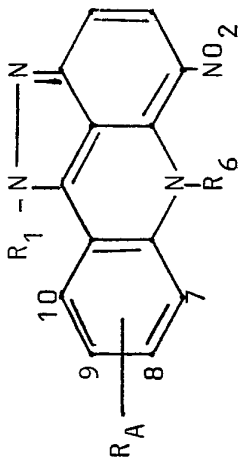


Eks- em- pel	R ₂	R ₆	R _A	Formel	Smp. °C	HCA in vitro ID ₅₀ gen.	P388 in vivo Dose (mg/kg)	ABF zonediameter (Dose i mg/ml)				
								A. viscol.	S. lutea	B. catarrh.	B. subtil.	S. faecalis
3	$\text{H} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	H	H	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	>300°	$1,5 \times 10^{-7}$	25,00 12,50 6,25 3,12	21 (0,1)	14 (0,5)	25 (0,5)	18 (0,1)	15 (0,5)
7	$\text{H} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	H	9-OCH ₃	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$	>315° dec.	$1,9 \times 10^{-7}$	50,00 25,00 12,50 6,25	14 (1)	14 (1)	14 (0,1)	18 (0,5)	14 (1)



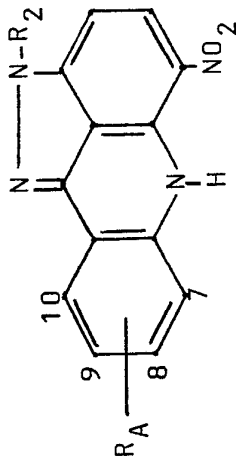
Eks- em- pel	R ₂	R ₆	R _A	Formel	Smp. °C	HCA in vitro ID ₅₀ gen.	P388 in vivo Dose (mg/kg)	ABF zonediameter (Dose i mg/ml)				
								A.viscol.	S.lutea	B.catarrh.	B.subtil.	S.faecalis
10	CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	H	9-OH	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₃ ·CH ₃ SO ₃ H	241-244° dec.	1,3×10 ⁻⁸	3,00 1,50 0,75 0,38	15 (0,1)	14 (1)	18 (0,1)	17 (0,1)	16 (0,5)
11	CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	H	9OC ₇ H ₇	C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O ₃ ·CH ₃ SO ₃ H	216-218° dec.	2,3×10 ⁻⁶	50,00 25,00 12,50					

Tabel 2



Eks- em- pel	R_1	R_6	R_A	Formel	Smp. °C	HCA in vitro ID ₅₀ gen.	P388 in vivo Dose (mg/kg)	ABF zonediameter (Dose i mg/ml)				
								A. viscol.	S. lutea	B. catarrh.	B. subtil.	S. faecalis
8	$CH_2CH_2N(Et)_2$	H	H	$C_{19}H_{21}N_2O_2$ $\cdot CH_3SO_3H$	204-206°	$9,3 \times 10^{-8}$	25,00 12,50 50,00 25,00	23 (0,1)	18 (0,5)	15 (0,01)	0 (3)	18 (0,5)
9	$CH_2CH_2N(Et)_2$	H	9-OCH ₃	$C_{20}H_{23}N_2O_3$ $\cdot CH_3SO_3H$	265-270° dec.	$1,0 \times 10^{-7}$	50,00 25,00 12,50 50,00 25,00	14 (0,1)	16 (0,1)	15 (0,1)	15 (0,1)	18 (0,5)

Tabel 3
(side 1 af 8)



Eks- em- peI	R ₂	R _A	Formel	Smp. °C	HCA ID ₅₀ gen.	PDC ID ₅₀ (M)	Dose (mg/kg)	P388 In Vivo T/C x 100	ABMF-Test				
									E.coli	M.I.C. (µg/ml) A.visc.	B.cata.	S.pneu.	B.cere.
17	CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	7-OCH ₃	C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₃ ·CH ₃ SO ₃ H	195-198	5,1x10 ⁻⁷	6,4x10 ⁻⁷	12,5	106	<0,46	<0,46	<0,46	<0,46	<0,46
18	CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	9-OC ₂ H ₅	C ₂₁ H ₂₅ N ₅ O ₃ ·CH ₃ SO ₃ H	212-214	1,1x10 ⁻⁷	7,9x10 ⁻⁷	12,5 12,5 6,25 3,13	201 220 169 135	<0,46	<0,46	1,4	<0,46	12,3
19	CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	9-OCH ₂ - CH ₂ CH ₃	C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O ₃ ·CH ₃ SO ₃ H	209-210	3,1x10 ⁻⁷	4,6x10 ⁻⁷	12,5 6,25 3,12	222 167 137	<0,46	<0,46	<0,46	<0,46	>1000

Tabel 3
(side 2 af 8)

Eks- em- pel	R ₂	R _A	Formel	Strp. °C	HCA ID ₅₀ gen.	PDC ID ₅₀ (M)	Dose (mg/kg)	P388 T/C x 100	ABMF-Test				
									E.coli	A.visc. (µg/mL)	B.cata.	S.pneu.	
20	CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	9-O(CH ₂) ₃ CH ₃	C ₂₃ H ₂₉ N ₂ O ₃ •CH ₃ SO ₃ H	187-189	7,3x10 ⁻⁸	1,2x10 ⁻⁶	12,5 12,5 6,25 3,12 1,56	146 209 160 125 124					
21	CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	9-OCH ₂ CH ₂ NEt ₂	C ₂₅ H ₃₄ N ₂ O ₃ •2CH ₃ SO ₃ H	212-214		4,6x10 ⁻⁷			111	4,1	12,3	12,3	37
22	CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	9OC ₇ H ₁₆ COCH ₃	C ₂₇ H ₂₉ N ₂ O ₄ •CH ₃ SO ₃ H	182-183		8,2x10 ⁻⁷							
23	CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	7,9-di(OCH ₃)	C ₂₁ H ₂₅ N ₂ O ₄ •CH ₃ SO ₃ H •H ₂ O	241-242	4,9x10 ⁻⁷	7,6x10 ⁻⁷			37	<0,46	1,4	<0,46	<0,46
24	CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	8,10-di(OCH ₃)	C ₂₁ H ₂₅ N ₂ O ₄ •CH ₃ SO ₃ H •H ₂ O	240-241		4,9x10 ⁻⁷			4,1	<0,46	<0,46	1,4	<0,46

Tabel 3
(side 3 af 8)

Eks- em- pel	R ₂	R _A	Formel	Smp. °C	HCA ID ₅₀ gen.	PDC ID ₅₀ (M)	P388 In Vivo		ABMF - Test							
							Dose (mg/kg)	T/C x 100	E.coli	A.visc.	B.cata.	S.pneu.	B.cere.			
25	CH ₂ CH ₂ N(EEt) ₂	9-OCH ₃ 10-Cl	C ₂₀ H ₂₂ ClN ₂ O ₃ •CH ₃ SO ₃ H •H ₂ O	271-273		7,0x10 ⁻⁸										
26	CH ₂ CH ₂ N(EEt) ₂	9-OSi- Me ₂ OMe ₃	C ₂₅ H ₃₅ N ₂ O ₃ Si •CH ₃ SO ₃ H	207-213	6,4x10 ⁻⁹	1,7x10 ⁻⁹	6,25 3,12 1,56	211 158 154								
27	CH ₂ CH ₂ N(EEt) ₂	9-OAc	C ₂₁ H ₂₃ N ₂ O ₄ •CH ₃ SO ₃ H	249-251 (dec.)	5,3x10 ⁻⁹	3,8x10 ⁻⁹	6,25 3,12 1,56	165 218 158		37	>1000					>1000
28	CH ₂ CH ₂ N(EEt) ₂	9-OOC- (t-Bu)	C ₂₄ H ₂₉ N ₂ O ₄ •CH ₃ SO ₃ H	233-235	9,7x10 ⁻⁹	7,2x10 ⁻⁹	6,25 3,12	223 221								
29	CH ₂ CH ₂ N(EEt) ₂	9-OOCCH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₃ H ₂₇ N ₂ O ₄ •CH ₃ SO ₃ H	220-222		4,3x10 ⁻⁹	6,25	252								

Tabel 3
(side 4 af 8)

Eks- em- pe1	R ₂	R _A	Formel	Smp. °C	HCA ID ₅₀ gen.	PDC ID ₅₀ (M)	P388 In Vivo		ABMF - Test			
							Dose (mg/kg)	T/C x 100	E.coli	A.visc.	B.cata.	S.pneu.
30	CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	9-000- (CH ₂) ₂ 6- CH ₃	C ₂₇ H ₃₅ N ₅ O ₄ •CH ₂ SO ₃ H •0,5 H ₂ O	159-163		4,3x10 ⁻⁹		37	<0,46	12,3	<0,46	37
31	CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	9-000C ₆ H ₅	C ₂₆ H ₂₅ N ₅ O ₄ •CH ₃ SO ₃ H •H ₂ O	225-228		3,0x10 ⁻⁹						
32	CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	9-000- C ₂ H ₅	C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₅ •CH ₂ SO ₃ H	199-201		3,2x10 ⁻⁹	6,25 3,12	168 208	<0,46	1,4	<0,46	<0,46
33	CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	9-N- (CH ₂) ₂	C ₂₁ H ₂₆ N ₆ O ₂ •2CH ₃ SO ₃ H	206-208	3,2x10 ⁻⁷	9,0x10 ⁻⁷	25 12,5 25 12,5	158 127 178 142	<0,46	1,4	1,4	37

Tabel 3
(Side 5 af 8)

Eks- em- pel	R ₂	R _A	Formel	Smp. °C	HCA ID ₅₀ gen.	PDC ID ₅₀ (M)	P388 In Vivo		ABMF - Test						
							Dose (mg/kg)	T/C x 100	M. I. C. (µg/ml)						
									E.coli	A.visc.	B.cata.	S.pneu.	B.cere.		
34	CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	9-CH ₃	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₂ •CH ₃ SO ₃ H	204-207	7,9x10 ⁻⁷	8,6x10 ⁻⁷									
35	CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ ↓ O	H	C ₁₉ H ₂₁ N ₂ O ₃ •1,2 CH ₃ SO ₃ H •0,75 H ₂ O	173-180 (dec.)			12,5 6,25	167 128	12,3	4,1	12,3	12,3	<0,46	<0,46	>1000
36	CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ H	9-OCH ₃	C ₁₈ H ₁₉ N ₂ O ₃ •1,25CH ₃ SO ₃ H •0,5 H ₂ O	228-230	1,2x10 ⁻⁷	2,1x10 ⁻⁷	50 25 12,5	223 160 169	1,4	<0,46	<0,46	<0,46	<0,46	<0,46	1,4
37	CH ₂ CH ₂ N(Me) ₂	9-OC ₂ H ₅	C ₁₉ H ₂₁ N ₂ O ₃ •1,25CH ₃ SO ₃ H	214-216	2,5x10 ⁻⁸	2,7x10 ⁻⁷	12,5 6,25 3,12	234 191 150	<0,46	<0,46	1,4	<0,46	<0,46	<0,46	4,1
38	CH ₂ CH ₂ N(Me) ₂	7,9-di- (OCH ₃)	C ₁₉ H ₂₁ N ₂ O ₃ •CH ₃ SO ₃ H	260-262	6,4x10 ⁻⁸	2,1x10 ⁻⁷	200 100	128 119	1000	<0,46	1,4	<0,46	<0,46	<0,46	<0,46

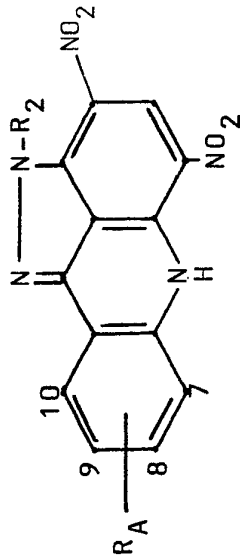
Tabel 3
(Side 7 af 8)

Eks- em- pel	R ₂	R _A	Formel	Smp. °C	HCA ID ₅₀ gen.	PDC ID ₅₀ (M)	P388 In Vivo		ABMF - Test				
							Dose (mg/kg)	T/C x 100	E.coli	A.visc.	B.cata.	S.pneu.	B.cere.
43	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N- (Et) ₂	9-OCH ₃	C ₂₁ H ₂₅ N ₅ O ₃ •CH ₃ SO ₃ H •H ₂ O	191-193	7,6x10 ⁻⁷	1,3x10 ⁻⁶	25	210	1,4	<0,46	4,1	<0,46	4,1
							12,5	184					
							50	202					
							25	176					
							12,5	167					
							6,25	165					
44	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N- (Me) ₂	9-OH	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₃ •CH ₃ SO ₃ H •H ₂ O	259-261	1,2x10 ⁻⁸	1,7x10 ⁻⁹	3,12	270	<0,46	<0,46	<0,46	0,46	0,46
							1,56	200					
							0,78	182					
							0,39	162					
45	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N- (Me) ₂	9-OCH ₃	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₃ •CH ₃ SO ₃ H	229-232	1,4x10 ⁻⁷	4,2x10 ⁻⁷	25	261	12,3	<0,46	1,4	<0,46	1,4
							12,5	227					
							6,25	189					

Tabel 3
(Side 8 af 8)

