

(19) **DANMARK**

(11)

DK 174184 B1

(12) **PATENTSKRIFT**

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl.⁷: **C 07 D 495/06**

(21) Patentansøgning nr: **PA 1983 06083**

(22) Indleveringsdag: **1983-12-30**

(24) Løbedag: **1983-12-30**

(41) Alm. tilgængelig: **1984-07-07**

(45) Patentets meddelelse bkg. den: **2002-08-19**

(30) Prioritet: **1983-01-06 US 456162 1983-12-12 US 559402**

(73) Patenthaver: **Warner-Lambert Company, 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, USA**

(72) Opfinder: **Donald F. Worth, 1156 Ravenwood, Ann Arbor, Michigan 48103, USA**
Howard D.H. Showalter, 900 Patricia, Ann Arbor, Michigan 48103, USA
Daniel F. Ortwine, 663 Springbrook Court, Saline, Michigan 48176, USA
Edward F. Elslager, 4081 Thornoaks, Ann Arbor, Michigan, USA
Leslie M. Werbel, 1570 Covington, Ann Arbor, MI 48103, USA

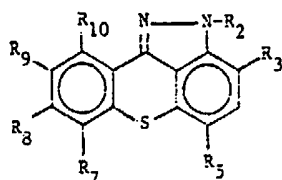
(74) Fuldmægtig: **Internationalt Patent-Bureau A/S, Høje Taastrup Boulevard 23, 2630 Taastrup, Danmark**

(54) Benævnelse: **Benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler, fremgangsmåder til fremstilling deraf samt præparater indeholdende disse**

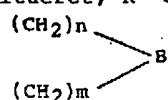
(56) Fremdragne publikationer:
US B 3505341

(57) Sammendrag:

Benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser, der i fri baseform har strukturformlen 1:

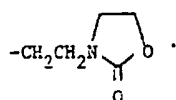


samt farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori substituenterne R_3 , R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} er hydrogen, hydroxy eller alkoxy med fra 1 til 4 carbonatomer, hvori R_2 er $ANR'R''$, hvori A er en ligekædet eller forgrenet alkylenkæde med fra 2 til 5 carbonatomer, eventuelt hydroxylsubstitueret, hvori R' og R'' er hydrogen eller ligekædet eller forgrenet alkyl med fra 1 til 4 carbonatomer, eventuelt hydroxylsubstitueret, R' og R'' sammen er



forsættes

NHR' , $\text{NR}'\text{R}_2$ eller $\text{NR}'\text{R}'\text{R}'\text{R}'$, hvor $\text{R}'\text{R}'\text{R}'\text{R}'$ er acyl med fra 1 til 4 carbonatomer, chloracetyl eller



Forbindelserne har farmakologiske egenskaber og er anvendelige som antibakterika, antifungale midler og antitumormidler.

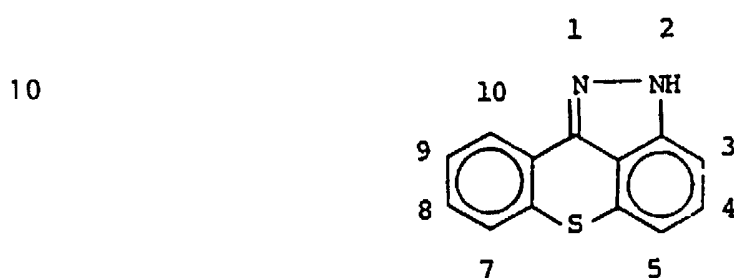
Forbindelserne fremstilles efter en række fremgangsmåder.

Endvidere angives præparater indeholdende forbindelserne.

1

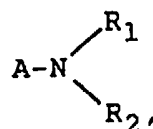
Opfindelsen angår hidtil ukendte substituerede benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler, fremgangsmåder til deres fremstilling og farmaceutiske præparater, der omfatter forbindelserne. De angivne forbindelser har farmakologiske egenskaber og er anvendelige som antibakterika, antifungale midler og antitumormidler.

Benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazolringsystemet



er kendt fra F. Ullman og Otto van Glenck, Ber. 49, 2489 (1916) og fra U.S.A. patentskrift nr. 3.505.341 tilhørende Elslager, Worth og Howells. Dette US patentskrift beskriver sådanne indazoler, som i 2-stillingen er substitueret med

20



25 hvor A er en alkylengruppe med 2-4 carbonatomer, og R₁ og R₂ er C₁-C₄ alkyl eller sammen en alkylengruppe med 4-8 carbonatomer, af hvilke 4-6 danner en ring sammen med nitrogenatomet,

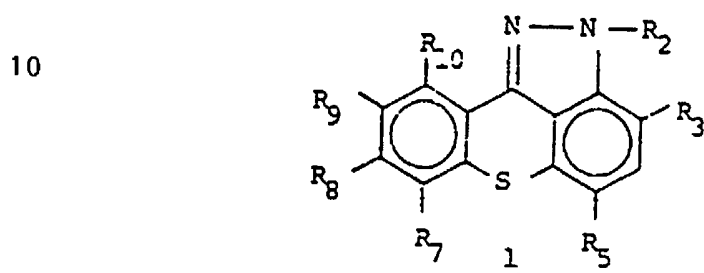
30 i 5-stillingen er substitueret med en aldehydgruppe eller med en methyl-hydroxymethylgruppe og

i 8-stillingen har et hydrogen- eller halogenatom. Disse kendte forbindelser angives at have en antibakteriel og antiparasitisk virkning. En antitumorstyrkning er ik-

35

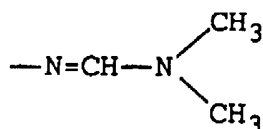
ke rapporteret. Der kendes ingen tidligere teknik, hvori dette ringsystem har en nitrogenholdig funktionalitet i 5-stillingen, ej heller kendes nogen angivelse af 7,8,9,10-(OH eller O-alkyl).

Opfindelsen angår benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser, der i fri baseform har strukturformlen 1:



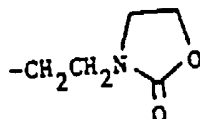
samt farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori substituenterne R_3 , R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} er hydrogen, hydroxy eller alkoxy med fra 1 til 4 carbonatomer, herefter benævnt lavere alkoxy, hvori R_2 er $\text{ANR}'\text{R}''$, hvori A er en
 20 ligekædet eller forgrenet alkylenkæde med fra 2 til 5 carbonatomer, eventuelt hydroxylsubstitueret, hvori R' og R'' er hydrogen eller ligekædet eller forgrenet alkyl med fra 1 til 4 carbonatomer, eventuelt hydroxylsubstitueret, hvori R_5 er nitro, NH_2 ,

25



30 NHR' , $\text{NR}'\text{R}_2$ eller $\text{NR}'\text{R}'''\text{R}''''$, hvor R' og R_2 er som ovenfor nævnt, og R''' er acyl med fra 1 til 4 carbonatomer, chloracetyl eller

35



5

De omhandlede forbindelser danner farmaceutisk acceptable salte med både organiske og uorganiske syrer. Eksempler på passende syrer til saltdannelse er salt-, svovl-, phosphor-, eddike-, citron-, oxal-, malon-, salicyl-, æble-, fumar-, succin-, ascorbin-, malein-, methansulfon-, isethion-, mælke-, glucon-, glucuron-, sulfamin-, benzoe-, vin-, pamoinsyre samt lignende. Saltene fremstilles ved at bringe den frie baseform i kontakt med en ækvivalent mængde af den ønskede syre på konventionel vis. Den frie baseform kan regenereres ved at behandle saltformen med en base. F.eks. kan der anvendes fortyndede vandige baseopløsninger. Fortyndet vandig natriumhydroxid, kaliumcarbonat-, ammoniak- og natriumhydrogencarbonatopløsninger er passende til dette formål. De frie baseformer adskiller sig i en vis grad fra deres respektive saltformer med hensyn til visse fysiske egenskaber, såsom opløselighed i polære opløsningsmidler, men saltene er i øvrigt ækvivalente med deres respektive frie baseformer til formål ifølge opfindelsen.

De omhandlede forbindelser kan eksistere i såvel ikke-solvaterede som solvaterede former inklusive hydratiserede former. I almindelighed er de solvaterede former med farmaceutisk acceptable opløsningsmidler, såsom vand, ethanol og lignende, ækvivalente med de ikke-solvaterede former til formål ifølge opfindelsen.

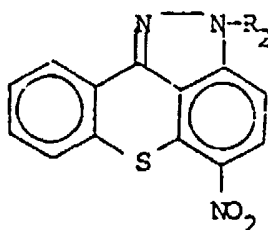
Udtrykket halogen, som det anvendes her, inkluderer fluor, chlor, brom og iod.

35

4

Ved et andet aspekt angår opfindelsen benzo-
thiopyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser med strukturformlen
2:

5



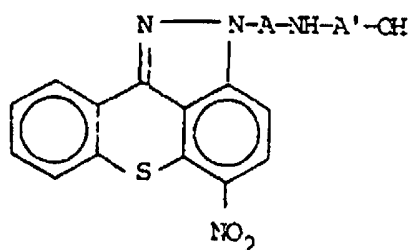
10

2

samt farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori R_2 har
den ovennævnte betydning.

Opfindelsen angår i en anden udførelsesform ben-
zothiopyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser med struktur-
formlen 2b

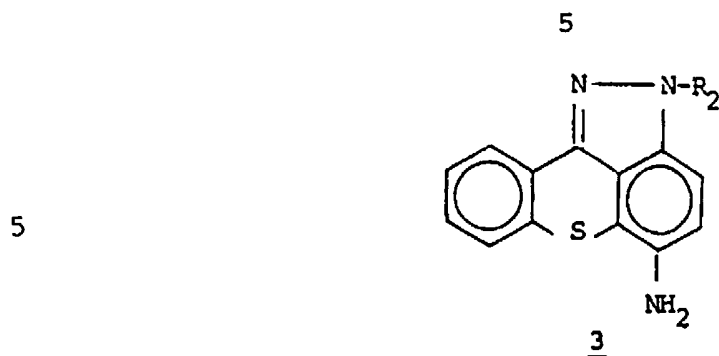
20

2b

samt farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori A har
den ovennævnte betydning, og A' er en ligekædet eller
forgrenet alkylenkæde med 1 til 4 carbonatomer.

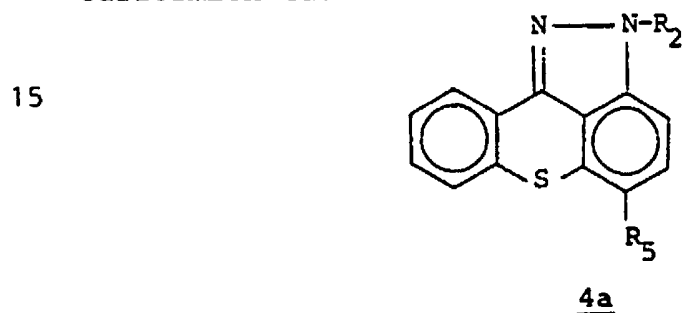
Opfindelsen angår i et yderligere aspekt benzo-
thiopyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser med struktur-
formlen 3:

30



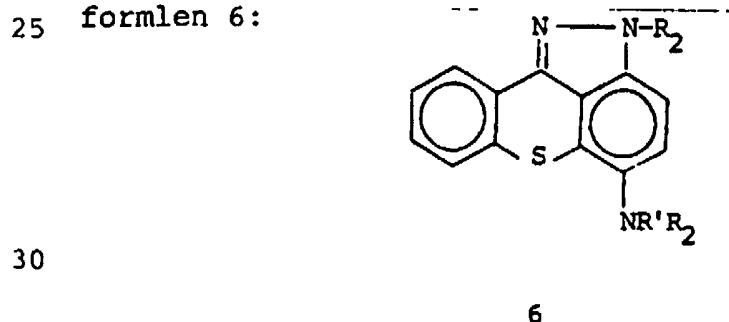
samt farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori R_2 har den ovennævnte betydning.

Som et yderligere aspekt omhandler opfindelsen benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser med strukturformlen 4a.



samt farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori R_2 og R_5 har de ovennævnte betydninger.

Opfindelsen angår 1 en anden udførelsesform benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser med strukturformlen 6:

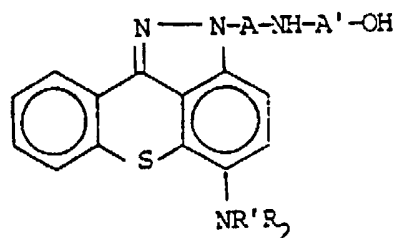


samt farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori R' og R_2 har den ovennævnte betydning.

35

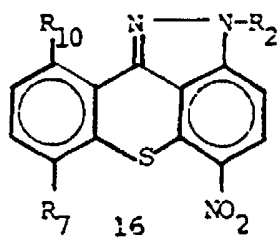
6

Opfindelsen angår i en anden udførelsesform benzothioapyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser med strukturformlen 11a:

11a

samt farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori A, A', R' og R₂ har de ovennævnte betydninger.

Opfindelsen angår i en anden udførelsesform benzothioapyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser med strukturformlen 16:

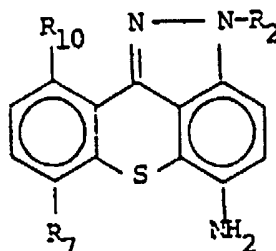
16

samt farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori R₂ har den ovennævnte betydning og R₇ og R₁₀ er hydrogen, hydroxy eller lavere alkoxy, idet mindst én blandt R₇ og R₁₀ er hydroxy eller lavere alkoxy.

Opfindelsen angår i en anden udførelsesform benzothioapyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser med strukturformlen 17:

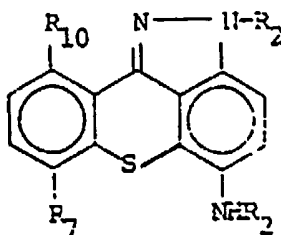
30

7

17

10 samt farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori R_2 har den ovennævnte betydning, og R_7 og R_{10} er hydrogen, hydroxy eller lavere alkoxy, idet i det mindste én blandt R_7 og R_{10} er hydroxy eller lavere alkoxy.

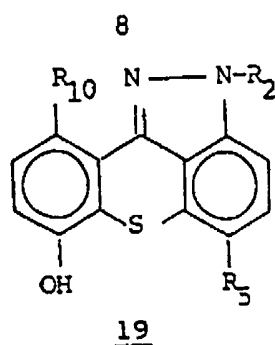
15 Opfindelsen angår i en anden udførelsesform benzothienopyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser med strukturformlen 18:

18

20 samt farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori R_2 har den ovennævnte betydning, og R_7 og R_{10} er hydrogen, hydroxy eller lavere alkoxy, idet mindst én blandt R_7 og R_{10} er hydroxy eller lavere alkoxy.

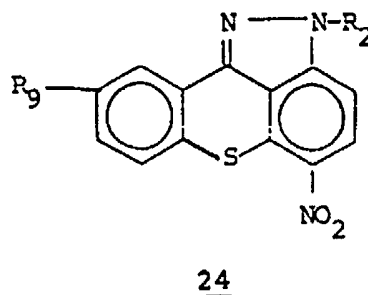
25 Opfindelsen angår i en anden udførelsesform benzothienopyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser med strukturformlen 19:

30



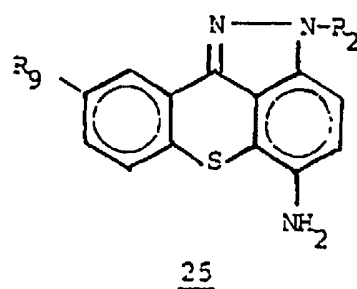
samt farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori R_2 har den ovennævnte betydning og R_5 er nitro, amino eller NHR_2 .

Opfindelsen angår 1 en anden udførelsesform benzothienopyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser med strukturformlen 24.



samt farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori R_2 har den ovennævnte betydning, og R_9 er lavere alkoxy.

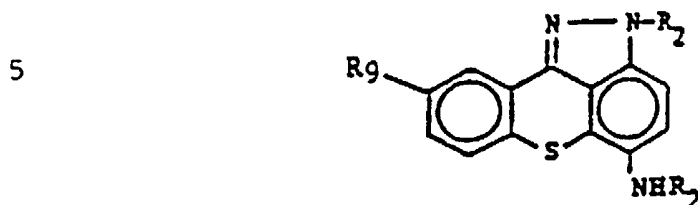
Opfindelsen angår 1 en anden udførelsesform benzothienopyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser med strukturformlen 25:



samt farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori R_2 har den ovennævnte betydning, og R_9 er lavere alkoxy.

9

Opfindelsen angår 1 en anden udførelsesform benzothioapyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser med strukturformlen 26:

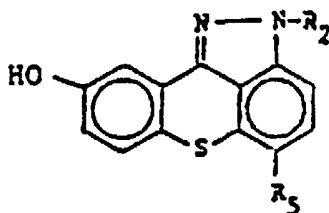
26

10

samt farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori R_2 har den ovennævnte betydning, og R_9 er lavere alkoxy.

Opfindelsen angår 1 en anden udførelsesform benzothioapyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser med strukturformlen 27.

15



20

27

samt farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori R_2 og R_5 har de ovennævnte betydninger.

25

I et andet aspekt angår opfindelsen forbindelser, der er mest foretrukne for deres farmakologiske egenskaber, idet disse forbindelser har de følgende navne:

2-[[2-[[2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothioapyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]amino]ethyl]amino]ethanol;

30 2-[[2-[5-[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino]-2H[1]benzothioapyrano[4,3,2-cd]indazol-2-yl]ethyl]amino]ethanol; og

N-[2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothioapyrano-

35

[4,3,2,-cd]indazol-5-yl]-1,2-ethandiamin; og farmaceutisk acceptable salte deraf.

Opfindelsen angår yderligere foretrukne forbindelser med de følgende navne:

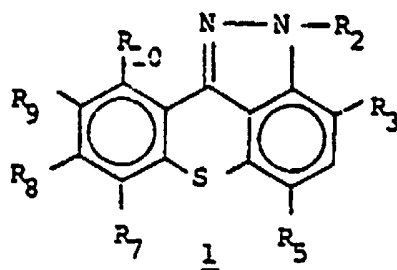
- 5 N,N-diethyl-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin;
5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2ethanamin;
- 10 2-[[2-(5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-yl)ethyl]amino]ethanol;
5-amino-N,N-diethyl-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin;
- 15 N,N-diethyl-9-methoxy-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin;
N-[2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]-1,3-propandiamin;
- 20 5-amino-N,N-dimethyl-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-propanamin;
N'-[2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]-N,N-dimethyl-methanimidamid;
- 25 3-[2-[2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]amino]ethyl]-2-oxazolidinon;
N,N-dimethyl-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-propanamin;
- 30 2-[[2-(5-amino-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-yl)ethyl]amino]ethanol;
2-[[2-[5-[[2-(diethylamino)ethyl]amino]-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-yl]ethyl]amino]ethanol;
- 2-[[2-[2-[2-(2-aminoethyl)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]amino]ethyl]amino]ethanol;
- 5-Amino-2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-9-ol;
- 2-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]-

- ethyl]amino]-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-9-ol;
N-[2-[3-(dimethylamino)propyl]-2H[1]benzothiopyrano-
 [4,3,2-cd]indazol-5-yl]-1,2-ethandiamin,
 3-[2-[2-(diethylamino)ethyl]-9-hydroxy-2H[1]benzo-
 5 thiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]amino]ethyl]-2-oxazoli-
 dinon;
 2-[2-(Diethylamino)ethyl]-5-[[2-[2-(hydroxy)ethyl]ami-
 no]ethyl]amino-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-9-
 ol;
 10 N,N-Diethyl-7-methoxy-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano-
 [4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin,
 5-Amino-N,N-diethyl-7-methoxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-
cd]indazol-2-ethanamin;
N-[2-[2-(Diethylamino)ethyl]-7-methoxy-2H[1]benzothiopy-
 15 rano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]-1,2-ethandiamin, hydrobro-
 midsalt;
 5-[2-(Aminoethyl)amino]-2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]-
 benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-7-ol, hydrobromidsalt;
 5-Amino-2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothiopyrano-
 20 [4,3,2-cd]indazol-7-ol;
N,N-Diethyl-8-methoxy-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano-
 [4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin;
 5-Amino-N,N-diethyl-8-methoxy-2H[1]benzothiopyrano-
 [4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin;
 25 N-[2-[2-(Diethylamino)ethyl]-8-methoxy-2H[1]benzothiopy-
 rano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]-1,2-ethandiamin, hydrobro-
 midsalt;
 5-[2-(Aminoethyl)amino]-2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]-
 benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-8-ol, hydrobromidsalt;
 30 5-Amino-2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothiopyrano-
 [4,3,2-cd]indazol-8-ol;
N,N-Diethyl-10-methoxy-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano-
 [4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin;

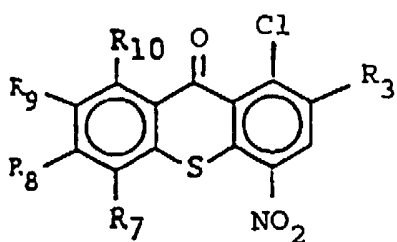
- 5-Amino-N,N-diethyl-10-methoxy-2H[1]benzothiopyrano-
[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin;
N-[2-[2-(Diethylamino)ethyl]-10-methoxy-2H[1]benzothio-
pyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]-1,2-ethandiamin, hydro-
5 bromidsalt;
5[2-(aminoethyl)amino]-2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]-
benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-10-ol, hydrobromidsalt;
5-Amino-2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothiopyrano-
[4,3,2-cd]indazol-10-ol;
10 N,N-Diethyl-3-methoxy-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano-
[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin;
5-Amino-N,N-diethyl-3-methoxy-2H[1]benzothiopyrano-
[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin;
N-[2-[2-(Diethylamino)ethyl]-3-methoxy-2H[1]benzothiopy-
15 rano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]-1,2-ethandiamin, hydrobro-
midsalt;
5-[2(aminoethyl)amino]-2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]-
benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-3-ol, hydrobromidsalt;
5-Amino-2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothiopyrano-
20 [4,3,2-cd]indazol-3-ol;
N,N-Diethyl-3,9-dimethoxy-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano-
[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin;
5-Amino-N,N-diethyl-3,9-dimethoxy-2H[1]benzothiopyrano-
[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin;
25 N-[2-[2-(Diethylamino)ethyl]-3,9-dimethoxy-2H[1]benzo-
thiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]-1,2-ethandiamin,
hydrobromidsalt;
5-[2-(Aminoethyl)amino]-2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]-
benzothiopyran[4,3,2-cd]indazol-3,9-diol, hydrobromid-
30 salt;
5-Amino-2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothiopyrano-
[4,3,2-cd]indazol-3,9-diol;
samt farmaceutisk acceptable salte deraf.

