NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO (11) **169771** (13) B

(51) Int Cl[5] C 07 D 307/92, 333/74, 209/86

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	854551	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	14.11.85		
(24) Løpedag	14.11.85	(85) Videreføringsdag	
(41) Alm. tilgj.	16.05.86	(30) Prioritet	15.11.84, GB, 8428929
(44) Utlegningsdato	27.04.92		13.09.85, GB, 8522754

(71) Patentsøker The Wellcome Foundation Limited, 183-193 Euston Road, London N.W.1., England, GB

(72) Oppfinner Kenneth Walter Bair, Chapel Hill, NC, US

(74) Fullmektig Lars Brevig, Bryns Patentkontor AS, Oslo

(54) Benevnelse **Analogifremgangsmåte for fremstilling av polycykliske forbindelser med biocid aktivitet**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

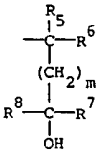
Heterocykliske alkanolderivater med formelen:

$ArCH_2NHR^1$ (I)

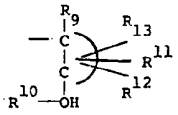
eller en monometyl- eller monoetyleter, ester eller et salt derav,

hvor Ar er et 6,6,6,5-tetracyklisk aromatisk ringsystem med 15-17 ringatomer, hvor den 5-leddede ring inneholder et heteroatom, eventuelt substituert med en eller to substituenter, eller Ar er eventuelt substituert med gruppe NR^3R^4 som ikke inneholder mer enn 5 karbonatomer, hvor R^3 og R^4 er like eller forskjellige substituenter, eller NR^3R^4 danner en 5- eller 6-leddet heterocyklisk ring eventuelt inneholdende en eller to ytterligere heteroatomer;

R_1 inneholder ikke mer enn 8 karbonatomer og er gruppen:



eller



hvor m er 0 eller 1;

R^5 og R^6 er like eller forskjellige C_{1-5} alkyl;

R^7 og R^8 er like eller forskjellige. C_{1-3}alkyl;

$-\widehat{C-C}$ er en 5- eller 6-leddet, mettet karbokcylisk ring; R^{9-12} er substituentgrupper.

Det er også beskrevet fremstilling av forbindelse med formel I, samt deres mellomprodukter. Forbindelsene med formel I er spesielt nyttige for behandling av tumorer.

Foreliggende oppfinnelse vedrører fremstillingen av heteropolycykliske alkanolderivater som er funnet å ha biocid aktivitet. Mer spesielt angår oppfinnelsen aminoalkanolderivater inneholdende et heteropolycyklisk ringsystem, som biocide midler, spesielt antitumor-midler.

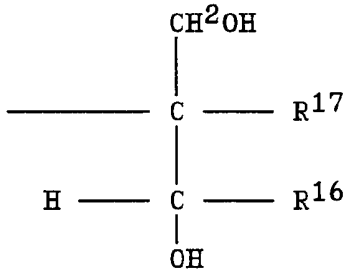
To analoger av nitracrin (1-nitro-9((3-dimetylaminopropyl)-amino)acridin) inneholdende 2-amino-2-metyl-1,3-propandiol- og tris(hydroksymetyl)metylamingrupper har blitt angitt å ha antitumor-aktivitet i noen murin-bedømmelsessystemer (Arzneim. Forsch./Drug Res. 32II, 1013 (1982)).

Man har nå oppdaget en ny klasse heterocykliske, aromatiske alkanolderivater som har biocid aktivitet.

Ifølge foreliggende oppfinnelse tilveiebringes derfor nye heteropolycykliske alkanolderivater med biocid aktivitet og med den generelle formel:

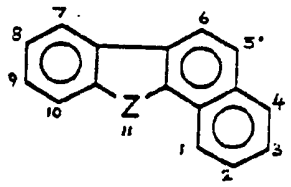
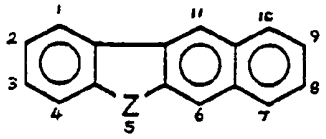
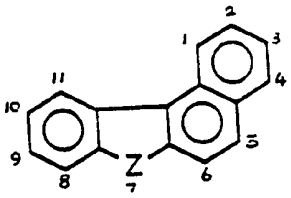
$$ArCH_2NHR^1 \qquad (I)$$

eller en monometyl- eller monoetyleter derav, idet forbindelsen med formel (I) innbefatter nevnte etere inneholdende ikke mer enn 29 karbonatomer totalt; en ester derav; et salt derav;
hvor Ar er et 6,6,6,5-tetracyklisk aromatisk ringsystem valgt fra fenantrofuran-, fenantrotiofen-, benzonaftofuran-, benzonaftotiofen-, benzokarbazol- eller naftoindolringsystemer, eventuelt substituert med C_{1-4} alkyl; R^1 er en gruppe



hvor R^{16} er hydrogen eller metyl og R^{17} er hydrogen, metyl eller etyl.

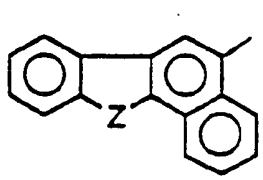
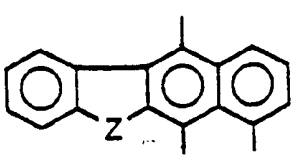
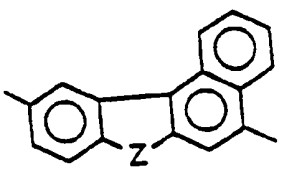
En særlig foretrukken gruppe forbindelser med formel I er den hvori Ar er valgt fra:

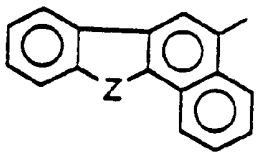
Disse ringsystemer har følgende nomenklatur:

	Z=NH	
11-H-benzo[a]karbazol	5-H-benzo[b]karbazol	7-H-benzo[c]karbazol
	Z=O	
benzo[b]nafto[2,1-d] furan	benzo[b]nafto[2,3-d] furan	benzo[b]nafto[1,2-d] furan
	Z=S	
benzo[b]nafto[2,1-d] trofen	benzo[v]nafto[2,3-d] trofen	benzo[b]nafto[1,2-d] trofen

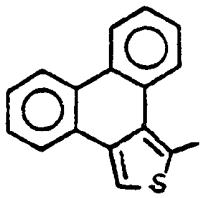
CH_2NHR^1-sidekjeden er fortrinnsvis festet ved en av de nedenfor angitte stillinger.

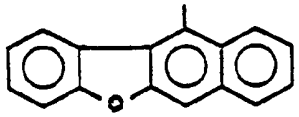




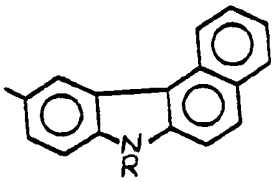
Ar er hensiktsmessig valgt fra:



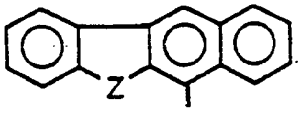
hvor Z = O, S, NME eller NEt



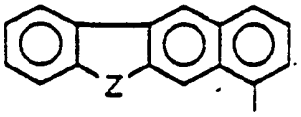




hvor R er Me eller Et

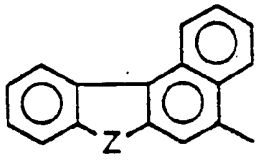


eller



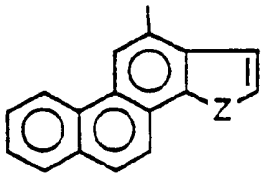
hvor Z er S eller O,

og



hvor Z er S, O, NMe eller NEt.

En foretrukken gruppe forbindelser med formel I er den hvori Ar er:



hvor Z er S, O, NMe eller NEt

Fortrinnsvis er Ar 7H-benzo[c]karbazol-10-yl eller benzo[b]-nafto[2,1-d]furan-5-yl.

Den aromatiske ringen er hensiktsmessig substituert eller har bare en substituent. Den aromatiske ringen er fortrinnsvis usubstituert.

$ArCH_2NHR^1$ eller en monometyl- eller monoetyleter derav inneholder hensiktsmessig ikke mer enn 28 karbonatomer totalt.

