



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 327/08  
C 07 D 335/12  
C 07 D 409/10  
C 07 D 411/10

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



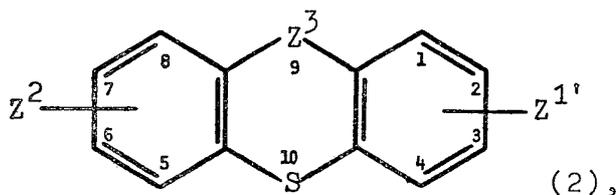
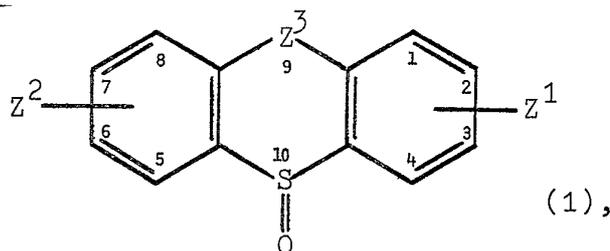
⑫ PATENTSCHRIFT A5

617 432

<p>⑳ Gesuchsnummer: 12826/73</p> <p>㉑ Anmeldungsdatum: 06.09.1973</p> <p>⑳ Priorität(en): 06.09.1972 GB 41434/72 17.08.1973 GB 38951/73</p> <p>㉒ Patent erteilt: 30.05.1980</p> <p>④ Patentschrift veröffentlicht: 30.05.1980</p>	<p>㉓ Inhaber: The Wellcome Foundation Limited, London NW1 (GB)</p> <p>㉔ Erfinder: John Frederick Batchelor, Beckenham/Kent (GB) John Henry Gorvin, London (GB)</p> <p>㉕ Vertreter: Brühwiler &amp; Co., Zürich</p>
---	--

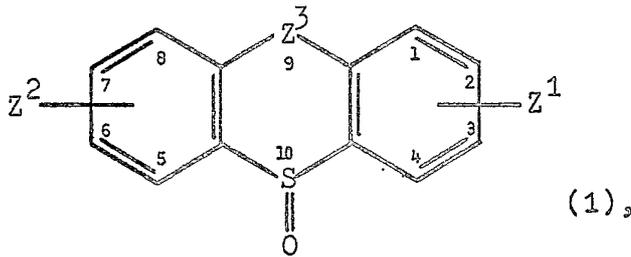
⑤ Verfahren zur Herstellung schwefelhaltiger heterotricyclischer Verbindungen.

⑤ Tricyclische Verbindungen der Formel 1, worin die Reste  $Z^1$ ,  $Z^2$  und  $Z^3$  die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, werden erhalten, indem man Verbindungen der Formel 2, worin  $Z^{1'}$  eine von einer Carbonsäure abgeleitete Acylgruppe oder  $Z^1$  bedeutet, in 10-Stellung oxydiert und eine allfällig vorhandene Acylgruppe  $Z^{1'}$  gleichzeitig zur Carboxylgruppe oxydiert. Die Verbindungen werden gegebenenfalls in ihre Salze oder, sofern mindestens einer der Substituenten  $Z^1$  und  $Z^2$  eine Carboxylgruppe ist, in ihre Ester oder Amide durch Veresterung oder Amidierung übergeführt. Die Verbindungen wirken beim Säugetier als Hemmer bei bestimmten allergischen Reaktionen. Mehrere der hergestellten Verbindungen der Formel 1 sind neu.



## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von tricyclischen Verbindungen der Formel 1



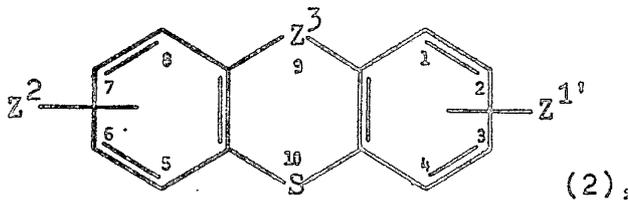
worin bedeuten:

Z<sup>1</sup> eine Carboxyl-, 5-Tetrazolyl-, 5-(1-Alkyl)tetrazolyl- oder 5-(2-Alkyl)tetrazolyl-Gruppe, wobei die Alkylgruppen 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen und durch eine Hydroxylgruppe oder eine basische oder saure Gruppe substituiert sein können;

Z<sup>2</sup> Wasserstoff, Halogen, die Amino- oder Nitrogruppe, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-, Alkylthio-, Acyl- oder Acylaminogruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylanteil, oder eine 5-Tetrazolyl-, 5-(1-Alkyl)tetrazolyl- oder 5-(2-Alkyl)tetrazolyl-Gruppe, wobei die Alkylgruppen 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen und durch eine Hydroxylgruppe oder eine basische oder saure Gruppe substituiert sein können; und