Eks- em- pej	R ₂	R _A	Formel	Smp. °C	HCA ID ₅₀ gen.	PDC ID ₅₀ (M)	P388 In Vivo		ABMF - Test				
							Dose (mg/kg)	T/C x 100	E.coli	A.visc.	B.cata.	S.pneu.	B.cere.
46	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N- (Me) ₂	9-OC ₂ H ₅	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₃ •CH ₃ SO ₃ H	266-268	5,5x10 ⁻⁸	2,2x10 ⁻⁷	12,5	232	12,3	<0,46	1,4	4,1	4,1
47	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N- (Me) ₂	9-OAc	C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₄ •CH ₃ SO ₃ H	260-264	1,1x10 ⁻⁸	1,9x10 ⁻⁹	1,56 1,56 0,78 0,39	232 207 178 144	<0,46	<0,46	<0,46	<0,46	<0,46
48	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N- (Me) ₂	9-OCO- (t-Bu)	C ₂₃ H ₂₇ N ₂ O ₄ •CH ₃ SO ₃ H	243-245		9,8x10 ⁻⁹	1,56 0,78	263 175	3,7	0,46	1,4	4,1	333

Tabel 4
(Side 1 af 2)

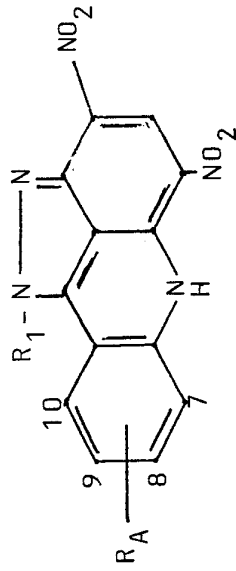


Eks- em- pel	R ₂	R _A	Formel	Smp. °C	HCA ID ₅₀ gen.	PDC ID ₅₀ (M)	P388 In Vivo		ABMF - Test				
							Dose (mg/kg)	T/C x 100	M.I.C. (µg/ml)				
									E.coli	A.visc.	B.cata.	S.pneu.	B.cere.
49	CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	9-OH	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₅ •CH ₃ SO ₃ H •0,5 H ₂ O	249-253		6,8x10 ⁻⁹		<0,46	<0,46	<0,46	<0,46	<0,46	<0,46
50	CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	9-OCH ₃	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₅ •CH ₃ SO ₃ H •H ₂ O	277-278	6,6x10 ⁻⁸	4,0x10 ⁻⁷	50 25 12,5 6,25	<0,46	<0,46	<0,46	<0,46	<0,46	4,1
51	CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	9-OC ₂ H ₅	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₅ •CH ₃ SO ₃ H •H ₂ O	278-280		3,8x10 ⁻⁷		>1000	<0,46	333	111		333
52	CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	9-OC ₂ H ₇	C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₅ •CH ₃ SO ₃ H •0,5 H ₂ O	251-253		7,5x10 ⁻⁷							

Tabel 4
(Side 2 af 2)

Eks- em- pel	R ₂	R _A	Formel	Smp. °C	HCA ID ₅₀ gen.	PDC ID ₅₀ (M)	P388 In Vivo		ABMFL Test				
							Dose (mg/kg)	T/C x 100	E.coli	A.visc.	B.cata.	S.pneu.	B.cere.
53	CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	9-OCH ₃ H ₆ -D- OMe	C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₆ •CH ₃ SO ₃ H	218-219 (dec.)		6,8x10 ⁻⁹			<0,46	<0,46	<0,46	<0,46	<0,46
54	CH ₂ CH ₂ N(Me) ₂	9-OCH ₃	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₅ •CH ₃ SO ₃ H •H ₂ O	281-282	5,5x10 ⁻⁸	2,2x10 ⁻⁷	12,5 12,5 6,25 3,12 1,56	236 232 169 137 132	0,46	0,46	0,46	0,46	0,46
55	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N- (Me) ₂	9-OCH ₃	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₅ •CH ₃ SO ₃ H			2,2x10 ⁻⁷			<0,46	<0,46	<0,46	<0,46	<0,46

Tabel 5



Eks- em- pel	R ₁	R _A	Formel	Smp. °C	HCA ID ₅₀ gen.	PDC ID ₅₀ (M)	P388 In Vivo		ABMF - Test				
							Dose (mg/kg)	T/C x 100	M.I.C. (µg/ml)				
									E.coli	A.visc.	B.cata.	S.pneu.	B.cere.
56	CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	9-OCH ₃	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₅ •CH ₃ SO ₃ H	285-286 (dec.)		1,9x10 ⁻⁷			1000	<0,46	37	12,3	333

Fremstilling af farmaceutiske præparater.

Når de anvendes som antimikrobielle og antitumor-
midler kan de omhandlede forbindelser tilberedes og ad-
ministreres i mange forskellige topiske, orale og par-
5 enterale doseringsformer. Det er klart for fagmanden,
at de nedenstående doseringsformer som de aktive kompo-
nenter kan omfatte én eller flere forbindelser med form-
len 1, et tilsvarende farmaceutisk acceptabelt salt af
en vilkårlig af nævnte forbindelser, eller en blanding af
10 sådanne forbindelser og/eller salte.

Til tilberedning af farmaceutiske præparater ud
fra de omhandlede forbindelser kan indifferente, farma-
ceutisk acceptable bærere være enten faste eller flyden-
de. Præparater i fast form indbefatter pulvere, tablet-
15 ter, dispergerbare granulater, kapsler, cachetter og
stikpiller. En fast bærer kan være én eller flere stof-
fer, der også kan virke som fortyndingsmidler, smags-
stoffer, opløseliggørere, smøremidler, suspensionsmid-
ler, bindemidler eller tabletdesintegreringsmidler, og
20 det kan også være et indkapslende materiale. I pulvere
er bæreren et findelt fast stof, som er blandet med den
findelte aktive forbindelse. Til opnåelse af tabletter
blandes den aktive forbindelse med bærer med de nødven-
dige bindeegenskaber i passende mængder og komprimeres i
25 den ønskede form og størrelse. Pulvere og tabletterne
indeholder fortrinsvis fra 5 eller 10 til ca. 70% af den
aktive bestanddel. Egnede faste bærere er magnesiumcar-
bonat, magnesiumstearat, talkum, sukker, lactose, pec-
tin, dextrin, stivelse, gelatine, tragacanth, methylcel-
30 lulose, natriumcarboxymethylcellulose, et lavtsmeltende
voks, kakaosmør og lignende. Udtrykket "tilberedning"
skal indbefatte formulering af den aktive forbindelse
med indkapslende materiale som bærer til tilvejebringel-
se af en kapsel, hvori den aktive komponent (med eller
35 uden andre bærere) er omgivet af bæreren, som således er
forenet med den. Tilsvarende er cachetter indbefattet.
Tabletter, pulvere, cachetter og kapsler kan anvendes
som til oral administrering egnede faste doseringsfor-

mer.

Præparater i flydende form indbefatter opløsninger, suspensioner og emulsioner. Som eksempel kan der nævnes vand eller vand-propylenglycol-opløsninger til parenteral injektion. Flydende præparater kan også formuleres i opløsning i vandig polyethylenglycolopløsning. Til oral anvendelse egnede vandige opløsninger kan fremstilles ved at opløse den aktive komponent i vand og tilsætte passende farvestoffer, smagsstoffer, stabiliseringsmidler og fortykkelsesmidler efter ønske. Til oral anvendelse egnede vandige suspensioner kan fremstilles ved at dispergere den findelte aktive komponent i vand med viskøst materiale, dvs. naturlige eller syntetiske gummier, harpikser, methylcellulose, natriumcarboxymethylcellulose og andre velkendte suspensionsmidler.

Topiske præparater indbefatter cremer, lotioner, geler og sprays. Disse forskellige topiske præparater kan formuleres ved hjælp af velkendte metoder. Se f. eks. Remington's Pharmaceutical Sciences, kapitel 43, 14. udgave, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 18042, USA.

Det farmaceutiske præparat er fortrinsvis i enhedsdosisform. I denne form underopdeles præparatet i enhedsdoser, der indeholder passende mængder af den aktive komponent. Enhedsdosisformen kan være et emballeret præparat, idet emballagen indeholder adskilte mængder præparat, f.eks. emballerede tabletter, kapsler og pulvere i medicinflasker eller ampuller. Enhedsdosisformen kan også være en kapsel, cachet eller tablet selv, eller det kan være et passende antal af enhver af disse emballerede former.

Mængden af aktiv forbindelse i en enhedsdosis af et præparat kan varieres eller reguleres fra 50 mg til 500 mg alt efter den særlige anvendelse og styrken af den aktive bestanddel.

Ved terapeutisk anvendelse som antimikrobielle midler og antitumormidler administreres de anvendte

forbindelser i en begyndelsesdosis på ca. 0,1 mg til 50 mg pr. kg. Et dosisområde fra ca. 0,5 mg til ca. 10 mg pr. kg foretrækkes. Doseringerne kan imidlertid varieres afhængigt af patientens behov, alvorligheden af den tilstand, der behandles, og den forbindelse, der anvendes. Bestemmelse af den rette dosering til en bestemt situation er et fagmandsspørgsmål. Almindeligvis indledes behandlingen med mindre doser, der er mindre end den optimale dosis af forbindelsen. Derefter forøges dosen i små spring, indtil den optimale virkning under de pågældende omstændigheder opnås. Af nemhedsgrunde kan den totale daglige dosis om ønsket opdeles og administreres i portioner i løbet af dagen.

De aktive forbindelser kan også administreres parenteralt eller intraperitonealt. Opløsninger af den aktive forbindelse som en fri base eller et farmaceutisk acceptabelt salt kan tilberedes i vand, der hensigtsmæssigt er blandet med et overfladeaktivt stof, såsom hydroxypropylcellulose. Dispersioner kan også fremstilles i glycerol, flydende polyethylenglycoler og blandinger heraf og i olier.

Under sædvanlige oplagrings- og anvendelsesbetingelser indeholder disse præparater et konserveringsmiddel til forhindring af væksten af mikroorganismer.

De farmaceutiske former, der er egnede til injektionsanvendelse, indbefatter sterile vandige opløsninger eller dispersioner og sterile pulvere til fremstilling af sterile injektionsopløsninger eller -dispersioner på bestilling. Ved tørring og frysetørringsmetoden opnås der et pulver af den aktive bestanddel plus enhver yderligere ønsket bestanddel ud fra en i forvejen sterilfiltreret opløsning deraf.

Som anvendt heri omfatter "farmaceutisk acceptabel bærer" ethvert og alle opløsningsmidler, dispersionsmidler, overtræksmidler, antibakterielle og antifungale midler, isotoniske og absorptionsforsinkende midler og lignende. Anvendelsen af sådanne medier og midler

til farmaceutisk aktive stoffer er velkendt på området. Bortset fra de tilfælde, hvor konventionelle medier eller midler er uforligelige med den aktive bestanddel, skal deres anvendelse i de terapeutiske præparater tages
5 i betragtning. Supplerende aktive bestanddele kan også inkorporeres i præparaterne.

Det er særlig fordelagtigt at formulere parenterale præparater i enhedsdosisform for at lette administreringen og opnå ensartede doser. Enhedsdosisformer
10 som anvendt heri refererer til fysisk adskilte enheder, der er egnede som enhedsdoser til de mammalia-individer, der skal behandles, idet hver enhed indeholder en forudbestemt mængde aktivt materiale, beregnet til at frembringe den ønskede terapeutiske virkning, sammen med den
15 nødvendige farmaceutiske bærer. Specifikationen for de på opfindelsen baserede nye enhedsdosisformer dikteres af og afhænger direkte af (a) det aktive materiales unikke egenskaber og den særlige terapeutiske virkning, der skal opnås, og (b) den naturlige begrænsning med
20 hensyn til at sammensætte et sådant aktivt materiale til sygdomsbehandling af levende individer med en sygdomstilstand, ved hvilken sundhedstilstanden svækkes, som nærmere beskrevet heri.

Den væsentlige aktive bestanddel sammensættes med
25 henblik på bekvem og effektiv administrering i effektive mængder med en egnet farmaceutisk acceptabel bærer til en enhedsdosisform som beskrevet ovenfor. En enhedsdosisform kan f.eks. indeholde den væsentlige aktive forbindelse i mængder i området fra ca. 0,1 til ca. 500 mg, idet fra ca. 0,5 til ca. 250 mg foretrækkes. Udtrykt i
30 mængdeforhold er den aktive forbindelse almindeligvis til stede i fra ca. 0,1 til ca. 500 mg/ml af bærer. I tilfælde af præparater, der indeholder supplerende aktive bestanddele, bestemmes doserne under hensyn til den
35 sædvanlige dose og administreringsmåden for de nævnte bestanddele. De daglige parenterale doser for mammalia-individer, der skal behandles, ligger i området fra 0,1 mg/kg. Den foretrukne daglige dosis ligger i området

fra 0,3 mg/kg til 10 mg/kg.

Fremstillingseksempler

Opfindelsen belyses ved hjælp af de efterføl-
5 gende eksempler på udvalgte forbindelser og deres
fremstilling. Temperaturangivelser er i °C.

Eksempel 1

N,N-Diethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-
10 ethanamin-methansulfonat (1:1).

En suspension af 13,74 g (0,05 mol) 1-chlor-4-
nitro-9(10H)acridinon i 180 ml THF, 180 ml methanol og
15,0 g (0,115 mol) [2-(diethylamino)ethyl]hydrazin om-
rørtes ved stuetemperatur i to timer og ved 45 °C i to
15 timer. Blandingen afkøledes, og det orange faste stof
opsamledes, vaskedes med THF-methanol og acetonitril
og tørredes til opnåelse af 13,0 g (74%), smp. 185 -
187°C.

Et vandopløseligt salt fremstilledes ud fra
20 0,08 g af den frie base og ét ækvivalent methansulfon-
syre i methanol-ether, smp. 239 - 241 °C. (dec.).

Eksempel 2

N,N-Diethyl-6-methyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-
25 2(6H)-ethanamin-methansulfonat.