Spesifikke forbindelser som omfattes av formel (I) innbefatter:

2-[(9-benzo[b]nafto[2,1-d]tiofen-5-ylmetyl)amino]-2-metyl-1,3-propandiol
2-[(benzo[b]nafto[2,3-d]furan-ylmetyl)amino]-2-metyl-1,3-propandiol
2-[(benzo[b]nafto[1,2-d]furan-5-ylmetyl)amino]-2-metyl-1,3-propandiol
2-[(benzo[b]nafto[2,1-d]furan-5-ylmetyl)amino]-2-metyl-1,3-propandiol
2-metyl[(7-metyl-7H-benzo[c]karbazol-10-yl)metyl)amino]-1,3-propandiol
2-[(benzo[b]nafto[2,3-d]tiofen-6-ylmetyl]amino)-2-metyl-1,3-propandiol
2-(5-etyl-(benzo[b]karbazol-7-ylmetyl)-2-metyl-1,3-propandiol
2-(benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ylmetyl)amino)-2-metyl-1,3-propandiol
2-(benzo[b]nafto[2,3-d]tiofen-8-ylmetyl)amino)2-metyl-1,3-propandiol
2-(benzo[b]nafto[2,3-d]tiofen-8-ylmetyl)amino)2-metyl-1,3-propandiol
2-[(benzo[b]nafto[2,3-d]tiofen-7-ylmetyl)amino)-2-metyl-1,3-propandiol
2-[(fenantro[9,10-c§tiofen-1-ylmetyl)amino]-2-metyl-1,3-propandiol

2-metyl-2-[(fenantro[9,10-b]furan-2-ylmetyl)amino]-1,3-propandiol
2-[(benzo[b]nafto[1,2-d]tiofen-5-ylmetyl)amino]-2-metyl-1,3-propandiol
2-metyl-2-[(fenantro[4,3-b]furan-2-ylmetyl)amino]-1,3-propandiol
2-[(fenantro[1,2-b]tiofen-2-ylmetyl)amino]-2-metyl-1,3-propandiol
2-metyl-2-](fenantro[1,2-b)furan-2-ylmetyl)amino]-1,3-propandiol
2-metyl-2-[(fenantro[4,3-b]tiofen-7-ylmetyl)amino]-1,3-propandiol
2-[(fenantro[1,2-b]tiofen-4-ylmetyl)amino]-2-metyl-1,3-propandiol
2-[(fenantro[1,2-b]furan-4-ylmetyl)amino]-2-metyl-1,3-propandiol
2-[benzo[b]nafto[2,3-d]furan-7-ylmetyl)amino]-2-metyl-1,3-propandiol

og monometyl- eller monoetyletere, estere, og syreaddisjonssalter derav.

Av disse spesifikke eksempler på forbindelser med formel I innbefatter foretrukne forbindelser 2-metyl-2-[(7-metyl-7H-benzo[c]karbazol-10-yl)metyl]amino-1,3-propandiol og 2-[(benzo[b]nafto[2,1-d]furan-5-ylmetyl)amino)-2-metyl-1,3-propandiol og monometyl- eller monoetyletere, estere og syreaddisjonssalter derav.

Salter som omfattes av foreliggende oppfinnelse, er de av forbindelser med formel I og etere og estere derav.

Salter av forbindelsene med formel (I) er for eksempel de som er avledet fra uorganiske syrer slik som saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre og fosforsyre, og organiske syrer slik som isetionsyre, (2-hydroksyetylsulfon)syre, maleinsyre, malonsyre, ravsyre, salicylsyre, vinsyre, melkesyre, sitronsyre,

maursyre, laktobionsyre, pantotensyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, naftalen-2-sulfonsyre og askorbinsyre, og aminosyrer slik som glysin. Farmakologisk og farmasøytisk akseptable salter er foretrukne, spesielt de som er oppløselige i oppløsningsmidler egnet for parenteral administrasjon, f.eks. hydroklorider, metansulfonater og isetionater.

Estere av forbindelser med formel (I) er avledet fra syrer som for fagmannen på området er kjent som egnet for esterdannelse og er hensiktsmessig de som er avledet fra C_{1-6} alkansyrer eller alkansyrederivater, f.eks. eddiksyre, propionsyre, N-smørsyre og iso-smørsyre. Esterene kan dannes fra alle eller bare noen av hydroksygruppene som inneholdes i forbindelsene med formel I.

Forbindelsene med formel I og deres etere, estere og salter derav kan fremstilles ved en hvilken som helst metode som er kjent på området for fremstilling av forbindelser med analog struktur. Således fremstilles forbindelsene med formel I ifølge oppfinnelsen ved en hvilken som helst av de nedenfor definerte fremgangsmåter.

1. Reduksjon av en forbindelse $ArCH=NR^1$ (II)

hvor Ar og R^1 har de ovenfor angitte betydninger, eller et hensiktsmessig beskyttet derivat fulgt av fjerning av beskyttelsesgruppe der dette er passende.

Betingelsene og reagensene for en slik reaksjon er velkjente for fagmannen på området, og det kan benyttes enhver slik betingelse/reagens som ikke vil redusere det aromatiske ringsystemet. Omdannelsen av (II) eller passende beskyttede derivater derav kan utføres med et reduksjonsmiddel fulgt av fjerning av beskyttelsesgruppe dersom dette er nødvendig. Reduksjonen utføres hensiktsmessig med et metallhydrid slik

som litiumaluminiumhydrid, natriumborhydrid, natriumcyanoborhydrid, eller ved katalytisk hydrogenering, hensiktsmessig med hydrogen i nærvær av en metallkatalysator slik som palladium eller platina, eller ekvivalente reagenser som beskrevet av J. March, Advanced Organic Chemistry, 2. utgave, sidene 819-820, McGraw Hill, New York, 1977. Reduksjonen utføres hensiktsmessig med $Ar-CH=NR^1$ i oppløsning i et inert oppløsningsmiddel eller en blanding av oppløsningsmidler som er forenlige med reduksjonsmiddelet, ved en ikke-ekstrem temperatur, f.eks. mellom 0 og 80°C, hensiktsmessig ved romtemperatur.

I tilfellet for litiumaluminiumhydrid og lignende reagenser, omfatter egnede oppløsningsmidler etere (f.eks. tetrahydrofuran, dietyleter og 1,2-dimetoksyetan) eventuelt i nærvær av et hydrokarbon-kooppløsningsmiddel (f.eks. toluen, benzen eller heksan).

I tilfellet for natriumborhydrid og lignende reagenser omfatter egnede oppløsningsmidler alkoholer (f.eks. etanol, metanol eller isopropanol) eventuelt i nærvær av et hydrokarbon-kooppløsningsmiddel (f.eks. toluen, benzen eller heksan) eller et eter-kooppløsningsmiddel (f.eks. dietyleter eller tetrahydrofuran.

I tilfellet for natriumcyanoborhydrid og lignende reagenser omfatter egnede oppløsningsmidler de som er beskrevet for natriumborhydrid, og reduksjonen utføres passende i nærvær av en syre, hensiktsmessig iseddik eller etanolisk saltsyre som beskrevet f.eks. av R. Hutchins et al., Organic Preparations and Procedures International 11, 201 (1979).

I tilfellet for katalytisk hydrogenering omfatter egnede oppløsningsmidler alkoholer (f.eks. metanol og etanol) eventuelt i nærvær av et hydrokarbon-kooppløsningsmiddel (f.eks. toluen eller benzen) eller eter-kooppløsningsmiddel (f.eks. dietyleter eller tetrahydrofuran) eventuelt i nærvær

av en syre (f.eks. iseddik eller etanolisk saltsyre), eller iseddik.

Beskyttede derivater av forbindelser $ArCH=NR^1$ benyttes hensiktsmessig når litiumaluminiumhydrid anvendes som reduksjonsmiddel. Passende beskyttende grupper er forenlige med det benyttede reduksjonsmiddel og fjernes lett under ikke-destruktive betingelser, f.eks. benzyl-, tetrahydropyranyl- og isopropylidenetere.

Det er ofte hensiktsmessig ikke å isolere forbindelsen $ArCH=NR^1$, men å omsette en forbindelse ArCHO med en forbindelse NH_2R^1; hvor Ar og R^1 er som definert i (I) og å redusere den således dannede forbindelse med formel $ArCH=NR^1$ in situ. Reaksjonen med forbindelsene ArCHO og NH_2R^1 blir igjen hensiktsmessig utført ved bruk av betingelser og reagenser som er velkjent for fagmannen på området, f.eks. i nærvær av en syre, slik som en sulfonsyre, dvs. p-toluensulfonsyre, i et passende inert oppløsningsmiddel, slik som et aromatisk hydrokarbon, hensiktsmessig toluen, med azeotrop fjerning av vann fulgt av behandling med reduksjonsmiddelet i et passende oppløsningsmiddel, hensiktsmessig etanol eller metanol. Alternativt kan $ArCH=NR^1$ dannet under likevektsbetingelser i passende oppløsningsmidler reduseres in situ med et passende reduksjonsmiddel, hensiktsmessig natriumcyanborhydrid.