Z<sup>3</sup> eine Bindung, Sauerstoff, Schwefel oder eine Carbonyl-, Sulfoxyd- oder Methylengruppe;

sowie von deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel 2



worin Z<sup>1</sup> eine von einer Carbonsäure abgeleitete Acylgruppe oder Z<sup>1</sup> bedeutet, in 10-Stellung oxydiert, wobei eine allfällig vorhandene Acylgruppe Z<sup>1</sup> zur Carboxylgruppe oxydiert wird.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die erhaltenen Verbindungen der Formel 1 in ihre Salze überführt.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 3-Carboxy-thioxanthon-10-oxyd, Phenoxathiin-10-oxyd-3,7-dicarbonsäure oder Phenoxathiin-10-oxyd-2,8-dicarbonsäure herstellt.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1, bei denen mindestens eine der Gruppen Z<sup>1</sup> und Z<sup>2</sup> durch eine Carboxylgruppe ersetzt ist, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren des Patentanspruches 1 die entsprechenden Z<sup>1</sup>- und/oder Z<sup>2</sup>-Carboxylverbindungen der Formel 1 herstellt und diese verestert.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1, bei denen mindestens eine der Gruppen Z<sup>1</sup> und Z<sup>2</sup> durch eine Carbamoylgruppe ersetzt ist, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren des Patentanspruches 1 die entsprechenden Z<sup>1</sup>- und/oder Z<sup>2</sup>-Carboxylverbindungen der Formel 1 herstellt und diese amidiert.

6. Anwendung des Verfahrens nach Patentanspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1, soweit sie neu sind.

Es wurde gefunden, das schwefelhaltige heterocyclische Verbindungen der Formel 1, wie sie in den Patentansprüchen 1, 4 und 5 definiert sind, bei Säugetieren und bei tierischen Präparaten in vitro als Hemmer bei allergischen Reaktionen wirken, welche mit reaginen Antikörpern der Art, wie sie für das Asthma bei Menschen verantwortlich sind, im Zusammenhang stehen, und dass diese Wirkung der Unterdrückung der Freisetzung von anaphylaktischen Mediatoren zuzuschreiben ist.

Tricyclische Verbindungen dieses Typs sind bereits früher auf entzündungshemmende Wirkung untersucht worden (vgl. US-PS 3 642 997). In dieser Veröffentlichung finden sich jedoch keinerlei Hinweise auf antiallergische Eigenschaften der untersuchten Verbindungen.

Die Hemmwirkung der Verbindungen der Formel 1 kann wie folgt demonstriert werden:

a) Bei Tests, welche die Empfindlichkeit der passiven kutanen Anaphylaxe (PCA-Test) betreffen, und wobei die Hautreaktion gemessen wird, welche das Ergebnis einer Wechselwirkung zwischen einem intravenös injizierten spezifischen Antigen und einem zellfixierten reaginen Antikörper, der vorhergehend in die Haut eines Säugetieres injiziert worden war, ist (siehe beispielsweise Z. Ovary, Fedn. Proc. Am. Soc. exp. Biol. 24, 94 [1965]);

b) durch Messen der freigesetzten Histaminmenge nach dem Antigen-Angriff peritonealer Mastzellen von aktiv sensitivierten Ratten (siehe beispielsweise 1. Acta Pharmacol. et Toxicol. 30, supp. 1 [1971], 2. Thorax, 27/1, 38 [1972]); und

c) durch Messen der freigesetzten Histaminmenge aus zerkleinertem menschlichen Lungengewebe, welches in vitro mit aktiven Antikörpern passiv sensitiviert wurde, sobald es mit dem homologen Antigen angegriffen wurde (Br. Med. J. 3, 272 [1968]).

Die Wirkung der Säure der Formel 1 wurde unter Verwendung der Lösungen des Anions wie nachfolgend beschrieben aufgezeigt.

Der Einfachheit halber werden die Verbindungen der Formel 1, worin Z<sup>1</sup> und/oder Z<sup>2</sup> eine Alkylcarboxylatgruppe bedeuten, nachfolgend als Ester der Formel 1 bezeichnet. Ähnlich steht der Ausdruck Amide der Formel 1 nachfolgend für Verbindungen der Formel 1, worin Z<sup>1</sup> und/oder Z<sup>2</sup> eine gegebenenfalls substituierte Carboxamidgruppe bedeuten und ferner Salze der Formel 1 für die Salze der Formel 1, worin Z<sup>1</sup> und/oder Z<sup>2</sup> ein Salz der Säure bildet.