En blanding af 4,1 g (0,014 mol) 1-chlor-10-
methyl-4-nitro-9(10H)-acridinon, 50 ml methanol, 50 ml
THF og 4,0 g (0,03 mol) [2-(diethylamino)ethyl]hydra-
zin omrørtes ved stuetemperatur i 20 timer. Den opnå-
30 ede opløsning inddampedes til tørhed, remanensen tritu-
reredes i 200 ml vand og filtreredes, og bundfaldet om-
krystalliseredes af 125 ml ethanol, hvorved der opnåedes
4,5 g (87%) af den i overskriften anførte forbindelse
som fri base, orange nåle, smp. 148 - 150°C.

35 Methansulfonatsaltet (1:1) opnås ved, at man op-
løser basen i methanol indeholdende et ækvivalent me-
thansulfonsyre og tilsætter diethylether, smp. 185-188 C.

Eksempel 3

2-[[2-(5-Nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-yl)ethyl]-amino]ethanol-monohydrochlorid.

En suspension af 1,37 g (0,005 mol) 1-chlor-4-nitro-9(10H)-acridinon, 0,70 g (0,0059 mol) 2-[(hydrazinoethyl)amino]ethanol, 25 ml THF og 25 ml methanol omrørtes under svag tilbagesvaling i 16 timer. Det orange faste stof opsamledes, resuspenderedes i 50 ml THF og opsamledes, resuspenderedes i 50 ml acetone, opsamledes og tørredes til opnåelse af 1,42 g (77%) af den i overskriften anførte forbindelse, smp. over 300°C.

Eksempel 4

2-[[2-[6-Methyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)-yl]ethyl]amino]ethanol-methansulfonat.

En varm opløsning af 0,87 g (0,003 mol) 1-chlor-10-methyl-4-nitro-9(10H)-acridinon i 10 ml THF sættes til en omrørt blanding af 0,83 g (0,007 mol) 2-[(hydrazinoethyl)amino]ethanol og 50 ml THF, og den opnåede blanding omrørtes i 18 timer ved 25°C. Det orange faste stof opsamledes, vaskedes med methanol og tørredes til opnåelse af 0,95 g. 0,9 g af denne frie base opløstes i 5 ml methanol og behandledes med 5 ml 1N methansulfonsyre i methanol. Det orange bundfald omkrySTALLISEREDES af 25 ml chloroform-methanol og 50 ml ethylacetat til opnåelse af 0,98 g (77%) af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 177 - 178°C.

Eksempel 5

N,N-Diethyl-9-methoxy-5-nitropyrazolo-[3,4,5-kl]-acridin-2(6H)-ethanamin-methansulfonat (1:1).

Til 4,57 g (0,015 mol) 1-chlor-7-methoxy-4-nitro-9(10H)acridinon suspenderet i 75 ml THF og 75 ml methanol sættes 4,00 g (0,031 mol) [2-(diethylamino)ethyl]-hydrazin, og suspensionen omrørtes i 6 timer ved 25°C. Det orange faste stof opsamledes, vaskedes med THF-methanol (1), og tørredes til opnåelse af 4,55 g (79%) af den i overskriften anførte forbindelse som fri base, smp.

183 - 185°C. En portion på 1,14 g omdannedes til methansulfonatsaltet i methanol indeholdende 0,35 g methansulfonsyre og nogle få dråber vand, smp. 228 - 231°C (dec.).

5 På analog måde, under anvendelse af [2-(dimethylamino)ethyl]-hydrazin, opnås der 9-methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-ethanamin-methansulfonat, 5a, (1:1), smp. 237 - 240°C.

10 Eksempel 6

N,N-Diethyl-9-methoxy-6-methyl-5-nitropyrazolo-[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-ethanamin-monomethansulfonat.

Til en omrørt blanding af 0,96 g (0,003 mol) 1-chlor-7-methoxy-10-methyl-4-nitro-9(10H)-acridinon i 15 25 ml THF og 25 ml methanol sættes 0,86 g (0,0066 mol) [2-(diethylamino)ethyl]hydrazin. Efter omrøring af blandingen i 4,5 timer ved 25°C og derefter i 2,5 timer ved 50°C fjernedes de flygtige stoffer ved afdampning, hvorved der opnåedes en remanens, som vaskedes med vand 20 og kromatograferedes på 50 g silicagel i chloroform-methanol(50:1 vol). Hovedfraktionen inddampedes til en rød olie (0,03 g), som omdannedes til den i overskriften forbindelse, smp. 190 - 193°C, ved krystallisation fra methanol/ether indeholdende 0,24 g methansulfonsyre.

25

Eksempel 7

2-[[2-(9-Methoxy-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-yl]ethyl)amino]ethanol-monohydrochlorid.

Til en suspension af 3,14 g (0,0103 mol) 1-chlor-30 7-methoxy-4-nitro-9(10H)-acridinon i 40 ml THF ved 25°C sættes 1,47 g (0,0124 mol) 2-[hydrazinoethyl)amino]ethanol i 20 ml methanol, og blandingen omrøres i tre timer. Det orange faste stof opsamledes og vaskedes ved triturering efter hinanden i THF, DMF og acetone og tørredes til opnåelse af 2,8 g (67%) produkt, smp. over 35 315°C, med mørkfarvning over 285°C.

Eksempel 8

N,N-Diethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-1(6H)-ethanamin-monomethansulfonat.

5 En blanding af 3,0 g 1-chlor-4-nitro-9(10H)-acridinon, 12 ml chlorbenzen og 12 ml phosphoroxychlorid omrøres og koges under tilbagesvaling i 7,5 timer. Der tilsættes cyclohexan (24 ml) og chlorbenzen (7 ml), og blandingen koges og inddampes, indtil den er homogen,
10 hvorefter man lader den afkøle. Bundfaldet af 1,9-dichlor-4-nitro-acridin opsamles og anvendes umiddelbart.

Hele bundfaldet fra den ovennævnte reaktion sættes til en opløsning af 8,2 g [2-(diethylamino)-ethyl]-hydrazin i 100 ml THF, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i to timer. Det orange bundfald opsamles.
15 Filtratet inddampes til tørhed, remanensen tritureres med vand, og det orange faste stof opsamles. Begge produkter er den frie base af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 204 - 206°C fra ethanol. 1:1-saltet
20 med methansulfonsyre udkrystalliseres af methanol-ether, smp. 237 - 245°C under dekomponering.

Eksempel 9

N,N-Diethyl-9-methoxy-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]-acridin-1(6H)-ethanamin-monomethansulfonat.
25

En suspension af 0,98 g 1,9-dichlor-7-methoxy-4-nitroacridin og 1,31 g [2-(diethylamino)ethyl]hydrazin i 15 ml THF og 15 ml methanol omrøres og opvarmes til 50°C i 41 timer. Det gule faste stof opsamles og vaskes
30 med methanol og derefter med THF og omkrystalliseres af acetonitril-chloroform, hvorved der opnås den i overskriften anførte forbindelse som den frie base, smp. 214 - 216°C. Den i overskriften anførte forbindelse fremstilles i vandigt methanol indeholdende et ækvivalent
35 methansulfonsyre som et gult fast stof, der smelter ved 265 - 270°C under dekomponering under afgivelse af gas.

Eksempel 10

2-[2-(Diethylamino)ethyl]-2,6-dihydro-5-nitropyrazolo-
[3,4,5-kl]acridin-9-ol-monomethansulfonat.

5 En blanding af 1,16 g 1-chlor-7-hydroxy-4-nitro-
9(10H)-acridinon, 20 ml THF, 20 ml methanol og 1,31 g
[2-(diethylamino)ethyl]hydrazin omrøres ved 25°C i 5,5
timer og ved 40 - 50°C i 18 timer. Bundfaldet suspen-
10 sulfonsyre, og der tilsættes vand, indtil der indtræder
opløsning. Den i overskriften anførte forbindelse ud-
fældes fra blandingen ved afkøling som mørk orange kry-
staller, smp. 241 - 244°C under dekomponering.

15 Eksempel 11

N,N-Diethyl-5-nitro-9-(phenylmethoxy)pyrazolo[3,4,5-kl]-
acridin-1(6H)-ethanamin-monomethansulfonat.

En blanding af 3,26 g 1-chlor-4-nitro-7-(phenyl-
methoxy)-9(10H)-acridinon og 2,45 g [2-(diethylamino)-
20 ethyl]hydrazin i 50 ml THF og 50 ml methanol omrøres ved
stuetemperatur i 18 timer. Det orange bundfald opsamles
og omkrystalliseres af toluen og af chloroform-cyclo-
hexan, hvorved der opnås den frie base af den i over-
skriften anførte forbindelse, smp. 161 - 164°C. Det i
25 overskriften anførte salt opnås ved krystallisation af
methanol-ethylacetat-diethylether indeholdende ét ækvi-
valent methansulfonsyre og omkrystallisation af chloro-
form-methanol som dybt orange krystaller, smp. 216 -
218°C.

30

Eksempel 12

6-Chlor-2-[(4-methoxyphenyl)amino]-3-nitrobenzoesyre.

Til 74 g (0,60 mol) p-anisidin, omrørt mekanisk
ved 75°C, sættes 35,4 g (0,15 mol) 2,6-dichlor-3-nitro-
35 benzoesyre [Lehmstedt og Schrader, Berichte 70B, 1526
(1937)] i små portioner i løbet af en halv time. Blan-
dingen opvarmedes til 75°C i 24 timer, idet der omrørtes
i de første to timer. Reaktionsblandingen afkøledes, og

den faste masse knustes og tritureredes i et mekanisk blandeapparat med 300 ml 2,4 N saltsyre. Det faste stof opsamledes, vaskedes med 3 N saltsyre, omrørtes i 400 ml 0,5 N natriumcarbonat og filtreredes. Filtratet
5 fortyndedes med 250 ml vand og syrnedes lidt efter lidt med 4 N saltsyre. Bundfaldet opsamledes, vaskedes med vand og tørredes til opnåelse af 38,5 g (79%) af den i overskriften anførte røde forbindelse, smp. 205 - 213°C. En rensset prøve, fra toluen, smelter ved 212 - 215°C.

10

1-Chlor-7-methoxy-4-nitro-9(10H)-acridinon.

En blanding af 12,9 g 6-chlor-2-[(4-methoxyphenyl)amino]-3-nitrobenzoesyre, 25 ml chlorbenzen og 50 ml phosphoroxychlorid omrørtes og opvarmedes til tilbagesvalingstemperatur over et tidsrum på én time og
15 holdtes under tilbagesvaling i 4,5 timer. Blandingen afkøledes og filtreredes, og filtratet koncentreredes til en viskos mørk remanens ved inddampning under formindsket tryk. Inddampningsremanensen og det tidligere
20 opsamlede bundfald opløstes i 130 ml eddikesyre og behandledes forsigtigt med 15 ml vand under omrøring. Den i overskriften anførte mørkerøde forbindelse opsamledes, vaskedes med vand og tørredes til opnåelse af 11,5 g (95%), smp. 262 - 264°C.

25

Eksempel 13

1-Chlor-10-methyl-4-nitro-9(10H)-acridinon.

En blanding af 8,24 g (0,03 mol) 1-chlor-4-nitro-9(10H)-acridinon, 50 ml DMF og 1,8 g af en 57%'s
30 dispersion af natriumhydrid i mineralolie omrørtes i en halv time ved stuetemperatur og behandledes med 3,0 ml methyliodid. Omrøringen fortsattes i 17 timer, hvorefter der tilsattes 1,0 ml mere methyliodid. Efter 22 timer tilsattes der 0,1 g mere af natriumhydriddispersionen og efter 24 timers forløb
35 1,0 ml mere methyliodid, og denne blanding omrørtes i endnu 16 timer. Den opnåede mørkerøde blanding afkøledes til 0°C, og bundfaldet opsamledes, vaskedes med en lille mængde

koldt DMF og derefter med n-hexan og tritureredes i 200 ml vand. Den vandige suspension filtreredes, og bundfaldet tørredes til opnåelse af 5,76 g (66%) af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 188 - 190°C.

5 På samme måde omdannedes 7,62 g (0,025 mol) 1-chlor-7-methoxy-4-nitro-9(10H)-acridinon til 5,05 g (63%) 1-chlor-7-methoxy-10-methyl-4-nitro-9(10H)-acridinon, smp. 235 - 240°C efter omkrystallisation af toluen.

10

Eksempel 14

1,9-Dichlor-7-methoxy-4-nitroacridin.

En omrørt blanding af 12,9 g 6-chlor-2[(4-methoxyphenyl)amino]-3-nitrobenzoesyre, 25 ml chlorbenzen
15 og 50 ml phosphoroxychlorid opvarmedes til tilbagesvalingstemperatur over et tidsrum på én time og holdes under tilbagesvaling i 4,5 timer. Man lader blandingen afkøle, og bundfaldet opsamles til opnåelse af den i overskriften anførte gule forbindelse, smp. 243 - 246°C
20 efter omkrystallisation af toluen.

Eksempel 15

1- Chlor-7-hydroxy-4-nitro-9(10H)-acridinon.

10 g 2-chlor-5-nitro-6-[[4-phenylmethoxy)phenyl]-
25 amino]benzoesyre, 30 ml 1,2-dichlorethan og 30 ml phosphoroxychlorid omrøres og opvarmes til tilbagesvaling i løbet af 10 - 15 minutter og tilbagesvales i 70 minutter. Den opnåede suspension filtreres, og bundfaldet vaskes med iseddike og derefter med acetone. Det røde
30 faste stof suspenderes i kogende toluen, opsamles og tørres til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse, smp. over 325°C.

2-Chlor-5-nitro-6-[[4-(phenylmethoxy)phenyl]amino]-
35 benzoesyre.