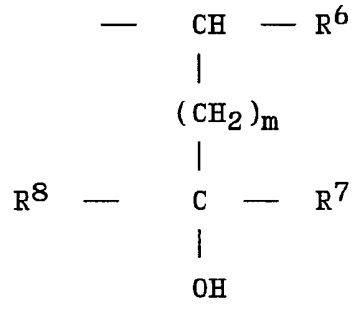
Forbindelsen ArCHO kan være i form av et beskyttet aldehyd, f.eks. en acetal, som frigjør aldehydfunksjonen under reaksjonsbetingelsene. En forbindelse ArCHO kan igjen syntetiseres ved omsetning av det egnede polycykliske, aromatiske hydrokarbon med et formuleringsmiddel, slik som det som utvikles ved reaksjonen mellom $SnCl_4$ og Cl_2CHOCH_3 eller ekvivalente reagenser, f.eks., ifølge metoden til A. Reiche et al., Chem. Ber. 93, 88 (1960), eller med andre standard formuleringsreagenser/metoder som er kjent innen teknikken, f.eks. Gatterman-Koch-reaksjonen ($CO/HCl/AlCl_3$/-

CuCl), Gatterman-reaksjonen ($HCN/HCl/ZnCl_2$), og Vilsmeier-reaksjonen ($POCl_3$/PhN(Me)CHO eller $POCl_3/Me_2NCHO$) (J. March, se ovenfor, sider 494-497).

Forbindelsene ArCHO kan også fremstilles fra en passende aromatisk heteropolycykel substituert med en egnet funksjonell gruppe og omdannelse av denne funksjonelle gruppen til en aldehydgruppe ved metoder som er kjent for fagmannen på området. Egnede funksjonelle grupper innbefatter $CHBr_2$, CH_3COR^{19} hvor R^{19} er en primær eller sekundær C_{1-6} alkylgruppe, COOH eller et derivat derav slik som en ester, amid eller syreklorid, eller CN.

Når den aromatiske heteropolycykel bærer alkylsubstituent(er), så kan den aromatiske heteropolycykel reageres med de hensiktsmesige reagenser under betingelser for Friedel-Craft-reaksjon (G. A. Olah, Friedel Crafts and Related Reactions, vol. 1-3, Interscience, New York, NY, 1963-1965).

Forbindelsene med formel NH_2R^1 kan også fremstilles ved hjelp av kjente metoder, f.eks. når R^1 har den ovenfor angitte betydning, ved omsetning av NO_2R^{18} hvor R^{18} er



hvor R^6-R^8 og m har de ovenfor angitte betydninger, med et passende aldehyd, hensiktsmessig acetaldehyd eller formaldehyd (som i B. M. Vanderbuilt og H. B. Hass, Ind. Eng. Chem. 32, 34 (1940)) fulgt av reduksjon (som omtalt i J. March, se ovenfor, sidene 1125-1126, hensiktsmessig med hydrogen og en metallkatalysator (f.eks. en platinaholdig

katalysator) i et passende oppløsningsmiddel, hensiktsmessig iseddik.

2. Reduksjon av en forbindelse $Ar.CO.NHR^1$

hvor Ar og R^1 har de ovenfor angitte betydninger og hydroksygruppene er eventuelt beskyttet, fulgt av fjerning av beskyttelse på hydroksygruppene der dette er aktuelt. Reduksjonen kan utføres med standard reduksjonsmidler som er kjent for utførelse av denne type reduksjon og som ikke vil redusere det aromatiske ringsystemet (som omtalt i J. March, se ovenfor, side 1122), f.eks. hydridreagens slik som litium-aluminiumhydryd i et inert oppløsningsmiddel slik som en eter, dvs. tetrahydrofuran, ved en ikke-ekstrem temperatur, f.eks. ved mellom 0 og 100°C og hensiktsmessig ved tilbakeløpstemperaturen for eteren.

Forbindelsen $Ar.CO.NHR^1$ kan dannes ved omsetning av den passende syren (ArCOOH), eller et egnet reaktivt syrederivat derav (som omtalt i J. March, se ovenfor, sidene 382-390) f.eks. et syrehalogenid i et inert oppløsningmiddel, med et amin NH_2R^1 hvori hydroksygruppene eventuelt er beskyttet, f.eks. når forbindelsen NH_2R^1 er en diol, med en isopropylidengruppe. Den således dannede forbindelsen $Ar.CO.NHR^1$ reduseres hensiktsmessig in situ, og blir om nødvendig behandlet for fjerning av beskyttelsesgruppe for oppnåelse av en forbindelse med formel (I). Forbindelsene med formel ArCOOH kan fremstilles ved metoder som er velkjente for fagmannen på området.

3. Omsetning av en forbindelse $ArCH_2L$ (hvor Ar har de ovenfor angitte betydninger og L er en avspaltningsgruppe) med en forbindelse NH_2R^1 som definert ovenfor. Egnede avspaltningsgrupper er de som er definert av J. March, se ovenfor, sidene 325-331, og innbefatter halogener slik som klor eller brom og sulfonsyrederivater slik som p-toluensulfonat. Reaksjonen utføres hensiktsmessig i et passende

oppløsningsmiddel slik som et dipolart, aprotisk oppløsningsmiddel eller alkohol ved en ikke-ekstrem temperatur, f.eks. 50-100°C. Forbindelsene med formel $ArCH_2L$ kan fremstilles ved metoder som er velkjent for fagmannen.

Forbindelsene med formel (I) har som nevnt biocid aktivitet, de er f.eks. toksiske overfor visse levende celler som er skadelige for pattedyr, f.eks. patogene organismer og tumorer.

Denne toksisitet overfor patogene organismer har blitt demonstrert f.eks. ved aktivitet mot en eller flere av følgende: viruser (f.eks. Herpes simplex, 1/vero), (f.eks. Candida albicans), protozoa (f.eks. Eimeria tenella og Trichomonas vaginalis), bacterier (f.eks. Mycoplasma smegmatis og Streptococcus pyogenes), og helminter (f.eks. Nippostrongylus brasiliensis og Brugia pahangi). Antitumor-aktiviteten til forbindelsen med formel I har blitt demonstrert i en rekke anerkjente analyser og primært ved aktiviteten mot ascitisk P388/0 leukemi.

Foretrukne forbindelser med formel I er de som har antitumor-aktivitet. Aktiviteten mot ascitiske tumorer, inkludert P388/0, vises ved reduksjon av tumorcelletall i pattedyr (f.eks. mus som har ascitiske tumorer) og som konsekvens økning i deres overlevelsesvarighet sammenlignet med en kontrollgruppe med ubehandlede tumorer. Antitumor-aktivitet vises ytterligere ved målbar reduksjon i størrelsen av faste tumorer etter behandling av pattedyr med forbindelsene i foreliggende oppfinnelse sammenlignet med tumorene hos ubehandlede kontrolldyr som har tumorer. Forbindelser med formel (I) er aktive mot murin-tumorer slik som lymfocytisk leukemi P388/0, lymfocytisk leukemi L1210, melanotisk melanoma B16, P815 mastocytoma, MDAY/D2 fibrosarkoma, colon 38 adenocarcinoma, M5076 rhabdomyosarcoma og Lewis-lunge-carsinoma.

Aktivitet i en eller flere av disse tumorforsøk har blitt rapportert som indikasjon på antitumor-aktivitet i mennesker (A. Goldin et al., i Methods in Cancer Rsearch ed. V. T. DeVita Jr. og H. Busch, 16, 165, Academic Press, N.Y. 1979).

Det er sublinjer av P388/0 som har blitt gjort resistente overfor følgende klinisk nyttige midler: cytosin arabinocid, doksorubisin, cyklofosfamid, L-fenylalanin-"mustard", metotreksat, 5-fluorurcil, actinomycinD, cis-platin og bis-kloretylnitrosourea. Forbindelser i foreliggende oppfinnelse viser sterk aktivitet mot disse legemiddelbestandige tumorer ved bruk av metoden for P388/0 ovenfor.

Forbindelser med formel (I) har også blitt funnet å være aktive mot human-tumorceller i primære kulturer av lunge, eggstokk, bryst, nyre, melanoma, ukjent primær, gastrisk pancreatis mesothelioma, myeloma, og/eller tykktarmkreft. (Den her benyttede betegnelse "kreft" skal forstås som synonymt med "ondartet tumor" eller mer generelt "tumor" med mindre annet er angitt. (Dette er en metode hvori hindringen av dannelse av tumorcellekoloni, dvs. tumorcellereplikasjon, med et legemiddel, har blitt vist å korrelere med klinisk antitumor-aktivitet i mennesker ((D.D. Van Hoff et al., Cancer Chemotherapy og Pharmacology 6, 265 (1980); S. Salmon og D.D. Van Hoff, Seminars in Oncology, 8, 377 (1981)).

Forbindelser med formel I som er funnet å ha antitumor-aktivitet, intercalerer in vitro med DNA (denne egenskap bestemmes ved hjelp av viskometriske metoder under anvendelse av metoden ifølge W. D. Wilson et al., Nucleic Acids Research 4, 2697/1954) og har en log P som beregnet ved metoden til C. Hansch og A. Leo i Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemicstry and Biology, John Wiley and Sons, New York, 1979, som ligger i området mellom -2,0 og +2,5.

Følgende eksempler illustrerer foreliggende oppfinnelse.