Visse af de omhandlede forbindelser er også anvendelige som mellemprodukter ved fremstillingen af de foretrukne forbindelser, nærmere de forbindelser med strukturen 1, hvori R_5 er NO_2 eller NH_2 samt de forbindelser, såsom de med strukturerne 7, 8, 9 og 10 beskrevet nedenfor, der indeholder beskyttende grupper.

Opfindelsen angår også en fremgangsmåde til fremstilling af benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser med strukturformlen 1



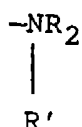
hvor R_2 , R_3 , R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} har de i krav 1 anførte betydninger, og R_5 betegner nitro, NH_2 , NHR' eller $\text{NR}'\text{R}_2$, hvori R' har den i krav 1 angivne betydning, ved hvilken en eventuelt substitueret 1-chlor-4-nitro-9H-thioxanthen-9-on med formelen



og en R_2 -substitueret hydrazin med formlen H_2NNHR_2 omsettes til dannelse af forbindelser med formlen 1, hvori R_5 er nitro, hvilke forbindelser om ønsket ved reduktion omdannes til forbindelser med formlen 1, hvor R_5 er NH_2 ,

14

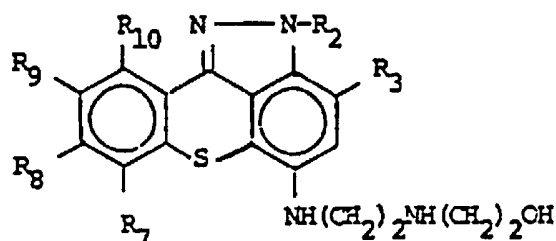
og hvilke resulterende forbindelser, om det yderligere ønskes, omdannes til forbindelser, med formlen 1, hvor R_5 er NHR_2 eller NHR' , hvor R' er forskellig fra hydrogen, enten ved alkylering med en halogenalkylamin med
 5 formlen XR_2 eller XR' , eventuelt efter beskyttelse af følsomme grupper, eller ved monoacylering med et reaktivt derivat af et acyleringsmiddel og reduktion af det acylerede produkt, eventuelt efter beskyttelse af følsomme grupper, og hvilke forbindelser, hvori R_5 er NHR_2 ,
 10 såfremt det yderligere ønskes, omdannes til forbindelser, hvori R_5 er



15

ved acylering og reduktion, og om ønsket fjernelse af de beskyttende grupper ved hydrolyse eller reduktion, og isolering af produktet i fri base- eller syreadditions-
 20 saltform, hvori X er chlor eller brom, og R_2 , R_3 , R' , R_5 , R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} har de i krav 1 angivne betydninger, idet R' dog er forskellig fra hydrogen.

Opfindelsen angår i en anden foretrukken udførelsesform en fremgangsmåde til fremstilling af benzothio-
 25 pyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser med strukturformlen

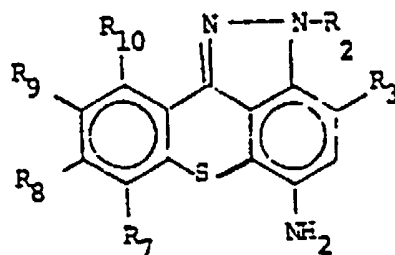


30

ved at man omsætter en forbindelse med strukturformlen

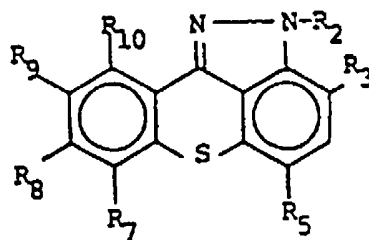
35

15



hvor R_3 , R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} er hydrogen, hydroxyl, lave-
 re alkoxy eller benzyloxy eller p-halogen- eller p-meth-
 oxysubstitueret benzyloxy med 3-(β -halogenethyl)-2-oxa-
 zolidinon til opnåelse af en oxazolidinonforbindelse med
 strukturformlen

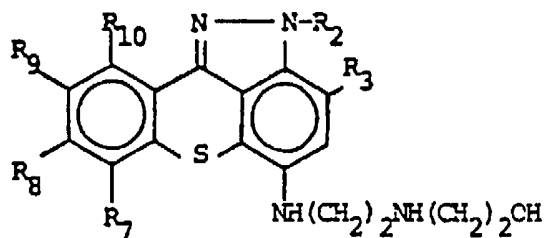
15



20

som defineret ovenfor, hvor R_5 er en N-[2-(2-oxo-3-oxa-
 zolidinyl)ethyl]aminogruppe, og underkaster den sidst-
 nævnte forbindelse alkalisk hydrolyse til opnåelse af en
 forbindelse med strukturformlen

25



30

om nødvendigt fjerner eventuelle benzyloxygrupper ved
 hydrogenolyse og isolerer produktet i fri base- eller
 syreadditionssaltform. Opfindelsen forudser også den ud-

35

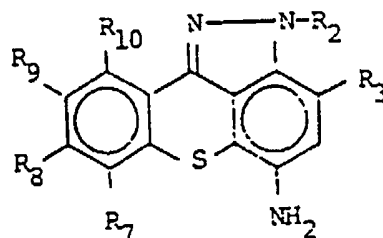
førelsesform, hvori en eller flere blandt R_3 , R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} er benzyloxy eller alkoxy, hvori benzyloxy- og alkoxygrupperne fjernes ved hydrolyse eller behandling med borttribromid.

5 Omsætningen af en 1-halo-4-nitro-9H-thioxanthen-9-one [såsom beskrevet af S. Archer og C. M. Suter, J. Am. Chem. Soc., 74, 4296 (1952)] med R_2 -substitueret hydrazin med strukturformlen H_2NNHR_2 , hvori R_2 , R_3 , R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} har de ovennævnte betydninger, udføres i
10 almindelighed i et opløsningsmiddel ved temperaturer mellem ca. 25 til ca. 140°C. Et passende opløsningsmiddel er xylene, pyridin eller DMF.

De fornødne hydraziner fremstilles ved omsætning af hydrazin med et passende alkylhalogenid XR_2 , hvori R_2
15 har den ovennævnte betydning [J. Med. Chem., 7, 403 (1964)] eller andre kendte fremgangsmåder som beskrevet nedenfor.

Forbindelser med strukturen 3:

20



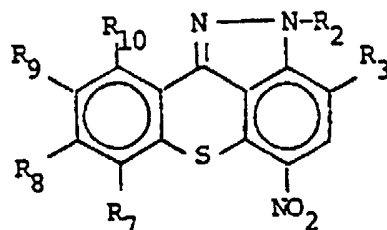
25

3

fås ved at reducere en forbindelse med strukturformlen
2:

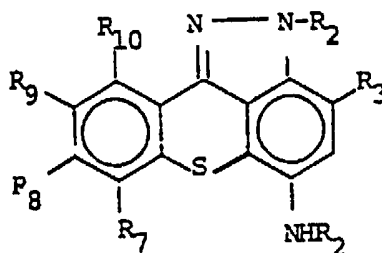
30

17

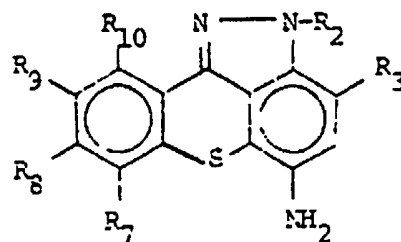
2

5
10
15
hvor R_2 , R_3 , R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} har de ovennævnte betydninger. Reduktionen udføres med passende midler, fortrinsvis ved hydrogenering ved stuetemperatur under anvendelse af palladium/trækul-katalysator i et opløsningsmiddel, såsom methanol eller eddikesyre, idet eddikesyre foretrækkes.

Forbindelser med strukturen 4

4

25
fås ved at omsætte en forbindelse med strukturformlen 3

3

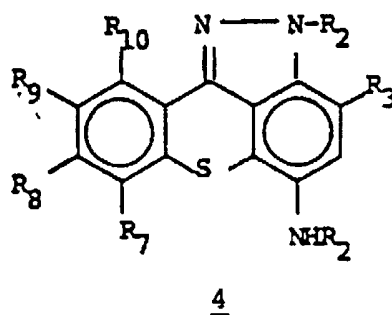
med en halogenalkylamin med formelen XR_2 , hvor R_2 , R_3 , R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} har de ovennævnte betydninger og X er

35

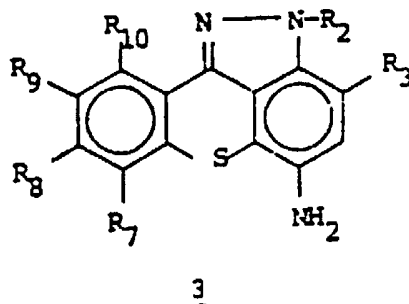
18

halogen. Såfremt R_2 inkluderer en følsom gruppe, beskyt-
 tes denne passende inden omsætningen med en beskyttende
 gruppe. Omsætningen udføres i fravær af opløsningsmiddel
 eller i et passende ikke reaktivt opløsningsmiddel, så-
 som CHCl_3 eller DMF. I fravær af opløsningsmiddel kan
 reaktionstemperaturen være ca. 150°C . Med opløsningsmid-
 del anvendes tilbagesvalingstemperatur f.eks. fra ca. 60
 til ca. 150°C . Baser såsom Et_3N eller K_2CO_3 kan anven-
 des som syrebindende midler, men er ikke nødvendige.

Forbindelser med strukturen 4



fås også ved at omsætte en forbindelse med strukturform-
 len 3

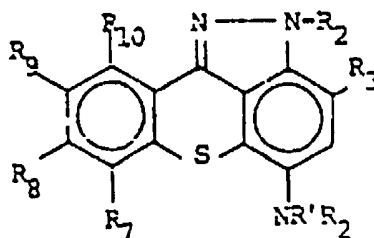


med det passende substituerede aldehyd eller acetal,
 keton eller ketal ved tilbagesvalingstemperatur, f.eks.
 fra ca. 65 til ca. 140°C , og reducere den resulterende
 Schiff-base med et passende reduktionsmiddel såsom NaBH_4
 eller NaBH_3CN , hvor R_2 , R_3 , R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} har de
 ovennævnte betydninger.

19

Forbindelser med strukturen 6

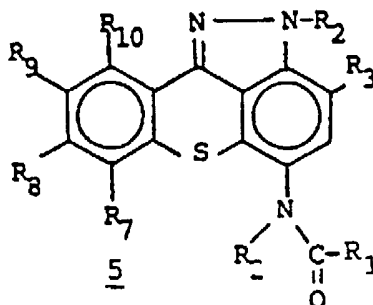
5

6

10

fås ved at reducere en en forbindelse med strukturform-
len 5

15

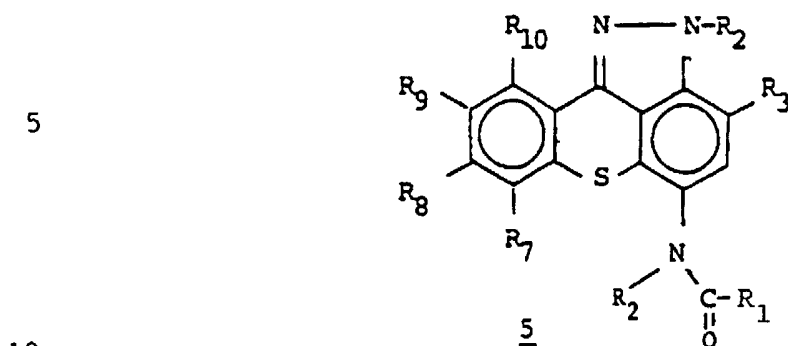
5

20 hvori R_2 , R_3 , R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} har de ovennævnte be-
tydninger, og R_1 er hydrogen eller ligekædet eller for-
grenet alkyl med 1 til 3 carbonatomer, eventuelt hydro-
xylsubstitueret. Der anvendes et passende reduktionsmid-
del, fortrinsvis i et etherisk opløsningsmiddel såsom
25 ether, dioxan, THF eller ethylenglycoldimethylether.
Typisk anvendes LiAlH_4 , men andre reduktionsmidler,
f.eks. aluminiumderivater såsom AlH_3 kan anvendes.

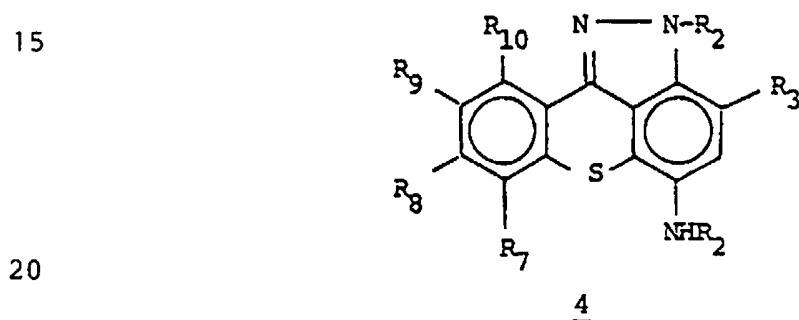
Forbindelser med strukturen 5

30

20



fås ved at monoacylere en forbindelse med strukturform-
len 4



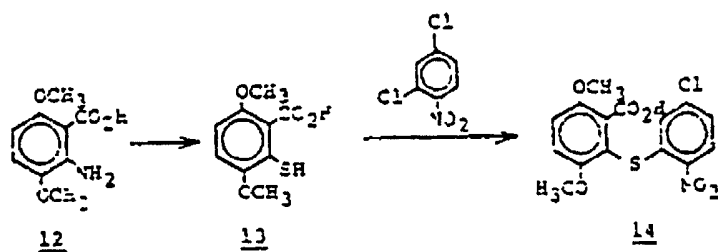
med et reaktivt derivat af et acyleringsmiddel med form-
len $R_1\text{COOH}$ såsom syrehalogenider, -anhydrider og lignen-
25 de, hvori R_2 , R_3 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} og R_1 har de ovennævnte
betydninger. Såfremt R_1 inkluderer en følsom gruppe,
såsom en hydroxygruppe, beskyttes denne passende inden
acyleringen med en beskyttende gruppe, såsom en benzyl-
gruppe. Omsætningen kan udføres på en vilkårlig passende
30 vis, for eksempel ved at omsætte forbindelserne i et op-
løsningsmiddel, såsom pyridin ved en passende temperatur
f.eks. ved fra ca. 25 til ca. 115°C.

Til fremstilling af udgangsmaterialer diazoteres
35 en 2-aminobenzoesyre, f.eks. et 2-amino-3,6-dimethoxy-

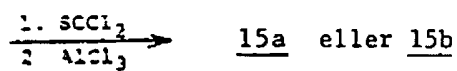
benzoesyre-mellemprodukt 12 fremstillet efter kendte metoder [P. K. Bannerjee og D.M. Chaudhury, J. Indian Chem. Soc., 86. 257 (1959)], med natriumnitrit, behandles med kaliumsaltet af ethylxanthinsyre og hydrolyseres med HCl til opnåelse af forbindelse 13. Omsætning med 2,4-dichlornitrobenzen giver forbindelse 14, der ring-sluttes i en trifluoreddikesyre/trifluoreddikesyreanhydridblanding til opnåelse af mellemprodukt 15. Alternativt kan forbindelse 14 chloreres med thionylchlorid og ringsluttes med AlCl_3 i nitrobenzen ved 70°C til opnåelse af mellemprodukt 15a. Alternativt gennemføres fremstilling af udgangsmateriale 15, hvor R_7 og R_{10} er alkoxy med fra 1 til 4 carbonatomer, benzyloxy eller p-halogen- eller p-methoxybenzyloxy som følger 2,5-di-hydroxybenzoesyre enten alkyleres eller benzyleres med et passende alkyl- eller benzylhalogenid, nitreres og reduceres under anvendelse af kendte fremgangsmåder til opnåelse af 2-amino-3,6-[(dialkoxy,dibenzyloxy eller di(p-halogen- eller p-methoxy)-benzyloxy]benzoesyre. Dette mellemprodukt omsættes derefter, som beskrevet ovenfor for mellemprodukt 12, til fremstilling af udgangsmateriale 15, hvor R_7 og R_{10} er alkoxy med fra 1 til 4 carbonatomer, benzyloxy eller p-halogen- eller p-methoxybenzyloxy. Reaktionerne er belyst som følger:

22

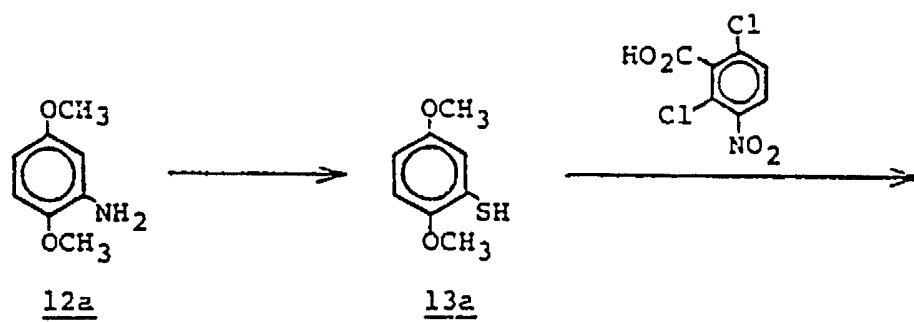
5



10

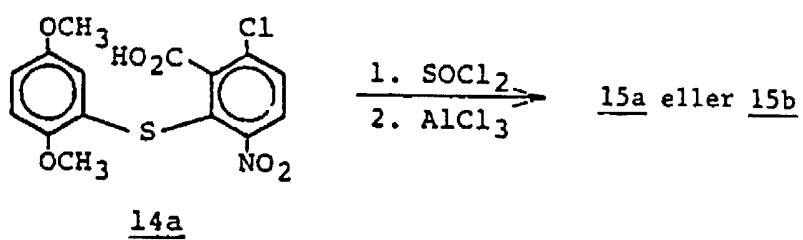


15

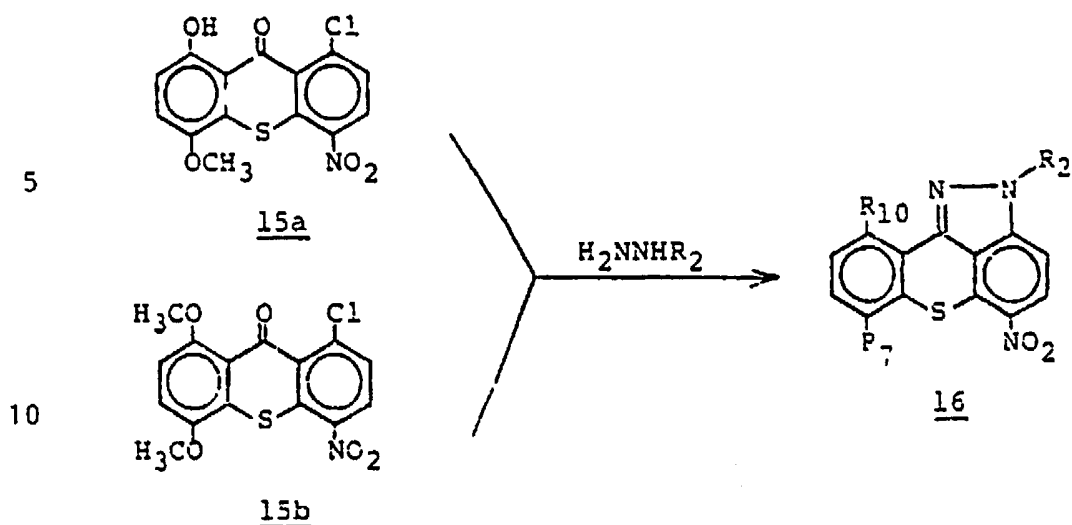


20

25



30



Alternativt omfatter en fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med strukturformlen 16, at en forbindelse med formlen 13a omsættes med 2,6-dichlor-3-nitrobenzoesyre til fremstilling af forbindelse 14a, der efterfølgende ringsluttet til fremstilling af mellemprodukterne 15a eller 15b. Udgangsmaterialet 2,6-dichlor-3-nitrobenzoesyre fremstilles efter Lehmstadt's og Schrader's metode, Ber. 70b: 1526 (1937).