En blanding af 50,0 g 2,4-dichlor-3-nitrobenzoesyre, 85,7 g 4-benzyloxyanilin og 115 ml N,N-dimethylanilin opvarmes på et dampbad i 24 timer. Den afkølede

blanding tritureres med 600 ml chloroform og filtreres. Bundfaldet omrøres i en blanding af 350 ml chloroform og 350 ml 1 N vandigt NaOH, og det røde natriumsalt opsamles og omrøres med en blanding af 300 ml 1 N saltsyre og 1,5 l chloroform. Chloroformlaget koncentrerer til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse som røde krystaller, smp. 172 - 174°C.

Eksempel 16

10 1-Chlor-4-nitro-7-(phenylmethoxy)-9-(10H)-acridinon.

4 g 2-chlor-5-nitro-6-[[4-phenyl-methoxy)phenyl]amino]benzoesyre opløses i 50 ml varm chloroform, og der tilsættes 0,2 ml N,N-dimethylanilin efterfulgt af 8,0 ml phosphoroxychlorid. Blandingen omrøres under tilbagesvaling i 80 minutter. Den opnåede suspension afkøles i is, og det faste stof opsamles til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse som et rødt fast stof med smp. 216 - 217°C.

20 Eksempel 17

N,N-Diethyl-7-methoxy-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-ethanaminmethansulfonat (1:1).

En blanding af 1,52 g 1-chlor-5-methoxy-4-nitro-9(10H)-acridinon og 1,50 g [2-(diethylamino)ethyl]hydrazin i 15 ml THF og 15 ml methanol omrørtes ved 50°C i to timer, henstilledes ved stuetemperatur natten over og inddampedes til tørhed. Remanensen, i chloroform, vaskedes med vandigt natriumhydrogencarbonat og kromatograferedes på 150 g silicagel i chloroform, idet der elueredes med 2% methanolisk chloroform, og der inddampedes til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse som den frie base, smp. 129 - 131°C.

Det i overskriften anførte salt, smp. 195 - 198°C, udkrystalliserede af en methanolisk etheropløsning af basen og et ækvivalent methansulfonsyre.

1-Chlor-5-methoxy-4-nitro-9(10H)-acridinon.

En blanding af 23,6 g 2,6-dichlor-3-nitro-benzoesyre, 100 ml N,N-dimethylanilin og 27,1 g o-anisidin holdtes ved 140°C i 24 timer. Blandingen fortyndes med chloroform og ekstraheredes med 300 ml 1 N vandigt natriumhydroxid. Syrning af ekstrakten bevirkede udfældning af 6-chlor-2-[(2-methoxyphenyl)amino]-3-nitrobenzoesyre.

En godt omrørt blanding af 6,45 g af den ovennævnte syre, 75 ml chloroform, 0,5 ml N,N-dimethylanilin og 13,0 ml phosphoroxychlorid opvarmedes under tilbagesvaling i 1,5 timer, og bundfaldet omkrystalliseredes af chlorbenzen til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 315 - 320°C,

15

Eksempel 18

N,N-Diethyl-9-ethoxy-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]-acridin-2(H)-ethanamin-methansulfonat (1:1).

En suspension af 2,53 g 1-chlor-7-ethoxy-4-nitro-9(10H)acridinon, 2,93 g [2-(diethylamino)-ethyl]hydrazin og 150 ml THF omrørtes i 18 timer ved stuetemperatur. Den opnåede opløsning filtreredes og koncentreredes i vakuum til et fast stof, der vaskedes med vand. Det tørrede faste stof kromatograferedes på silicagel, idet der elueredes med 1% methanol i chloroform. De ønskede fraktioner hældtes sammen og koncentreredes i vakuum til opnåelse af den frie base af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 165 - 167°C. En varm THF-opløsning af den frie base behandledes med et ækvivalent af methanolisk methansulfonsyre til opnåelse af det i overskriften anførte salt, smp. 212 - 214°C.

25

30

1-Chlor-7-ethoxy-4-nitro-9(10H)-acridinon.

En blanding af 28,0 g p-phenetidin, 23,6 g 2,6-dichlor-3-nitrobenzoesyre og 80 ml N,N-dimethylanilin opvarmedes i fem timer på et dampbad. Den opnåede blanding fortyndedes med chloroform og ekstraheredes med 1 N natriumhydroxid. Ved syrning af den vandige ekstrakt

35

opnåedes 6-chlor-2-[(4-ethoxyphenyl)amino]-3-nitrobenzoesyre som rødbrune krystaller.

15 g af den ovennævnte syre omrørtes sammen med 1,5 ml N,N-dimethylanilin og 30 ml phosphoroxychlorid i 200 ml chloroform under tilbagesvaling i to timer. Efter henstand ved stuetemperatur natten over filtreredes blandingen til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse som skinnende sorte krystaller, smp. 244 - 246°C.

10

Eksempel 19

N,N-Diethyl-5-nitro-9-propoxy-pyrazolo[3,4,5-kl]-acridin-2(6H)-ethanamin-methansulfonatsalt.

En opløsning af 2,0 g 1-chlor-4-nitro-7-propoxy-9(10H)acridinon i 175 ml THF omrørtes natten over med en opløsning af 1,6 g [2-(diethylamino)-ethyl]hydrazin i 30 ml methanol ved stuetemperatur. Ved triture-ring i methanol af remanensen fra koncentreringen af reaktionsblandingen opnåedes den frie base, smp. 141 - 142°C. Ved behandling af en chloroformopløsning af dette stof med methanolisk methansulfonsyre opnåedes det i overskriften anførte salt, smp. 209 - 210°C.

20

1-Chlor-4-nitro-propoxy-9(10H)acridinon.

En blanding af 24,5 g 4-propoxyanilin, 19,8 g 2,6-dichlor-3-nitrobenzoesyre og 150 ml N,N-dimethylanilin opvarmedes under nitrogen ved 100°C natten over. Den afkølede reaktionsblanding behandledes med fortyndet base og chloroform. Efter at det vandige lag var vasket flere gange med chloroform, behandledes det med saltsyre, og de opnåede nåle opsamledes ved filtrering og vaskedes med vand til opnåelse af 6-chlor-3-nitro-2-[(4-propoxyphenyl)amino]benzoesyre, smp. 194 - 196°C.

30

En blanding af 21,05 g af den ovennævnte syre, 1 ml N,N-dimethylanilin, 42 ml phosphoroxychlorid og 200 ml 1,2-dichlorethan opvarmedes under tilbagesvaling i 30 minutter. Reaktionsblandingen afkøledes til stuetemperatur, og det opnåede røde faste stof opsamledes

35

ved filtrering og vaskedes med chloroform til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 174 - 175°C.

5

Eksempel 20

9-Butoxy-N,N-diethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]-acridin-2(6H)-ethanamin-methansulfonat.

En afkølet (-10°C) opslæmning af 2,5 g 7-butoxy-10 1-chlor-4-nitro-9(10H)acridinon behandledes med 1,84 g [2-(diethylamino)ethyl]hydrazin og omrørtes ved stuetemperatur i 18 timer. Reaktionsblandingen koncentreredes i vakuum til en olie, opløstes i chloroform, vaskedes med fortyndet base og tørredes. Det rå materiale kromatograferedes på silicagel, idet der elueredes med 1% methanol i chloroform til opnåelse af den frie base, smp. 15 142,5 - 143°C.

En opløsning af den frie base i THF behandledes med et ækvivalent methanolisk methansulfonsyre til opnåelse af det i overskriften anførte salt, smp. 187 - 189°C. 20 C.

7-Butoxy-1-chlor-4-nitro-9(10H)acridinon.

En opløsning af 25 g p-butoxyanilin og 17,85 g 25 2,6-dichlor-3-nitrobenzoesyre i 50 ml N,N-dimethylanilin opvarmedes under nitrogen til 100°C i 18 timer. Reaktionsblandingen behandledes med 500 ml 0,2 N natriumhydroxid og 500 ml chloroform. Det vandige lag vaskedes med yderligere chloroform og syrnedes til opnåelse af 30 2-[(4-butoxyphenyl)amino]-6-chlor-3-nitrobenzoesyre, smp. 166 - 169°C.

En blanding af 17,9 g af den ovennævnte syre, 45 ml phosphoroxychlorid, 3 ml N,N-dimethylanilin og 500 ml chloroform opvarmedes under tilbagesvaling i to timer 35 og afkøledes derefter i is. Det opnåede røde faste stof opsamledes ved filtrering og vaskedes med koldt chloroform til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 154 - 155°C.

Eksempel 21

9-[2-(Diethylamino)ethoxy]-N,N-diethyl-5-nitropyrazolo-
[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-ethanamin-methansulfonat (1:2).

5 Til en omrørt opløsning af 1,95 g 1-chlor-7-
[2-(diethylamino)ethoxy]-4-nitro-9(10H)-acridinon i 40
ml THF sattes 5 ml opløsning af 1,44 g [2-(diethyl-
amino)ethyl]hydrazin i THF over et tidsrum på 45 minut-
ter. Der tilsattes methanol (10 ml) til opløsning af
10 bundfaldet. Man lod blandingen henstå i 24 timer og
inddampede den til tørhed. Remanensen vaskedes med vand
og kromatograferedes på 20 g silicagel i chloroform,
idet der elueredes med chloroform indeholdende op til
10% methanol. Den frie base af den i overskriften an-
15 førte forbindelse, smp. 137 - 139°C, omdannedes til det
i overskriften anførte salt, smp. 212 - 214°C, i metha-
nolisk ethylacetat indeholdende to ækvivalenter methan-
sulfonsyre.

20 1-Chlor-7-[2-(diethylamino)ethoxy]-4-nitro-9(10H)-acri-
dinon.

Til en kold opløsning af 41,8 g 4-nitrophenol i
250 ml DMF sattes 16,0 g af en 57%'s dispersion af na-
triumhydrid i mineralolie, efterfulgt af 46,0 g 2-di-
25 ethylaminoethylchlorid. Efter 20 timers forløb filtre-
redes blandingen og befriedes for opløsningsmiddel ved
inddampning under formindsket tryk, og remanensen op-
løstes i ether og vaskedes med vand. Der ekstraheredes
med 2 N saltsyre, og ekstrakten blev gjort basisk, hvor-
30 ved der opnåedes N,N-diethyl-2-(4-nitrophenoxy)ethan-
amin.

Det ovennævnte nitrobenzenderivat (26,2 g) i THF
hydrogeneredes over Raney-nikkelkatalysator, og den op-
nåede blanding filtreredes og inddampedes til opnåelse
35 af 25,0 g 4-[2-(diethylamino)ethoxy]benzenamin.

Den ovennævnte amin sattes til en opløsning af
23,6 g 2,6-chlor-3-nitrobenzoesyre i 60 ml N,N-dime-
thylanilin, efterfulgt af 17,5 ml N,N-diisopropylethyl-

amin, og den opnåede blanding opvarmedes til 60 C i 25 timer under argon. Der tilsattes chloroform (300 ml), og det orange bundfald af 6-chlor-2-[[4-[2-(diethylamino)ethoxy]phenyl]amino]-3-nitrobenzoesyre, smp. 212 - 5 215°C, opsamledes.

En suspension af 18,3 g af den ovennævnte carboxylsyre i 120 ml 1,2-dichlorethan og 28,5 ml N,N-dimethylanilin behandledes med 5,0 ml phosphoroxychlorid, omrørtes og opvarmedes i 19 timer under argon 10 og filtreredes. Bundfaldet rystedes med chloroform og 100 ml 0,5 N vandigt natriumhydroxid, og det organiske lag inddampedes til opnåelse af den i overskriften opnåede forbindelse, smp. 148 - 151°C.

15 Eksempel 22

N,N-Diethyl-9-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-ethanamin-methansulfonat (salt) (1:1).

Til en suspension af 1,23 g 1-chlor-7-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-4-nitro-9(10H)-acridinon i 40 ml 20 THF og 5 ml methanol sattes en opløsning af 0,86 g [2-(diethylamino)ethyl]hydrazin i 5 ml THF i løbet af 40 minutter. Blandingen omrørtes i 24 timer og inddampedes til tørhed, og remanensen vaskedes med vand og 25 kromatograferedes på 55 g silicagel i chloroform, idet der elueredes med chloroform-methanol (50:1), hvorved der opnåedes den frie base af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 156 - 157°C.

Det i overskriften anførte salt, smp. 182 - 183°C 30 (dec.), fremstilledes i methanol-ethylacetat indeholdende ét ækvivalent methansulfonsyre.

1-Chlor-7-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-4-nitro-9(10H)-acridinon.

35 Til en opløsning af 24,2 g natrium-p-nitrophenoxid i 60 ml DMF sattes 23,5 g 4-methoxybenzylchlorid. Bundfaldet opsamledes efter 24 timer, vaskedes med vand og omkrystalliseredes af chloroform-cyclohexan til opnå-

else af 1-methoxy-4-[(4-nitrophenoxy)methyl]benzen, smp.
122 - 124°C.

Den ovennævnte nitroforbindelse hydrogeneredes i THF-ethanol i nærværelse af Raney-nikkel-katalysator, hvorved der opnåedes 4-[(4-methoxyphenyl)methoxy]benzenamin, smp. 118 - 120°C.

En blanding af 25 g N,N-dimethylanilin, 9,23 g N,N-diisopropylethylamin, 11,8 g 2,6-dichlor-3-nitrobenzoesyre og 11,5 g 4-[(4-methoxyphenyl)methoxy]benzenamin opvarmedes til 50 - 80°C i 135 timer og hældtes ud i 1200 ml diethylether. Det gummiagtige bundfald opløstes i chloroform og omrørtes med 100 ml 1 N vandigt natriumhydroxid. Det røde faste stof, der dannedes, opsamledes og suspenderedes i 300 ml vand, og der til-

15 sattes 25 ml 1 N saltsyre, og 6-chlor-2-[[4-[(4-methoxyphenyl)methoxy]phenyl]amino]-3-nitrobenzoesyre ekstraheredes med chloroform. Ved inddampning af ekstrakten opnåedes røde krystaller, smp. 173 - 175°C.