Generelle kommentarer

Alle oppløsningsmidler var reagenskvalitet og ble benyttet uten ytterligere rensing med følgende unntagelser. Tetrahydrofuran (THF) ble tørket ved destillasjon fra Na/K-legering under nitrogen (N_2) og benyttet umiddelbart. Toluen ($PhCH_3$) var destillert fra CaH_2 under N_2 og lagret over 3 Å molekylarsikter. Benyttede kjemikalier var reagenskvalitet, og ble benyttet uten ytterligere rensing med mindre annet er angitt.

Preparativ HPLC ble utført på et Waters Prep LC/system 500A-apparat ved bruk av to 500 g silisiumdioksydgel (SiO_2)-patroner med mindre annet er angitt. Plugger av SiO_2 benyttet for rensinger var "flammekromatografi"-silisiumdioksydgel (silisiumdioksydgel 60, 230-400 mesh). En sintret glasstrakt med passende volum ble fylt omtrent tre kvart full med silisiumdioksydgelen og pakket jevnt ved banking på traktens utside. Et stykke filterpapir ble deretter anbragt på toppen av silisiumdioksydgelen og en oppløsning av materialet som skulle renses, ble tilført jevnt til toppen. Forsiktiog sug gjennom en filterkolbe beveget det eluerende oppløsningsmiddelet hurtig gjennom pluggen. Fraksjoner av passende størrelse ble kombinert etter behov og behandlet videre.

Generelle metoder er beskrevet i detalj. Analoge metoder viser et smeltepunkt (smp.), omkrystalliseringsoppløsningsmidler og elementanalyser (alle elementer analysert innen en forskjell på ±0,4% av den forventede verdi. Eventuelle forandringer i metoden slik som oppløsningsmiddel, reaksjonstemperatur, reaksjonstid eller opparbeidelse er angitt.

NMR (1H, ^{13}C)-, IR-, MS-data for alle nye produkter var i overenstemmelse med de forventede og foreslåtte strukturer. Stillingene tildelt strukturelle isomerer ble utvetydig bestemt ved hjelp av en rekke NMR-teknikker. Alle sluttprodukter ble tørket i en vakuumovn ved 2 mmHg-trykk ved den

angitte temperatur natten over (12-14 timer), alle temperaturer er i ^{o}C.

Eksempel 1

2((benzo[b]naftol[2,1-d]tiofen-5-ylmetyl)amino)-2-metyl-1,3-propandiolmetansulfonat

Til en rundbundet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav, kjøler, termometer, Dean-Stark-felle og nitrogeninntak og bobleinnretning, ble det tilsatt benzo[b]nafto[2,1-d]tiofen-5-karbaldehyd (4,94 g, 18,85 mmol), 2-amino-2-metyl-1,3-propandiol (1,98 g, 18,83 mmol), p-toluensulfonsyremonohydrat (0,1 g) og toluen (200 ml). Blandingen ble omrørt ved tilbakeløp med fjerning av vann i 2,5 timer (eller inntil intet vann ble blandet som ble ekstrahert med etylacetat (3 x 500 ml). Etylacetatet ble oppsamlet. Mesteparten av toluenet ble deretter fjernet ved destillasjon. Blandingen ble deretter avkjølt i et isbad og fortynnet med abs. etanol (200 ml) og ytterligere avkjølt. Fast natriumborhydrid (0,712 g, 18,83 mmol) ble tilsatt i en porsjon til reaksjonsblandingen. Isbadet ble deretter fjernet, reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til romtemperatur og deretter omrørt natten over. Reaksjonen ble deretter surgjort med 10% saltsyre og oppløsningsmidlene fjernet ved rotasjonsfordampning. Det urene, faste stoffet ble rystet med 1N saltsyre (300 ml), filtrert, vasket med saltsyre, utsatt for sur til halvtørr tilstand og vasket med dietyleter (300 ml). Materialet ble oppløst i metanol (200 ml), filtrert og gjort basisk med 1N natriumhydroksydoppløsning (1L). Vaskeoppløsninger inneholdende hvitt, fast toff ble kombinert, filtrert, vasket med mettet natriumklorid (3 x 500 ml), tørket med kaliumkarbonat (25 g), filtrert og konsentrert ved rotasjonsfordampning for oppnåelse av et hvitt, fast stoff. Dette ble oppløst i en blanding av abs. etnaol (200 ml) og metansulfonsyre (99,5%, 3 ml), filtrert og fortynnet til 4L med en blanding av dietyleter/heksan (1:1). Dette materialet ble omkrystallisert

tre ganger fra etanol/heksan (1:3) for oppnåelse av 2-(benzo[b]nafto[2,1-d]tiofen-5-ylmetyl)amino-2-metyl-1,3-propandiolmetansulfonat, smp. 221-222°C, som ga korrekt analyse med hensyn til den gitte struktur (C, H, N, S).

Eksempel 2

2-((benzo[b]naftol[2,3-d]furan-6-ylmetyl)amino)-2-metyl-1,3-propandiol

2A. Benzo[b]nafto[2,3-d]furan-6-karbaldehyd

Benzo[b]nafto[2,3-d]furan (SISA) ble formulert ved anvendelse av metoden ifølge A. Rieche et al., Chem. Ber. 93, 88 (1960). Det urene aldehyd viste seg å være hovedsakelig en isomer ved TLC. Rensing ved kromatografi, (silisiumdioksydgel, toluen fulgt av omkrystallisering (metylendiklorid/heksan) ga rent materiale (58% utbytte) identifisert ved bruk av NMR-teknikker til å være benzo[b]nafto[2,3-d]furan-6-karbaldehyd, smp. 169-171,5°C. Produktet ga korrekt analyse med hensyn til den gitte struktur (C, H).

2B. 2-((benzo[b]nafto[2,3-d]furan-6-ylmetyl)amino]2-metyl-1,3-propandiolmetansulfonat

Ved bruk av den reduktive amineringsmetoden beskrevet i eksempel 1 ga benzo[b]nafto[2,3-d]furan-6-karbaldehyd (2A) og 2-amino-2-metyl-1,3-propandiol forbindelsen 2-((benzo-[b]nafto[2,3-d]furan-6-ylmetyl)amino)2-metyl-1,3-propan-diolmetansulfonat 0,4 H_2O, smp. 187-190°C, ($EtOH/Et_2O$) som ga korrekt analyse med hensyn til gitt struktur (C, H, N, S).

Eksempel 3

2-[[(benzo[b]nafto[1,2-d]furan-5-yl)metyl]amino]-2-metyl-1,3-propandiol

3A. Benzo[b]nafto[1,2-d]furan-5-karbaldehyd

Benzo[b]nafto[1,2-d]furan ble formulert ved bruk av metoden ifølge A. Rieche et al., Chem. Ber. 93, 88 (1960). Det urene aldehydet viste seg bare å være en isomer ved TLC. Rensing ved kromatografi (silisiumdioksyd, toluen) fulgt av omkrystallisering (metylendiklorid/heksan) ga rent materiale (39% utbytte), identifisert ved bruk av NMR-teknikker til å være benzo[b]-nafto[1,2-d]furan-5-karbaldehyd, smp. 143-145°C. Produktet ga korrekt analyse med hensyn til gitt struktur (C, H).

3B. 2-((benzo[b]nafto[1,2-d]furan-5-ylmetyl)amino)-2-metyl-1,3-propandiol

Ved bruk av den reduktive amineringsmetoden beskrevet i eksempel 1 ga benzo[b]nafto[1,2-d]furan-5-karbaldehyd (3A) og 2-amino-2-metyl-1,3-propandiol ga2-((benzo[b]nafto[1,2-d]furan-5-ylmetyl)amino)2-metyl-1,3-propandiolmetan-sulfonat, smp. 215-217°C, ($EtOH/Et_2O$) som ga korrekt analyse med hensyn til gitt struktur (C, H, N, S).

Eksempel 4

2-metyl-2-[[(metyl-7H-benzo[c]karbazol-10-yl)metyl]amino-1,3-propandiol

4A. 7-metyl-7H-benzo[c]karbazol

7H-benzo[c]karbazol (6,6 g) (ex. PARS) ble oppløst i tetrahydrofuran (250 ml) under nitrogen og behandlet med kalium-t-butoksyd (4,2 g). Når dette først var oppløst,

ble dimetylsulfat (7,56 g) tilsatt, og blandingen omrørt i flere minutter, hvoretter TLC (silisiumdioksyd/toluen) viste at reaksjonen var fullstendig. Reaksjonsblandingen ble helt i 1N natriumhydroksyd (2 l) og omrørt. Det således dannede faste stoff ble oppsamlet ved filtrering, opptatt i toluen (300 ml) og fortynnet gjennom en plugg av silisiumdioksyd (5 cm x 5 cm) med toluen. De produktholdige fraksjonene ble inndampet til tørrhet, det faste stoffet oppløst i metylenklorid (400 ml) og fortynnet med heksan. Konsentrasjon under vakuum ga et hvitt, fast stoff (5,0 g) som ble filtrert og vasket med pentan. Ytterligere 1,06 g produkt (totalt utbytte 6,06 g, 87%) ble oppnådd ved henstand og ytterligere konsentrasjon av filtratet. Analyse $C_{17}H_{13}N$ beregnet: C, 88,28; H, 5,67; N, 6,06%; funnet C, 88,31; H, 5,68; N 6,01%.