Die pharmazeutisch verwendbaren Salze der Verbindungen der Formel 1 sind unter anderem die Ammoniumsalze, die Alkalimetallsalze, wie beispielsweise die Natrium- und Kaliumsalze, die Erdalkalisalze, wie beispielsweise die Magnesium- und Calciumsalze und die Salze organischer Basen, beispielsweise die Aminsalze, welche sich von den Mono-, Di- oder Tri-niederalkyl- oder -niederalkanolaminen ableiten, wie beispielsweise vom Triäthanolamin oder Diäthylaminoäthylamin, und ferner Salze mit heterocyclischen Aminen, wie beispielsweise Piperidin, Pyridin, Piperazin und Morpholin. Besonders geeignet für die intravenöse und die pulmonare Darreichung sind wasserlösliche Salze, ganz besonders die, welche in Wasser eine Löslichkeit von mindestens 1 mg/ml aufweisen.

Zum Zweck der medizinischen Darreichung kann die Carboxylatsalzgruppe ein Salz jedes pharmazeutisch verwendbaren Kations sein, da die pharmakologische Wirkung des Salzes vom Anion abhängt.

Geeignete Amide leiten sich vorzugsweise von primären oder sekundären aliphatischen Aminen, wie beispielsweise den

N-Alkyl- und N,N-Dialkylaminen, wie beispielsweise dem Diäthylamin, ab. Geeignete Ester werden vorzugsweise von Alkylalkoholen abgeleitet. Der Alkylanteil der Alkylester und der N-Alkyl- und N,N-Dialkylcarboxamiden weisen vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatome, auf.

Jeder Alkylanteil der Ester und der Amide kann gegebenenfalls durch mindestens eine Hydroxygruppe oder einen basischen oder sauren Substituenten substituiert sein. Geeignete basische Substituenten sind unter anderem Aminogruppen, welche wiederum gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein können, und heterocyclische Aminogruppen, wie beispielsweise Piperidin oder Morpholin. Die Ester und Amide mit basischen Substituenten sowie die Amide selbst, können in Form pharmazeutisch verwendbarer Säureadditionssalze vorliegen.

Geeignete saure Substituenten sind unter anderem die 5-Tetrazolylgruppen und die Carboxylgruppen sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Verbindungen der Formel 1, worin  $Z^3$  eine Sulfoxydgruppe bedeutet, treten in zwei isomeren Formen, nämlich der cis- und der trans-Form, auf (siehe Chickos et al, J. Am. - Chem. Soc. 1967, 89, 4815) und können optisch aktiv sein. Bei den cis-Isomeren hat es sich gezeigt, dass sie eine grössere Hemmwirkung, verglichen mit den trans-Isomeren, aufweisen. Dies konnte in den oben beschriebenen Tests nachgewiesen werden.

Gegenstand der Erfindung sind die in den Patentansprüchen 1, 4 und 5 definierten Verfahren, ferner die Anwendung des im Patentanspruch 1 definierten Verfahrens zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1, soweit sie neu sind.

Verbindungen der Formel 1, welche eine sehr hohe anti-allergische Wirkung aufweisen, umfassen unter anderem das 3-Carboxythioxanthon-10-oxyd und die 2,8-Phenoxathiin-10-oxyd-dicarbonensäure, sowie die Salze dieser Derivate, insbesondere die Alkalimetallsalze und vorzugsweise die Natrium- und Kaliumsalze.

Vorzugsweise stellt man Verbindungen der Formel 1 her, worin bedeuten:

$Z^1$  eine 5-(1-R)Tetrazolyl- oder 5-(2-R)Tetrazolylgruppe, wobei R eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder ein Kation bedeutet, oder eine Carboxy- oder eine gegebenenfalls substituierte Carboxamidgruppe, und  $Z^2$  Wasserstoff, ein Gruppe  $Z^1$ , ein Halogenatom oder ein Nitro-, Alkyl-, Alkoxy-, Acyl-, Thioalkyl-, Amino-, Acylamino-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, wobei der jeweilige Alkylanteil der Alkyl-, Alkoxy-, Acyl-, Thioalkyl-, Acylamino-, Alkylsulfinyl- und Alkylsulfonylgruppen 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist.

Von den soeben genannten Verbindungen sind diejenigen neu, bei denen  $Z^2$  Wasserstoff ist, wenn:

a)  $Z^3$  eine Carbonylgruppe, eine Bindung oder die Methylengruppe und  $Z^1$  die oben genannten Gruppen bedeuten,

b)  $Z^3$  Schwefel, Sauerstoff oder die Sulfoxydgruppe und  $Z^1$  die Carboxylgruppe in der 3- oder 2-Stellung bedeuten, oder

c)  $Z^3$  die zuerst genannten Gruppen und  $Z^1$  eine Gruppe  $\text{CO}_2\text{R}$  oder eine 5-(1-R)Tetrazolyl- oder 5-(2-R)Tetrazolylgruppe bedeuten, vorausgesetzt, dass  $Z^1$  keine Äthylcarboxylatgruppe, ist, wenn  $Z^3$  eine Sulfoxydgruppe bedeutet; oder

$Z^2$  eine Carboxylgruppe bedeutet, wenn  $Z^3$  nicht Schwefel bedeutet; oder

$Z^2$  ein Halogen oder eine Nitro-, Alkyl-, Alkoxy-, Acyl-,

Amino-, Acylamino-, Thioalkyl-, Alkylsulfinyl- und Alkylsulfonylgruppe, worin der Alkylanteil der Alkyl-, Alkoxy-, Acyl-, Thioalkyl-, Acylamino-, Alkylsulfinyl- und Alkylsulfonylgruppen 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, bedeutet.