En gruppe R_9 , hvor R_9 er alkoxy med fra 1 til 4 carbonatomer og også kan være benzyloxy eller p-halogen- eller p-methoxysubstitueret benzyloxy, kan omdannes til en OH-gruppe ved hydrolyse med syre såsom 48% HBr for forbindelser, hvori R_9 er alkoxy, eller ved hydrogenolyse for forbindelser, hvori R_9 er benzyloxy.

Rensning af forbindelser eller produkter opnået efter de omhandlede fremgangsmåder gennemføres på en vilkårlig passende vis, fortrinsvis ved søjlechromatografi eller krystallisation.

Opfindelsen angår i dens præparataspekt et farmaceutisk præparat omfattende en forbindelse med strukturformlen 1 samt farmaceutisk acceptable salte deraf i kombination med en farmaceutisk acceptabel bærer.

I et andet aspekt angår opfindelsen et farmaceutisk præparat omfattende en forbindelse med strukturformlen 2 samt farmaceutisk acceptable salte deraf i kombination med en farmaceutisk acceptable bærer.

5 I et andet aspekt angår opfindelsen et farmaceutisk præparat omfattende en forbindelse med strukturformlen 4a samt farmaceutisk acceptable salte deraf i kombination med en farmaceutisk acceptable bærer.

I et andet farmaceutisk aspekt angår opfindelsen
10 et farmaceutisk præparat omfattende en forbindelse med strukturformlen 6 samt farmaceutisk acceptable salte deraf i kombination med en farmaceutisk acceptable bærer.

De omhandlede benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-
15 forbindelser ligger i farve fra beige til orange. De er krystallinske faste stoffer, som er stabile under normale atmosfæriske betingelser. Forbindelserne har typisk smeltepunkter i området fra ca. 100 til ca. 250°C.

Forbindelserne er anvendelige som farmakologiske
20 midler til behandling af bakterielle og fungale infektioner hos varmblodede dyr. Aktiviteten for repræsentative forbindelser ifølge opfindelsen etableredes ved de nedenfor beskrevne prøveforsøg.

Udover deres anvendelighed som antibakterielle-
25 og antifungale midler viser de omhandlede forbindelser overraskende en in vitro og in vivo antitumorstyrkning.

Farmakologiske forsøg

In vitro

30 Der er udført celleundersøgelser på in vitro prolifererende human colon adenocarcinoma (HCA) til bestemmelse af antitumorstyrkning. Ved denne prøve trykspindes HCT-8 celler (HCA cellelinje modtaget fra Yale

University) ved anvendelse af trypsin-EDTA. En enkelt cellesuspension opnås ved at føre cellerne gennem en 26 gauge nål med en 20 cm³'s sprøjte. En cellesuspension fremstilles ved anvendelse af RPMI 1640 + 10% FCS + 50
5 µg/ml gentamicinsulfat med en cellekoncentration på ca. 30.000 celler/ml. Cellesuspensionen anbringes i Linbro 24-brønds plader, idet der anbringes 1 ml/brønd. Pladerne inkuberes i ca 48 timer ved 37°C i en 5% CO₂ atmosfære. På dette tidspunkt tilsættes prøveforbindelser
10 i den passende koncentration. Fem µl af 200 µg/ml stamopløsningen sættes til hver brønd ved en primær prøve. Ti µl af den passende fortynding sættes til hver brønd til en titreringsprøve. Pladerne geninkuberes i yderligere 60 til 65 timer ved 37°C i en 5% CO₂ atmosfære.
15 Cellerne lyses ved anvendelse af en blanding af kationisk overfladeaktivt middel, iseddikesyre og natriumchlorid. 2 ml af den lysede cellesuspension fra hver brønd sættes til 8 ml fortyndingsmiddel. Kernetallet bestemmes ved anvendelse af en Coulter counter (ZBI
20 model), og der beregnes en procentvis vækst for hver koncentration af aktivt stof. Ud fra dette fastlægges en ID₅₀ (molær koncentration forbindelse, der resulterer i 50% væksthæmning).

Ved en anden prøve anvendes L1210 celler, en mu-
25 seleukemicellelinie, dyrket i RPMI 1640 suppleret med 5% fetalt kalveserum og gentamicin (50 µg/ml). Fortyndinger af det aktive stof fremstilles i et passende opløsningsmiddel og 20 µl af hver fortynding sættes til 24 brønds Linbro vævdyrkningsplader efterfulgt af til-
30 sætning af 2,0 ml cellesuspension indeholdende 3×10^4 celler pr. ml. Opløsningsmiddel- og mediumkontroller inkluderes ved hver prøve. Efter inkubering ved 37°C i 3 dage i 5% CO₂ fjernes indholdet i hver brønd og cellerne tælles i en ZBI Coulter counter. Den procentvise

vækst beregnes i forhold til kontrollerne, og det aktive stofs aktivitetenniveauer udtrykkes som ID_{50} i mol pr. liter.

En yderligere prøve er in vitro antibakteriel/-antifungal (ABF) prøven. Forbindelser prøves for antimikrobiel virkning i en agarpladediffusionsassay, en standard mikrobiologisk teknik til afprøvning af antibiotika. Efter inkubering af hver kultur med en prøveforbindelse bestemmes en hæmningszone. Zonediameteren (mm) for aktive forbindelser ligger fra et minimum på 13,5 mm til så højt som 60 mm, idet en større diameter afspejler højere aktivitet. Af bekvemmelighedshensyn er værdier anført for to gram-negative bakterier (*Aerobacter aerogenes* 0126 og *Escherichia coli* 04863), to gram-positive bakterier (*Bacillus subtilis* 04555 og *Streptococcus faecalis* 05045 ved anvendelse af AM-09 medium) og en mycelsvamp (*Penicillium avellaneum* M2988).

In vivo:

En anden prøve er in vivo lymfocytisk leukemi P388 prøven. De anvendte dyr er enten hankøns eller hunkøns CD_2F_1 mus. Der er seks eller syv dyr pr. prøvegruppe. Tumortransplanteringen sker ved intraperitoneal injektion af fortyndet ascitisk væske indeholdende celler af lymfocytisk leukemi P388. Prøveforbindelserne indgives intraperitonealt en gang om dagen i fem på hinanden følgende dage med forskellige doser følgende tumorpodning. Dyrene vejes og overlevende registreres på en regelmæssig basis i 30 dage. En forbindelse angives som "toxiske", såfremt alle dyr ved en given dosis dør inden fire dage efter den første injektion af aktivt stof. Der beregnes et forhold for overlevelsestiden mellem behandlet (T)/kontrol (C) dyr. Et kriterium for ef-

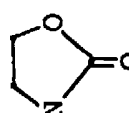
fektivitet er et T/C-forhold $\times 100$ større end eller lig med 125. Jfr. Cancer Chemotherapy Reports, 3. del, 3; 1 (1972) for en udtømmende diskussion af forsøgsmetoden.

⁵ De udførte farmakologiske forsøg gav resultater, der er anført i tabellerne I og II for repræsentative forbindelser ifølge opfindelsen.

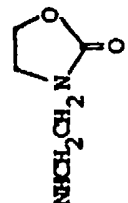
Tabel 1
Kemiske, antitumor-, antibakterielle og antifungale data for
2,5-(disubstituerede)-2H[1]benzopyrano[4,3,2-cd]indazoler

R ₂	R ₅	Formel	Smp. °C	L1210 in vitro LD ₅₀ (M)	HCA-3 in vivo LD ₅₀ (M)	Dosis (mg/kg)	P388 in vivo T/C x 100
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	NO ₂	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	150-152	5,6 x 10 ⁻⁸	2,0 x 10 ⁻⁷	50,00	170
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	NH ₂	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ S	100-102	1,3 x 10 ⁻⁷	1,1 x 10 ⁻⁶	25,00	138
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	NHCOCH ₃	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂ S ·HCl·0,1 H ₂ O	208-211	2,4 x 10 ⁻⁷	6,0 x 10 ⁻⁷	12,50	162
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	N-CHN(CH ₃) ₂	C ₂₂ H ₂₇ N ₅ S	108-109	1,0 x 10 ⁻⁷	2,4 x 10 ⁻⁷	50,00	144
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	NHCH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	C ₂₅ H ₃₅ N ₅ S ·2HCl	234-236	1,4 x 10 ⁻⁷	4,5 x 10 ⁻⁷	25,00	170
CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	NO ₂	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₃ S·HCl	293-295 dek.	2,0 x 10 ⁻⁸	1,0 x 10 ⁻⁷	25,00	206
CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	NH ₂	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S ·1,6HCl·0,2H ₂ O	285 dek.	1,7 x 10 ⁻⁷	5,8 x 10 ⁻⁷	12,50	145
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₂ S ·0,2H ₂ O	90-94	9,5 x 10 ⁻⁷	1,8 x 10 ⁻⁶	25,00	155
						6,25	197
						3,12	150
						100,00	148
						84,38	194
						63,28	159
						50,00	143
						47,45	135
							218
							193
							165
							140
							141

Tabel 1 (fortsat)
 Kemiske, antitumor-, antibakterielle og antifungale data for
 2,5-(disubstituerede)-2H[1]benzopyrano[4,3,2-cd]indazoler

R ₂	R ₅	Formel	ABF zonediameter (konc. 1 mg/ml)				P. avell- aneum
			A. aero- genes	E. coli	B. subtilis	S. faecalis	
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	NO_2	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	0 (3)	14 (1)	14 (3)	14 (3)	15 (3)
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	NH_2	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}$	0 (3)	0 (3)	0 (3)	14 (1)	14 (1)
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	NHCOCH_3	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS} \cdot \text{HCl} \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$	16 (3)	16 (3)	16 (0,5)	15 (3)	0 (3)
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{N-CHN}(\text{CH}_3)_2$	$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{S}$	0 (3)	0 (3)	16 (1)	0 (3)	16 (3)
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{S} \cdot 2\text{HCl}$	14 (0,5)	18 (0,1)	15 (0,1)	15 (3)	17 (3)
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	NO_2	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$	16 (0,1)	16 (0,1)	18 (0,5)	15 (0,5)	0 (3)
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	NH_2	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS} \cdot 1,6\text{HCl} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$	16 (0,5)	17 (0,5)	18 (0,5)	20 (1)	15 (3)
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$		$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$	0 (3)	0 (3)	14 (3)	14 (0,5)	0 (3)

Tabel 1 (fortsæt)
 Kemiske, antitumor-, antibakterielle og antifungale data for
 2,5-(disubstituerede)-2H[1]benzopyrano[4,3,2-cd]indazoler

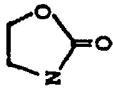
R ₂	R ₅	Formel	Smp. °C	LD ₅₀ in vitro (M)	HCA-3 in vivo LD ₅₀ (M)	P388 in vivo Dosis (mg/kg)	T/C x 100
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	NHCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	C ₂₃ H ₃₁ N ₅ O ₅ ·2,7HCl·0,7H ₂ O	223-228	8,2 x 10 ⁻⁸	2,0 x 10 ⁻⁷	12,50 6,25 3,12	280 helbr. 219 209 helbr.
CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	NHCH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	C ₂₃ H ₃₁ N ₅ O ₅ ·2,9HCl·1,9H ₂ O	208-212	2,4 x 10 ⁻⁷	4,5 x 10 ⁻⁷	25,00 12,50 6,25 3,12	147 135 137 134
CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	NHCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₅ ·2,9HCl·0,5H ₂ O	222-225	4,0 x 10 ⁻⁷	4,8 x 10 ⁻⁷	12,50 12,00 6,25 6,00 3,12	271 helbr. 270 helbr. 195 helbr. 218 176
CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH		C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₃ S ·HCl·0,5H ₂ O	180-182	5,7 x 10 ⁻⁷	1,4 x 10 ⁻⁶	3,00 1,56 1,50 0,78 0,75	187 180 155 153 146
CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	NO ₂	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ·CH ₃ SO ₃ H	266 dek.	7,9 x 10 ⁻⁸	9,7 x 10 ⁻⁸	12,50	158

*) "helbr." angiver, at der opnås symptomfrihed.

Tabel 1 (fortsat)
 Kemiske, antitumor-, antibakterielle og antifungale data for
 2,5-(disubstituerede)-2H[1]benzopyrano[4,3,2-cd]indazoler

R ₂	Formel	Smp. °C	L1210 in vitro		HCA-3 in vivo		P388 in vivo	
			LD ₅₀ (M)	LD ₅₀ (M)	LD ₅₀ (M)	Dosis (mg/kg)	T/C x 100	
CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	NO ₂ C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₂ S •HCl•0,3H ₂ O	309 dek.	1,9 x 10 ⁻⁷	2,1 x 10 ⁻⁷	100,00	143		
					50,00	135		
					50,00	174		
					25,00	121		
					50,00	153		
					25,00	126		

Tabel 1 (fortsat)
 Kemiske, antitumor-, antibakterielle og antifungale data for
 2,5-(disubstituerede)-2H[1]benzopyrano[4,3,2-cd]indazoler

R ₂	R ₃	Formel	ABF zonediameter (konc. 1 mg/ml)				
			A. aero- genes	E. coli	B. subtilis	S. faecalis	P. avellaneum
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	NHCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	C ₂₃ H ₃₁ N ₅ O ₅ ·2,7HCl·0,7H ₂ O	15 (0,1)	26 (0,5)	18 (0,5)	16 (0,5)	0 (3)
CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	NHCH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	C ₂₃ H ₃₁ N ₅ O ₅ ·2,9HCl·1,9H ₂ O	-	-	-	-	-
CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	NHCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₅ ·2,9HCl·0,5H ₂ O	14 (0,5)	14 (0,5)	15 (0,5)	0 (3)	0 (3)
CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	 NO ₂	C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₅ ·HCl·0,5H ₂ O	14 (1)	15 (3)	16 (1)	17 (1)	0 (3)
CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂		C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ·CH ₃ SO ₃ H	15 (1)	14 (0,1)	15 (3)	15 (3)	15 (0,1)

Tabel 1 (fortsat)
 Kemiske, antitumor-, antibakterielle og antifungale data for
 2,5-(disubstituerede)-2H[1]benzopyrano[4,3,2-cd]indazoler

R ₂	Formel	ABF zonediameter (konc. 1 mg/ml)				
R ₅		A. aero- genes	E. coli	B. subtilis	S. faecalis	P. avellaneum
	—					
CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	NO ₂					
	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₂ S ·HCl·0,3H ₂ O					

Tabel 1 (fortsat)
Kemiske, antitumor-, antibakterielle og antifungale data for
2,5-(disubstituerede)-2H[1]benzopyrano[4,3,2-cd]indazoler

R ₂	R ₅	Formel	Smp. °C	LD ₅₀ (M) in vitro	LD ₅₀ (M) HCA-3 in vivo	Dosis (mg/kg) P388 in vivo	T/C x 100
CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	NH ₂	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ S · 2HCl · 1,1H ₂ O	273 dek.	8,0 x 10 ⁻⁸	2,8 x 10 ⁻⁷	12,50 6,25	160 126
CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	NH ₂	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ S · 2HCl · 1,1H ₂ O	264 dek.	2,0 x 10 ⁻⁶	1,8 x 10 ⁻⁶	200,00 100,00 50,00 100,00 50,00	169 182 121 197 129
CH ₂ CH ₂ NH ₂	NO ₂	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	199-203	-	2,0 x 10 ⁻⁷	-	-
CH ₂ CH ₂ NH ₂	NO ₂	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₂ S · HCl · 0,4H ₂ O	> 300	-	-	25,00	187
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	NHCOCH ₂ Cl	C ₂₁ H ₂₃ ClN ₄ OS	204 dek.	1,9 x 10 ⁻⁷	3,8 x 10 ⁻⁷	12,50 50,00	136 165
CH ₂ CH ₂ NH ₂	NH ₂	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ S · 2HCl	> 300	1,1 x 10 ⁻⁷	3,2 x 10 ⁻⁷	25,00 12,50	124 160
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	NHCH ₂ CH ₂ NH ₂	C ₂₁ H ₂₇ N ₅ S · 3HBr	263 dek.	4,6 x 10 ⁻⁸	9,7 x 10 ⁻⁸	6,25 3,12 25,00 12,50 6,25 3,12	133 125 148 halbr 297 " 215 178
CH ₂ CH ₂ NH ₂	NHCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	C ₁₉ H ₂₃ N ₅ OS · 3HCl	264 dek.	2,4 x 10 ⁻⁸	8,8 x 10 ⁻⁸	25,00	169
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	C ₂₂ H ₂₉ N ₅ S · 3HCl · 2,1H ₂ O	222 dek.	2,9 x 10 ⁻⁷	8,8 x 10 ⁻⁷	12,50 6,25 3,12	154 142 132

Tabel 1 (fortsat)
 Kemiske, antitumor-, antibakterielle og antifungale data for
 2,5-(disubstituerede)-2H[1]benzopyrano[4,3,2-cd]indazoler

R ₂	R ₅	Formel	ABF zonediameter (konc. 1 mg/ml)				
			A. aero- genes	E. coli	B. subtilis	S. faecalis	P. avellaneum
		—					
CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	NH ₂	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ S ·2HCl·1,1H ₂ O	14 (0,1)	16 (0,5)	15 (0,5)	20 (1)	17 (0,5)
CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	NH ₂	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ S ·2HCl·1,1H ₂ O	16 (0,5)	15 (3)	0 (3)	15 (3)	16 (3)
CH ₂ CH ₂ NH ₂	NO ₂	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	18 (0,1)	15 (0,1)	17 (0,1)	0 (3)	0 (3)
CH ₂ CH ₂ NH ₂	NO ₂	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₂ S ·HCl·0,4H ₂ O	—	—	—	—	—
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	NHCOCH ₂ Cl	C ₂₁ H ₂₃ ClN ₄ OS	—	—	—	—	—
CH ₂ CH ₂ NH ₂	NH ₂	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ S·2HCl	17 (0,1)	19 (0,5)	18 (1)	15 (1)	14 (3)
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	NHCH ₂ CH ₂ NH ₂	C ₂₁ H ₂₇ N ₅ ·3HBr	19 (0,5)	0 (3)	20 (0,5)	15 (1)	0 (3)
CH ₂ CH ₂ NH ₂	NHCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	C ₁₉ H ₂₃ N ₅ OS·3HCl	15 (0,5)	0 (3)	15 (0,5)	0 (3)	0 (3)
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	C ₂₂ H ₂₉ N ₅ S ·3HCl·2,1H ₂ O	—	—	—	—	—