4B. 7-metyl-7H-benzo[c]karbazol-10-karbaldehyd

7-metyl-7H-benzo[c]karbazol (5,8 g) ble oppløst i metylenklorid og behandlet med stanniklorid (13,0 g) under nitrogen. Blandingen ble avkjølt, og α,α-diklormetylmetyleter (3,74 g) ble tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer, deretter oppvarmet til tilbakeløp i 15 minutter. TLC (silisiumdioksyd/toluen) viste fullstendig reaksjon; reaksjonsblandingen ble avkjølt, vann (300 ml) tilsatt og blandingen omrørt i 2 timer. 2-faseblandingen ble filtrert og det organiske laget isolert og inndampet til tørrhet. Resten ble oppløst i toluen (100 ml) og eluert gjennom en plugg av silisiumdioksyd (12,5 cm x 7,5 cm) med toluen. Den niende liter som ble eluert, inneholdt hovedisomeren, og denne og den tiende liter (eluert med diklormetan) ble kombinert og inndampet til tørrhet. Resten ble opptatt i diklormetan (200 ml), filtrert og fortynnet 1:1 med pentan. Oppløsningen ble inndampet inntil krystallisasjon begynte. Ytterligere pentan ble tilsatt og volumet

redusert til 150 ml. Filtrering ga tittelproduktet (3,83 g) som et blekgult, fast stoff, smp. 164-165°C (renset ved TLC). Analyse $C_{18}H_{13}NO$ beregnet: C, 83,37; H, 5,05; N, 5,40%; funnet: C, 93,19; H, 5,07; N,5,36%.

Fra og med den tredje til og med den åttende liter som ble eluert fra den ovenfor omtalte silisiumdioksydplugg ble kombinert og inndampet til tørrhet. Det faste stoffet ble opptatt i diklormetan (200 ml), deretter fortynnet med heksan (200 ml). Inndampning av oppløsningsmiddelet ga et gult fast stoff som ble oppløst i diklormetan (200 ml), fortynnet med heksan (200 ml) og konsentrert for oppnåelse av et krystallinsk gult fast stoff (0,55 ng) som ved NMR ble identifisert som 7-metyl-7H-benzo[c]karbazol-5-karbaldehyd, smp. 210-213°C. Analyse $C_{18}H_{13}NO$, beregnet C, 87,37; H, 5,05; N, 5,40; funnet: C, 83,43; H, 5,08; N, 5,37%.

4C. 2-metyl-2-[[(7-metyl-7-H-benzo[c]karbazol-10-yl)metyl]amino]-1,3-propandiolhydroklorid 3/10 hydrat

Tittelforbindelsen (4) ble fremstilt ved en metode analog med den i eksempel 1 fra 7-metyl-7H-benzo[c]karbazol-10-karbaldehyd og 2-amino-2-metyl-1,3-propandiol, smp. 229-230°C (dekomp.) (MeOH:Et_2O/1:3). Analyse $C_{22}H_{15}N_2O_2Cl.3/10H_2O$, beregnet: C, 67,70; H, 6,61; N, 7,18; Cl, 9,08%, funnet: C, 67,61; H, 6,53;, N, 7,17; Cl, 9,05%, NMR-spektrum var i overensstemmelse med denne struktur.

Eksempel 5

2-[(benzo[b]nafto[2,1-d]furan-5-ylmetyl)amino-2-metyl]-1,3-propandiol

5A. Benzo[b]nafto[2,1-d]furan-5-karboksaldehyd

Benzo[b]nafto[2,1-d]furan (6,15 g, PARS) ble oppløst i metylenklorid (400 ml) under nitrogen. Stannklorid (14,59 g) ble tilsatt, fulgt av α,α-diklormetylmetyleter (4,02 g), og den resulterende blanding ble omrørt natten over og deretter tilbakeløpskokt i 3 minutter. Vann (200 ml) ble tilsatt, og blandingen omrørt natten over. Det organiske laget ble separert og inndampet til tørrhet. Resten ble oppløst i toluen (200 ml) og eluert gjennom en plugg av silisiumdioksyd (8,75 cm x 7,5 cm) med toluen. Produktfraksjonene ble oppsamlet, inndampet til tørrhet, oppløst på nytt i metylenklorid (200 ml), fortynnet med pentan (500 ml) og konsentrert til 150 ml. Ytterligere pentan (200 ml) ble tilsatt til bunnfallet som deretter ble filtrert for oppnåelse av tittelforbindelsen (5,0 g), smp. 118-121°C. Ytterligere 0,34 g produkt ble isolert fra filtratet. Analyse $C_{17}H_{10}O_2$, beregnet: C, 82,91; H, 4,09%, funnet: C, 83,00; H, 4,13. NMR-spektrum i overensstemmelse med struktur.

5B. 2-[[(benzo[b]nafto[2,1-d]furan-5-yl)metyl)]-amino]-2-metyl-1,3-propandiol

Tittelforbindelsen ble fremstilt som dens metansulfonatsalt(er) ved en metode analog ved den i eksempel 1 fra benzo[b]nafto[2,1-d]furan-5-karboksaldehyd og 2-metyl-1,3-propandiol, smp. 216-218°C (EtOH:Et_2O/1:4). Analyse $C_{22}H_{25}NO_6S$, beregnet: C, 60,23; H, 5,93; N 3,19; S, 7,31%, funnet: C, 60,22; H, 5,93; N, 3,18; S, 7,30%. NMR-spektrum var i overensstemmelse med struktur.

Eksempel 6

2-[(benzo[b]nafto[2,3-d§furan-7-ylmetyl)amino]-2-metyl-1,3-propandiol

6A. 7-brommetylbenzo[b]nafto[2,3-d]furan

Til en kolbe med rund bunn ble det tilsatt 7-metylbenzo[b]nafto-[2,3-d]furan (16,0 g, 0,007 mol, ex. PARS), N-bromsuksinimid (12,8 g, 0,072 mol), en katalytisk mengde av benzoylperoksyd (0,01 g) og karbontetraklorid (1 l). Blandingen ble tilbakeløpskokt i 2,5 timer, avkjølt og filtrert for å fjerne suksinimidet dannet i reaksjonen. Oppløsningsmiddelet ble deretter fjernet fra reaksjonsblandingen ved rotasjonsfordampning. Det urene produktet ble renset ved flammekromatografi på silisiumdioksydgel under anvendelse av toluen som eluerende oppløsningsmiddel. De hensiktsmessige fraksjoner ble kombinert, og oppløsningsmiddelet på nytt fjernet ved rotasjonsfordampning for oppnåelse av 22,0 g produkt. Materialet (som utgjorde en flekk ved tynnsjiktskromatografi og var rent ifølge NMR) ble benyttet uten ytterligere rensing.

6B. 2-[(benzo[b]nafto[2,3-d]furan-7-ylmetyl)amino]-2-metyl-1,3-propandiolmetansulfonat 1/4 hydrat

Til en kolbe med rund bunn ble det tilsatt 7-brommetylbenzo[b]-nafto[2,3-d]furan (22,0 g, 0,0706 mol), kaliumkarbonat (19,49 g, 0,141 mol) og absolutt etanol (600 ml). Blandingen ble tilbakeløpskokt natten over, avkjølt og filtrert. Oppløsningsmiddelet ble deretter fjernet ved rotasjonsfordampning for oppnåelse av en hvit rest. Denne ble rystet med varmt vann (500 ml). Blandingen ble hensatt ved romtemperatur i 1 time, og det resulterende faste stoffet filtrert. Blandingen ble filtrert, og det resulterende faste stoff vasket to ganger med varmt vann (500 ml). Det fuktige faste stoffet ble oppløst i absolutt etanol (400 ml), inneholdende metansulfonsyre (300 ml). Væsken ble filtrert gjennom en fin-frittet glasstrakt og filtratet fortynnet til 2 l med eter. Det resulterende faste stoffet ble filtrert og omkrystallisert to ganger fra absolutt etanol/eter (1/2). Etter tørking i en

vakuumovn natten over ved 80°C ble 9,67 g av tittelforbindelsen (6) (32%), smp. 248-249°C (dekomp.) oppnådd. Analyse $C_{22}H_{25}NO_6S$ 1/4H_2O, beregnet: C, 60,48; H, 5,95; N, 3,17; S, 7,30%, funnet: C, 60,60; H, 5,89; N, 3,21; S, 7,35%.