5 Neu sind auch die Verbindungen der Formel 1, worin bedeuten:

$Z^1$  in der 1-, 2-, 3- oder 4-Stellung eine Carboxyl-, 5-Tetrazolyl-, 5-(1-Alkyl)tetrazolyl- oder 5-(2-Alkyl)tetrazolylgruppe, wobei die Alkylgruppen 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen und gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe oder eine basische oder saure Gruppe substituiert sind, und  $Z^2$  Wasserstoff, wenn:

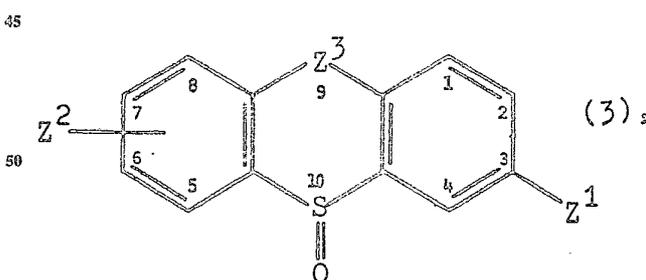
a)  $Z^3$  eine Carbonylgruppe, eine Bindung oder eine Methylengruppe und  $Z^1$  die oben genannten Gruppen bedeuten,

b)  $Z^3$  eine Sulfoxydgruppe oder Schwefel oder Sauerstoff und  $Z^1$  in der 3- oder 2-Stellung eine Carboxylgruppe bedeuten, oder

c)  $Z^3$  die oben genannten Gruppen und  $Z^1$  eine Carboxylat-salzgruppe, eine Alkyl-Carboxylatgruppe mit 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine 5-Tetrazolyl-, 5-(1-Alkyl)tetrazolyl- oder 5-(2-Alkyl)tetrazolylgruppe bedeuten, vorausgesetzt, dass  $Z^1$  keine Äthylcarboxylatgruppe bedeutet, wenn  $Z^3$  eine Sulfoxydgruppe bedeutet, oder

30  $Z^2$  eine Carboxylgruppe bedeutet, wenn  $Z^3$  nicht Schwefel bedeutet, oder  $Z^2$  in der 5-, 6-, 7- oder 8-Stellung eine Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinyl-, Acylamino, Thioalkyl-, Amino- oder Nitrogruppe, ein Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, eine Acyl-, Alkyl- oder Alkoxygruppe, worin der jeweilige Alkylanteil der Acyl-, Alkyl-, Alkoxy-, Thioalkyl-, Acylamino-, Alkylsulfinyl- und Alkylsulfonylgruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, bedeutet, sowie die Salze dieser Derivate und die Verbindungen der Formel 1, worin mindestens eine der Gruppen  $Z^1$  und/oder  $Z^2$  eine Carboxylatgruppe umfasst, der Ester und Amide, ausgenommen das 7-Nitro-1-carboxythianthren-5,10-dioxyd.

Bevorzugte neue Verbindungen sind die tricyclischen Verbindungen der Formel 3



worin

$Z^1$  in der 3-Stellung eine Carboxyl-, eine Carboxylatsalzgruppe, eine 5-Tetrazolyl- oder eine 5-Tetrazolylsalzgruppe;  $Z^2$  Wasserstoff oder in der 6- oder 7-Stellung eine Gruppe  $Z^1$  oder eine Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinyl-, Thioalkyl-, Amino-, Acylamino- oder Nitrogruppe, ein Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, eine Acyl-, Alkyl- oder Alkoxygruppe, worin der jeweilige Alkylanteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, und worin

$Z^3$  Sauerstoff oder eine Carbonyl- oder Sulfoxydgruppe bedeuten.

Bei der Herstellung der Verbindungen der Formel 1 nach dem erfindungsgemässen Verfahren wird eine entsprechende Sulfid-Vorstufe der Formel 2 oxydiert. Im allgemeinen eignen sich als spezifische Oxydierungsmittel u. a. das Iodosobenzol, das Iodosobenzol-diacetat, Natrium-metaperiodat, Wasserstoffperoxyd in Äthanol oder Essigsäurelösungen, Organoperoxyssäuren, wie beispielsweise die m-Chlorperoxybenzoesäure, ferner die Salpetersäure und das Distickstoff-Tetroxyd. Die Oxydation kann auch durch Behandeln mit Chlor und Brom in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Tetrachlorkohlenstoff, oder mit einem organischen Chlorierungs- oder Bromierungsmittel, beispielsweise N-Chlor- oder N-Bromsuccinimid, gefolgt von der Hydrolyse mit Wasser, bewirkt werden.