Tabel 1 (fortsat)
 Kemiske, antitumor-, antibakterielle og antifungale data for
 2,5-(disubstituerede)-2H[1]benzopyrano[4,3,2-cd]indazoler

R ₂	R ₅	Formel	Smp. °C	L1210 in vitro LD ₅₀ (M)	HCA-3 in vivo LD ₅₀ (M)	P388 in vivo Dosis (mg/kg)	T/C x 100
CH ₂ CH ₂ NHC ₂ H ₅	NO ₂	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂ S·HCl		2,4 x 10 ⁻⁸	1,4 x 10 ⁻⁷	12,5	187
CH ₂ CH ₂ NHC ₂ H ₅	NH ₂	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ S·2HCl		7,1 x 10 ⁻⁸	3,0 x 10 ⁻⁷	12,5	188
(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	NHCH ₂ CH ₂ NH ₂	C ₂₀ H ₂₅ N ₅ S·3HCl		2,9 x 10 ⁻⁸	1,3 x 10 ⁻⁷	12,5	298
						6,25	185

Tabel 1 (fortsat)
 Kemiske, antitumor-, antibakterielle og antifungale data for
 2,5-(disubstituerede)-2H[1]benzopyrano[4,3,2-cd]indazoler

R ₂	R ₅	Formel	ABF zonediameter (konc. 1 mg/ml)				P. avell- aneum
			A. aero- genes	E. coli	B. subtilis	S. faecalis	
CH ₂ CH ₂ NHC ₂ H ₅	NO ₂	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂ S·HCl	-	-	-	-	-
CH ₂ CH ₂ NHC ₂ H ₅	NH ₂	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ S·2HCl	-	-	-	-	-
(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	NHCH ₂ CH ₂ NH ₂	C ₂₀ H ₂₅ N ₅ S·3HCl	-	-	-	-	-

Tabel 2

Kemiske, antitumor-, antibakterielle og antifungale data for
2,5-(disubstituerede)-3,7,8,9,10-(substituerede)-2H[1]benzo-
thiopyrano[4,3,2-cd]indazoler

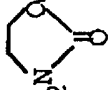
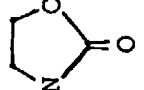
R ₂	R ₅	R ₇ -R ₁₀	Formel	Smp. °C	LD ₅₀ (M)	LD ₅₀ (M)	Dosis (mg/kg)	T/C x 100
				in vitro HCA-3		in vivo		
				LD ₅₀ (M)		LD ₅₀ (M)		
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	NO ₂	7-OCH ₃ , 10-OH	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ S·HCl	267-270	1,0 x 10 ⁻⁶	4,2 x 10 ⁻⁷		
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	NO ₂	7,10-(OCH ₃) ₂	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₄ S ·0,1C ₃ H ₇ NO	188-190	1,3 x 10 ⁻⁶	5,0 x 10 ⁻⁷		
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	NO ₂	7,10-(OH) ₂	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₄ S ·HBr·0,2H ₂ O	283 dek.	1,7 x 10 ⁻⁶			
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	NH ₂	7,10-(OH) ₂	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S·HBr	229-232	>2,2 x 10 ⁻⁶	>2,2 x 10 ⁻⁶		
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ HOH ₂ CH ₂ CHN	NHCH ₂ CH ₂ HOH ₂ CH ₂ CHN	7,10-(OH) ₂	C ₂₃ H ₃₁ N ₅ O ₃ S ·2,4HBr·0,4H ₂ O	243-245	>1,5 x 10 ⁻⁶	>1,5 x 10 ⁻⁶	50,00 25,00 12,50	138 121 118
CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	NO ₂	9-OCH ₃	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₃ S ·CH ₃ SO ₃ H	240-244	6,4 x 10 ⁻⁷		6,25 25,00 12,50	123 209 142
CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	NH ₂	9-OCH ₃	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₃ S·2HCl	275 dek.	1,6 x 10 ⁻⁶		50,00	154

Tabel 2 (fortsat)

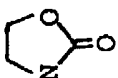
Kemiske, antitumor-, antibakterielle og antifungale data for
2,5-(disubstituerede)-3,7,8,9,10-(substituerede)-2H[1]benzo-
thiopyrano[4,3,2-cd]indazol-6-ol

R ₂	R ₅	R ₇ -R ₁₀	Formel	ABF zonediameter (konc. 1 mg/ml)				
				A. aero- genes	E. coli	B. subtilis	S. faecalis	P. avellaneum
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	NO ₂	7-OCH ₃ , 10-OH	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ S·HCl					
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	NO ₂	7, 10-(OCH ₃) ₂	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₄ S ·0, 1C ₃ H ₇ NO					
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	NO ₂	7, 10-(OH) ₂	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₄ S ·HBr·0, 2H ₂ O					
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	NH ₂	7, 10-(OH) ₂	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₄ S·HBr	0 (3)	0 (3)	0 (3)	19 (3)	0 (3)
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ HOH ₂ CH ₂ CHN	NHCH ₂ CH ₂ HOH ₂ CH ₂ CHN	7, 10-(OH) ₂	C ₂₃ H ₃₁ N ₅ O ₃ S ·2, 4HBr·0, 4H ₂ C	14 (3)	0 (3)	0 (3)	15 (0,5)	0 (3)
CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	NO ₂	9-OCH ₃	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₃ S ·CH ₃ SO ₃ H					
CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	NH ₂	9-OCH ₃	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₃ S·2HCl					

Tabel 2 (fortsat)
 Kemiske, antitumor-, antibakterielle og antifungale data for
 2,5-(disubstituerede)-3,7,8,9,10-(substituerede)-2H[1]benzo-
 thiopyrano[4,3,2-cd]indazoler

R ₂	R ₃	R ₇ -R ₁₀	Formel	Smp. °C	LD ₅₀ in vitro (M)	HCA-3 in vivo LD ₅₀ (M)	P388 in vivo Dosis T/C x 100 (mg/kg)
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	NHCH ₂ CH ₂ N ₂ 	9-OCH ₃	C ₂₅ H ₃₁ N ₅ O ₃ S · 2HCl			1,0 x 10 ⁻⁶	100,00 220
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	NH ₂	9-OH	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ OS · 2HCl		1,2 x 10 ⁻⁸	2,8 x 10 ⁻⁸	6,25 238
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	NHCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	9-OCH ₃	C ₂₄ H ₃₃ N ₅ O ₂ S · 3HCl		2,0 x 10 ⁻⁷	2,3 x 10 ⁻⁷	25,00 177
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	NHCH ₂ CH ₂ NH ₂	9-OCH ₃	C ₂₂ H ₂₉ N ₅ OS · 3HCl		2,1 x 10 ⁻⁷	2,9 x 10 ⁻⁷	12,5 177
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	NHCH ₂ CH ₂ N ₂ 	9-OH	C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₃ S · 2HCl		5,5 x 10 ⁻⁹	2,4 x 10 ⁻⁸	12,5 175

Tabel 2 (fortsat)
 Kemiske, antitumor-, antibakterielle og antifungale data for
 2,5-(disubstituerede)-3,7,8,9,10-(substituerede)-2H[1]benzo-
 thio-pyrano[4,3,2-cd] indazoler

R ₂	R ₃	R ₇ -R ₁₀	Formel	ABF zonediameter (konc. 1 mg/ml)			
				A. aero- genes	E. coli	B. subtilis	P. avell- aneum
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$		9-OCH ₃	$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 2\text{HCl}$	-	-	-	-
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	NH_2	9-OH	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS} \cdot 2\text{HCl}$	-	-	-	-
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	9-OCH ₃	$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 3\text{HCl}$	-	-	-	-
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	9-OCH ₃	$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{OS} \cdot 3\text{HCl}$	-	-	-	-
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$		9-OH	$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 2\text{HCl}$	-	-	-	-

Når de anvendes som antibiotika og antifungale midler kan de omhandlede forbindelser fremstilles og indgives på en lang række topiske orale og parenterale dosisformer. Det vil være klart for fagmænd, at de følgende dosisformer som den aktive komponent kan indeholde en eller flere forbindelser med formlen 1, et tilsvarende farmaceutisk acceptabelt salt af en vilkårlig af disse forbindelser eller en blanding af sådanne forbindelser og/eller salte

Til fremstilling af farmaceutiske præparater ud fra de forbindelser, der angives ved opfindelsen, kan inerte farmaceutisk acceptable bærere enten være faste eller flydende. Præparater i fast form inkluderer pulvere, tabletter, dispergerbare granulater, kapsler, cachetter og suppositorier. En fast bærer kan være et eller flere stoffer, der også kan virke som fortyndingsmidler, smagsmidler, solubiliseringsmidler, smøremidler, suspenderingsmidler, bindemidler eller tabletsprængningsmidler, den kan også være et indkapslende materiale. I pulvere er bæreren et findelt fast stof, der er blandet sammen med den findelte aktive forbindelser. I tabletten blandes den aktive forbindelse med bæreren med de nødvendige bindeegenskaber i passende andele og kompakteres i den ønskede form og størrelse. Pulverne og tabletterne indeholder fortrinsvis fra 5 eller 10 til ca. 70% aktiv ingrediens. Passende faste bærere er magnesiumcarbonat, magnesiumstearat, talkum, sukker, lactose, pectin, dextrin, stivelse, gelatin, tragacanth, methylcellulose, natriumcarboxymethylcellulose, en lavt-smeltende voks, kakaosmør og lignende. Udtrykket "præparat" har til hensigt at inkludere formuleringen af den aktive forbindelse med indkapslende materiale som bærer, der giver en kapsel, hvori den aktive komponent (med

eller uden andre bærere), er omgivet af bærer, der således er tilknyttet denne. Tilsvarende inkluderes cachetter. Tabletter, pulvere, cachetter og kapsler kan anvendes som faste doseringsformer egnede til oral indgift.

Præparater i flydende form inkluderer opløsninger, suspensioner og emulsioner. Som et eksempel kan nævnes vand- eller vand/propylenglycolopløsninger til parenteral injektion. Flydende præparater kan også formuleres i opløsning i vandig polyethylenglycolopløsning. Vandige opløsninger passende til oral anvendelse kan fremstilles ved at opløse den aktive komponent i vand og tilsætte passende farvestoffer, smagsstoffer, stabiliseringsmidler og fortykkelsesmidler efter ønske. Vandige suspensioner, der passer til oral anvendelse 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 suspenderingsmidler.

Topiske præparater inkluderer puddere, cremer, lotioner, geler og spraypræparater. Disse forskellige topiske præparater kan formuleres efter velkendte procedurer. Se f.eks. Remington's Pharmaceutical Sciences, kapitel 43, 14. udgave, 1970, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 18042, USA.

Det farmaceutiske præparat er fortrinsvis i enhedsdosisform. I en sådan form er præparatet opdelt i enhedsdosis indeholdende passende mængder af den aktive komponent. Enhedsdosisformen kan være et emballeret præparat, idet emballagen indeholder diskrete mængder af præparatet, f.eks. pakkede tabletter, kapsler og pulvere i glasampuller eller ampuller. Enhedsdosisformer kan og

så være en kapsel, cachet eller en tablet i sig selv, eller den kan være et passende antal af en vilkårlig af disse emballerede former.

5 Mængden af aktiv forbindelse i en enhedsdosis af et præparat kan varieres eller justeres fra 50 mg til 500 mg alt efter den særlige anvendelse og den aktive ingrediens' styrke.

10 Ved terapeutisk anvendelse som antibiotiske og antifungale midler indgives forbindelserne, der anvendes ved den omhandlede farmaceutiske fremgangsmåde med en begyndelsesdosis på ca. 0,1 mg til ca. 50 mg pr. kg. Et dosissområde på ca. 0,5 mg til ca. 10 mg pr. kg foretrak-

15 kes. Doseringen kan imidlertid varieres afhængigt af patientens krav, alvorligheden af den lidelse, der behandles, og den anvendte forbindelse. Fastlæggelse af den passende dosis for en særlig situation ligger indenfor fagmandens område. Generelt påbegyndes behandling med

20 mindre dosis, der er mindre end forbindelsens optimale dosis. Derefter forøges doseringen med små trin, indtil den under omstændighederne optimale virkning opnås. Af bekvemmelighed kan den daglige dosis om ønsket opdeles og indgives i portioner i dagens forløb.

25 De aktive forbindelser kan også indgives parenteralt eller intraperitonealt. Opløsninger af den aktive forbindelse som en fri base eller et farmaceutisk acceptabelt salt kan fremstilles i vand passende blandet med et overfladeaktivt middel såsom hydroxypropylcellulose.

30 Dispersioner kan også fremstilles i glycerol, flydende polyethylenglycoler samt blandinger deraf og i olier. Under almindelige opbevarings- og anvendelsesbetingelser indeholder disse præparater et konserveringsmiddel for at forebygge vækst af mikroorganismer.

35 De farmaceutiske former, der er egnede til injektionsbrug inkluderer sterile vandige opløsninger eller

dispersioner og sterile pulvere til extemporan fremstilling af sterile injektionsopløsninger eller -dispersioner. I alle tilfælde skal formen være steril og flydende i den grad, at let sprøjtelighed foreligger. Den skal være stabil under fremstillings- og opbevaringsbetingelserne og må beskyttes imod den forurenende virkning fra mikroorganismer såsom bakterier og svampe. Bæreren kan være et opløsningsmiddel eller dispergeringsmedium, der f.eks. indeholder vand, ethanol, polyol (f.eks. glycerol, propylenglycol og flydende polyethylenglycol) og lignende, N,N-dimethylacetamid, passende blandinger deraf samt vegetabiliske olier. Den korrekte fluiditet kan f.eks. opretholdes ved anvendelse af et overtræk såsom lecithin ved vedligeholdelse af den fornødne partikelstørrelse i tilfældet med en dispersion og ved anvendelse af overfladeaktive midler. Forebyggelsen af mikroorganismers virkning kan opnås med forskellige antibakterielle og antifungale midler, f.eks. parabener, chlorbutanol, phenol, sorbinsyre, thimerosal og lignende. I mange tilfælde vil det være at foretrække at inkludere isotoniske midler, f.eks. sukkerarter eller natriumchlorid. Forlænget absorption af injektionspræparaterne kan opnås ved i præparaterne at anvende midler, der forsinket absorption, f.eks. aluminiummonostearat og gelatine.

Sterile injektionsopløsninger fremstilles ved at inkorporere den aktive forbindelse i den fornødne mængde i det pågældende opløsningsmiddel med forskellige af de andre ovenfor angivne ingredienser efter behov, efterfulgt af sterilisation ved filtrering. Generelt fremstilles dispersioner ved at inkorporere den på forskellig vis steriliserede aktive ingrediens i et sterilt bæremiddel, der indeholder det grundlæggende disperge-

ringsmedium og de andre blandt de ovenfor angivne fornødne ingredienser. I tilfældet med sterile pulvere til fremstilling af sterile injektionsopløsninger er de foretrukne fremstillingsmåder vakuumtørring og frysetørring, hvilket giver et pulver af den aktive ingrediens plus en vilkårlig yderligere ønsket ingrediens ud fra en forinden steril filtreret opløsning deraf.

Som anvendt her inkluderer "farmaceutisk acceptabel bærer" alle vilkårlige opløsningsmidler, dispersionsmedier, overtræk, antibakterielle og antifungale midler, isotoniske og absorptionsforsinkelsesmidler og lignende. Anvendelsen af sådanne medier og midler til farmaceutisk aktive stoffer er velkendt indenfor teknikken. Bortset fra, at et vilkårligt konventionelt medium eller middel kan være uforeneligt med den aktive ingrediens, forudses dens anvendelse i de terapeutiske præparater. Supplerende aktive ingredienser kan også inkorporeres i præparaterne.

Det er særligt fordelagtigt at formulere parenterale præparater i enhedsdosisform til lettelse af indgivning og doseringsensartethed. Enhedsdosisform som det anvendes her henviser til fysisk diskrete enheder, der er passende som unitære doseringer til de pattedyr, der skal behandles, idet hver enhed indeholder en given mængde af aktivt materiale, der er beregnet til at frembringe den ønskede terapeutiske virkning i forening med den fornødne farmaceutiske bærer. Specifikationen for den nye enhedsdosisform ifølge opfindelsen angives ved og er direkte afhængig af (a) det aktive materiales egne egenskaber og den særlige terapeutiske virkning, der skal opnås, og (b) den begrænsning, der er iboende i teknikken at compoundere et sådant aktivt materiale til behandling af sygdom hos levende organismer med en

sygelig tilstand, i hvilken legemets helbred er hæmmet som beskrevet detaljeret senere.

Den principale aktive ingrediens compunderes til
5 bekvem og effektiv indgivning i effektive mængder med en passende farmaceutisk acceptabel bærer i enhedsdosisform, som angivet ovenfor. En enhedsdosisform kan f.eks. indeholde den principale aktive forbindelse i mængder liggende fra ca. 0,1 til ca. 500 mg, idet fra ca. 0,5
10 til ca. 250 mg foretrækkes. Udtrykt i andele foreligger den aktive forbindelse i almindelighed i fra ca. 0,1 til ca. 500 mg/ml bæremiddel. I tilfælde af præparater, der indeholder supplerende aktive ingredienser fastlægges doseringerne under hensyntagen til den almindelige dosis
15 og administreringsmåden for disse ingredienser. De daglige parenterale doseringer for pattedyr, der skal behandles, ligger fra 0,1 mg/kg til 100 mg/kg. Det foretrukne daglige dosisområde er 0,3 mg/kg til 10 mg/lkg.

Opfindelsen illustreres af de følgende eksempler.
20

Eksempel 1

N,N-Diethyl-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]-indazol-2-ethanamin.

25 En blanding af 70,0 g (0,24 mol) 1-chlor-4-nitro-9H-thioxanthen-9-on [J. Am. Chem. Soc., 74; 4296 (1952)], 39,4 g (0,30 mol) 2(diethylaminoethyl)hydrazin [J. Med. Chem., 7; 493 (1964)], 41,5 g (0,30 mol) K₂CO₃, og 1000 ml xylen opvarmedes under tilbagesvaling i 1,5
30 time, filtreredes til fjernelse af uorganisk materiale og henstilledes til afkøling til stuetemperatur. Det udfældede stof, der akkumulerede sig, filtreredes og tørredes i vakuum til opnåelse af 65,7 g produkt, smp: 150 - 152°C.
35

Eksempel 2

5-Nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethan-
5 amin.

En opløsning af 26,1 g (0,35 mol) 2-(aminoethyl)-
hydrazin [engelsk patentskrift nr. 880.332] i 1,4 liter
DMF ved 25°C behandledes portionsvis med 81,7 g (0,28
mol) 1-chlor-4-nitro-9H-thioxanthen-9-on over et tidsrum
10 på 4,5 time. Det udfældede stof, der akkumulerede sig,
opsamledes, vaskedes med MeOH og optoges i 2,5 liter ko-
gende H₂O. Det uopløselige materiale fjernedes ved fil-
trering, og filtratet henstilledes til afkøling til
stuetemperatur og behandledes med 100 ml 2 N NH₄OH til
15 fremstilling af 39,3 g orange fast stof, smp. 199-203°C.

Eksempel 3

2-[[2-(5-Nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-
2-yl)ethyl]amino]ethanol, hydrochloridsalt.

20 En suspension af 42,3 g (0,4 mol) 1-chlor-4-ni-
tro-9H-thioxanthen-9-on i 350 ml pyridin behandledes
dråbevis med 20,7 g (0,17 mol) 2-[(hydrazinoethyl)ami-
no]ethanol på et tidsrum af 5 minutter, idet tempera-
turen holdtes under 30°C. Blandingen omrørtes natten
25 over ved 25°C og det udfældede stof opsamledes. Fil-
tratet behandledes med et overskud af 1-PrOH mættet med
gasformig HCl for at udfælde en anden produktportion.
De to portioner samledes og omkrystalliseredes i DMSO
til opnåelse af 31,1 g produkt, smp. 293-295°C sønderde-
30 ling.

Andre 5-nitro-2(substituerede)-2H[1]benzothio-
pyrano[4,3,2-cd]indazoler fremstillet som i eksemplerne
1 til 3 er som følger:

N,N-dimethyl-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]inda-
35

zol-2-ethanamin, smp. 184-189°C methansulfonsyresalt, smp. 266°C sønderdeling.

N,N-dimethyl-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-propanamin, smp. 132-135°C, hydrochloridsalt, smp. 309°C sønderdeling.

2-[(Hydrazinoethyl)amino]ethanol kan fremstilles ved omsætning af hydrazin med N-(2-hydroxyethyl)aziridin i et vandigt medium ved tilbagesvalingstemperatur. Det isoleres efter standardmetoder som en klar væske med et kp. ved 120°C ved 0,035 mmHg.