Eksempel 7

2-[(benzo[b]nafto[2,3-d]tiofen-6-ylmetyl)amino]-2-metyl-1,3-propandiol

7A. Benzo[b]nafto[2,3-d]tiofen-6-karbaldehyd

Ved bruk av metoden angitt i eksempel 2B ga benzo[b]nafto-[2,3-d]tiofen forbindelsen benzo[b]nafto]2,3-d]tiofen-6-karbaldehyd, smp. 199°C i et utbytte på 80.1%, med korrekt analyse (C, H, S) for den gitte struktur.

7B. 2-[[(benzo[b]nafto[2,3-d]tiofen-6-yl)metyl]-amino]-2-metyl-1,3-propandiolmetansulfonat

Ved bruk av metoden angitt i eksempel 1 ga benzo[b]-nafto[2,3-d]tiofen-6-karbaldehyd (7A) og 2-amino-2-metyl-1,3-propandiol forbindelsen 2-[(benzo[b]nafto[2,3-d]tiofen-6-ylmetyl)amino]-2-metyl-1,3-propandiolmetan-sulfonat, smp. 242-243°C i et utbytte på 67.1%, med korrekt analyse (C, H, N, S) for den gitte struktur.

Eksempel 8

2-[[(benzo[b]nafto[2,3-d]tiofen-8-yl)metyl]amino]-2-metyl-1,3-propandiol

8A. Benzo[b]nafto[2,3-d]tiofen-8-karbaldehyd

Til en kolbe med rund bunn utstyrt med magnetisk rørestav, tilbakeløpskjøler og N_2-innløpsledning ble det tilsatt 2,3-diklor-5-6-dicyano-1,4-benzoquinon (DDQ) (38,6 g, 0,119 mol), H_2O (100 ml) og $CHCl_3$ (1500 ml). Etter tilbakeløpskoking av blandingen i 15 minutter ble 8-metylbenzo[b]nafto-[2,3-d]tiofen (21,0 g, 89,6 mmol) tilsatt til kolben. Blandingen ble tilbakeløpskokt i 5 timer og deretter ble en ytterligere porsjon DDQ (19,3 g, 85 mmol) tilsatt. Blandingen ble deretter tilbakeløpskokt natten over, avkjølt og den dyprøde oppløsningen filtrert. Oppløsningsmiddelet ble deretter fjernet ved rotasjonsfordampning, og resterende H_2O fjernet ved azeotrop destillasjon med flere porsjoner toluen. Materialet ble deretter oppløst i toluen (500 ml) og påført på en 40 x 10 cm kolonne av SiO_2 og eluert med ytterligere toluen som oppløsningsmiddel. De hensiktsmessige fraksjoner ble kombinert og oppløsningsmiddelet fjernet for oppnåelse av 7,12 g urent materiale. Dette ble krystallisert to ganger fra toluen, filtrert og tørket for oppnåelse av 5,35 g benzo[b]nafto[2,3-d]tiofen-8-karbaldehyd, smp. 182-185°C (22,7% utbytte), som ga korrekt analyse (C, H, S) for den gitte struktur.

8B. 2-[[(benzo[b]nafto[2,3-d]tiofen-8-yl)metyl]-amino]-2-metyl-1,3-propandiolmetansulfonat 6/10 hydrat

Ved bruk av metoden angitt i eksempel 1 ga benzo[b]-nafto[2,3-d]tiofen-8-karbaldehyd (8A) og 2-amino-2-metyl-1,3-propandiol ga 2 [(benzo[b]nafto[2,3-d]tiofen-8-ylmetyl)amino]-2-metyl-1,3-propandiolmetansulfonat 6/10 hydrat, smp. 245-246°C (dekomp.) i et utbytte på 60,1%, med korrekt analyse (C, H, N, S) for den gitte struktur.

Eksempel 9

2-[(benzo[b]nafto[2,3-d]tiofen-7-ylmetyl)amino]2-metyl-1,3-propandiol

9A. Benzo[b]nafto[2,3-d]tiofen-7-karbaldehyd

Ved bruk av metoden beskrevet i eksempel 8 ga 7-metyl-benzo[b]nafto[2,3-d]tiofen forbindelsen benzo[b]nafto[2,3-d]tiofen-7-karbaldehyd, smp. 199-200°C i et utbytte på 18,7%, med korrekt analyse for den gitte struktur.

9B. 2-[(benzo[b]nafto[2,3-d]tiofen-7-ylmetyl)amino]-2-metyl-1,3-propandiolmetansulfonat 1/2 hydrat

Ved bruk av metoden angitt i eksempel 1 ga benzo[b]-nafto[2,3-d]tiofen-7-karbaldehyd (9A) og 2-amino-2-metyl-1,3-propandiol ga forbindelsen 2-[(benzo[b]nafto-[2,3-d]tiofen-7-ylmetyl)amino-2-metyl-1,3-propandiolmetan-sulfonat1/2 hydrat, smp. 210-211°C (dekomp.) i et utbytte på 75,8%, med korrekt analyse (C, H, N, S) for den gitte struktur.

Eksempel 10

2-[[(benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-yl)metyl]amino]2-metyl-1,3-propandiolmetansulfonat

Ved bruk av metoden angitt i eksempel 1 ga benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-karbaldehyd (2B) og 2-amino-2-metyl-1,3-propandiol forbindelsen 2-[(benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ylmetyl)amino]-2-metyl-1,3-propandiolmetansulfonat, smp. 219-220°C (dekomp.) i et utbytte på 68,8%, med korrekt analyse (C, H, N, S) for den gitte struktur.

Eksempel 11

2-[(5-etyl-5H-benzo[b]karbazol-7-yl)metylamino]-2-metyl-1,3-propandiol

11A. 5-etyl-5H-benzo[b]karbazol-7-karbaldehyd

Ved bruk av metoden angitt i eksempel 8A ga 5-etyl-7-metyl-5H-benzo[b]karbazol forbindelsen 5-etyl-5H-benzo[b]-karbazol-7-karbaldehyd, smp. 130-133°C i et utbytte på 15,4%, med korrekt analyse (C, H, N) for den gitte struktur.

11B. 2-[(5-etyl-5H-benzo[b]karbazol-7-yl)metylamino§-2-metyl-1,3-propandiolmetansulfonat

Ved bruk av metoden angitt i eksempel 1 ga 5-etyl-5H-benzo[b]karbazol-7-karbaldehyd (11A) og 2-amino-2-metyl-1,3-propandiol forbindelsen 2-[(5-etyl-5H-benzo[b]-karbazol-7-yl)-metylamino]-2-metyl-1,3-propandiolmetansul-fonat, smp. 219-220°C (dekomp.) i et utbytte på 40,2%, med korrekt analyse (C, H, N, S) for den gitte struktur.

Eksempel 12

2-[(5-etyl-5H-benzo[b]karbazol-6-yl)metylamino]-2-metyl-1,3-propandiol

12A. 2-[(5-etyl-5H-benzo[b]karbazol-6-karbaldehyd

Ved bruk av metoden angitt i eksempel 2 ga 5-etyl-6-metyl-5H-benzo[b]karbazol forbindelsen 5-etyl-5H-benzo[b]-karbazol-6-karbaldehyd, smp. 95,5-96,5°C i et utbytte på 44,9%, med korrekt analyse (C, H, N) for den gitte struktur.

12B. 2-[(5-etyl-5H-benzo[b]karbazol-6-yl)metylamino]-2-metyl-1,3-propandiolmetansulfonat

Ved bruk av metoden angitt i eksempel 1 ga 5-etyl-5H-benzo[b]karbazol-6-karbaldehyd (12A) og 2-amino-2-metyl-1,3-propandiol forbindelsen [b]karbazol-6-yl)metylamino]-2-metyl-1,3-poropandiolmetansulfonat, smp. 174-175°C i et utbytte på 68,0%, med korrekt analyse (C, H, N, S) for den gitte struktur.

Eksempel 13

2-[(benzo[b]nafto[1,2-d]tiofen-5-ylmetyl)amino]-2-metyl-1,3-propandiol

13A. Benzo[b]nafto[2,1-d]tiofen-5-karbaldehyd

Ved bruk av metoden angitt i eksempel 2 ga benzo[b]-nafto[2,1-d]tiofen forbindelsen benzo[b]nafto[2,1d]-tiofen-5-karbaldehyd, smp. 142-144°C i et utbytte på 43,3%, med korrekt analyse (C, H, S) for den gitte struktur.

13B. 2-[(benzo[b]nafto[1,2-d]tiofen-5-ylmetyl)amino]-2-metyl-1,3-propandiolmetansulfonat 1/2 hydrat

Ved bruk av metoden angitt i eksempel 1 ga benzo[b]-nafto[2,1-d]tiofen-5-karbaldehyd (13A) og 2-amino-2-metyl-1,3-propandiol forbindelsen 2-[(benzo[b]nafto[1,2-d]-tiofen-5-ylmetyl)amino]-2-metyl-1,3-propandiolmetansulfonat 1/2 hydrat, smp. 209-209,5°C i et utbytte på 73,7%, med korrekt analyse (C, H, N, S) for den gitte struktur.