Es sei bemerkt, dass bei den unterschiedlichen heterocyclischen Ringstrukturen verschiedene Oxydierungsmittel besonders bevorzugt sind. So hat es sich erwiesen, dass beispielsweise die Thioxanthone der Formel 1 ( $Z^3$  = die Carbonylgruppe) sich besonders gut mittels Iodosobenzol-diacetat oxydieren lassen, die Thioxanthene der Formel 1 ( $Z^3$  = die Methylengruppe) mittels m-Chlor-peroxybenzoesäure und die Diphenoxathiine der Formel 1 ( $Z^3$  = Sauerstoff) mittels Wasserstoffperoxyd oder Salpetersäure bevorzugt oxydiert werden können.

In gewissen Fällen kann auch eine Modifizierung der  $Z^3$ -Brücke durch Oxydation oder Reduktion bewirkt werden. So können z.B. die Thioxanthene, worin  $Z^3$  eine Methylengruppe bedeutet, zu den Thioxanthonen, worin  $Z^3$  eine Carbonylgruppe bedeutet, oxydiert werden, wobei die Methylenvorstufe in einem basischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Pyridin, welches einen starken Basenkatalysator, wie beispielsweise Triton B, enthält, gelöst wird und Luft durch die Lösung geschickt wird. Auf ähnliche Weise können die Thianthrene und die Thianthren-5-oxyde, worin  $Z^3$  Schwefel bedeutet, zu den Thianthren-5,10-dioxyden, worin  $Z^3$  die Sulfoxydgruppe bedeutet, mit einem geeigneten Oxydierungsmittel, wie beispielsweise Wasserstoffperoxyd oder m-Chlorperoxybenzoesäure, oxydiert werden.

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass gewisse Oxydierungsmittel spezifisch das eine oder andere der geometrischen Isomere produzieren. So resultiert beispielsweise bei der Oxydation mittels Chlor die Cis-thianthren-5,10-dioxyde, während bei der Oxydation mittels Peroxyden die Trans-thianthren-5,10-dioxyde resultieren. Es sei auch erwähnt, dass sich die Cis-thianthren-5,10-dioxyde der Formel 1 aus den entsprechenden Transisomeren durch thermische Isomerisierung bei einer Temperatur um 280°C herstellen lassen. Andererseits können die Thianthren-5,10-dioxyde durch Erhitzen mit starken Säuren, wie beispielsweise Schwefelsäure oder Salzsäure, oder mit Thionylchlorid zu den Thianthren-5-oxyden reduziert werden.

Die pharmazeutisch verwendbaren Salze der Tetrazole oder Carbonsäuren der Formel 1 können auf jede bekannte Weise hergestellt werden, beispielsweise durch Neutralisieren der entsprechenden Carbonsäure oder des Tetrazols mit einer entsprechenden Brönstedbase oder durch doppelte Umlagerung eines Salzes einer Säure oder eines Tetrazols der Formel 1, so dass das gewünschte Salz eines entsprechenden pharmazeutisch verwendbaren Kations gebildet wird. Die Carbonsäure oder das Tetrazol können entweder als solche isoliert werden oder im resultierenden Reaktionsgemisch aus einem der oben beschriebenen Herstellungsverfahren vorliegen. Geeignete Brönstedbasen sind organische Basen, wie beispielsweise Äthanolamin und Basen, welche Ammonium-Alkalimetall- oder Erdalkalimetallkationen aufweisen. Die Salze der Verbindung der Formel 1 lassen sich aus einem Reaktionsgemisch nach jedem bekannten Verfahren zur Isolierung von Salzen aus ihrer Lösung in einem polaren Medium isolieren.

Vorzugsweise werden die Salze der Verbindungen der Formel 1 vor ihrer Weiterverarbeitung zu pharmazeutischen Zubereitungen auf die herkömmliche Weise gereinigt.

Die Ester und Amide der Säuren der Formel 1 lassen sich u. a. durch die Veresterung der Säure oder des Säurechlorids mit einem Alkyl- oder Arylalkohol zu dem entsprechenden Alkyl- oder Arylester herstellen. Die Reaktion der Säure oder des Säurechlorids mit Ammoniak oder einem Amin ergibt das entsprechende Amid oder das substituierte Amid. Die Verbindungen der Formel 1, worin  $Z^1$  und  $Z^2$  verschieden sind und eine Säure-, Ester-, Amid- oder Salzfunktion aufweisen, lassen sich auf die oben genannten Weisen und gegebenenfalls durch Teilhydrolyse herstellen.