Eksempel 4

5-Amino-N,N-diethyl-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin.

En blanding af 54,0 g (0,15 mol N,N-diethyl-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin, 1,0 g 20% Pd/C og 600 ml HOAc hydrogeneredes i en Parr ryster ved 25°C og et begyndelsestryk på 50,0 psi. Blandingen filtreredes, og filtratet koncentreredes i vakuum til et lille rumfang, behandledes med 1 liter H₂O, gjordes basisk (pH 6,5) med 50% vandig NaOH og ekstraheredes 3 gange med CHCl₃. Ekstrakterne samledes, tørredes (MgSO₄) og koncentreredes til tørhed i vakuum. Krystallisation af resten i CH₃CH gav 40,0 g produkt, smp. 100-102°C.

Andre 5-amino-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler fremstillet på tilsvarende vis er som følger:

2-[[2-(5-amino-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-yl)ethyl]amino]ethanol, hydrochloridsalt, smp. større end 285°C sønderdeling.

5-amino-N,N-dimethyl-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]inda-

50

zol-2-ethanamin, smp. 131-134°C, hydrochloridsalt, smp. 273°C sønderdeling.

5-amino-N,N-dimethyl-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-propanamin, hydrochloridsalt, smp. 264°C sønderdeling.

5-amino-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin, smp. 131-140°C, hydrochloridsalt, smp. større end 300°C.

10 N-[2-(5-amino-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-yl)ethyl]acetamid, smp. 213-216°C, hydrochloridsalt, smp. 287°C sønderdeling.

Eksempel 5

15 5-[[2-(Diethylamino)ethyl]amino]-N,N-diethyl-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin, hydrochlorid.

En blanding af 3,0 g (0,0089 mol) 5-amino-N,N-diethyl-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin, 3,5 g (0,013 mol) 2-(diethylamino)-ethylbromid, 20 hydrobromid, og 4,6 g (0,034 mol) K₂CO₃ i 120 ml toluen opvarmedes under tilbagesvaling i 8 timer, henstilledes til afkøling til stuetemperatur natten over og filtreredes. Det faste stof tritureredes i kogende CH₃CN, filtreredes til fjernelse af uopløselige uorganiske stoffer 25 og koncentreredes til tørhed i vakuum. Resten opløstes i acetone og behandledes med et overskud af iPrOH mættet med gasformig CHl. Det udfældede stof, der akkumulerede sig, opsamledes og omkrystalliseredes i CH₃/EtOH-blanding til opnåelse af 2,4 g produkt, smp. 234-236°C.

30

Eksempel 6

N-[2-[2-(Diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothiopyrano-
[4,3,2-cd]indazol-5-yl]-1,2-ethandiamin, hydrobromid-
5 salt.

En opløsning af 5,0 g (0,015 mol) 5-amino-N,N-di-
ethyl-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin
og 9,2 g (0,045 mol) 2-bromethylaminhydrochlorid i 50 ml
EtOH opvarmedes under tilbagesvaling i 4 dage og hen-
10 stilledes til afkøling til stuetemperatur. Det faste
stof opsamledes og omkrystalliseredes i MeOH til opnåel-
se af 2,6 g produkt, smp. 263°C sønderdeling.

Eksempel 7

15

N-[2-[2-(Diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothiopyrano-
[4,3,2-cd]indazol-5-yl]acetamid, hydrochloridsalt.

En opløsning af 3,0 g (0,0089 mol) 5-amino-N,N-di-
ethyl-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethan-
20 amin i 30 ml pyridin behandledes dråbevis med 0,9 g
(0,011 mol) af acetylchlorid, omrørtes ved 25°C i 30 mi-
nutter og filtreredes. Det faste stof omkrystalliseredes
i EtOH til opnåelse af 2,6 g produkt, smp. 208-211°C.

Den frie fase, smp. 151-154°C kan fremstilles ved
25 at opløse det ovennævnte produkt i en minimal mængde
varm EtOH efterfulgt af behandling natten over i 1N NaOH.

Eksempel 8

30 N-[2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothiopyrano-[4,3,2-
cd]indazol-5-yl]chloracetamid.

En blanding af 10,2 g (0,030 mol) 5-amino-N,N-di-
ethyl-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin

35

52

og 8,3 ml (0,060 mol) Et₃N i 90 ml CHCl₃ behandlede
 dråbevis med en opløsning af 3,6 ml (0,045 mol) chlor-
 acetylchlorid i 20 ml CHCl₃ i 10 minutter. Reaktions-
 blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 3 timer, be-
 5 handledes med yderligere 1,2 ml (0,015 mol) chloracetyl-
 chlorid i 50 ml CHCl₃ og koncentreredes til tørhed i va-
 kuum. Resten tritureredes 3 gange med kold MeOH til op-
 nåelse af 8,3 g produkt, smp. 204-205°C sønderdeling.

10

Eksempel 9

N'-[2-[2-(Diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothiopyrano-
 [4,3,2-cd]indazol-5-yl]-N,N-dimethyl-methanimidamid.

En opløsning af 3,0 g (0,089 mol) 5-amino-N,N-di-
 15 ethyl-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin
 i 100 ml DMF behandlede med 1,3 g (0,011 mol) N,N-di-
 methylformamid, dimethylacetal. Reaktionsblanding
 opvarmedes ved 90°C i 18 timer, behandlede med yderligere
 0,6 g (0,0052 mol) N,N-dimethylformamid, dimethylacetal,
 20 omrørtes ved 90°C i yderligere 18 timer og hældtes over
 i 1 liter H₂O. Det faste stof, der akkumulerede sig,
 opsamledes og omkrystalliseredes i cyclohexan til opnå-
 else af 2,8 g produkt, smp. 108-109°C.

25

Eksempel 10

3-[2-[2-[2-(Diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothiopyrano-
 [4,3,2-cd]indazol-5-yl]amino]ethyl]-2-oxazolidinon.

En blanding af 5,8 g (0,017 mol) 5-amino-N,N-di-
 30 ethyl-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin
 og 5,1 g (0,034 mol) 3-(2-chlorethyl)-2-oxazolidinon
 omrørtes ved 150°C i 2 timer, opløstes i 100 ml CHCl₃ og
 vaskedes to gange med 2N NaOH. Opløsningen tørredes

35

53

(MgSO₄) og koncentreredes i vakuum til tørhed. Resten flash chromatograferedes på siliciumoxidgel under eluering med CHCl₃/MeOH (4/1) blanding. De passende fraktioner samledes og koncentreredes til tørhed i vakuum.
 5 Resten behandledes med 20 ml acetone og den resulterende suspension behandledes med 150 ml Et₂O. Det resulterende udfældede stof opsamledes og tørredes til opnåelse af 4,9 g produkt, smp. 90-94°C.

10

Eksempel 11

N,N-Diethyl-5-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]-2H[1]-benzothioapyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin.

En blanding af 5,0 g (0,015 mol) 5-amino-N,N-diethyl-2H[1]benzothioapyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin, 2,4 g (0,015 mol) 2,2-diethoxy-N,N-dimethylethanamin og 0,001 g p-toluensulfonsyre i 100 ml 2-propanol opvarmedes under tilbagesvaling i 4 timer, henstilledes til afkøling til stuetemperatur og behandledes portionsvis med 1,0 g (0,026 mol) NaBH₄ over et tidsrum på 2 timer.
 15 20 Blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 16 timer og hældtes over i 1 liter H₂O. Det dannede bundfald opsamledes, vaskedes med H₂O, tørredes og omkrystalliseredes til opnåelse af produktet.

25 Et eksempel på en anden 5-(monoalkyleret eller acyleret)-2-(substitueret)benzothioapyrano[4,3,2-cd]indazol fremstillet som i eksemplerne 5-11 er som følger:

30 N-[2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothioapyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]-1,3-propandiamin, hydrochloridsalt, smp. 222°C sønderdeling.

35

Eksempel 12 (mellemprodukt)

N-[2-(Acetyloxy)ethyl]-N-[2-(5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-yl)ethyl]acetamid.

- 5 En blanding af 1,0 g (0,0025 mol) 2-[[2-(5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-yl)ethyl]amino]-ethanol og 0,5 g (0,0053 mol) natriumacetat i 50 ml Ac₂O omrørtes ved 25°C i 24 timer og hældtes over i 500 ml H₂O. Det udfældede stof, der akkumulerede sig indsamle-
- 10 des og tørredes til opnåelse af 1,0 g produkt, smp. 113-116°C.

Eksempel 13 (mellemprodukt)

- 15 5-Nitro-N-[2-(phenylmethoxy)ethyl]-N-(phenylmethyl)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin, hydrochlorid.

Fremgangsmåde A:

- 20 En blanding af 5,0 g (0,017 mol) 1-chlor-4-nitro-9H-thioxanthen-9-on, 6,0 g (0,020 mol) 2-[N-[2-(phenylmethoxy)ethyl]-N-(phenylmethyl)aminoethyl]hydrazin, 5 ml triethylamin og 100 ml DMF omrørtes ved 25°C i 1 time derefter ved 80°C i 15 minutter. Blandingen hældtes over
- 25 i vand og opløsningen ekstraheredes med dichlormethan. Det tørrede dichlormethanlag chromatograferedes på siliciumoxidgel under eluering med først dichlormethan deretter 9:1 dichlormethan-methanol til opnåelse af produktet som en olie. Olien opløstes i 20 ml dichlormethan,
- 30 og behandledes med 2-propanol:ether mættet med gasformig HCl. Det faste stof opsamledes og tørredes i vakuum til opnåelse af 6,6 g produkt, smp. 210-214°C.

- N-(2-Hydrazinoethyl)-N-[2-(phenylmethoxy)ethyl]-benzenmethanamin fremstilles som følger: En opløsning af
- 35

10,0 g (0,033 g) N-(2-chlorethyl)-N-[2-(phenylmethoxy)-ethyl]benzenmethanamin [Nador, Kovatsits, og Gyermek, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 2, 153 (1952)], 52,7 g (1,65 mol) vandfri hydrazin og 210 ml absolut ethanol omrørtes ved 25°C i 18 timer. Blandingen hældtes over i koldt vand, og opløsningen ekstraheredes med ether (3 x 250 ml). De samlede etherlag tørres (Na₂SO₄) og koncentreret ved under 35°C til opnåelse af 7,2 g produkt som en ustabil olie.

10

Fremgangsmåde B

En blanding af 1,0 g (0,00025 mol) 2-[[2-(5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-yl)ethyl]-amino]ethanol i 50 ml DMF ved 25°C behandles med en suspension af 0,12 g (0,005 mol) NaH i 20 ml DMF, omrørtes ved 25°C i 15 minutter og behandles med 0,9 g (0,0053 mol) benzylbromid. Blandingen omrørtes ved 60°C i 2 timer og hældtes over i 300 ml H₂O. Oparbejdning som ved fremgangsmåde A gav produktet.

20

Eksempel 14 (mellemprodukt)

3-[2-(5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-yl)ethyl]-2-oxazolidinon.

25 En blanding af 1,0 g (0,0025 mol) 2-[[2-(5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-yl)ethyl]amino]-ethanol, 10,0 g (0,045 mol) diphenylcarbonat, 0,3 g (0,0036 mol) NaOAc og 10,0 g phenol opvarmedes ved 110°C i 16 timer, henstilledes til afkøling til stuetemperatur og tritureredes 2 gange i en lille mængde acetone. Det uopløselige materiale omkrystalliseredes til opnåelse af produktet.

30

Et eksempel på en anden 5-nitro-2-(substitueret 2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol, hvor 2-substi-

35

tuenten indeholder en eller flere reaktive grupper såsom NH, NH₂ eller OH fremstillet som beskrevet i eksemplerne 12-14 for at beskytte disse funktionelle grupper er som følger:

5 N-[2-(5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-yl)ethyl]acetamid, smp. 259°C sønderdeling.

Disse derivatiserede forbindelser reduceres for deres del til 5-aminoforbindelserne som beskrevet i eksempel 4 ovenfor undtagen, når der anvendes en benzyl-
 10 gruppe som den beskyttende gruppe. I dette tilfælde udføres reduktionerne i MeOH, THF eller MeOH/THF-blandinger ved anvendelse af Raney-nikkel som katalysator.

Eksempel 15

15

2-[[2-[5-[[2-(diethylamino)ethyl]amino]-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-yl]ethyl]amino]ethanol, hydrochloridsalt.

En blanding af 3,3 g (0,008 mol) N-[2-(acetyloxy)ethyl]-N-[2-(5-amino-2H[1]benzothiopyrano-
 20 [4,3,2-cd]indazol-2-yl)ethyl]acetamid, 3,2 g (0,012 mol) 2-(diethylamino)ethylbromid, hydrobromid og 2,5 g (0,018 mol) K₂CO₃ i 250 ml toluen opvarmedes under tilbagesvaling i 4 timer, henstilledes til afkøling til stuetemperatur natten over og filtreredes. Filtratet koncentrer-
 25 des i vakuum til tørhed og resten flash chromatograferedes på 200 g siliciumoxidgele under eluering med CH₂Cl₂/MeOH (6/1) blanding. De relevante fraktioner samledes og koncentreredes til tørhed i vakuum til opnåelse
 30 af N-[2(acetyloxy)ethyl]-N-[2-[5-[(2-diethylamino)-ethyl]-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-yl]-ethyl]acetamid som en olie. Dette materiale behandledes med 150 ml 2N HCl, opvarmedes under tilbagesvaling i 1

35

57

time og henstilledes til afkøling til stuetemperatur natten over. Reaktionsblandingen gjordes basisk med 50% vandig NaOH og det udfældede stof, der dannedes, opsamledes, tørredes i vakuum og opløstes i 200 ml acetone. 5 Opløsningen behandledes dråbevis med i-PrOH mættet med gasformig HCl, indtil udfældningen var fuldstændig. Det faste stof opsamledes og tørredes i vakuum til opnåelse af 0,75 g produkt, smp. 208-212°C.

10

Eksempel 16

2-[[2-[[2-[2-(Diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothiopyrano-[4,3,2-cd]indazol-5-yl]amino]ethyl]amino]ethanol, hydrochloridsalt.

15

En blanding af 2,2 g (0,0049 mol) 3-[2-[[2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]-indazol-5-yl]amino]ethyl]-2-oxazolidinon, 20 ml 2N KOH i MeOH, 10 ml H₂O og 10 ml THF opvarmedes under tilbagesvaling under en N₂-atmosfære i 14 timer og hældtes over 1 250 ml H₂O. Blandingen ekstraheredes 3 gange med CH₂Cl₂ og CH₂Cl₂-ekstrakterne samledes, tørredes (MgSO₄) og koncentreredes til tørhed i vakuum. Resten opløstes i 125 ml i-PrOH og behandledes dråbevis med iPrOH mættet med gasformig HCl, indtil udfældningen var fuldstændig.

20

25

Det faste stof opsamledes og tritureredes i en kogende EtOH/i-PrOH (1/1) blanding til opnåelse af 2,1 g produkt, smp. 202-210°C.

30

Eksempel 17

2-[[2-[5-[[2-(Diethylamino)ethyl]amino]-2H[1]benzothio-
 5 pyrano[4,3,2-cd]indazol-2-yl]ethyl]amino]ethanol, hydro-
 chloridsalt.

En blanding af 5,0 g (0,0082 mol) 5-[[2-diethyl-
 amino]ethyl]amino]-N-[2-(phenylmethoxy)ethyl]-N-(phe-
 nylmethyl)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-
 10 ethanamin, 0,2 g 20% Pd/C og 100 ml HOAc hydrogeneredes
 i en Parr ryster ved 25°C og et begyndelsestryk på 50
 psi. Blandingen filtreredes, og filtratet koncentreredes
 i vakuum til et lille rumfang, behandledes med 300 ml
 H₂O, gjordes basisk med 50% vandig NaOH og ekstraheredes
 15 3 gange med CHCl₃. Ekstrakterne samledes, tørredes
 (MgSO₄) og koncentreredes i vakuum til tørhed. Resten
 opløstes i en minimal mængde acetone og behandledes med
 i-PrOH mættet med gasformig HCl, indtil udfældningen var
 fuldstændig. Det faste stof indsamledes og omkrystalli-
 20 seredes til opnåelse af produktet, smp. 208-212°C.

Eksempel 18

2-[[2-[5-[[2-[(2-Hydroxyethyl)amino]ethyl]amino]-2H[1]-
 25 benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-yl]ethyl]amino]etha-
 nol, hydrochloridsalt.

En blanding af 5,1 g (0,012 mol) N-[2-(acetyl-
 oxy)ethyl]-N-[2-(5-amino-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]-
 indazol-2-yl)ethyl]acetamid, hydrochlorid og 11,6 g
 30 (0,077 mol) 3-(β-chlorethyl)-2-oxazolidinon omrørtes ved
 150°C i 2 timer, opløstes i 20 ml af en CH₂Cl₂/MeOH
 (20/1) blanding og flash chromatograferedes på silici-
 umoxidgel under eluering med en CH₂Cl₂/MeOH (20/1)
 blanding. De relevante fraktioner samledes og koncentre-

redes til tørhed i vakuum. Resten behandledes med 20 ml 2N KOH i MeOH, 10 ml H₂O og 10 ml THF, og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling under en N₂-atmosfære i 16 timer. Blandingen behandledes med 100 ml H₂O og 100 ml CH₂Cl₂, og lagene adskiltes. Den vandige fase ekstraheredes 2 gange med CH₂Cl₂, og CH₂Cl₂-ekstrakterne samledes, tørredes (MgSO₄) og koncentreredes til tørhed i vakuum. Resten opløstes i 50 ml EtOH og behandledes med et overskud af 1-PrOH mættet med gasformig HCl. Det udfældede stof opsamledes og omkrystalliseredes i MeOH til opnåelse af 0,6 g produkt, smp 222-225°C.

Andre 5-(substituerede amino)-2-(substituerede) 2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler, hvor 2-substituenten indeholder reaktive grupper såsom NH, NH₂ eller OH, der er blevet beskyttet, fremstillet på samme måde som i eksemplerne 15-18 er som følger:

3-[2-[[2-[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]amino]ethyl]-2-oxazolidinon, hydrochloridsalt, smp. 180-182°C.

N-[2-[5-[[2-(2-oxo-3-oxazolidinyl)ethyl]amino]-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-yl]ethyl]acetamid, smp. 145-147°C.

2-[[2-[[2-(2-aminoethyl)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]amino]ethyl]amino]ethanol, hydrochloridsalt, smp. 264°C sønderdeling.

Eksempel 19

N-[2-(Diethylamino)ethyl]-N-[2-[2-(diethylaminoethyl)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]acetamid.

En opløsning af 5,0 g (0,011 mol) 5-[[2-(diethylamino)ethyl]amino]-N,N-diethyl-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin i 100 ml pyridin behand-

60

ledes med 1,2 g (0,015 mol) acetylchlorid, opvarmedes under tilbagesvaling i 2 timer og hældtes over i 1 liter H₂O. Det udfældede stof, der dannedes, opsamledes, tørredes og omkrystalliseredes til opnåelse af produktet.

Andre 5-(monosubstituerede amino)-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler acyleres ved N₅ på tilsvarende vis.

Eksempel 20

5-[[N'-[2-(Diethylamino)ethyl]-N-ethyl]amino]-N,N-diethyl-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin.

25 ml 1M opløsning af LiAlH₄ (0,025 mol) i THF ved 25°C behandledes dråbevis med en opløsning af 5,0 g (0,01 mol) N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]benzopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]-acetamid i 25 ml THF over et tidsrum på 30 minutter. Blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 2 timer, henstilledes til afkøling til stuetemperatur og behandledes dråbevis med H₂O, indtil overskuddet af LiAlH₄ var nedbrudt. Blandingen behandledes med 10 g MgSO₄, omrørtes i 30 minutter og filtreredes. Det uopløselige materiale vaskedes med THF 3 gange, og filtraterne samledes og koncentreredes i vakuum til tørhed. Resten krystalliseredes og tørredes til opnåelse af produktet.

Andre 5-(dialkylamino)-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler fremstilles ud fra de tilsvarende acylerede mellemprodukter på tilsvarende vis.

Eksempel 21

N,N-Diethyl-7,10-dimethoxy-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano-
[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin.