Eksempel 14

2-metyl-2-[(fenantro[1,2-b]furan-2-ylmetyl)amino]-1-3-propandiol

14A. Fenantro[1,2-b]furan-2-metanol

Til en kolbe med rund bunn utstyrt med en magnetisk rørestav, tilbakeløpskjøler, nitrogeninnløpsrør og bobleanordning, ble det tilsatt etylfenantro[1,2-b]furan-2-karboksylat (7,9 g, 27,2 mmol), litiumborhydrid (0,65 g, 30 mmol) og THF (400 ml). Blandingen ble omrørt ved tilbakeløp i 6 timer, og deretter helt i H_2O (1 l). Reaksjonsblandingen ble surgjort med 1N HCl, og det resulterende hvite, faste stoff ble filtrert, vasket med ytterligere H_2O (500 ml) og deretter oppløst i CH_2Cl_2 (500 ml), tørket (Na_2SO_4), filtrert, konsentrert til 200 ml og fortynnet til 500 ml med heksan. Det resulterende materiale ble filtrert, vasket med heksan (200 ml) og anbragt i en vakuumovn natten over. Et totale på 6,1 g av fenantro[1,2-b]furan-2-metanol, smp. 125-126°C ble oppnådd, og ga korrekt analyse (C, H) for den gitte struktur.

14B. Fenantro[1,2-b]furan-2-karbaldehyd

Til en kolbe med rund bunn utstyrt med magnetisk rørestav, tilbakeløpskjøler, nitrogeninnløpsrør og bobleanordning, ble det tilsatt fenantro[1,2-b]furan-2-metanol (14A, 5,84 g, 23,5 mmol), bariummanganat (12,06 g, 47 mmol) og tørr CH_2Cl_2 (400 ml). Blandingen ble tilbakeløpskokt i 6 timer, filtrert og den resulterende mørke gule oppløsning filtrert gjennom en liten plugg av silisiumdioksydgel for å fjerne uorganiske salter og "baseline"-materiale. Oppløsningsmiddelet ble deretter fjernet ved rotasjonsfordampning og det urene materialet omkrystallisert ved bruk av CH_2Cl_2/heksan for oppnåelse etter tørking av 5,27 g

(91% utbytte) av fenantro[1,2-b]furan-2-karbaldehyd, smp. 169°C, med korrekt analyse (C, H) for den gitte struktur.

14C. 2-metyl-2-[(fenantro[1,2-b]furan-2-ylmetyl)amino]-1,3-propandiolmetansulfonat 1/2 hydrat

Ved bruk av metoden angitt i eksempel 1 ga fenantro[1,2-b]furan-2-karbaldehyd (14B) og 2-amino-2-metyl-1,3-propandiol forbindelsen 2-metyl-2-[(fenantro[1,2-b]furan-2-ylmetyl)amino]-1,3-propandiolmetansulfonat 1/2 hydrat, smp. 168-170°C, dekomp.) i et utbytte på 57,1%, med korrekt analyse (C, H, N, S) for den gitte struktur.

Eksempel 15

2-metyl-2-[(fenantro[1,2-b]furan-11-ylmetyl)amino]-1,3-propandiol

15A. Etyl-11-formylfenantro[1,2-b]furan-2-karboksylat

Ved bruk av metoden angitt i eksempel 2 ga etylfenantro[1,2-b]-furan-2-karboksylat en uren blanding av aldehyder i et utbytte på 54%, som ble benyttet i det neste trinnet uten rensing. En analytisk prøve av hovedkomponenten i denne blandingen, etyl-11-formylfenantro[1,2-b]furan-2-karbokasylat, smp. *** ble oppnådd ved kolonnekromatografi fulgt av krystallisasjon (CH_2Cl_2/-heksan).

15B. Fenantro[2,1-b]furan-11-karbaldehyd

Til en kolbe med rund bunn utstyrt med magnetisk rørestav, kjøler, nitrogeninnløpsrør og bobleanordning, ble det tilsatt 11-formylfenantro[1,2-b]furan-2-karboksylat (15A, 2,5 g, 7,8 mmol), 1N natriumhydroksydoppløsning (25 ml), THF (50 ml) og H_2O (25 ml). Blandingen ble tilbakeløpskokt i 2 timer inntil reaksjonsblandingen var homogen.

Blandingen ble surgjort med 1N HCl og oppløsningsmiddelet fjernet ved rotasjonsfordampning. Det urene, faste stoffet ble deretter oppvarmet til 150°C med kobberpulver (0,9 g) og kinolin (25 ml) i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og kinolinen fjernet under vakuum for oppnåelse av et urent mørkegrønt fast stoff. Etter kromatografi og krystallisasjon (CH_2Cl_2/heksan) ble 0,71 g (37% utbytte) av fenantro[1,2-b]furan-11-karbaldehyd, smp. 145-150°C oppnådd, med korrekt analyse (C, H) for den gitte struktur.

15C. 2-metyl-2-[(fenantro[1,2-b]furan-4-ylmetyl)amino]-1,3-propandiolmetansulfonat

Ved bruk av metoden angitt i eksempel 1 ga fenantro[1,2-b]-11-karbaldehyd (15B) og 2-amino-2-metyl-1,3-propandiol forbindelsen 2-metyl-2-[(fenantro[1,2-b]furan-11-ylmetyl)-amino]-1,3-propandiolmetansulfonat, smp.186-188°C (dekomp.) i et utbytte på 57,6%, med korrekt analyse (C, H, N, S) for den gitte struktur.

Eksempel 16

2-metyl-2-[(fenantro]1,2-b§tiofen-2-ylmetyl)amino]-1,3-propandiol

16A. Fenantro[1,2-b]tiofen-2-metanol

Ved bruk av metoden angitt i 14A ga etylfenantro[1,2-b]-tiofen-2-karboksylat forbindelsen fenantro[1,2-b]tiofen-2-metanol, smp. 169-170,5°C i et utbytte på 98,0% med korrekt analyse (C, H, S) for den gitte struktur.

16B. Fenantro[1,2-b]tiofen-2-karbaldehyd

Ved bruk av metoden angitt i 14B ga fenantro[1,2-b]tiofen-2-metanol (16A) forbindelsen fenantro[1,2-b]tiofen-2-

karbaldehyd, smp. 209-210°C i et utbytte på 82,9% med korrekt analyse (C, H, S) for den gitte struktur.

16C. 2-metyl-2-[(fenantro[1,2-b]tiofen-2-ylmetyl)amino]-1,3-propandiolmetansulfonat 3/5 hydrat

Ved bruk av metoden angitt i eksempel 1 ga fenantro[1,2-b]-tiofen-2-karbaldehyd (16B) og 2-amino-2-metyl-1,3-propandiol forbindelsen 2-metyl-2-[(fenantro[1,2-b]-tiofen-2-yl]metyl)amino-1,3-propandiolmetansulfonat 3/5 hydrat, smp. 209-209,5°C (dekomp.) i et utbytte på 82,7% med korrekt analyse (C, H, N, S) for den gitte struktur.

Eksempel 17

2-metyl-2-[(fenantro[1,2-b]tiofen-11-ylmetyl)amino]-1,3-propandiol

17A. Fenantro[1,2-b]tiofen-11-karbaldehyd

Ved bruk av metoden angitt i eksempel 2B ble fenantro[1,2-b]tiofen-2-karboksylat formylert for oppnåelse av et lite utbytte av en blanding av aldehydestere. Blandingen ble direkte hydrolysert som i eksempel 15B, og den resulterende råblanding av aldehyder ble dekarboksylert som i eksempel 15B for oppnåelse av en uren blanding av aldehyder. Hovedkomponenten i denne blandingen, fenantro[1,2-b§tiofen-11-karbaldehyd, smp. 161,5-162,5°C, ble oppnådd etter kromatografi og krystallisasjon i et totalutbytte på 3,1% for sekvensen og ga korrekt analyse (C, H, S) for den gitte struktur.

17B. 2-metyl-2-[(fenantro[1,2-b]tiofen-11-ylmetyl)amino-1,3-propandiolmetansulfonat

Ved bruk av metoden angitt i eksempel 1 ga fenantro[1,2-b]tiofen-11-karbaldehyd (17B) og 2-amino-2-metyl-1,3-

propandiol forbindelsen 2-metyl-2-[(fenantro[1,2-b]tiofen-11-ylmetyl)amino-1,3-propandiolmetansulfonat, smp. 206-207°C (dekomp.) i et utbytte på 56,5% med korrekt analyse (C, H, N, S) for den gitte struktur.