Die nach dem vorliegenden Verfahren hergestellten Verbindungen der Formel 1 eignen sich zur Behandlung oder Prophylaxe von allergischen Zuständen bei Säugetieren, beispielsweise von Asthma und anderen allergisch bedingten Bronchialaffektionen, Heufieber (allergische Rhinitis), Conjunktivitis, Urticaria und Ekzemen. Im besonderen sind sie von grosser Wirksamkeit bei dem hypersensitiven Asthma Typ I, welches durch Reagine bewirkt wird (sogenanntes «Extrinsic Asthma») und dem sogenannten «Intrinsic Asthma», bei dem keine Sensibilität gegen ein Extrinsic-Antigen aufgezeigt werden kann.

Die Stärke einer prophylaktischen oder therapeutischen Dosis einer Verbindung der Formel 1 hängt natürlich von der Art und dem Schweregrad der zu behandelnden Allergie ab, ebenso wie von der speziellen Verbindung der Formel 1 und ihrer Darreichungsform. Im allgemeinen liegen die Dosen zwischen 2 µg bis 100 mg pro kg Körpergewicht eines Säugetieres.

Im Fall einer der oben beschriebenen allergischen Affektionen, beispielsweise bei allergischem Asthma, reicht eine geeignete Dosis von 20 µg bis 0,5 mg, vorzugsweise von 0,1 µg bis 0,5 mg, beispielsweise ungefähr 0,1 mg einer Verbindung der Formel pro kg Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, wenn eine nachfolgend beschriebene pulmonare Anwendung erfolgen soll. Im Fall einer intravenösen Darreichung reicht eine angemessene Dosierung von 0,2 bis 10 mg, vorzugsweise 1 bis 6 mg, einer Verbindung der Formel 1 pro kg Körpergewicht des Patienten, im Fall einer oralen Zubereitung liegt die Dosis bei 1 bis 50 mg, vorzugsweise 10 bis 40 mg, einer Verbindung der Formel 1 pro kg Körpergewicht des Patienten.

Ist an eine Zubereitung zur Darreichung in der Nase oder am Auge, beispielsweise zur Behandlung einer allergischen Rhinitis, gedacht, so reicht eine passende Dosis von 0,5 bis 25 mg einer Verbindung der Formel 1.

Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten eine Verbindung der Formel 1 als Wirkstoff und können aber auch pharmazeutisch verwendbare Trägerstoffe und gegebenenfalls andere therapeutisch wirksame Zusätze enthalten. Die Zubereitungsarten umfassen Zubereitungen zur oralen, rektalen, ophthalmischen, pulmonaren, nasalen, dermatologischen, lokalen oder parenteralen (einschliesslich der subkutanen, intramuskulären und intravenösen) Darreichung, obwohl die jeweils geeignetste Darreichungsform von der Art und dem Schweregrad der zu behandelnden Krankheit und von der Art des verwendeten Wirkstoffes abhängt. Die Substanzen werden im allgemeinen in Form von Dosierungseinheiten angeboten und können nach in der Pharmazie allgemein bekannten Methoden hergestellt werden.

Die pharmazeutischen Zubereitungen der Verbindungen der Formel 1 zur oralen Darreichung können in Form von Einzeldosierungseinheiten, wie beispielsweise Kapseln, Cachets oder Tabletten, vorliegen, wobei jede einzelne Einheit eine vorbestimmte Menge Wirkstoff enthält. Ferner können die Zubereitungen als Pulver oder Granulate oder als Lösung oder Sus-

pension in einer wässrigen Flüssigkeit, einer nicht wässrigen Flüssigkeit, einem Öl in Wasseremulsion oder einem Wasser in Ölemulsion vorliegen. Diese Zubereitungsformen können alle auf übliche Weise hergestellt werden. In allen Fällen wird jedoch der Wirkstoff mit dem Trägerstoff, der aus einem oder mehreren Ingredientien bestehen kann, zusammen gebracht.

Im günstigen Fall enthält jede Einzeldosiszubereitung jeweils 50 bis 500 mg Wirksubstanz.

Eine besonders vorteilhafte Art einer pharmazeutischen Zubereitung für die vorliegenden Verbindungen, insbesondere zur Behandlung von allergischem Asthma ist eine Zubereitung, die sich zur pulmonaren Anwendung über die Mundhöhle eignet.

Vorzugsweise ist die Zubereitungsform derart, dass die den Wirkstoff enthaltenden Teilchen einen Durchmesser von nur 0,5 bis 7  $\mu$ , vorzugsweise 1 bis 6  $\mu$ , aufweisen, und so in die Lungen der Patienten gelangen. Vorzugsweise liegen diese Zubereitungen in Form eines trockenen Pulvers zur Darreichung mittels eines Pulverinhalators oder als selbstzerstäubende Pulverzubereitungen vor. Am günstigsten ist es, wenn die Pulver in den oben beschriebenen Zubereitungen wirkstoff-enthaltende Teilchen aufweisen, die mindestens zu 98 Gew.-% einen Durchmesser aufweisen, der grösser als 0,5  $\mu$  ist und mindestens zu 95 Gew.-% einen Durchmesser von weniger als 7  $\mu$  aufweisen. Am vorteilhaftesten ist es, wenn mindestens 95 Gew.-% der Teilchen einen Durchmesser von mehr als 1  $\mu$  und mindestens 90% bezogen auf die Anzahl der Teilchen einen Durchmesser von weniger als 6  $\mu$  aufweisen.