5 En blanding af 16,2 g (0,046 mol) 1-chlor-5,8-dimethoxy-4-nitro-9H-thioxanthen-9-on og 9,1 g (0,069 mol) 2-(diethylaminoethyl)hydrazin i 400 ml DMF omrørtes ved 25°C i 6 timer. Det udfældede stof, der akkumuleredes, indsamledes og tørredes til opnåelse af 14,8 g pro-
10 dukt, sm. 188-190°C.

1-Chlor-5,8-dimethoxy-4-nitro-9H-thioxanthen-9-on fremstilles som følger. En opløsning af 9,5 g (0,048 mol) 2-amino-3,6-dimethoxybenzoesyre [P.K. Bannerjee og
15 D.N. Chaudhury, J. Indian Chem. Soc. 86 (4), 257 (1959)], 4,6 ml (0,11 mol) 50% vandig NaOH, 60 ml H₂O og 3,3 g (0,048 mol) NaNO₂ sættes langsomt til en blanding af 15 ml koncentreret HCl og 20 g isstykker, der forinden var blevet afkølet i et salt-isbad til -5°C. God
20 omrøring opretholdtes under tilsætningen, og temperaturen holdtes under 5°C. Efter tilsætningen var afsluttet, omrørtes blandingen til 0°C i 1 time, gjordes neutral (pH 5,5) med kaliumacetat og sættes, mens den var kold, i en tynd strøm til en 80°C opløsning af 22,2 g (0,15
25 mol) kaliumethylxanthat i 75 ml H₂O under N₂. Der forekom rigelig N₂-udvikling (skumning) under tilsætningen og varme tilførtes efter behov for at holde temperaturen ved 75-80°C. Reaktionsblandingen afkøledes under N₂ til 20°C og gjordes sur (pH 3) med koncentreret HCl. Det
30 olieagtige materiale, der udskiltes, ekstraheredes over i CH₂Cl₂ (2 gange), idet luftkontakt holdtes på et minimum. Ekstrakterne samledes, tørredes under N₂ (MgSO₄) og koncentreredes på et dampbad til en brun olie ved anvendelse af en N₂-strøm. Den rå 2,5-dimethoxy-6-thio-

benzoesyre opløstes umiddelbart i 40 ml varm vandfri EtOH og sættes til en forud blandet 25°C blanding af 9,2 g (0,048 mol) 2,4-dichlornitrobenzen i natriummethoxid [2,2 g (0,096 gramatom) natriumkugler opløst i 90 ml vandfri EtOH]. Den resulterende suspension opvarmedes under tilbagesvaling i 16 timer, koncentreredes til tørhed i vakuum og optoges i 250 ml ether og 250 ml H₂O. Lagene separeredes og det vandige lag ekstraheredes to gange med ether for at fjerne organiske opløselige urenheder og gjordes sur (pH 1) med koncentreret HCl. Det dannede faste stof opsamledes, tørredes og omkrystalliseredes i EtOH til opnåelse af en første produktportion. Modervæsken koncentreredes til tørhed i vakuum og resten udkrystalliseredes i CH₃CN til opnåelse af en anden produktportion. Modervæsken koncentreredes til tørhed i vakuum og resten flash chromatograferedes på 500 g siliciumoxidgel under eluering med CH₂Cl₂/MeOH (15/1). De relevante fraktioner samledes og koncentreredes til tørhed i vakuum og krystallisation af resten i acetonitril gav en tredje produktportion. Alle portioner samledes til opnåelse af 7,8 g 2-[(5-chlor-2-nitrophenyl)thio]-3,6-dimethoxybenzoesyre, smp. 218-220°C.

En blanding af 19,7 g (0,053 mol) af den ovennævnte benzoesyre, 600 ml trifluoreddikesyre og 300 ml trifluoreddikesyreanhydrid omrørtes ved 50°C i 4 timer, behandledes med yderligere 70 ml trifluoreddikesyreanhydrid og omrørtes ved 50°C i 20 timer. Reaktionsblandingen hældtes over i 9 liter H₂O og det udfældede stof, der akkumulerede sig, indsamledes og tørredes til opnåelse af 16,4 g 1-chlor-5,8-dimethoxy-4-nitro-9H-thioxanthen-9-on, smp. 222-228°C.

Andre 10-hydroxy-7-methoxy-, 10-methoxy-7-hydroxy-, og 7,10-dimethoxy-5-nitro-2-(substituerede)-2H[1]-

benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler kan fremstilles som 1 eksemplerne 1-3 samt 21. En sådan forbindelse er 2-[2-(diethylamino)ethyl]-7-methoxy-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-10-ol, hydrochloridsalt, 5 smp. 267-270°C. Den sidstnævnte forbindelse fremstilles ud fra 1-chlor-5-methoxy-8-hydroxy-4-nitro-9H-thioxanthen-9-on, der for sin del fremstilles som følger: En suspension af 5,8 g (0,016 mol) 2-[(5-chlor-2-nitrophenyl)thio]-3,6-dimethoxybenzoesyre, 50 ml toluen og 3,8 g 10 (0,032 mol) thionylchlorid opvarmedes under tilbagesvaling i 2 timer, koncentrerades til tørhed i vakuum og opløstes i 50 ml nitrobenzen. Opløsningen behandledes portionsvis med 3,6 g (0,026 mol) AlCl₃, idet temperaturen holdtes under 35°C under tilsætningen. Blandingen 15 omrørtes i 2 timer ved 70°C, afkøledes i et køleskab natten over og hældtes over i 400 ml iskold H₂O. Blandingen ekstraheredes i 4 timer med CH₂Cl₂ og ekstrakternes samledes, tørredes (MgSO₄) og koncentrerades i vakuum til tørhed. Resten tritureredes successivt i petroleumsether og varm MeOH og omkrystalliseredes i DMF til 20 opnåelse af 1,2 g produkt, 272-273°C.

Eksempel 22

25 5-Amino-N,N-diethyl-7,10-dimethoxy-2H[1]benzothiopyrano-[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin.

3,1 g N,N-Diethyl-7,10-dimethoxy-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano-[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin hydrogenere- 30 redes, og produktet isoleredes som beskrevet i eksempel 4 til opnåelse af 2,3 g, smp. 134-139°C.

Andre 5-amino-7,10-(dimethoxy, hydroxymethoxy og dihydroxy)-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano-[4,3,2-cd]indazoler kan fremstilles ud fra de pågældende

7 og/eller 10-methoxy-2-(substituerede)-5-nitro-2H[1]-
 benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler som i eksempel 4. En
 sådan forbindelse er 5-amino-2-[2-(diethylamino)ethyl]-
 5 2H[1]benzothiopyrano-[4,3,2-cd]indazol-7,10-diol, hydro-
 chloridsalt, smp. 229-233°C.

Eksempel 23

10 3-[2-[[2-[2-(diethylamino)ethyl]-7,10-dimethoxy-2H[1]-
 benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]amino]ethyl]-
 2-oxazolidinon.

En blanding af 2,2 g (0,0055 mol) 5-amino-N,N-
 diethyl-7,10-dimethoxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]-
 15 indazol-2-ethanamin og 1,6 g (0,011 mol) 3-(β-chlor-
 ethyl)-2-oxazolidinon behandles på den måde, der er
 beskrevet i eksempel 10 til opnåelse af 1,6 g af titel-
 forbindelsen, smp større end 250°C sønderdeling.

Andre 7,10-dimethoxy-5-(alkylamino eller acylami-
 20 no)-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]in-
 dazoler fremstilles som i eksemplerne 5-11, bortset fra
 de forbindelser, der indeholder sidekæder med reaktive
 grupper såsom NH, NH₂ eller OH. I sådanne tilfælde skal
 de reaktive grupper først beskyttes, som beskrevet i ek-
 25 semplerne 12-14.

Disse derivatiserede forbindelser reduceres for
 deres del til 5-aminoforbindelserne som beskrevet i
 eksempel 4, bortset fra når der anvendes benzylgrupper
 som beskyttelsesgrupper. I dette tilfælde udføres reduk-
 30 tionerne i MeOH, THF eller MeOH/THF-blandinger ved an-
 vendelse af Raney-nikkel som katalysator. 5-Aminofo-
 rbindelserne derivatiseres derefter som i eksemplerne 5,
 7, 8, 9, 10 og 15 til opnåelse af 7,10-dimethoxy-5-(mo-
 noalkylerede eller acylerede)-2-(substituerede)-2H[1]-
 35 benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler.

7,10-Dimethoxy-5-(monoalkylamino eller acylamino)-2-(substituerede))-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler kan acyleres ved N₅ som i eksempel 18 og acylderivaterne reduceres ved anvendelse af LiAlH₄ som i eksempel 20 til opnåelse af 7,10-dimethoxy-5-(disubstituerede amino)-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler.

Eksempel 24

2-[[2-[[2-(Diethylamino)ethyl]-7,10-dimethoxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]amino]ethyl]amino]ethanol.

En blanding af 5,9 g (0,012 mol 3-[2-[[2-(diethylamino)ethyl]-7,10-dimethoxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]amino]ethyl]-2-oxazolidinon, 70 ml 2N KOH i MeOH, 50 ml THF og 35 ml H₂O behandles, og produktet isoleres som beskrevet i eksempel 16 med den følgende undtagelse: Efter koncentrering af CHCl₃-ekstrakterne i vakuum til tørhed, krystalliseres resten i CH₃CN til opnåelse af 1,9 g produkt, smp. 119-123°C.

Andre 7,10-dimethoxy-2,5-(disubstituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler fremstilles som i eksemplerne 15-18.

Eksempel 25

2-[2-(Diethylamino)ethyl]-5-[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino]-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-7,10-diol, hydrobromidsalt.

En suspension af 1,9 g (0,0039 mol 2-[[2-[[2-(diethylamino)-ethyl]-7,10-dimethoxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]-indazol-5-yl]amino]ethyl]amino]ethanol i

100 ml ethylendichlorid behandledes via sprøjte med 4,5 ml (12 g) 0,047 mol) bortribromid, omrørtes ved 25°C i 2 dage, behandledes med yderligere 2,0 ml (5,2 g, 0,021 mol) bortribromid og opvarmedes ved 50°C i 2 timer. Reaktionsblandingen afkøledes til 5°C, behandledes dråbevis med 100 ml MeOH og inddampedes til 50 ml under anvendelse af en luftstrøm. Det udfældede stof opsaml-
des og omkrystalliseredes i MeOH til opnåelse af 2,0 g produkt i to portioner, smp. 243-245°C.

Andre 2,5-(disubstituerede)- 2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-7,10-dioler fremstilles ud fra de tilsvarende 7,10-dimethoxyprecursorer som i eksempel 25. En sådan forbindelse er 2-[2-(diethylamino)ethyl]-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-7,10-diol, hydrobromidsalt, smp. 283°C sønderdeling.

Eksempel 26

20 N,N-Diethyl-9-methoxy-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano-[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin.

En blanding af 1,2 g (0,0091 mol) 2-(diethylaminoethyl)hydrazin, 2,0 g (0,0069 mol) 1-chlor-7-methoxy-4-nitro-9H-thioxanthen-9-on og 0,97 g (0,0069 mol) pulveriseret K₂CO₃ i 30 ml xylene opvarmedes ved 70°C i 1,5 time, afkøledes i et isbad og filtreredes. Det faste stof tritureredes i H₂O og tørredes til opnåelse af 1,4 g produkt, smp. 154-156°C. Produktet toges op i 30 ml kogende EtOH, behandledes med 4,0 ml (0,004 mol) 1N methansulfonsyre i EtOH og afkøledes. Det resulterende udfældede stof indsamledes og tørredes til opnåelse af 1,8 g produkt som methansulfonsyresaltet, smp. 240-244°C.

Opløsning af 1,0 g af produktet i EtOH efterfulgt af behandling med et overskud af 1-PrOH mættet med gas-

formig HCl gav 0,8 g produkt som hydrochloridsaltet, smp. 275°C sønderdeling.

1-chlor-7-methoxy-4-nitro-9H-thioxanthen-9-on fremstilles som følger:

5

Metode A.

En opløsning af 27,6 g (0,16 mol) 2-amino-5-methoxybenzoesyre [N.B. Chapman, G.M. Gibson og F.G. Mann, J. Chem. Soc. 890 (1947)], 16,0 ml (0,38 mol) 50% vandig NaOH, 220 ml H₂O og 11,4 g (0,16 mol) NaNO₂ sættes langsomt til en blanding af 50 ml koncentreret HCl og 65 g isstumper, der forinden var afkølet i et salt-isbad til -5°C. God omrøring opretholdtes under tilsætningen, og temperaturen holdtes under 5°C. Da tilsætningen var afsluttet omrørtes blandingen ved 0°C i 1 time, neutraliseredes (pH 5,1) med kaliumacetat og sættes, mens den var kold, i en tynd strøm til en 80°C opløsning af 76,9 g (0,48 mol) kaliumethylxanthat i 275 ml H₂O under N₂. Under tilsætningen forekom livlig N₂-udvikling (skumning) og varme tilførtes efter behov for at holde temperaturen ved 75-80°C. Reaktionsblandingen afkøledes under N₂ til 20°C og gjordes sur (pH 3) med koncentreret HCl. Blandingen behandledes med 200 ml CH₂Cl₂, rystedes og filtreredes for at fjerne et uopløseligt fast stof. Lagene separeredes, og den vandige fase ekstraheredes med en anden 200 ml's portion CH₂Cl₂, idet luftkontakt holdtes på et minimum. Ekstrakterne samledes, tørrede under N₂ (MgSO₄) og koncentreredes i vakuum til tørhed.

Den rå 5-methoxy-2-thiobenzoesyre opløstes umiddelbart i 140 ml varm vandfri EtOH og sættes til en forud blandet 25°C blanding af 31,7 g (0,16 mol) 2,4-dichlornitrobenzen i natriummethoxid [7,6 g (0,33 gramatom) natriumkugler opløst i 330 ml vandfri EtOH]. Den

35

resulterende suspension opvarmedes under tilbagesvaling i 1 time, koncentreredes til tørhed i vakuum og optoges i 400 ml ether og 1 liter H_2O . Lagene separeredes, og det vandige lag ekstraheredes to gange med ether for at fjerne organiske opløselige urenheder og gjordes sur (pH 1) med koncentreret HCl . Det dannede faste stof indsamledes, tørredes og omkrystalliseredes i $EtOH$ til opnåelse af 1 to portioner, 19,8 g 2-[(5-chlor-2-nitrophenyl)-thio]-5-methoxybenzoesyre, smp. 184-186°C.

En blanding af 17,6 g (0,058 mol) af den ovennævnte benzoesyre, 90 ml toluen og 4,6 ml (0,064 mol) thionylchlorid opvarmedes under tilbagesvaling i 2 timer, koncentreredes til tørhed i vakuum og opløstes i 140 ml nitrobenzen. Opløsningen behandledes portionsvis med 7,7 g (0,058 mol) $AlCl_3$, idet temperaturen holdtes under 35°C under tilsætningen. Blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 20 timer og hældtes over i 800 ml iskold H_2O . Blandingen omrørtes i 1 time og H_2O dekanteredes fra den tjæreagtige rest. Massen vaskedes med H_2O og tritureredes i kogende $MeOH$ til opnåelse af 8,2 g produkt, smp. 235-238°C. Andre 1-chlor-4-nitro-9H-thioxanthen-9-oner indeholdende en alkoxy- eller benzyloxysubstituent i 5-, 6-, 7- eller 8-positionerne kan fremstilles på tilsvarende vis udgående fra passende substituerede benzoesyrer.

Metode B.

En isafkølet suspension af 3,0 g (0,125 mol) oliefri natriumhydrid i 100 ml tetrahydrofuran behandles portionsvis over 10 minutter med 12,2 g (0,052 mol) 2,6-dichlor-3-nitrobenzoesyre [Lehmstedt og Schrader, Ber. 70B; 1526 (1937)]. Efter omrøring i 10 minutter behandles suspensionen dråbevis med 7,0 g (0,05 mol)

4-methoxybenzenthioi [C.M. Suter og H.L. Hansen, J. Am. Chem. Soc., 54; 4100 (1934)] i 50 ml tetrahydrofuran. Efter omrøring i 30 minutter ved 0°C fjernedes kølebadet, og blandingen holdtes ved 25°C i 12 timer. Blandingen gjordes sur med 150 ml 10% vandig HCl, behandlede derefter med 200 ml ethylacetat. Det organiske lag separeredes, og den vandige fase ekstraheredes med 100 ml ethylacetat. De samlede organiske faser tørredes (MgSO₄), og koncentreredes til et gult fast stof, der rensedes ved flash chromatografi på siliciumoxidgel under eluering med dichlormethan-methanol (8:1) til opnåelse af 11,9 g 6-chlor-2-[(4-methoxyphenyl)thio]-3-nitrobenzoesyre, smp. 154-157°C efterfulgt af krystallisation i toluen.

En blanding af 10,2 g (0,03 mol) af den ovennævnte benzoesyre, 360 ml trifluoreddikesyre og 180 ml trifluoreddikesyreanhydrid omrørtes ved stuetemperatur i 12 timer. Opløsningen koncentreredes, og det resterende faste stof tritureredes i methanol til opnåelse af 9,2 g produkt, smp. 234-237°C. Andre 1-chlor-4-nitro-9H-thioxanthen-9-oner indeholdende en alkoxy- eller benzyloxy-substituent i 5-, 6-, 7- eller 8-stillingerne kan fremstilles på tilsvarende vis udgående fra passende substituerede benzenthioier.

Eksempel 27

N,N-Diethyl-5-nitro-9-phenylmethoxy-2H[1]benzothio-pyrano-[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin.

En blanding af 1,2 g (0,0091 mol) 2-(diethylaminoethyl)hydrazin, 2,7 g (0,0069 mol) 1-chlor-4-nitro-7-phenylmethoxy-9H-thioxanthen-9-on og 0,97 g (0,0069 mol) pulveriseret K₂CO₃ i 30 ml xylen omsattes og 2,0 g af produktet isoleredes som beskrevet i eksempel 26.

Andre 9-(methoxy, phenylmethoxy eller p-halogen- eller p-methoxysubstituerede phenylmethoxy)-5-nitro-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler fremstilles som i eksemplerne 1-3, 21, 26 og 27.

Eksempel 28

5-Amino-N,N-diethyl-9-methoxy-2H[1]benzothiopyrano-[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin.

3,0 g N,N-diethyl-9-methoxy-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano-[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin hydrogeneredes, og produktet isoleredes som beskrevet i eksempel 4 til opnåelse af 1,8 g produkt, smt. 152-153°C.

Andre 5-amino-9-methoxy-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler fremstilles ud fra de passende 9-methoxy-2-(substituerede)-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler som i eksempel 4.

Eksempel 29

5-Amino-N,N-diethyl-9-phenylmethoxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazole-2-ethanamin.

En blanding af 0,47 g (0,001 mol) N,N-diethyl-5-nitro-9-phenylmethoxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin, 0,5 g Raney-nikkel og 100 ml MeOH hydrogeneredes i en Parr ryster ved 25°C og et begyndelsestryk på 50,0 psi. Blandingen filtreredes, og filtratet koncentreredes til tørhed. Krystallisation af resten ud fra et passende opløsningsmiddel gav produktet.

Andre 5-amino-9-(phenyl eller substitueret phenyl)-methoxy-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler fremstilles ud fra de passende 5-nitro-9-phenylmethoxy-2-(substituerede)-2H[1]benzo-

thiopyrano[4,3,2-cd]indazoler som i eksempel 29.

Eksempel 30

⁵ 3-[2-[[2-[2-(Diethylamino)ethyl]-9-methoxy-2H[1]benzothiopyrano-[4,3,2-cd]indazol-5-yl]amino]ethyl]-2-oxazolidinon.

En blanding af 16,0 g (0,043 mol) 5-amino-N,N-diethyl-9-methoxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-
¹⁰ 2-ethanamin, og 32,0 g (0,21 mol) 3-(β-chlorethyl)-2-oxazolidinon omsattes, og produktet isoleredes til opnåelse af 15,2 g, smp. 135-138°C. Omsætningen var som beskrevet i eksempel 10 med den følgende undtagelse: Omsætningen gennemførtes ved 100°C i 13 timer i stedet
¹⁵ for ved 150°C i 2 timer.

Produktet opløstes i en minimal mængde varm EtOH og behandledes med i-PrOH mættet med gasformig HCl indtil udfældningen var fuldstændig. Det faste stof opsamledes og omkrystalliseredes i EtOH til opnåelse af
²⁰ 1,1 g produkt som hydrochloridsalt, smp. 212°C sønderdeling.