En blanding af 8,15 g af den ovennævnte carboxylsyre, 50 ml 1,2-dichlorethan, 15,0 ml N,N-dimethylanilin og 2,15 g phosphoroxchlorid henstilledes ved stuetemperatur i 15 timer. Bundfaldet opsamledes til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 187 - 189°C.

25

Eksempel 23

N,N-Diethyl-7,9-dimethoxy-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]-acridin-2(6H)-ethanamin-methansulfonat-hydrat (1:1).

En afkølet (-20°C) opløsning af 2,5 g 1-chlor-5,7-dimethoxy-4-nitro-9(10H)-acridinon i 150 ml THF behandledes med 1,98 g [2-(diethylamino)ethyl]hydrazin i 50 ml methanol og omrøres ved stuetemperatur natten over. Efter at reaktionsblandingen var koncentreret i vakuum, opløstes remanensen i chloroform, vaskedes efter

35 hinanden med fortyndet base og vand og tørredes. Den koncentrerede opløsning kromatograferedes på silicagel, idet der elueredes med 2% methanol i chloroform til opnåelse af den frie base af den i overskriften anførte

forbindelse. Saltet, smp. 241 - 242°C, fremstilledes ved at behandle en chloroformopløsning af den frie base med et ækvivalent methanolisk methansulfonsyre, fortynde med 2-propanol, og opsamle det fremkomne orange faste stof ved filtrering.

1-Chlor-5,7-dimethoxy-4-nitro-9(10H)-acridinon.

En blanding af 23,6 g 2,6-dichlor-3-nitrobenzoesyre, 31,0 g 2,4-dimethoxyanilin og 100 ml N,N-dimethylanilin opvarmedes i 24 timer på et dampbad og derefter i tre timer til 150°C. Den opnåede blanding rystedes med 1 liter chloroform og 1 liter 4% ammoniumhydrochlorid, og lagene adskiltes. Det vandige lag vaskedes med chloroform, syrnedes og ekstraheredes med chloroform, og ekstrakten koncentreredes til 200 ml og fortyndedes med cyclohexan. Der opsamledes mørkerøde krystaller af 6-chlor-2-[(2,4-dimethoxyphenyl)amino]-3-nitrobenzoesyre, smp. 166 - 170°C.

Den ovennævnte syre (7,36 g), 15 ml phosphoroxychlorid, 1,0 ml N,N-dimethylanilin og 125 ml chloroform hældtes sammen og omrørtes under tilbagesvaling i 1,5 timer, hvorefter blandingen henstilledes ved stuetemperatur natten over. Det røde bundfald af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 289 - 293°C, opsamledes.

Eksempel 24

N,N-Diethyl-8,10-dimethoxy-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]-acridin-2(6H)-ethanamin-methansulfonat-hydrat (1:1:1).

En opslæmning af 2,0 g 8-chlor-1,3-dimethoxy-5-nitro-9(10H)acridinon i 200 ml kold THF behandlede med 1,56 g [2-(diethylamino)ethyl]-hydrazin i 50 ml methanol og omrørtes i 18 timer. Efter at reaktionsblandingen var koncentreret i vakuum, opløstes remanensen i chloroform, vaskedes med vand og fortyndet base og kromatograferedes på silicagel, idet der elueredes med 2% methanol i chloroform til opnåelse af den frie base, smp. 213 - 215°C. Saltet fremstilledes ved at behandle en

chloroformopløsning af den frie base med et ækvivalent methanolisk methansulfonsyre til opnåelse af et orange fast stof, smp. 240 - 241°C.

5 8-Chlor-1,3-dimethoxy-5-nitro-9(10H)acridinon.

En blanding af 25 g 2,5-dimethoxyanilin, 19,2 g 2,6-dichlor-3-nitrobenzoesyre og 60 ml N,N-dimethylanilin opvarmedes under nitrogen til 100°C i 4 dage. Den afkølede reaktionsblanding behandlede med 2 N natriumhydroxid og dichlormethan. Det vandige lag vaskedes flere gange med dichlormethan og syrnedes derefter til opnåelse af 6-chlor-2[(3,5-dimethoxyphenyl)amino]-3-nitrobenzoesyre, smp. 174 - 177°C.

En blanding af 17 g af den ovennævnte syre, 40 ml phosphoroxychlorid, 3 ml N,N-dimethylanilin og 600 ml 1,2-dichlorethan opvarmedes under tilbagesvaling i to timer. Efter at reaktionsblandingen var koncentreret i vakuum, behandlede den opnåede remanens med varm iseddike og fortyndedes med vand. Det opnåede faste stof opsamledes ved filtrering og vaskedes med vand og methanol til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 291 - 294°C.

Eksempel 25

25 10-Chlor-N,N-diethyl-9-methoxy-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2(6H)ethanamin-methansulfonat-hydrat.

En opslæmning af 0,85 g 1,8-dichlor-2-methoxy-5-nitro-9(10H)acridinon i 100 ml THF behandlede med 1,4 g [2-(diethylamino)ethyl]hydrazin og omrørtes i én time. Efter 2 dages henstand i kulden fjernedes opløsningsmidlet i vakuum, og remanensen tritureredes i methanol til opnåelse af den frie base, smp. 202 - 204°C. Ved behandling af en chloroformopløsning af basen med ethanolisk methansulfonsyre opnåedes det i overskriften anførte salt, smp. 271 - 273°C.

1,6-Dichlor-7-methoxy-4-nitro-9(10H)acridinon og 1,8-dichlor-2-methoxy-5-nitro-9(10H)acridinon.

En blanding af 30 g 3-chlor-4-methoxyanilin,
5 18,9 g 2,6-dichlor-3-nitrobenzoesyre og 150 ml N,N-dimethylanilin opvarmedes til 100°C under nitrogen i 24 timer. Reaktionsblandingen opløstes i chloroform og vaskedes med fortyndet ammoniumhydroxid. Efter at det vandige lag var vasket med chloroform, syrnedes det, og
10 det opnåede orange faste stof opsamledes til opnåelse af 6-chlor-2-[(3-chlor-4-methoxyphenyl)amino]-3-nitrobenzoesyre, smp. 222 - 228°C.

En blanding af 17 g 6-chlor-2-[(3-chlor-4-methoxyphenyl)amino]-3-nitrobenzoesyre, 35 ml phosphoroxychlorid, 1 ml N,N-dimethylanilin og 150 ml 1,2-dichlorethan opvarmedes under tilbagesvaling i 45 minutter. Det opnåede faste stof opsamledes ved filtrering fra den varme reaktionsblanding og vaskedes med chloroform til opnåelse af 1,6-dichlor-7-methoxy-4-nitro-9-
20 (10H)-acridinon, smp. 284 - 285°C.

Fra det afkølede filtrat opnåedes der et andet fast stof, som kromatograferedes på silicagel med dichlormethan til opnåelse af 1,8-dichlor-2-methoxy-5-nitro-9(10H)acridinon, smp. 251 - 253°C.

25

Eksempel 26

9-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-N,N-diethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-ethanamin-methansulfonat (salt) (1:1).

30 En suspension af 1,47 g 2-[2-(diethylamino)-ethyl]-2,6-dihydro-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-9-ol, 40 ml dichlormethan, 1,05 g tert-butyldimethylsilylchlorid og 0,10 g 4-dimethylaminopyridin omrørtes ved stuetemperatur i 72 timer. Den opnåede mørkegule
35 opløsning fortyndedes med 100 ml dichlormethan, vaskedes med vand, koncentreredes og kromatograferedes på 85 g silicagel i chloroform, idet der elueredes med chloroform-methanol (50:1). Det ønskede eluat inddampedes til

opnåelse af den frie base af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 218 - 220°C. Det i overskriften anførte salt opnåedes fra methanol-chloroform-ethylacetat indeholdende ét ækvivalent methansulfonsyre og omkrystalliseredes af acetonitril, smp. 207 - 213°C.

Eksempel 27

2-[2-(Diethylamino ethyl)-2,6-dihydro-5-nitropyrazolo-
[3,4,5-kl]acridin-9-ol-acetat (ester)-methansulfonat
10 (salt) (1:1).

En blanding af 1,10 g 2-[2-(diethylamino)ethyl]-
2,6-dihydro-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-9-ol, 40 ml
dichlormethan, 0,26 ml acetylchlorid og 0,78 ml N,N-
diisopropylethylamin omrørtes i 2,5 timer ved stuetempe-
15 ratur. Blandingen inddampedes til tørhed, og remanensen
tritureredes med ethanol og kromatograferedes på 60 g
silicagel i chloroform, idet der elueredes med chloro-
form-methanol (50:1). Det ønskede eluat inddampedes til
tørhed, og remanensen hældtes sammen med ét ækvivalent
20 methansulfonsyre i methanol-ethylacetat. Det opnåede
salt omkrystalliseredes af methanolisk acetonitril til opnå-
else af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 250
- 251°C under dekomponering.

25

Eksempel 28

2-[2-(Diethylamino)ethyl]-2,6-dihydro-5-nitropyrazolo-
[3,4,5-kl]acridin-9-ol-2,2-dimethylpropanoat (ester)-
methansulfonat (salt) (1:1).

En suspension af 1,84 g 2-[2-(diethylamino)-
30 ethyl]-2,6-dihydro-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]-acridin-9-
ol, 60 ml dichlormethan, 0,74 ml trimethylacetylchlorid
og 1,31 ml N,N-diisopropylethylamin omrørtes ved stue-
temperatur i 24 timer. Der tilsattes 0,5 ml mere af
syrechloridet og 1,4 ml diisopropylethylamin, og omrø-
35 ringen fortsattes i 65 timer. Den opnåede mørkegule op-
løsning fortyndedes med 100 ml dichlormethan, vaskedes
med vand og inddampedes til en fugtig remanens, der su-
spenderedes i 40 ml ethanol og filtreredes. Det faste

stof omkrystalliseredes af 80 ml acetonitril til opnåelse af den frie base af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 255 - 258°C (dec.). Det i overskriften anførte salt, 233 - 235°C (dec.), udkrystalliserede af en opløsning af basen i methanol-ethylacetat-diethyl-ether indeholdende ét ækvivalent methansulfonsyre.

Eksempel 29

[2-[2-(Diethylamino)ethyl]-2,6-dihydro-5-nitropyrazolo-
10 [3,4,5-kl]acridin-9-yl]butansyreester-methansulfonat
(salt) (1:1).

En blanding af 1,47 g 2-[2-(diethylamino)ethyl]-2,6-dihydro-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-9-ol, 100 ml 1,2-dichlorethan, 0,63 ml butyrylchlorid og 1,74 ml N,N-diisopropylethylamin omrørtes ved 50 C i 2,5 timer og befriedes for opløsningsmiddel ved inddampning under formindsket tryk, og remanensen tritureredes med vand og opsamledes. Det rå produkt, i chloroform, vaskedes med 5% vandig natriumhydrogencarbonat og kromatograferedes på 65 g silicagel i chloroform. Det ønskede eluat inddampedes til tørhed og hældtes sammen med methansulfonsyre i methanolisk ethylacetat til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 220 - 222°C.

25 Eksempel 30

Octansyre{2-[2-(diethylamino)ethyl]-2,6-dihydro-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-9-yl}ester-methansulfonat (1:1)-hemihydrat.

En blanding af 1,84 g 2-[2-(diethylamino)ethyl]-2,6-dihydro-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-9-ol, 50 ml 1,2-dichlorethan, 1,57 ml N,N-diisopropylethylamin og 1,20 ml octanoylchlorid omrørtes ved 50°C i to timer og inddampedes til tørhed. Remanensen vaskedes med vand, opløstes i chloroform og vaskedes med 5% natriumhydrogencarbonat. Opløsningen kromatograferedes på 100 g silicagel i chloroform og inddampedes til en remanens af den frie base af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 136 - 138°C.

Det i overskriften anførte salt, smp. 159 - 163°C, opnåedes fra methanol-ethylacetat indeholdende en ækvivalent mængde methansulfonsyre.

5 Eksempel 31

2-[2-(Diethylamino)ethyl]-2,6-dihydro-5-nitropyrazolo-
[3,4,5-kl]acridin-9-ol-benzoat (ester)-methansulfonat
(1:1) (salt)-monohydrat.

Til en suspension af 1,84 g 2-[2-(diethylamino)-
10 ethyl]-2,6-dihydro-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-9-
ol i 50 ml 1,2-dichlorethan sættes 1,15 ml benzoyl-
chlorid og 2,10 ml N,N-diisopropylethylamin, og blan-
dingen omrørtes i fem timer til 75°C. Den opnåede oran-
ge opløsning inddampedes til tørhed. Remanensen vaske-
15 des med vand, opløstes i chloroform og vaskedes med van-
digt natriumhydrogencarbonat, hvorefter der omkrystalli-
seredes af toluen-cyclohexan til opnåelse af den frie
base af den i overskriften anførte forbindelse, smp.
192 - 195°C. Det i overskriften anførte salt, smp. 225
20 - 228°C, udkrystalliserede af en opløsning af basen og
ét ækvivalent methansulfonsyre i methanolisk ethylace-
tat.

Eksempel 32

25 [2-[2-(Diethylamino)ethyl]-2,6-dihydro-5-nitropyrazolo-
[3,4,5-kl]acridin-9-yl]kulsyreethylester-methansulfonat
(salt) (1:1).