Die Zubereitungen in Form von trockenen Pulvern enthalten vorzugsweise ein festes, feingepulvertes Verdünnungsmittel und liegen im allgemeinen in Form einer teilbaren Kapsel, beispielsweise aus Gelatine, vor.

Die selbstzerstäubenden Zubereitungen können entweder pulverdispensierende Zubereitungen oder Zubereitungen sein, bei denen der Wirkstoff in Form von Tröpfchen einer Lösung oder einer Suspension dispensiert wird. Die selbstzerstäubenden, pulverdispensierenden Zubereitungen enthalten ein flüssiges Treibmittel mit einem Siedepunkt von weniger als 18°C bei Atmosphärendruck. Im allgemeinen kann das Treibmittel 50 bis 99,9 Gew.-% der Zubereitung ausmachen, während der Wirkstoff 0,1 bis 20 Gew.-%, beispielsweise ungefähr 2 Gew.-%, der Zubereitung ausmacht.

Der pharmazeutisch verwendbare Trägerstoff in solch einer selbstzerstäubenden Zubereitung kann auch noch andere Bestandteile zusätzlich zum Treibmittel enthalten, insbesondere ein flüssiges nicht ionisches oder festes anionisches, oberflächenaktives Mittel oder ein festes Verdünnungsmittel mit vorzugsweise der gleichen Teilchengrösse wie der Wirkstoff oder beide. Die oberflächenaktiven Mittel können bis zu 20 Gew.-% der Zubereitung ausmachen, obwohl sie jedoch vorzugsweise unter 1 Gew.-% der Zubereitung liegen.

Die nach dem vorliegenden Verfahren hergestellten Verbindungen können auch in Form einer selbstzerstäubenden Zubereitung vorliegen, worin der Wirkstoff in Lösung ist. Solche selbstzerstäubenden Zubereitungen enthalten einen Wirkstoff, ein Treibmittel und ein Co-Lösungsmittel sowie vorzugsweise noch einen als Antioxydant wirkenden Stabilisator. Die Co-Lösungsmittel können 5 bis 40 Gew.-% der Zubereitung ausmachen, obwohl ihr Anteil vorzugsweise weniger als 20 Gew.-% der Zubereitung betragen sollte.

Die vorliegenden Verbindungen können auch in Form einer wässrigen oder verdünnten alkoholischen Lösung, gegebenenfalls auch als sterile Lösung, zur Verwendung in einem Nebulisateur oder Zerstäuber vorliegen.

Die Zubereitungen der nach dem vorliegenden Verfahren hergestellten Verbindungen für die parenterale Darreichung enthalten für gewöhnlich sterile wässrige Lösungen des Wirk-

stoffs, wobei diese Lösungen vorzugsweise mit dem Blut der zu behandelnden Patienten isotonisch sind.

Die pharmazeutischen Zubereitungen der vorliegenden Verbindungen, die für lokale Anwendungen gedacht sind, umfassen Zubereitungen, die sich zur Anwendung auf der Haut, am Auge, in der Nase und im Mund eignen.

Die Zubereitungen für die Verwendung auf der Haut umfassen Lotionen und Crèmes, welche wiederum flüssige oder halbflüssige Emulsionen, entweder Öl in Wasser oder Wasser in Öl enthalten, welche vorzugsweise 0,2 bis 5 Gew.-% Vol.-% des Wirkstoffs enthalten. Vorzugsweise sollten die Crèmes oder Salben ein Konservierungsmittel enthalten, wie beispielsweise Methylhydroxybenzoat.

Zubereitungen für die Anwendung am Auge sind unter anderem Augentropfen, welche den Wirkstoff in wässriger oder öligiger Lösung, oder als Salbe, vorzugsweise in einer Konzentration von 0,2 bis 5 Gew.-%/Vol.-% enthalten. Diese Lösungen sind vorzugsweise fungistatisch und bakteriostatisch und werden von Vorteil steril hergestellt.