Andre 7-, 8-, 9-, 10-(methoxy, phenylmethoxy, p-halogen- eller p-methoxysubstituerede phenylmethoxy)-5-(monoalkylerede eller acylerede)-2-(substituerede)
²⁵ 2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler fremstilles som i eksemplerne 5-11 med undtagelse af de forbindelser, der indeholder sidekæder med reaktive grupper såsom NH, NH₂ eller OH. I sådanne tilfælde skal de reaktive grupper først beskyttes som beskrevet i eksemplerne
³⁰ 12-14.

Disse derivatiserede forbindelser reduceres for deres del til 5-aminoforbindelserne som beskrevet i eksempel 4, bortset fra når der anvendes benzylgruppe(r)

som den/de beskyttende gruppe(r). I dette tilfælde udføres reduktionerne i MeOH, THF eller MeOH/THF-blandinger under anvendelse af Raney-nikkel som katalysator. 5-Aminoforbindelserne derivatiseres derefter som i eksemplerne 5, 7, 8, 9, 10 og 15 til opnåelse af 7-, 8-, 9-, 10-(methoxy, phenylmethoxy eller p-halogen- eller p-methoxysubstituerede phenylmethoxy)-5-(monoalkylerede eller acylerede)-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler.

7-, 8-, 9-, 10-(Methoxy, phenylmethoxy eller p-halogen- eller p-methoxysubstituerede phenylmethoxy)-5-(monoalkylerede eller acylerede)-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler kan acyleres ved N₅ som i eksempel 19, og acylderivaterne reduceres ved anvendelse LiAlH₄ som i eksempel 20 til opnåelse af 7-, 8-, 9-, 10-(methoxy, phenylmethoxy eller p-halogen- eller p-methoxysubstituerede phenylmethoxy)-5-(disubstituerede amino)-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler.

Eksempel 31

2-[[2-[[2-[2-(Diethylamino)ethyl]-9-methoxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]amino]ethyl]amino]-ethanol.

En blanding af 8,0 g (0,017 mol) 3-[2-[[2-[2-(diethylamino)ethyl]-9-methoxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]amino]ethyl]-2-oxazolidinon, 70 ml 2N KOH i MeOH, 35 ml THF og 35 ml H₂O behandles, og produktet isoleres som beskrevet i eksempel 24 til opnåelse af 6,4 g produkt, smp. 111-115°C.

Eksempel 32

5-Amino-2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothiopyrano-[4,3,2-cd]indazol-9-ol.

- 5 En blanding af 2,0 g (0,0054 mol) 5-amino-N,N-diethyl-9-methoxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin, og 40 ml 48% HBr opvarmedes ved 130°C under en inert atmosfære (N₂) i 3 timer, henstilledes til afkøling til stuetemperatur og hældtes over i 200 ml H₂O.
- 10 Blandingen gjordes stærkt basisk med 50% vandig NaOH. Derefter justeredes pH til 8,5 med 2N HCl, og den dannede gummi tritureredes successivt med CH₂Cl₂, Et₂O og H₂O og omkrystalliseredes i EtOH til opnåelse af 1,2 g produkt, smp. 224-232°C.

- 15 Produktet (1,2 g) opløstes i en minimal mængde varm EtOH og behandledes med i-PrOH mættet med gasformig HCl indtil udfældningen var fuldstændig. Det faste stof opsamledes og omkrystalliseredes i EtOH til opnåelse af 1,2 g af produktet som hydrochloridsaltet, smp. 179°C
- 20 sønderdeling.

Andre 2,5-(disubstituerede)-2H[1]benzothiopyrano-[4,3,2-cd]indazol-9-oler fremstilles ud fra de tilsvarende 9-methoxyprecursorer som i eksempel 32.

25

Eksempel 33

2-[2-(Diethylamino)ethyl]-5-[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]-ethyl]amino]-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-9-ol, hydrochloridsalt.

- 30 En blanding af 5,0 g (0,0094 mol) 2-[[2-[[2-2-(diethylamino)ethyl]-9-phenylmethoxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]amino]ethyl]amino]ethanol, 0,2 g 20% Pd/C og 100 ml HOAc hydrogeneredes i en Parr

35

ryster ved 25°C og et begyndelsestryk på 50 psi. Blandingen filtreredes, og filtratet koncentreredes i vakuum til et lille rumfang, behandledes med 300 ml H₂O og pH justeredes til 6,5 med 50% vandig NaOH. Blandingen ekstraheredes 3 gange med CHCl₃, og ekstrakterne samledes, tørredes (MgSO₄) og koncentreredes i vakuum til tørhed. Resten opløstes i en minimal mængde EtOH og behandledes med i-PrOH, indtil udfældning var afsluttet. Det faste stof indsamledes og omkrystalliseredes til opnåelse af produktet.

Andre 2,5-(disubstituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-7-, 8-, 9- eller 10-oler fremstilles ud fra de tilsvarende 7-, 8-, 9- eller 10-(phenyl og substitueret phenyl)-methoxyprecursorer som i eksempel 33.

Eksempel 34

3-[2-[[2-[2-(Diethylamino)ethyl]-9-hydroxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]amino]ethyl]-2-oxazolidinon.

En blanding af 3,5 g (0,0075 mol) 3-[2-[[2-[2-(diethylamino)ethyl]-9-methoxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]amino]ethyl]-2-oxazolidinon og 15 ml en molær opløsning af borttribromid i dichlormethan opvarmedes under tilbagesvaling i 15 minutter. Suspensionen afkøledes og hældtes over i mættet vandig natriumhydrogencarbonat. Den vandige blanding ekstraheredes med en blanding af dichlormethan:methanol (4:1). Den organiske fase vaskedes med saltopløsning, tørredes (Na₂SO₄) og indampedes til en rest, der tritureredes med 2-propanol til opnåelse af 2,6 g produkt.

0,5 g af produktet opløstes i en minimal mængde varm EtOH og behandledes med i-PrOH mættet med HCl, ind-

75

til udfældning var afsluttet. Det faste stof indsamledes og tørredes ved 65°C til opnåelse af 0,7 g produkt som hydrochloridsaltet, smp. 223-226°C (sønderdeling).

Andre 2,5-(disubstituerede)-2H[1]benzothiopyrano-
5 no[4,3,2-cd]indazol-9-oler fremstilles ud fra de tilsvarende 9-methoxyprecursorer som i eksempel 34.

Eksempel 35

10 2-[2-(Diethylamino)ethyl]-5-[[2-[(2-hydroxyethyl)amino-ethyl]amino-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-9-ol.

En opløsning af 2,0 g (0,0043 mol) 3-[2-[[2-[2-(diethylamino)ethyl]-9-hydroxy-2H[1]benzothiopyrano-
[4,3,2-cd]indazol-5-yl]amino]ethyl]-2-oxazolidinon og
15 100 ml 2N KOH i MeOH opvarmedes under tilbagesvaling i 18 timer og isoleredes som beskrevet i eksempel 16 til opnåelse af råproduktet. Chromatografi på siliciumoxid-gel under eluering med 3:1 ethylacetat:MeOH gav 0,9 g rent produkt. Saltdannelse som beskrevet i eksempel 34
20 gav 0,9 g af produktet som hydrochloridsaltet, smp. 224-234°C (sønderdeling).

Eksempel 36

25 N,N-Diethyl-7-methoxy-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano-[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin.

Omsætning af en blanding af 1,8 g (0,0137 mol) 2-(diethylaminoethyl)hydrazin, 3,0 g (0,0093 mol) 1-chlor-5-methoxy-4-nitro-9H-thioxanthen-9-on i 80 ml DMF
30 som beskrevet i eksempel 21 gav 2,7 g produkt.

1-Chlor-5-methoxy-4-nitro-9H-thioxanthen-9-on fremstilles ud fra 2-methoxybenzenthio [L. Gottermann, Ber. 32; 1136 (1899)] som i eksempel 26.

Andre 7-(methoxy, phenylmethoxy eller p-halogen- eller p-methoxysubstituerede phenylmethoxy)-5-nitro-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler fremstilles som i eksempel 1-3, 21, 26 og 36.

5

Eksempel 37

5-Amino-N,N-diethyl-7-methoxy-2H[1]benzothiopyrano-[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin.

10 Hydrogenering af N,N-Diethyl-7-methoxy-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano-[4,3,2-cd]indazole-2-ethanamin som beskrevet i eksempel 4 gav produktet.

Andre 5-amino-7-methoxy-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler fremstilles ud fra
15 de pågældende 7-methoxy-2-(substituerede)-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler som i eksempel 4.

Eksempel 38

20

N-[2-[2-(Diethylamino)ethyl]-7-methoxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]-1,2-ethandiamin, hydrobromidsalt.

Omsætning af en opløsning af 3,5 g (0,0095 mol)
25 5-amino-N,N-diethyl-7-methoxy-2H[1]benzothiopyrano-[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin og 5,8 g (0,0283 mol) 2-bromethylaminhydrobromid i 30 ml EtOH som beskrevet i eksempel 6 gav 1,6 g produkt.

30

Eksempel 39

5-[2-(Aminoethyl)amino]-2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]-benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-7-ol, hydrobromidsalt.

5 Omsætning af en suspension af 2,3 g (0,0047 mol) N-[2-[2-(diethylamino)ethyl]-7-methoxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]-1,2-ethandiamin, hydrobromidsalt og overskud af borttribromid i ethylendichlorid som beskrevet i eksempel 25 gav 2,4 g produkt.

10 Andre 2,5-(disubstituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-7-oler fremstilles ud fra de tilsvarende 7-methoxyprecursorer som i eksempel 25.

Eksempel 40

15

5-Amino-2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-7-ol.

Omsætning af 5-amino-N,N-diethyl-7-methoxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin med 48% HBr
20 som beskrevet i eksempel 32 gav produktet.

Andre 5-amino-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-7-oler fremstilles ud fra de passende 5-amino-7-methoxy-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler som i eksempel 32.

25

Eksempel 41

N-N-Diethyl-8-methoxy-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin.

30 Omsætning af en blanding af 2,2 g (0,0169 mol) 2-(diethylaminoethyl)hydrazin, 3,7 g (0,0115 mol) 1-chlor-6-methoxy-4-nitro-9H-thioxanthen-9-on i 100 ml DMF som beskrevet i eksempel 21 gav 3,4 g produkt.

35

1-Chlor-6-methoxy-4-nitro-9H-thioxanthen-9-on fremstilles ud fra 3-methoxybenzenthioi [L. Szathmary, Ber. 43; 2485 (1910)] som 1 eksempel 26.

Andre 8-(methoxy, phenylmethoxy eller p-halogen- eller p-methoxy-substituerede phenylmethoxy)-5-nitro-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler fremstilles som 1 eksemplerne 1-3, 21, 26 og 41.

Eksempel 42

10

5-Amino-N,N-diethyl-8-methoxy-2H[1]benzothiopyrano-[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin.

Hydrogenering af N,N-diethyl-8-methoxy-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano-[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin som 15 beskrevet 1 eksempel 4 gav produktet.

Andre 5-amino-8-methoxy-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler fremstilles ud fra de passende 8-methoxy-2-(substituerede)-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler som 1 eksempel 4.

20

Eksempel 43

N-[2-[2-(Diethylamino)ethyl]-8-methoxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]-1,2-ethandiamin, hydrobromidsalt.

25

Omsætning af en opløsning af 4,5 g (0,0122 mol) 5-amino-N,N-diethyl-8-methoxy-2H[1]benzothiopyrano-[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin og 7,5 g (0,0366 mol) 2-bromethylamin, hydrobromid i 40 ml EtOH som beskrevet 1 eksempel 6 gav 2,4 g produkt.

30

Eksempel 44

5-[2-(Aminoethyl)amino]-2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]-benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-8-ol, hydrobromidsalt.

5 Omsætning af en suspension af 5,0 g (0,0102 mol) N-[2-[2-(diethylamino)ethyl]-7-methoxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]-1,2-ethandiamin, hydrobromidsalt og overskud af borttribromid i ethylendichlorid som beskrevet i eksempel 25 gav 4,8 g produkt.

10 Andre 2,5-(disubstituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-8-oler fremstilles ud fra de tilsvarende 8-methoxyprecursorer som i eksempel 25.

Eksempel 45

15

5-Amino-2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-8-ol.

Omsætning af 5-amino-N,N-diethyl-8-methoxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin med 48% 20HBr som beskrevet i eksempel 32 gav produktet.

Andre 5-amino-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-8-oler fremstilles ud fra de passende 5-amino-8-methoxy-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler som i eksempel 32.

25

Eksempel 46

N,N-Diethyl-10-methoxy-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin.

30 Omsætning af en blanding af 2,5 g (0,0192 mol) 2-(diethylaminoethyl)hydrazin, 4,2 g (0,0131 mol) 1-chlor-8-methoxy-4-nitro-9H-thioxanthen-9-on i 110 ml DMF som beskrevet i eksempel 21 gav 2,7 g af produktet.

35

1-Chlor-8-methoxy-4-nitro-9H-thioxanthen-9-on fremstilles som 1 eksempel 26.

Andre 10-(methoxy, phenylmethoxy eller p-halogen- eller p-methoxy-substituerede phenylmethoxy)-5-nitro-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler fremstilles som 1 eksemplerne 1-3, 21, 26 og 46.

Eksempel 47

5-Amino-N,N-diethyl-10-methoxy-2H[1]benzothiopyrano-[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin.

Hydrogenering af N,N-diethyl-10-methoxy-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano-[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin som beskrevet i eksempel 4 gav produktet.

Andre 5-amino-10-methoxy-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler fremstilles ud fra de passende 10-methoxy-2-(substituerede)-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler som 1 eksempel 4.

20

Eksempel 48

N-[2-[2-(Diethylamino)ethyl]-10-methoxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]-1,2-ethandiamin, hydrobromidsalt.

Omsætning af en opløsning af 3,2 g (0,0087 mol) 5-amino-N,N-diethyl-10-methoxy-2H[1]benzothiopyrano-[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin og 5,3 g (0,0259 mol) 2-bromethylamin, hydrobromid i 27 ml EtOH som beskrevet i eksempel 6 gav 1,3 g produkt.

Eksempel 49

5[2-(Aminoethyl)amino]-2-[2-diethylamino)ethyl]-2H[1]-benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-10-ol, hydrobromidsalt.

5 Omsætning af en suspension af 1,7 g (0,0035 mol) N-[2-[2-(diethylamino)ethyl]-10-methoxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]-1,2-ethandiamin, hydrobromidsalt og et overskud af borttribromid i ethylendichlorid som beskrevet i eksempel 25 gav 1,9 g produkt.

10 Andre 2,5-(disubstituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-10-oler fremstilles ud fra de tilsvarende 10-methoxyprecursorer som i eksempel 25.

Eksempel 50

15

5-Amino-2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-10-ol.

Omsætning af 5-amino-N,N-diethyl-10-methoxy-2H[1]benzothiopyrano-[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin med 48%
20 HBr som beskrevet i eksempel 32 gav produktet.

Andre 5-amino-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-10-oler fremstilles ud fra de passende 5-amino-10-methoxy-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler som i eksempel 32.

25

Eksempel 51

N,N-Diethyl-3-methoxy-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin.

30 Omsætning af en blanding af 4,5 g (0,0343 mol) 2-(diethylaminoethyl)hydrazin, 7,5 g (0,0233 mol) 1-chlor-2-methoxy-4-nitro-9H-thioxanthen-9-on i 200 ml DMF som beskrevet i eksempel 21 gav 7,6 g produkt.

35

1-Chlor-2-methoxy-4-nitro-9H-thioxanthen-9-on fremstilles ud fra 2-thiobenzoesyre og 2,4-dichlor-5-nitroanisol [C. Bloomfield, A.K. Manglik, R.B. Mootie, K. Schofield og G.D. Tokin, J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 75 (1983)] som i eksempel 26.

Andre 3-methoxy, phenylmethoxy eller p-halogen- eller p-methoxy-substituerede phenylmethoxy)-5-nitro-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler fremstilles som i eksemplerne 1-3, 21, 26 og 51.

Eksempel 52

5-Amino-N,N-diethyl-3-methoxy-2H[1]benzothiopyrano-[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin

Hydrogenering af N,N-diethyl-3-methoxy-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano-[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin som beskrevet i eksempel 4 gav produktet.

Andre 5-amino-3-methoxy-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler fremstilles ud fra de passende 3-methoxy-2-(substituerede)-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler som i eksempel 4.

Eksempel 53

N-[2-[2-(Diethylamino)ethyl]-3-methoxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]-1,2-ethandiamin, hydrobromidsalt.

Omsætning af en opløsning af 7,0 g (0,0019 mol) 5-amino-N,N-diethyl-3-methoxy-2H[1]benzothiopyrano-[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin og 11,6 g (0,0566 mol) 2-bromethylamin, hydrobromid i 60 ml EtOH som beskrevet i eksempel 6 gav 3,1 g produkt.

Eksempel 54

5- $[2(\text{Aminoethyl})\text{amino}]-2-[2-(\text{diethylamino})\text{ethyl}]-2\text{H}[1]-$
 benzothiopyrano $[4,3,2-\text{cd}]$ indazol-3-ol, hydrobromid-
 5 salt.

Omsætning af en suspension af 4,2 g (0,0085 mol) af $\text{N}-[2-[2-(\text{diethylamino})\text{ethyl}-3\text{-methoxy}-2\text{H}[1]\text{benzothiopyrano}[4,3,2-\text{cd}]\text{indazol}-5\text{-yl}]-1,2\text{-ethandiamin}$, hydrobromidsalt og et overskud af borttribromid i ethylendichlorid som beskrevet i eksempel 25 gav 3,9 g produkt.

Andre 2,5-(disubstituerede)- $2\text{H}[1]\text{benzothiopyrano}[4,3,2-\text{cd}]$ indazol-3-oler fremstilles ud fra de tilsvarende 3-methoxyprecursorer som i eksempel 25.

15

Eksempel 55

5-Amino-2- $[2-(\text{diethylamino})\text{ethyl}]-2\text{H}[1]\text{benzothiopyrano}[4,3,2-\text{cd}]$ indazol-3-ol.

Omsætning af 5-amino- N,N -diethyl-3-methoxy- $2\text{H}[1]\text{benzothiopyrano}[4,3,2-\text{cd}]$ indazol-2-ethanamin med 48% HBr som beskrevet i eksempel 32 gav produktet.

Andre 5-amino-2-(substituerede)- $2\text{H}[1]\text{benzothiopyrano}[4,3,2-\text{cd}]$ indazol-3-oler fremstilles ud fra de passende 5-amino-3-methoxy-2-(substituerede)- $2\text{H}[1]\text{benzothiopyrano}[4,3,2-\text{cd}]$ indazoler som i eksempel 32.

25

Eksempel 56

N,N -Diethyl-3,9-dimethoxy-5-nitro- $2\text{H}[1]\text{benzothiopyrano}[4,3,2-\text{cd}]$ indazol-2-ethanamin.

30

Omsætning af en blanding af 1,8 g (0,0137 mol) 2-(diethylaminoethyl)hydrazin, 3,1 g (0,0093 mol) 1-chlor-2,7-dimethoxy-4-nitro-9H-thioxanthen-9-on i 80 ml DMF som beskrevet i eksempel 21 gav 2,4 g produkt.

35

1-Chlor-2,7-dimethoxy-4-nitro-9H-thioxanthen-9-on fremstilles ud fra 5-methoxy-2-thiobenzoesyre og 2,4-dichlor-5-nitroanisol som i eksempel 26.

Andre 3,9-di-(methoxy, phenylmethoxy, p-halogen- eller 9-methoxy-substituerede phenylmethoxy)-5-nitro-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler fremstilles som i eksemplerne 1-3, 21, 26 og 56.

Eksempel 57

10

5-Amino-N,N-diethyl-3,9-dimethoxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin.

Hydrogenering af N,N-diethyl-3,9-dimethoxy-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin som beskrevet i eksempel 4 gav produktet.

Andre 5-amino-3,9-dimethoxy-2-(substituerede)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler fremstilles ud fra de passende -3,9-dimethoxy-2-(substituerede)-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazoler som i eksempel 4.

Eksempel 58

N-[2-[2-(Diethylamino)ethyl]-3,9-dimethoxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]-1,2-ethandiamin, hydrobromidsalt.

Omsætning af en blanding af 3,6 g (0,0095 mol) 5-amino-N,N-diethyl-3,9-dimethoxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin og 5,8 g (0,0283 mol) 2-bromethylamin, hydrobromid i 30 ml EtOH som beskrevet i eksempel 6 gav 1,8 g produkt.