En blanding af 1,47 g 2-[2-(diethylamino)ethyl]-
2,6-dihydro-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-9-ol, 50 ml
30 dichlormethan, 0,57 ml ethylchlorformiat og 1,05 ml
N,N-diisopropylethylamin omrørtes i 1,5 timer ved stue-
temperatur og inddampedes til tørhed, og remanensen tri-
tureredes med vand og kromatograferedes på 60 g silica-
gel i chloroform. Den ønskede portion af eluatet ind-
35 dampedes til tørhed, opløstes i ethylacetat og behandle-
des med 3 ml 1 N methanolisk methansulfonsyre, hvilket
bevirkede udfældning af den i overskriften anførte for-
bindelse, smp. 199 - 201°C.

Eksempel 33

9-(Dimethylamino)-N,N-diethyl-5-nitropyralozo[3,4,5-kl]-acridin-2(6H)-ethanamin-methansulfonat (1:2).

5 En suspension af 1,27 g 1-chlor-7-(dimethylamino)-4-nitro-9(10H)-acridinon, 15 ml THF og 15 ml methanol, og 1,31 g [2-(diethylamino)-ethyl]hydrazin omrørtes i 24 timer ved stuetemperatur, afkøledes i is og filtreredes. Det faste stof vaskedes med kold methanol
10 og derefter med vand, opløstes i chloroform, vaskedes med fortyndet ammoniakvand og kromatograferedes på silicagel, idet der elueredes med chloroform og chloroform-methanol (50:1). Det ønskede eluat inddampedes, og der
15 krystalliseredes fra toluen-isooctan til tilvejebringelse af den frie base af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 192 - 196°C. Det i overskriften anførte salt, smp. 206 - 208°C, krystalliserede fra en methanolisk opløsning af basen og to ækvivalenter methansulfonsyre efter tilsætning af ethylacetat.

20

1-Chlor-7-(dimethylamino)-4-nitro-9(10H)acridinon.

En blanding af 41,0 g N,N-dimethyl-p-phenylen-diamin, 100 ml N,N-dimethylanilin og 23,6 g 2,6-dichlor-3-nitrobenzoesyre opvarmedes i syv timer på et
25 dampbad. Den opnåede kage suspenderedes i dichlormethan og filtreredes, og det faste stof vaskedes med vand. Ved omkrystallisation af DMF-ethanol opnåedes 6-chlor-2[[4-(dimethylamino)phenyl]amino]-3-nitrobenzoesyre, smp. 222 - 223°C (dec.).

30

Til en opløsning af 8,40 g af den ovennævnte syre i 300 ml 1,2-dichlorethan og 19,0 ml triethylamin sættes 4,2 ml phosphoroxychlorid, og blandingen omrørtes i to timer og behandledes med 10,0 ml methanol. Denne blanding koncentreredes under formindsket tryk til en
35 remanens, der tritureredes med 80 ml methanol. Det faste stof opsamledes, tritureredes med ammoniakvand, tørredes og omkrystalliseredes af DMF til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse, et sort fast stof med smp. over 300°C.

Eksempel 34

N,N-Diethyl-9-methyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-ethanamin-methansulfonat (salt) (1:1).

5 En suspension af 1,44 g 1-chlor-7-methyl-4-nitro-9(10H)-acridinon i 20 ml methanol og 20 ml THF indeholdende 1,44 g [2-(diethylamino)ethyl]hydrazin omrøres ved stuetemperatur i 20 timer. Det orange faste stof omkrystalliseredes af toluen til opnåelse af den
10 frie base af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 213 - 217°C.

Det i overskriften anførte salt, smp. 204 - 207°C, udkrystalliserede af en methanol-ether-opløsning af basen og ét ækvivalent af methansulfonsyre.

15

1-Chlor-7-methyl-4-nitro-9(10H)-acridinon.

En blanding af 10,7 g p-toluidin, 11,8 g 2,6-dichlor-3-nitrobenzoesyre og 25 ml N,N-dimethylanilin omrørtes ved 135°C i 160 minutter. Blandingen fortyndedes med ether og ekstraheredes med 1 N vandigt natriumhydroxid. Ved syring af den vandige opløsning,
20 ekstraktion med chloroform og inddampning af ekstrakten opnåedes der 6-chlor-2-[(4-methylphenyl)amino]-3-nitrobenzoesyre som orange prizmer, smp. 192 - 197°C.

25 En opløsning af 10,2 g af den ovennævnte carboxylsyre i 135 ml chloroform indeholdende 0,4 ml N,N-dimethylanilin og 20,0 ml phosphoroxychlorid opvarmedes under tilbagesvaling i tre timer og afkøledes, og der opsamledes rødorange krystaller af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 239 - 241°C.
30

Eksempel 35

N,N-Diethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-ethanamin-N-oxid-methansulfonatsalt (5:6)-hydrat (4:3).

35 En opløsning af 1,5 g N,N-diethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-ethanamin i 50 ml chloroform behandlede med en opløsning af 1,1 g 3-chlorperbenzoesyre i 50 ml chloroform og omrørtes i én time ved stue-

temperatur. Det opnåede faste stof, 3-chlorbenzoatet af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 143 - 145°C, opsamledes ved filtrering og vaskedes med chloroform. En methanolisk opløsning af dette stof adsorbere-
5 des på basisk aluminiumoxid og elueredes med chloroform, og de fraktioner, der indeholdt den ønskede frie base, koncentreredes i vakuum til et gummiagtigt stof. Ved behandling af en chloroformopløsning af dette stof med methanolisk methansulfonsyre opnåedes det i overskriften
10 anførte salt, smp. 173 - 180°C.

Eksempel 36

N-Ethyl-9-methoxy-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-
2(6H)-ethanamin-1,25-methansulfonatsalt (4:5)- hemihy-
15 drat.

En opslæmning af 1,43 g 2-(2-chlorethyl)-2,6-dihydro-9-methoxy-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin i 20 ml ethylamin opvarmedes i en trykbeholder i 18 timer til 100°C. Efter at overskuddet af ethylamin var fjernet i vakuum, tritureredes det opnåede faste stof i methanol til opnåelse af den frie base, smp. 168 - 170°C. Det i overskriften anførte salt, smp. 228 - 230°C, fremstilledes ved behandling af en chloroformopløsning af basen med methanolisk methansulfonsyre.
25

2-(2-Chlorethyl)-2,6-dihydro-9-methoxy-5-nitropyrazolo-
[3,4,5-kl]acridin.

En opløsning af 3,6 g 2-hydroxyethylhydrazin i 5 ml methanol og 20 ml THF sættes i løbet af 1,5 timer
30 til en blanding af 6,09 g 1-chlor-7-methoxy-4-nitro-9(10H)-acridinon i 75 ml methanol og 55 ml THF, og den opnåede suspension omrørtes i 20 timer ved stuetemperatur. Bundfaldet opsamledes og omkrystalliseredes af DMSO-methanol til opnåelse af 9-methoxypyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-ethanol, smp. 275 - 276°C.
35

En blanding af 6,0 g af den ovennævnte alkohol, 7,0 g 4-toluensulfonylchlorid, 1,69 g 4-dimethylamino-pyridin, 5 ml triethylamin og 100 ml N,N-dimethylforma-

mid opvarmedes til 100°C i 30 minutter og fortyndedes derefter med en liter vand. Det opnåede faste stof opsamledes ved filtrering og tritureredes derefter i methanol. Ved omkrystallisation af varm N,N-dimethyl-
5 formamid opnåedes den i overskriften anførte forbindelse, smp. 264 - 265°C.

Eksempel 37

9-Ethoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]-acridin-
10 2(6H)ethanamin-methansulfonat (4:5).

En opslætning af 2,0 g 1-chlor-7-ethoxy-4-nitro-
9(10H)acridinon i 200 ml koldt (-10°C) THF behandlede
med 1,42 g [2-(dimethylamino)ethyl]hydrazin i 20 ml me-
thanol og omrørtes ved stuetemperatur i to timer. Efter
15 at opløsningsmidlerne var fjernet under formindsket
tryk, kromatograferedes remanensen på silicagel, idet
der elueredes med 2% methanol i chloroform til opnåelse
af den frie base, smp. 195 - 197°C. Ved behandling af
en chloroformopløsning af den frie base med methanolisk
20 methansulfonsyre opnåedes det i overskriften anførte
salt, smp. 214 - 216°C.

Eksempel 38

7,9-Dimethoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]-
25 acridin-2(6H)-ethanamin-methansulfonat (1:1).

En opslætning af 2,0 g 1-chlor-5,7-dimethoxy-4-
nitro-9(10H)-acridinon i 150 ml koldt (0°C) THF behandlede
med 1,5 g [2-(dimethylamino)ethyl]hydrazin i 50
ml methanol og omrørtes ved stuetemperatur i tre dage.

30 Det opnåede faste stof opsamledes ved filtrering
og vaskedes grundigt med methanol til opnåelse af den
frie base, smp. 239 - 241°C. Ved behandling af en
chloroformopløsning af dette stof med methanolisk me-
thansulfonsyre opnåedes det i overskriften anførte salt,
35 smp. 260 - 262°C.

Eksempel 39

9-(Dimethylamino)-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]-
acridin-2(6H)-ethanamin-methansulfonat (1:2)-dihydrat.

En blanding af 1,59 g 1-chlor-7-(dimethylamino)-
5 4-nitro-9(10H)-acridinon, 20 ml THF, 20 ml methanol og
1,35 g [2-(dimethylamino)ethyl]hydrazin omrørtes ved
stuetemperatur i tre timer, afkøledes i is og filtrere-
des. Bundfaldet vaskedes med koldt methanol og derefter
med vand og kromatograferedes på 50 g silicagel, idet
10 der elueredes med chloroform og chloroform-methanol
(50:1). Det ønskede eluat inddampedes og omdannedes til
den i overskriften anførte forbindelse, smp. 200 - 206°C,
ved udkrystallisation fra methanol-ethylacetat indehol-
dende to ækvivalenter methansulfonsyre.

15

Eksempel 40

2-[[2-(9-Ethoxy-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-
yl)ethyl]amino]ethanol-monohydrochlorid-hydrat (4:1).

En opslæmning af 2,32 g 1-chlor-7-ethoxy-4-ni-
20 tro-9(10H)acridinon i 40 ml THF behandledes med 0,95 g
2-[(hydrazinethyl)amino]ethanol i 50 ml methanol og om-
rørtes ved stuetemperatur i 18 timer.

Et orange fast stof opsamledes ved filtrering og
omkrystalliseredes i 25% methanolisk DMF til opnåelse af
25 det i overskriften anførte salt, smp. 283 - 285°C.(dec.).

Eksempel 41

2-[[2-(9-Butoxy-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-
yl)ethyl]amino]ethanol-methansulfonat-hemihydrat.

30 En opslæmning af 2,0 g 7-butoxy-1-chlor-4-nitro-
9(10H)acridinon i 100 ml methanol behandledes med 1,5 g
2-[(hydrazinoethyl)amino]ethanol i 50 ml methanol og om-
rørtes ved stuetemperatur i 18 timer. Den opnåede frie
base, smp. 170 - 172°C, af det i overskriften anførte
35 salt opsamledes ved filtrering, idet der vaskedes med
methanol. Ved behandling af en chloroformopløsning af
den frie base med overskud af methanolisk methansulfon-
syre opnåedes det i overskriften anførte salt, smp. 239

- 241°C.

Eksempel 42

2-[[2-(9-Methyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-
5 yl)ethyl]amino]ethanol-monohydrochlorid.

En suspension af 1,44 g 1-chlor-7-methyl-4-ni-
tro-9(10H)-acridinon i 20 ml THF og 20 ml methanol, og
indeholdende 0,71 g [2-(hydrazinoethyl)amino]ethanol,
omrørtes ved stuetemperatur i syv timer. Den opnåede
10 suspension filtreredes, og bundfaldet vaskedes efter
hinanden med THF, DMF og acetone til opnåelse af den i
overskriften anførte forbindelse, smp. >300°C.

Eksempel 43

15 N,N-Diethyl-9-methoxy-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-
2(6H)-propanamin-methansulfonat-hydrat (1:1).

En opløsning af 2,0 g 1-chlor-7-methoxy-4-ni-
tro-9(10H)acridinon i 150 ml THF behandlede med 2,09 g
[3-(diethylamino)propyl]hydrazin i 30 ml methanol og om-
20 rørtes i to timer. Efter at opløsningsmidlerne var
fjernet i vakuum, krystalliseredes remanensen i methanol
til opnåelse af den frie base, smp. 143 - 145°C. Det i
overskriften anførte salt, smp. 191 - 193°C, opnåedes
ved behandling af en chloroformopløsning af basen med
25 methanolisk methansulfonsyre.

Eksempel 44

2-[3-(Dimethylamino)propyl]-2,6-dihydro-5-nitropyrazolo-
[3,4,5-kl]acridin-9-ol-methansulfonat.

30 En suspension af 3,85 g 1-chlor-7-hydroxy-4-
nitro-9(10H)-acridinon i 50 ml tetrahydrofuran og 50 ml
methanol indeholdende 3,30 g [3-(dimethylamino)propyl]-
hydrazin omrørtes ved 60°C i 88 timer under argon. Det
orange bundfald opsamledes, opløstes i 120 ml vand ved
35 80 C og blev gjort basisk til pH 8-9 med vandigt natrium-
hydrogencarbonat. Den opnåede suspension filtreredes
til opnåelse af den frie base af den i overskriften an-
førte forbindelse, smp. 244 - 247°C.