Eksempel 18

2-metyl-2-[(fenantro[4,3-b]furan-2-ylmetyl)amino]-1,3-propandiol

18A. Fenantro[4,3-b]furan-2-metanol

Ved bruk av metoden angitt i eksempel 14A ga etylfenantro-[4,3-b]furan-2-karboksylat et 91% utbytte av fenantro[4,3-b]-furan-2-metanol, smp. 125-126°C, med korrekt analyse for den gitte struktur.

18B. Fenantro[4,3-b]furan-2-karbaldehyd

Ved bruk av metoden angitt i eksempel 14B ga fenantro-[4,3b]furan-2-metanol (18A) et 91,2% utbytte av fenantro-[4,3-b]furan-2-karbaldehyd, smp. 169°C med korrekt analyse for den gitte struktur.

18C. 2-metyl-2-[(fenantro[4,3-b]furan-2-ylmetyl)amino]-1,3-propandiolmetansulfonat

Ved bruk av metoden angitt i eksempel 1 ga fenantro[4,3b]-furan-2-karbaldehyd (18B) og 2-amino-2-metyl-1,3-propan-diol forbindelsen 2-metyl-2-[(fenantro[4.3-b]furan-2-ylmetyl)amino]-1,3-propandiolmetansulfonat, smp. 186-188°C (dekomp.) i et utbytte på 56,5% med korrekt analyse (C; H, N, S) for den gitte struktur.

Eksempel 19

2-metyl-2-[(fenantro[4,3-b]tiofen-7-ylmetyl)amino]-1,3-propandiol

19A. Fenantro[4,3-b]tiofen-7-karbaldehyd

Ved bruk av metoden angitt i eksempel 17A ga etylfenantro[4,3-b]tiofen-2-karboksylat et 6,7% utbytte av fenantro[4,3-b]tiofen-7-karbaldehyd, smp. 173-177°C med korrekt analyse (C, H, S) for den gitte struktur.

19B. 2-metyl-2-[(fenantro[4.3-b]tiofen-7-ylmetyl)amino]-1,3-propandiolmetansulfonat 1/4 hydrat

Ved bruk av metoden angitt i eksempel 1 ga fenantro[4,3-b]tiofen-7-karbaldehyd (19A) og 2-amino-2-metyl-1,3-propandiol forbindelsen 2-metyl-2-[(fenantro[4,3-b]tiofen-7-ylmetyl)amino]-1,3-propandiolmetansulfonat 1/4 hydrat, smp. 189-191°C (dekomp.) i et utbytte på 53,8% med korrekt analyse (C, H, N, S) for den gitte struktur.

Eksempel 20

20A 2-metyl-2-[(fenantro[9,10-b]furan-2-ylmetyl)amino]-1,3-propandiol

Ved bruk av metoden angitt i eksempel 2 ga fenantro[9,10-b]furan (fremstilt ved metoden ifølge P. Muller og J. Pfyffer, Chimia 38, 79 (1984)) forbindelsen fenantro-[9,10b]furan-2-karbaldehyd, smp. 84-85°C i et utbytte på 32,8% med korrekt analyse (C, H) for den gitte struktur.

20B. 2-metyl-2-[(fenantro]9,10-b]furan-2-ylmetyl)amino]-1,3-propandiolmetansulfonat 1/5 hydrat 1/5 EtOH

Ved bruk av metoden angitt i eksempel 1 ga fenantro[9,10-b]karbaldehyd (20A) og 2-amino-2-metyl-1,3-propandiol forbindelsen metyl-2-[(fenantro[9,10-b]furan-2-ylmetyl)-amino]-1,3-propandiolmetansulfonat 1/5 hydrat 1/5 EtOH, smp. 218-219°C (dekomp.) i et utbytte på 39,2% med korrekt analyse (C, H, N, S) for den gitte struktur.

Eksempel 21

2-metyl-2-[(fenantro]9,10-c]tiofen-1-ylmetyl)-amino-1,3-propandiol

21A Fenantro[9,10-c]tiofen-1-karbaldehyd

Ved bruk av metoden angitti eksempel 2 ga fenantro[9,10-c]tiofen forbindelsen fenantro[9,10-c]tiofen-1-karbaldehyd, smp. 198-199°C i et utbytte på 85,9% med korrekt analyse (C, H, S) for den gitte struktur.

21B. 2-metyl-2-[(fenantro[9,10-c]tiofen-1-ylmetyl)amino]-1,3-propandiolmetansulfonat 1/4 hydrat

Ved bruk av metoden angitt i eksempel 1 ga fenantro[9,10-c]tiofen-1-karbaldehyd (21A) og 2-amino-2-metyl-1,3-propandiol forbindelsen 2-metyl-2-[(fenantro[9,10-c]tiofen-1-ylmetyl)amino-1,3-propandiolmetansulfonat 1/4 hydrat, smp. 180-187°C (dekomp.) i et utbytte på 39,2% med korrekt analyse (C, H, N, S) for den gitte struktur.

Antitumor-analyseresultater

Metoder for bedømmelse av antitumor-aktiviteten for disse forbindelsene er vesentlig de samme som ble benyttet i tumor-bedømmelsesutvalget av The Development Therapeutics Program, Division of Cancer Treatment, National Cencer Institute, A. Goldin, et al., Methods in Cancer Research, Vol. XVI, side 165, Academid Press (1979). Noen modifikasjoner i doseringsnivå og -skjema har blitt foretatt for å øke testeffektiviteten.

Lymfocytisk leukemi P388/0-test

CD2-F_1-mus av samme kjønn og med en vekt på 20±3 g benyttes for denne testen. Kontroll- og forsøksdyr injiseres intraperitonealt med en suspensjon av 10,6 levedyktige P388/0-tumorceller på dag 0. I hvert forsøk bedømmes flere doseringsnivåer og resulterer i LD_{20}-verdien for forbindelsen; hver doseringsnivågruppe inneholder seks dyr. Testforbindelsene prepareres enten i fysiologisk saltoppløsning inneholdende 0,05% "Tween 80" eller destillert vann inneholdende 5% dekstrose og administreres intraperitonealt på dager 1, 5 og 9 i forhold til tumorimplantatet. Doser er på 1 mg/kg-basis i overensstemmelse med de enkelte dyrs kroppsvekter. Dødsdagen for hvert dyr registreres, medianen identifiseres for hver gruppe, og forholdene for median-overlevelsestid for behandlede (T)/kontroll(C)-grupper beregnes. Kriteriet for aktivitet er T/C x 100 ≥120%. Resultater for P388/0-testing er oppsummert i nedenstående tabell I.

Tabell I

Forbindelse med formel	Optimal dose (Mg/kg)	T/C x 100 % (ekskl. 30 dags overlevende	LD_{20} (mg/kg)	30 dags overlevende
1	65	+210	35	1/6
2B	100	+204	125	1/6
3B	20	+230	10	2/6
4C	80	ingen døde	55	26
5B	125	+255	100	4/6
6B	55	+210	35	0/6

P a t e n t k r a v

1.

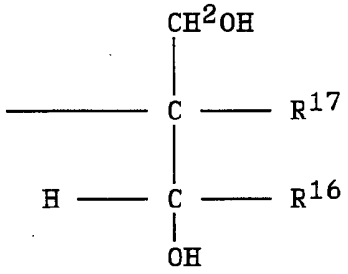
Analogifremgangsmåte for fremstilling av heteropolycykliske alkanolderivater med biocid aktivitet og med den generelle formel:

$$ArCH_2NHR^1 \qquad (I)$$

eller en monometyl- eller monoetyleter derav, idet forbindelsen med formel (I) innbefatter nevnte etere inneholdende ikke mer enn 29 karbonatomer totalt; en ester derav; et salt derav;

hvor Ar er et 6,6,6,5-tetracyklisk aromatisk ringsystem valgt fra fenantrofuran-, fenantrotiofen-, benzonaftofuran-, benzonaftotiofen-, benzokarbazol- eller naftoindolringsystemer, eventuelt substituert med C_{1-4} alkyl;

R^1 er en gruppe



hvor R^{16} er hydrogen eller metyl og R^{17} er hydrogen, metyl eller etyl,

k a r a k t e r i s e r t v e d at man

(a) reduserer en forbindelse $ArCH=NR^1$; eller et hensiktsmessig beskyttet derivat derav, fulgt av fjerning av beskyttelsesgruppe der dette er hensiktsmessig;

(b) reduserer en forbindelse $Ar.CO.NHR^1$, hvor hydroksygruppene eventuelt er beskyttet, fulgt av fjerning av beskyttelsesgruppe fra hydroksygruppene der dette er hensiktsmessig;

(c) omsetter en forbindelse $ArCH_2L$, hvor L er en avspaltningsgruppe, med en forbindelse NH_2R^1;

og, om ønsket, omdanner således oppnådde forbindelser til farmasøytisk akseptable salter, etere og estere derav.

2.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 2-metyl-2-[(7-metyl-7H-benzo[c]karbazol-10-yl)metyl)amino]-1,3-propendiol, karakterisert ved at man anvender tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.