Eksempel 59

5- $[2-(\text{Aminoethyl})\text{amino}]-2-[2-(\text{diethylamino})\text{ethyl}]-2\text{H}[1]-$
 benzothiopyran $[4,3,2-\text{cd}]$ indazol-3,9-diol, hydrobromid-
 5 salt.

Omsætning af en suspension af 2,4 g (0,0047 mol)
 $\text{N}-[2-[2-(\text{diethylamino})\text{ethyl}-3,9\text{-dimethoxy}-2\text{H}[1]\text{benzo-}$
 thiopyrano $[4,3,2-\text{cd}]$ indazol-5-yl]-1,2-ethandiamin, hy-
 10 drobromidsalt og et overskud af bortribromid i ethylen-
 dichlorid som beskrevet i eksempel 25 gav 2,2 g produkt.

Andre 2,5-(disubstituerede)- $2\text{H}[1]$ benzothiopyra-
 no $[4,3,2-\text{cd}]$ indazol-3,9-dioler fremstilles ud fra de
 tilsvarende 3,9-dimethoxyprecursorer som i eksempel 25.

15

Eksempel 60

5-Amino-2- $[2-(\text{diethylamino})\text{ethyl}]-2\text{H}[1]$ benzothiopyrano-
 $[4,3,2-\text{cd}]$ indazol-3,9-diol.

Omsætning af 5-amino- N,N -diethyl-3,9-dimethoxy-
 20 $2\text{H}[1]$ benzothiopyrano $[4,3,2-\text{cd}]$ indazol-2-ethanamin med
 48% HBr som beskrevet i eksempel 32 gav produktet.

Andre 5-amino-2-(substituerede)- $2\text{H}[1]$ benzothio-
 pyrano $[4,3,2-\text{cd}]$ indazol-3,9-dioler fremstilles ud fra de
 passende 5-amino-3,9-dimethoxy-2-(substituerede)- $2\text{H}[1]-$
 25 benzothiopyrano $[4,3,2-\text{cd}]$ indazoler som i eksempel 32.

Eksempel 61

Fremstilling af intravenøse præparater.

30 En opløsning af 14,7 g 2- $[[2-[5-[[2-[(2\text{-hydroxy-}$
 ethyl)amino]ethyl]amino]- $2\text{H}[1]$ benzothiopyrano $[4,3,2-\text{cd}]-$
 indazol-2-yl]ethyl]amino]ethanol (fra eksempel 18) som
 dihydrochloridsaltet fremstilles i 1 liter vand til

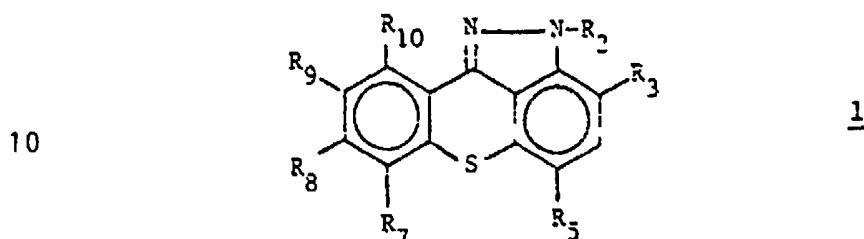
35

injektion ved stuetemperatur under omrøring. Opløsningens sterilfiltreres over 1 500 5 ml ampuller, der hver indeholder 2 ml opløsning indeholdende 25 mg aktivt stof
5 1 baseform og forsegles under nitrogen.

Alternativt kan vandet efter sterilfiltrering over 1 ampuller fjernes ved lyofilisering, og ampullerne forsegles derefter aseptisk til opnåelse af et pulver, der
10 genopløses inden injektion.

P A T E N T K R A V

1. Benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser,
 5 k e n d e t e g n e t ved, at de i fri baseform har
 strukturformlen 1

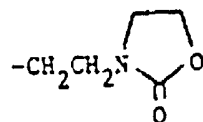


samt farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori substi-
 15 tuenterne R_3 , R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} er hydrogen, hydroxy el-
 ler alkoxy med fra 1 til 4 carbonatomer, hvori R_2 er
 $ANR'R''$, hvori A er en ligekædet eller forgrenet alkylen-
 kæde med fra 2 til 5 carbonatomer, eventuelt hydroxyl-
 substitueret, hvori R' og R'' er hydrogen eller ligekædet
 20 eller forgrenet alkyl med fra 1 til 4 carbonatomer,
 eventuelt hydroxylsubstitueret, og hvori R_5 er nitro,
 NH_2 ,



NHR' , $NR'R_2$ eller $NR'R''''$, hvor R' og R_2 er som oven-
 for nævnt, og R'''' er acyl med fra 1 til 4 carbonato-
 30 mer, chloracetyl eller

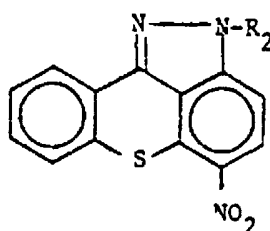
88



5

2. Benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de i fri baseform har strukturformlen 2:

10

2

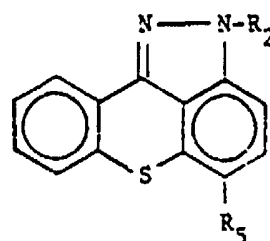
15

samt farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori R_2 er $ANR'R''$, hvori A er en ligekædet eller forgrenet alkylenkæde med fra 2 til 5 carbonatomer, eventuelt hydroxylsubstitueret, hvori R' og R'' er hydrogen eller ligekædet eller forgrenet alkyl med fra 1 til 4 carbonatomer, eventuelt hydroxylsubstitueret.

20

3. Benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de i fri baseform har strukturformlen 4a:

25

4a

30

samt farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori R_2 er $ANR'R''$, hvori A er en ligekædet eller forgrenet alkylenkæde med fra 2 til 5 carbonatomer, eventuelt hydroxylsub-

35

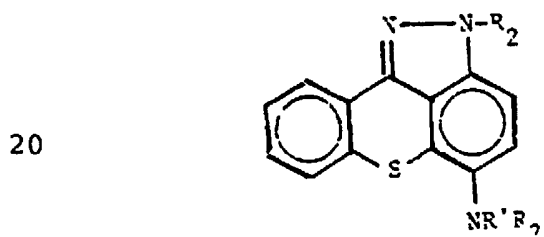
stitueret, hvori R' og R'' er hydrogen eller ligekædet eller forgrenet alkyl med fra 1 til 4 carbonatomer, eventuelt hydroxylsubstitueret, og hvori R_5 har den i krav 1 anførte betydning.

5 4. Forbindelse ifølge krav 3, k e n d e t e g - n e t ved, at R_2 er diethylaminoethyl og R_5 er $NHCH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$.

5. Forbindelse ifølge krav 3, k e n d e t e g - n e t ved, at R_2 er $CH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$, og R_5 er $NHCH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$.
10

6. Forbindelse ifølge krav 3, k e n d e t e g - n e t ved, at R_2 er diethylaminoethyl, og R_5 er aminoethylamino.

7. Benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de i fri
15 baseform har strukturformlen 6.

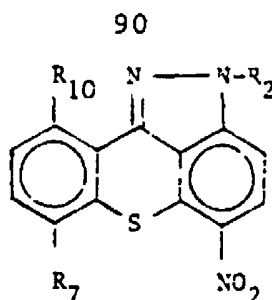


6

samt farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori R_2 er $ANR'R''$, hvori A er en ligekædet eller forgrenet alkylenkæde med fra 2 til 5 carbonatomer, eventuelt hydroxylsubstitueret, hvori R' og R'' er hydrogen eller ligekædet eller forgrenet alkyl med fra 1 til 4 carbonatomer, eventuelt hydroxylsubstitueret.
25

8. Benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de i fri
30 baseform har strukturformlen 16.

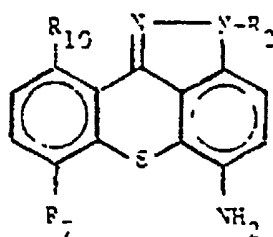
5

16

samt farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori R_2 har
 10 den i krav 1 angivne betydning og R_7 og R_{10} er hydrogen,
 hydroxy eller lavere alkoxy, idet mindst én blandt R_7 og
 R_{10} er hydroxy eller lavere alkoxy.

9. Benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser
 ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de i fri
 15 baseform har strukturformlen 17

20

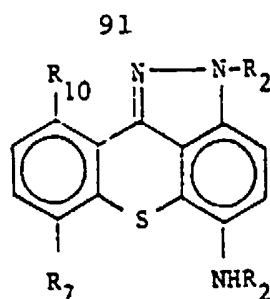
17

samt farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori R_2 har
 den i krav 1 angivne betydning, og R_7 og R_{10} er hydro-
 25 gen, hydroxy eller lavere alkoxy, idet i det mindste én
 blandt R_7 og R_{10} er hydroxy eller lavere alkoxy.

10. Benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser
 ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de i fri
 baseform har strukturformlen 18:

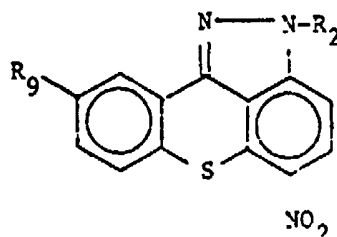
30

35



5
10 samt farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori R_2 har den i krav 1 angivne betydning, og R_7 og R_{10} er hydrogen, hydroxy eller lavere alkoxy, idet mindst én blandt R_7 og R_{10} er hydroxy eller lavere alkoxy.

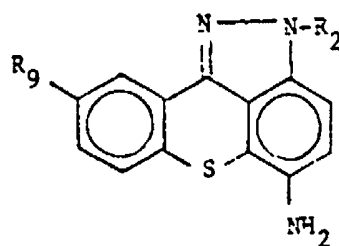
11. Benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de i fri
15 baseform har strukturformlen 24



20
25 samt farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori R_9 er hydroxy eller alkoxy med fra 1 til 4 carbonatomer, og R_2 har den i krav 1 angivne betydning.

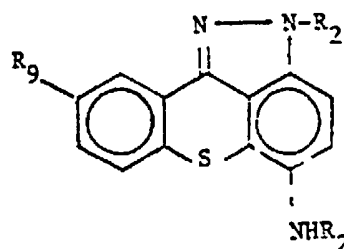
12. Benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de i fri
baseform har strukturformlen 25.

92

25

samt farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori R_9 er
 10 hydroxy eller alkoxy med fra 1 til 4 carbonatomer, og R_2
 har den i krav 1 angivne betydning.

13. Benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser
 ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de i fri
 baseform har strukturformlen 26:



samt farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori R_9 er
 hydroxy eller alkoxy med fra 1 til 4 carbonatomer, og R_2
 har den i krav 1 angivne betydning.

25 14. Forbindelser ifølge krav 1, k e n d e t e g -
 n e t ved, at de har navnene:

2-[[2-[[2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothiopyrano-
 [4,3,2-cd]indazol-5-yl]amino]ethyl]amino]ethanol,
 2-[[2-[5-[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino]-2H[1]-
 30 benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-yl]ethyl]amino]etha-
 nol;

N-[2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothiopyrano-
 [4,3,2,-cd]indazol-5-yl]-1,2-ethandiamin;

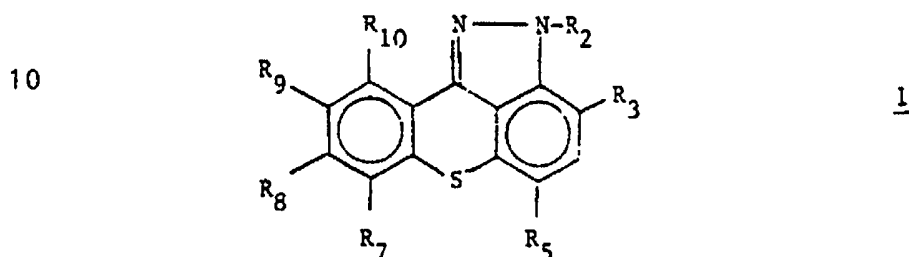
N,N-diethyl-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]inda-

35

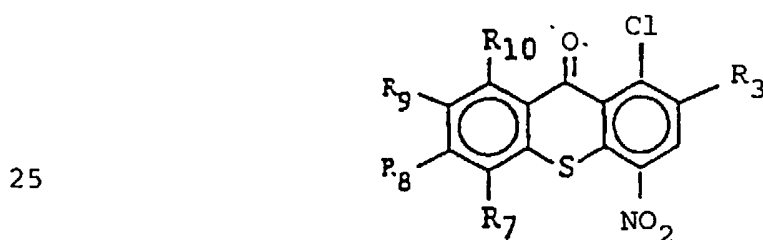
- zol-2-ethanamin;
 5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin;
 2-[[2-(5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-yl)ethyl]amino]ethanol,
 5-amino-N,N-diethyl-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin;
 N,N-diethyl-9-methoxy-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin;
 10 N-[2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]-1,3-propandiamin;
 5-amino-N,N-dimethyl-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-propanamin;
 N'-[2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]-N,N-dimethylmethanimidamid;
 15 3-[2-[2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]amino]ethyl]-2-oxazolidinon;
 N,N-dimethyl-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-propanamin;
 20 2-[[2-(5-amino-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-yl)ethyl]amino]ethanol;
 2-[[2-[2-(2-aminoethyl)-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]amino]ethyl]amino]ethanol;
 5-amino-2-[2-(diethylamino)ethyl]-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-9-ol;
 25 2-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino]-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-9-ol;
 3-[2-[2-[2-(diethylamino)ethyl]-9-hydroxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-5-yl]amino]ethyl]-2-oxazolidinon;
 30 2-[2-(Diethylamino)ethyl]-5-[[2-[2-(hydroxy)ethyl]amino]ethyl]amino-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-9-ol;

N,N-diethyl-7-methoxy-5-nitro-2H[1]benzothiopyrano-
[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin;
5-amino-N,N-diethyl-7-methoxy-2H[1]benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazol-2-ethanamin.

- 5 15. Fremgangsmåde til fremstilling af benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser ifølge krav 1 med strukturformlen 1



- 15 hvori R_2 , R_3 , R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} har de i krav 1 anførte betydninger, og R_5 betegner nitro, NH_2 , NHR' eller $NR'R_2$, hvor R' har den i krav 1 angivne betydning, k e n d e t e g n e t ved, at en eventuelt substitueret
20 1-chlor-4-nitro-9H-thioxanthen-9-on med formlen

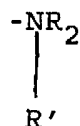


- og en R_2 -substitueret hydrazin med formlen H_2NNHR_2 om-
sættes til dannelse af en forbindelse med formlen 1,
30 hvori R_5 er nitro, hvilke forbindelser om ønsket ved re-
duktion omdannes til forbindelser med formlen 1,
hvor R_5 er NH_2 , og hvilke resulterende forbindelser,
om det yderligere ønskes, omdannes til forbindelser,

95

med formelen 1, hvor R_5 er NHR_2 eller NHR' , hvor R' er forskellig fra hydrogen, enten ved alkylering med en halogenalkylamin med formelen XR_2 eller XR' , eventuelt efter beskyttelse af følsomme grupper, eller ved
 5 monoacylering med et reaktivt derivat af et acyleringsmiddel og reduktion af det acylerede produkt, eventuelt efter beskyttelse af følsomme grupper, og hvilke forbindelser, hvor R_5 er NHR_2 , såfremt det yderligere ønskes, omdannes til forbindelser, hvor R_5 er

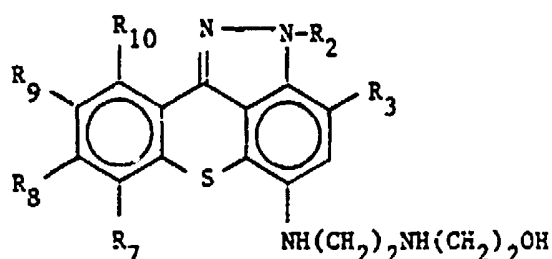
10



ved acylering og reduktion, og om ønsket fjernelse af de beskyttende grupper ved hydrolyse eller reduktion, og
 15 isolering af produktet i fri base- eller syreadditions-saltform, hvor X er chlor eller brom, og R_2 , R_3 , R' , R_5 , R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} har de i krav 1 angivne betydninger, idet R' dog er forskellig fra hydrogen.

20 16. Fremgangsmåde til fremstilling af benzothiopyrano[4,3,2-cd]indazolforbindelser ifølge krav 1, der i den fri baseform har strukturformlen

25

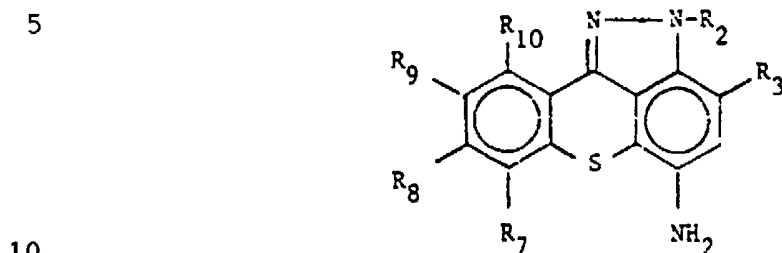


30

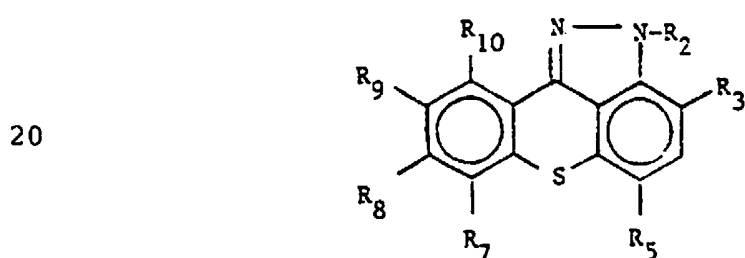
hvor R_2 , R_3 , R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} har de i krav 1 angivne betydninger, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter en forbindelse med strukturformlen

35

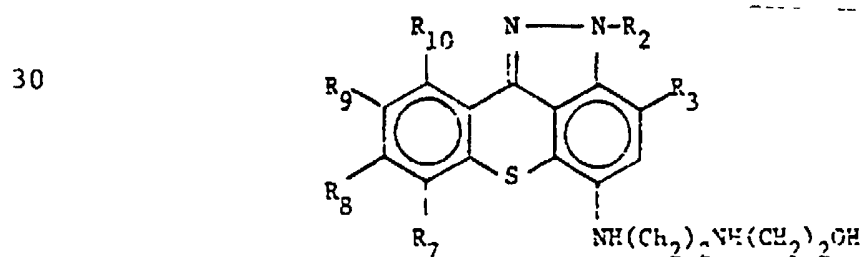
96



hvor R_3 , R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} er hydrogen, hydroxyl, lave-
 re alkoxy, benzyloxy eller p-halogen- eller p-methoxy-
 15 substitueret benzyloxy med 3-(β -halogenethyl)-2-oxa-
 zolidinon til opnåelse af en oxazolidinon med struktur-
 formlen



25 hvor R_5 er en N-[2-(2-oxo-3-oxazolidinyl)ethyl]amino-
 gruppe, og underkaster den sidstnævnte forbindelse alka-
 lisk hydrolyse til opnåelse af en forbindelse med struk-
 turformlen



35 om nødvendigt fjerner eventuelle benzyloxygrupper ved
 hydrogenolyse, og isolerer produktet i fri base- eller
 syreadditionssaltform.

17. Fremgangsmåde ifølge krav 16, k e n d e -
t e g n e t ved, at en eller flere blandt R_3 , R_7 , R_8 ,
 R_9 og R_{10} er benzyloxy eller alkoxy, hvori benzyloxy-
og alkoxygrupperne fjernes ved hydrolyse eller behand-
5 ling med borttribromid.

18. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t
ved, at det omfatter en forbindelse med strukturformlen
1 ifølge krav 1 i kombination med en farmaceutisk accep-
tabel bærer.

10 19. Præparat, k e n d e t e g n e t ved, at det
omfatter en forbindelse med strukturformlen 2 ifølge
krav 2 i kombination med en farmaceutisk acceptabel bæ-
rer.

20. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t
15 ved, at det omfatter en forbindelse med strukturformlen
4a ifølge krav 3 i kombination med en farmaceutisk ac-
ceptabel bærer.

21. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t
ved, at det omfatter en forbindelse med strukturformlen
20 6 ifølge krav 7 i kombination med en farmaceutisk accep-
tabel bærer.