Den i overskriften anførte forbindelse, smp. 259 - 261°C, opnåedes ved opløsning af basen i vandigt methanol indeholdende ét ækvivalent methansulfonsyre og tilsætning af ethylacetat.

5

Eksempel 45

9-Methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-propanamin-methansulfonat.

En blanding af 2,13 g 1-chlor-7-methoxy-4-nitro-10 9(10H)-acridinon og 1,8 g [3-(dimethylamino)propyl]-hydrazin i 20 ml methanol og 20 ml THF omrørtes ved stuetemperatur i 7,5 timer og inddampedes til tørhed. Remanensen tritureredes med vand og omkrystalliseredes af 30 ml toluen og 20 ml isooctan til opnåelse af den 15 frie base af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 176 - 178°C.

Den ovennævnte base opløstes i 20 ml vandigt methanol indeholdende ét ækvivalent methansulfonsyre, og ved tilsætning af ethylacetat opnåedes den i overskriften 20 anførte forbindelse som orange krystaller, smp. 229 - 232°C.

Eksempel 46

9-Ethoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-25 2(6H)-propanamin-methansulfonat (1:1.

En opslæmning af 2,0 g 1-chlor-7-ethoxy-4-nitro-9(10H)acridinon i koldt (-10°C) THF behandlede med 1,47 g [3-(dimethylamino)propyl]hydrazin i 25 ml methanol og omrørtes ved stuetemperatur i tre timer.

30 Efter at opløsningsmidlerne var fjernet under formindsket tryk, kromatograferedes stoffet på silicagel med eluering med 5% methanol i chloroform til tilvejebringelse af den frie base, smp. 175 - 176°C. Ved behandling af en chloroformopløsning af dette stof med et 35 ækvivalent methanolisk methansulfonsyre opnåedes det i overskriften anførte salt, smp. 266 - 268°C.

Eksempel 47

2-[3-(Dimethylamino)propyl]-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]-acridin-9-ol-acetat (ester)-methansulfonat (salt) (1:1).

En blanding af 1,24 g 2-[3-(dimethylamino)-propyl]-2,6-dihydro-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-9-ol, 40 ml 1,2-dichlorethan, 0,96 ml acetylchlorid og 2,88 ml N,N-diisopropylethylamin omrørtes og opvarmedes til 80°C under argon i tre timer. Blandingen afkøledes, og det orange faste stof opsamledes og omrørtes med en blanding af chloroform og vand under tilsætning af natriumhydrogencarbonat, indtil den vandige fase nåede ca. pH 9. Denne blanding filtreredes, lagene adskiltes, og chloroformopløsningen inddampedes til opnåelse af et orange fast stof. Dette stof, i 40 ml ethylacetat, behandlede med 2,4 ml 1 N methansulfonsyre, hvilket fremkaldte udfældning af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 260 - 264°C.

Eksempel 48

2-[3-(Dimethylamino)propyl]-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]-acridin-9-ol-2,2-dimethylpropanoat (ester)-methansulfonat (salt) (1:1).

En blanding af 0,96 g 2-[3-(dimethylamino)-propyl]-2,6-dihydro-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-9-ol, 40 ml 1,2-dichlorethan, 0,50 ml trimethylacetylchlorid og 0,97 ml N,N-diisopropylethylamin omrørtes under argon ved 60°C i 80 minutter. Den opnåede blanding indampedes til tørhed, opløstes i chloroform, vaskedes med fortyndet natriumhydrogencarbonat og kromatograferedes på 75 g silicagel, idet der elueredes med chloroform-methanol (50:1). Den ønskede fraktion befriedes for opløsningsmidler, opløstes i 40 ml ethylacetat og behandlede med 1,9 ml 1 N methanolisk methansulfonsyre, hvilket fremkaldte udfældning af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 243 - 245°C.

Eksempel 49

2-[2-(Diethylamino)ethyl]-2,6-dihydro-3,5-dinitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-9-ol-methansulfonat-hemihydrat.

En opslæmning af 0,9 g 1-chlor-7-hydroxy-2,4-dinitro-9(10H)-acridinon i 150 ml 0°C THF behandles dråbevis i løbet af et tidsrum på én time med en blanding af 0,35 g [2-(diethylamino)ethyl]hydrazin og 0,36 g N,N-diisopropylethylamin og omrørtes derefter i to timer. Efter at opløsningsmidlet var fjernet i vakuum, behandles remanensen grundigt med methanol til opnåelse af den frie base, smp. >290°C. Det i overskriften anførte salt, smp. 249 - 253°C, fremstilledes ved behandling af en chloroformopløsning af den frie base med methanolisk methansulfonsyre, idet man opsamlede det opnåede faste stof ved filtrering og vaskede med ethanol.

1-Chlor-7-hydroxy-2,4-dinitro-9(10H)-acridinon.

En blanding af 5,0 g 2-chlor-6-[[4-[(4-methoxyphenyl)methoxy]phenyl]amino]-3,5-dinitrobenzoesyre, 10 ml phosphoroxychlorid, 0,2 ml N,N-dimethylanilin og 50 ml 1,2-dichlorethan opvarmedes under tilbagesvaling i 15 minutter, og reaktionsblandingen filtreredes varmt. Filterkagen vaskedes med 1,2-dichlorethan til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 278 - 281°C.

2-Chlor-6-[[4-[(4-methoxyphenyl)methoxy]phenyl]-amino]-3,5-dinitrobenzoesyre.

En opløsning af 12,65 g 4-[(4-methoxyphenyl)-methoxy]benzenamin i 150 ml chloroform sættes dråbevis i løbet af 30 minutter til en opløsning af 15,7 g 2,6-dichlor-3,5-dinitrobenzoesyre og 15 ml N,N-diisopropylethylamin i 250 ml chloroform. Efter omrøring af reaktionsblandingen ved stuetemperatur i 18 timer behandles den med fortyndet ammoniumhydroxid. Det opnåede orange faste stof opsamledes ved filtrering, vaskedes med vand og opslæmmedes i fortyndet saltsyre til opnåelse

se af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 172 - 174°C.

Eksempel 50

5 N,N-Diethyl-9-methoxy-3,5-dinitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-ethanamin-methansulfonat (1:1[-hydrat.

En opløsning af 1,0 g 1-chlor-7-methoxy-2,4-dinitro-9(10H)-acridinon i 150 ml THF behandlede med 0,76 g [2-(diethylamino)ethyl]hydrazin og omrørtes ved 10 stuetemperatur i to timer. Efter fjernelse af opløsningsmidlet i vakuum opløstes remanensen i chloroform, vaskedes med vand og kromatograferedes på silicagel med 1% methanol i chloroform til opnåelse af den frie base, smp. 243 - 246°C. Ved behandling af en chloroformopløsning af basen med methanolisk methansulfonsyre opnåedes 15 det i overskriften anførte salt, smp. 277 - 278°C.

1-Chlor-7-methoxy-2,4-dinitro-9(10H)-acridinon.

En opløsning af 17,6 g p-anisidin i 500 ml 20 chloroform sættes i løbet af et tidsrum på 2,5 timer til en 0°C opløsning af 40 g 2,6-dichlor-3,5-dinitrobenzoesyre og 47 ml N,N-diisopropylethylamin i 800 ml chloroform, hvorefter blandingen omrørtes ved stuetemperatur natten over.

25 Reaktionsblandingen ekstraheredes med 6 liter 5% ammoniumhydroxid i 1-liter portioner. Efter at de vandige lag var syrnede med fortyndet saltsyre, opsamledes det opnåede røde faste stof ved filtrering og vaskedes med vand til opnåelse af 2-chlor-6-[(4-methoxyphenyl)-amino]-3,5-dinitrobenzoesyre, smp. 241 - 245°C. 30

En blanding af 21,5 g af den ovennævnte syre, 43 ml phosphoroxychlorid, 2 ml N,N-dimethylanilin og 100 ml 1,2-dichlorethan opvarmedes under tilbagesvaling i én time. Efter afkøling opsamledes det opnåede røde 35 faste stof ved filtrering og vaskedes grundigt med 1,2-dichlorethan til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 253 - 254°C.

Eksempel 51

9-Ethoxy-N,N-diethyl-3,5-dinitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-ethanamin-methansulfonat-hydrat.

En kold opslæmning af 3 g 1-chlor-7-ethoxy-2,4-dinitro-9(10H)-acridinon i 150 ml THF behandlede dråbevis med en opløsning af 1,15 g [2-(diethylamino)ethyl]-hydrazin og 1,1 g N,N-diisopropylethylamin i 75 ml THF over et tidsrum på to timer. Reaktionsblandingen omrøres i to timer i kulden, hvorefter man lod den henstå i kulden i tre dage. Efter fjernelse af et uopløseligt gummiagtigt stof ved filtrering koncentreredes filtratet i vakuum til opnåelse af et fast stof, som opløstes i chloroform og kromatograferedes på silicagel med 2% methanol i chloroform til opnåelse af den frie base. Ved behandling af en chloroformopløsning af den frie base med methanolisk methansulfonsyre opnåedes det i overskriften anførte salt, smp. 278 - 280°C.

1-Chlor-7-ethoxy-2,4-dinitro-9(10H)-acridinon.

En opløsning af 10,5 g 4-ethoxyanilin i 250 ml acetonitril sættes i løbet af 1,5 timer til en opløsning af 20 g 2,6-dichlor-3,5-dinitrobenzoesyre og 11 g N,N-diisopropylethylamin i 400 ml acetonitril og omrøres ved stuetemperatur i fem timer. Efter fjernelse af opløsningsmidlet i vakuum opløstes remanensen i 500 ml chloroform og ekstraheredes med flere portioner 5% ammoniumhydroxid. De vandige ekstrakter vaskedes med chloroform og syrnedes med fortyndet syre. Det opnåede faste stof opsamledes ved filtrering og vaskedes med vand til opnåelse af 2-chlor-6-[(4-ethoxyphenyl)amino]-3,5-dinitrobenzoesyre, smp. 202 - 206°C.

En blanding af 13,8 g af den ovennævnte syre, 26 ml phosphoroxychlorid, 1 ml N,N-dimethylanilin og 200 ml 1,2-dichlorethan opvarmedes under tilbagesvaling i én time. Efter let afkøling opsamledes de opnåede rødligsorte plader ved filtrering og vaskedes med 1,2-dichlorethan til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 238 - 241°C.

Eksempel 52

N,N-Diethyl-3,5-dinitro-9-(phenylmethoxy)pyrazolo-
[3,4,5-kl]-2(6H)-ethanamin-methansulfonat-hemihydrat.

En opløsning af 2,0 g 1-chlor-7-(phenylmethoxy)-
5 2,4-dinitro-9(10H)-acridinon i 150 ml 0°C THF behandle-
des dråbevis med en opløsning af 0,67 g [2-(diethyl-
amino)ethyl]hydrazin og 1,3 g N,N-diisopropylethylamin
i 50 ml over et tidsrum på én time, og blandingen omrør-
tes i 18 timer ved stuetemperatur. Efter opsamling af
10 en lille mængde fast stof ved filtrering inddampedes
filtratet i vakuum til et fast stof, som tritureredes i
methanol til opnåelse af den frie base. Saltet frem-
stilledes ved behandling af basen med methanolisk me-
thansulfonsyre og omkrystallisation af det opnåede faste
15 stof i vandigt ethanol til opnåelse af det i overskrif-
ten anførte salt, smp. 251 - 253°C.

1-Chlor-2,4-dinitro-7-(phenylmethoxy)-9(10H)-acridinon.

En blanding af 9,7 g 2-chlor-3,5-dinitro-6-[[4-
20 (phenylmethoxy)phenyl]amino]benzoesyre, 200 ml 1,2-di-
chloroethan, 20 ml phosphoroxychlorid og 1,0 ml N,N-di-
methylanilin opvarmedes under tilbagesvaling i 30 minut-
ter. Ved afkøling dannedes der et fast stof, som opsam-
ledes og vaskedes med 1,2-dichloroethan til opnåelse af
25 den i overskriften anførte forbindelse, smp. 217 - 220°C.

2-Chlor-3,5-dinitro-6-[[4-(phenylmethoxy)phenyl]amino]-
benzoesyre.

En opløsning af 12,6 g 4-benzyloxyanilin-hydro-
30 chlorid i vand behandledes med fortyndet natriumhydroxid,
og den opnåede olie ekstraheredes med 600 ml chloroform.
Den tørrede opløsning sattes dråbevis i løbet af to ti-
mer til en opløsning af 15 g 2,6-dichlor-3,5-dinitro-
benzoesyre og 6,9 g N,N-diisopropylethylamin i 200 ml
35 acetonitril, og blandingen omrørtes i 24 timer. Efter
fjernelse af opløsningsmidlerne under formindsket tryk
opløstes remanensen i chloroform og behandledes med for-
tyndet ammoniumhydroxid. Det dannede gummiagtige stof

opsamledes, behandlede med saltsyre, ekstraheredes tilbage i chloroform og koncentreredes derefter til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 208 - 211°C.

5

Eksempel 53

N,N-Diethyl-9-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-3,5-dinitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-ethanamin-methansulfonat (1:1).

10 Til en suspension af 1,71 g 1-chlor-7-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2,4-dinitro-9(10H)-acridinon i 65 ml THF, omrørt og afkølet i et isbad, sættes en 10 ml opløsning af 0,53 g [2-(diethylamino)ethyl]hydrazin og 1,40 ml N,N-diisopropylethylamin i THF over et tidsrum
15 på to timer. Blandingen holdtes i is i endnu fem timer, hvorefter man lod den opvarme til stuetemperatur i løbet af 15 timer. Blandingen inddampedes til tørhed, og re-
manensen vaskedes med vand, opløstes i chloroform og
kromatograferedes på silicagel i chloroform til opnåelse
20 af den frie base af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 204 - 208°C.

Det i overskriften anførte salt, smp. 218 - 219°C, (dec.), opnåedes fra methanolisk ethylacetat indeholdende et ækvivalent methansulfonsyre.

25

1-Chlor-7-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2,4-dinitro-9(10H)-acridinon.

Til en omrørt, iskold blanding af 2,67 g 2-chlor-6-[[4-[(4-methoxyphenyl)methoxy]phenyl]amino]-3,5-dinitrobenzoesyre, 18 ml 1,2-dichlorethan og 4,4 ml N,N-dimethylanilin sættes 0,70 ml phosphoroxchlorid. Efter
30 2,5 timers forløb fjernes isbadet, og blandingen omrøres i 24 timer ved stuetemperatur. Bundfaldet opsamles, vaskedes med vand og derefter med methanol og tør-
35 redes til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse, som smeltede over 240°C under dekomponering.

Eksempel 54

9-Methoxy-N,N-dimethyl-3,5-dinitropyrazolo[3,4,5-kl]-
acridin-2(6H)-ethanamin-methansulfonat (1:1)-hydrat.

En opslæmning af 2,0 g 1-chlor-7-methoxy-2,4-
5 dinitro-9(10H)-acridinon i 150 ml -5°C THF behandlede
med 1,5 g [2-(dimethylamino)ethyl]-hydrazin i 50 ml
methanol og omrørtes i 18 timer. Efter fjernelse af
opløsningsmidlerne i vakuum opløstes remanensen i
chloroform og kromatograferedes på silicagel med 2% me-
10 thanol i chloroform til opnåelse af den frie base, smp.
237 - 239°C. Ved behandling af en chloroformopløsning
af basen med methanolisk methansulfonsyre opnåedes det
i overskriften anførte salt, smp. 281 - 282°C.

15 Eksempel 55

N,N-Dimethyl-3,5-dinitro-9-methoxypyrazolo[3,4,5-kl]-
acridin-2(6H)-propanamin-methansulfonat (1:1).

En opslæmning af 2,0 g 1-chlor-2,4-dichlor-7-
methoxy-9(10H)acridinon i 200 ml THF behandlede
20 0,68 g [3-(dimethylamino)propyl]hydrazin og omrørtes i
tre timer ved stuetemperatur. Det opnåede faste stof,
hydrochloridsaltet af den i overskriften anførte forbin-
delse, opsamledes ved filtrering og vaskedes med THF.
Saltet opslæmmedes i vand, behandlede med fortyndet
25 ammoniumhydroxid og chloroform og filtreredes til fjer-
nelse af uopløseligt stof. Chloroformopløsningen vaske-
des med vand, tørredes over magnesiumsulfat, behandlede
med methanolisk methansulfonsyre og fortyndedes med ace-
tone. Opløsningen koncentreredes i vakuum, indtil der
30 fremkom et fast stof. Dette faste stof opsamledes ved
filtrering og omkrystalliseredes i vandigt methanol til
opnåelse af det i overskriften anførte salt, smp. 267 -
269°C.

35 Eksempel 56

N,N-Diethyl-9-methoxy-3,5-dinitropyrazolo[3,4,5-kl]acri-
din-1(6H)-ethanamin-methansulfonat.

En opslæmning af 5,69 g 1-chlor-7-methoxy-2,4-

dinitro-9(10H)-acridinon i 400 ml THF behandlede med 4,32 g [2-(diethylamino)ethyl]hydrazin og omrørtes i 18 timer ved stuetemperatur. Det opnåede gule faste stof, smp. 191 - 193°C, opsamledes ved filtrering og vaskedes med THF. Dette faste stof omrørtes i to timer i en blanding af 400 ml methanol og 4 ml methansulfonsyre. Ved omkrystallisation af det opnåede faste stof af vandigt methanol opnåedes det i overskriften anførte salt, smp. 275 - 278°C.

10

Fremstilling af intravenøse formuleringer.

Eksempel 57

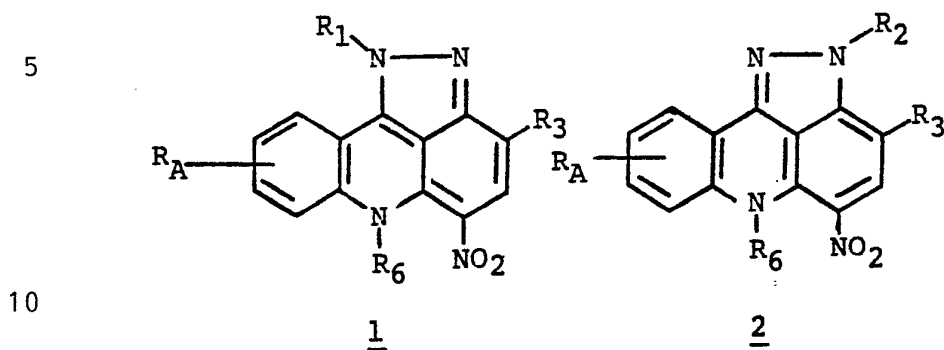
En opløsning af 14,7 g 2-[[2-[5-nitropyrazolo-[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-yl)ethyl]amino]ethanol (fra eksempel 3) som hydrochloridsaltet fremstilles i 1 liter vand til injektion ved stuetemperatur under omrøring. Opløsningen sterilfiltreres ned i 500 5-ml hætteglas, der hver indeholder 2 ml opløsning indeholdende 25 mg medikament, beregnet som base, og forsegles under nitrogen.

20

Alternativt kan man, efter steril filtrering ned i hætteglassene, fjerne vandet ved lyofilisering, og derefter forsegle hætteglassene aseptisk, til tilvejebringelse af et pulver, som genopløses før injektion.

P A T E N T K R A V

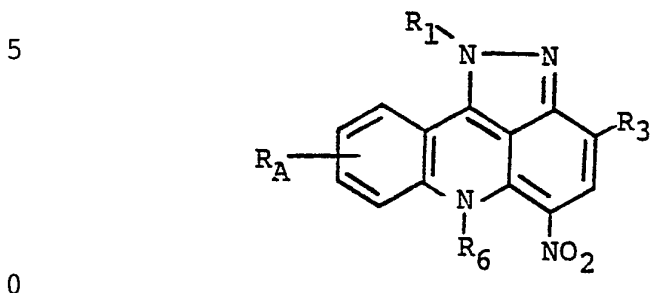
1. Pyrazolo[3,4,5-kl]acridinforbindelser, der i fri baseform har strukturformlerne 1 og 2:



og farmaceutisk acceptable salte heraf, i hvilke formler R_1 og R_2 hver betegner alkylen- NR_xR_y , hvor alkylen er lige eller forgrenet C_2 - C_4 -alkylen, og R_x og R_y hver især betegner H, lige eller forgrenet C_1 - C_4 -alkyl eller lige eller forgrenet C_2 - C_4 -hydroxyalkyl, hvorhos, når R_x og R_y begge er C_1 - C_4 -alkyl, aminogruppen eventuelt er N-oxygeneret; R_3 er H eller NO_2 ; R_6 er H eller lige eller forgrenet C_1 - C_3 -alkyl; R_A er H eller én eller to grupper valgt blandt hydroxy, chlor, lige eller forgrenet C_1 - C_4 -dialkylamino, lige eller forgrenet C_1 - C_4 -alkyl, lige eller forgrenet C_1 - C_6 -alkoxy, der eventuelt er substitueret med diethylaminoethoxy; benzyloxy eller benzyloxy substitueret med methoxy, lige eller forgrenet C_3 - C_{10} -trialkylsilyloxy, lige eller forgrenet C_2 - C_{12} -alkanoyloxy, benzoyloxy eller benzoyloxy substitueret med methoxy.

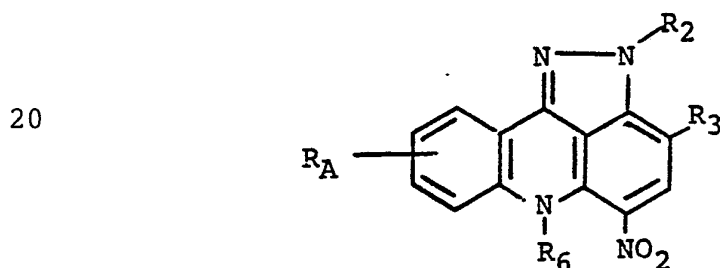
2. Pyrazolo[3,4,5-kl]acridinforbindelser ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R_1 og R_2 hver betegner $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}_2\text{H}_5$ eller $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; R_3 er H eller NO_2 ; R_6 er H eller methyl, R_A er hydrogen, hydroxy, lige eller forgrenet C_1 - C_6 -alkoxy, lige eller forgrenet C_3 - C_{10} -trialkylsilyloxy eller lige eller forgrenet C_2 - C_{12} -alkanoyloxy.

3. Pyrazolo[3,4,5-kl]acridinforbindelser ifølge krav 2, kendt egnet ved, at de i fri baseform har formelen:



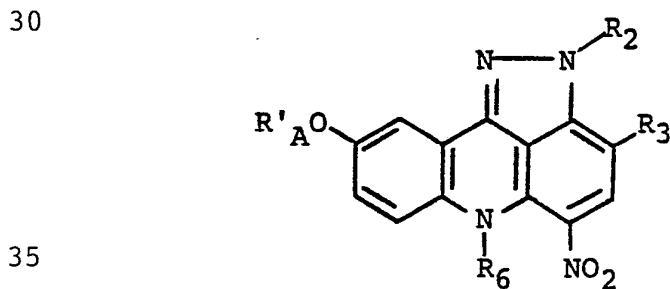
og farmaceutisk acceptable salte heraf, i hvilken formel R_1 , R_3 , R_6 og R_A har de i krav 2 anførte betydninger.

4. Pyrazolo[3,4,5-kl]acridinforbindelser ifølge krav 2, kendt egnet ved, at de i fri baseform har formelen:



25 og farmaceutisk acceptable salte heraf, i hvilken formel R_2 , R_3 , R_6 og R_A har de i krav 2 anførte betydninger.

5. Pyrazolo[3,4,5-kl]acridinforbindelser ifølge krav 2, kendt egnet ved, at de i fri baseform har formelen:



og farmaceutisk acceptable salte heraf, i hvilken formel R_2 , R_3 og R_6 har de i krav 2 anførte betydninger, og R_A'

er H, lige eller forgrenet C₁-C₄-alkyl, lige eller forgrenet C₂-C₁₂-alkanoyl eller lige eller forgrenet C₃-C₁₀-trialkylsilyl.

6. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g -
 5 n e t ved, at det er
 N,N-diethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-
 ethanamin,
 2-[2-(diethylamino)ethyl]-2,6-dihydro-5-nitropyrazolo-
 [3,4,5-kl]acridin-9-ol,
 10 9-ethoxy-N,N-diethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-
 2(6H)-ethanamin,
 9-butoxy-N,N-diethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-
 2(6H)-ethanamin,
 2,2-dimethylpropansyre-2-[2-(diethylamino)ethyl]-2,6-
 15 dihydro-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-9-yl-ester,
 9-[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-N,N-diethyl-
 5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2(6H)-ethanamin,
 2-[2-(diethylamino)ethyl]-2,6-dihydro-5-nitropyrazolo-
 [3,4,5-kl]acridin-9-ol-acetatester,
 20 N,N-diethyl-5-nitro-9-propoxypyrazolo[3,4,5-kl]acridin-
 2(6H)-ethanamin,
 kulsyre-[2-[2-(diethylamino)ethyl]-2,6-dihydro-5-nitro-
 pyrazolo[3,4,5-kl]acridin-9-yl]ethylester,
 butansyre-[2-[2-(diethylamino)ethyl]-2,6-dihydro-5-ni-
 25 tropyrazolo-[3,4,5-kl]acridin-9-yl]ester,
 9-ethoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-
 2(6H)-ethanamin,
 N,N-diethyl-9-methoxy-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-
 2(6H)-propanamin,
 30 9-methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-
 2(6H)-propanamin,
 9-ethoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-
 2(6H)-propanamin,
 2-[3-(dimethylamino)propyl]-2,6-dihydro-5-nitropyrazolo-
 35 [3,4,5-kl]acridin-9-ol,
 2-[3-(dimethylamino)propyl]-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]-
 acridin-9-ol-acetatester,

- 2,2-dimethylpropansyre-[2-[3-(dimethylamino)-propyl]-
2,6-dihydro-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-9-yl-ester,
N-ethyl-9-methoxy-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-
2(6H)-ethanamin,
5 9-methoxy-N,N-dimethyl-3,5-dinitropyrazolo[3,4,5-kl]-
acridin-2(6H)-ethanamin,
9-methoxy-N,N-dimethyl-3,5-dinitropyrazolo[3,4,5-kl]-
acridin-2(6H)-propanamin,
9-ethoxy-N,N-diethyl-3,5-dinitropyrazolo[3,4,5-kl]-
10 acridin-2(6H)-ethanamin,
N,N-diethyl-9-methoxy-3,5-dinitropyrazolo[3,4,5-kl]-
acridin-2(6H)-ethanamin eller
2-[2-(diethylamino)ethyl]-2,6-dihydro-3,5-dinitro-pyra-
zolo[3,4,5-kl]acridin-9-ol,
15 eller et farmaceutisk acceptabelt salt af en vilkårlig
af ovennævnte forbindelser.

7. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t
ved, at det omfatter en forbindelse med formlen 1 iføl-
ge krav 1 i kombination med en farmaceutisk acceptabel
20 bærer.

8. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t
ved, at det omfatter en forbindelse med formlen 2 iføl-
ge krav 1 i kombination med en farmaceutisk acceptabel
bærer.