Zubereitungen für die Anwendung in der Nase umfassen Pulver, selbstzerstäubende und Spray-Zubereitungen, ähnlich den für die pulmonare Verwendung bereits beschriebenen Zubereitungen. Die Zubereitungen für die Nase haben jedoch bei ihrer Dispergierung etwas grössere Teilchen in der Gröszenordnung von 10 bis 200  $\mu$ . Eine andere Zubereitungsform für die Anwendung der Nase ist ein grobes Pulver mit einer Teilchengrösse von 20 bis 500 Micron, welches wie Schnupftabak verwendet wird, d. h. durch eine rasche Inhalation durch die Nase aus einem Behälter, welcher nahe unter die Nase gehalten wird. Eine andere Zubereitungsform, welche sich zur Anwendung der Nase eignet, sind die Nasentropfen, welche 0,2 bis 5 Gew.-%/Vol.-% Wirksubstanz in wässriger oder öligiger Lösung enthalten.

Zubereitungsformen, welche sich zur lokalen Anwendung im Mund eignen, sind unter anderem Lutschtabletten, welche 10 bis 100 mg Wirksubstanz in einer Geschmacksgrundlage, beispielsweise für gewöhnlich Zucker und Gummi arabicum oder Tragacanth enthalten. Ferner können Pastillen mit einem Wirkstoffgehalt von 10 bis 100 mg in einer inerten Grundlage, wie beispielsweise Gelatine und Glycerin oder Zucker und Gummi arabicum, vorliegen.

Andere therapeutische Bestandteile, welche sich für die Einarbeitung in die oben beschriebenen Zubereitungsformen eignen, insbesondere für die Zubereitungen, welche für die Behandlung von allergischem Asthma gedacht sind, sind unter anderem Bronchodilatoren, wie beispielsweise Isoprenalin, Adrenalin, Orciprenalin, Isoäthanin sowie deren physiologisch verwendbaren Säureadditionssalze, insbesondere Isoprenalin-sulfat. Im allgemeinen wird solch ein Bronchodilator in diesen Zubereitungen in einer Menge von 0,1 bis 50 Gew.-% des vorliegenden Wirkstoffes verwendet.

Ausführungsbeispiele des erfindungsgemässen Verfahrens sowie der nach diesem hergestellten Verbindungen werden nachfolgend näher beschrieben.

Den Beispielen vorangehend ist u. a. die Herstellung einer bekannten Verbindung, nämlich von 2-Carboxythianthren-5,10-dioxyd, beschrieben.

In allen Beispielen sind die Temperaturen in Grad Celsius angegeben. In den Fällen, wo für die Verbindungen der Formel 1 kein Schmelzpunkt angegeben ist, zersetzt sich die Verbindung unterhalb ihres Schmelzpunktes, und/oder es liegen die Schmelzpunkte in einem Temperaturbereich, in welchem sie mittels der normalen Möglichkeiten nicht einfach zu messen sind.

Bei den nachfolgenden Ausführungsbeispielen ist die Nummerierung der Stellung der Substituenten im tricyclischen Kern nicht unbedingt dieselbe wie in der eingangs angegebenen

Formel 1 sondern die Standard-Numerierung hinsichtlich des besonderen tricyclischen Kerns, wie sie im «Ring Index», 2. Ausgabe, veröffentlicht von The American Society, 1960, angegeben ist. Diese Standard-Numerierung wurde auch bei den oben individuell bezeichneten Verbindungen angewandt.

#### Herstellung der Ausgangsverbindung und des (bekannteren) cis- und trans-2-Carboxythianthren-5,10-dioxyd

##### A. Herstellung von Thianthren-2-carbonsäure

22,4 g Essigsäureanhydrid in 75 ml Dichloräthan wurden zu einer Suspension von 58,4 g Aluminiumchlorid in 100 ml Dichloräthan bei 0°C zugesetzt. Diese Mischung wurde dann zu einer Lösung von 43,2 g Thianthren in 600 ml Dichloräthan bei 0°C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde bei 0°C gerührt, dann auf Zimmertemperatur erwärmen gelassen und auf Eis und konzentrierte Salzsäure gegossen. Die organische Schicht wurde abgetrennt und die wässrige Schicht mit Dichloräthan extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden gewaschen, getrocknet und zu einem braunen öligen Produkt von rohem 2-Acetylthianthren eingedampft. Dieses wurde 2 1/2 Stunden mit 270 ml Natriumhypochloritlösung, die 14% wirksames Chlor enthielt, 600 ml n-Natriumhydroxydlösung und 600 ml 1,4-Dioxan bei 90°C erhitzt. Nach 16-stündigem Stehen wurden aus dem Reaktionsgemisch feine Nadeln filtriert. Diese wurden gewaschen, getrocknet und ergaben Thianthren, Schmelzpunkt 155°C. Die Reaktionslösung wurde auf Eis und konzentrierte Salzsäure gegossen. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in 0,5n-Natriumhydroxydlösung gelöst. Das Gemisch wurde von etwas unlöslichem Material abfiltriert und die alkalischen Filtrate nochmals mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wurde mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und ergab Thianthren-2-carbonsäure, Schmelzpunkt etwa 220°C. Nach Umkristallisation aus Eisessig und Acetonitril stieg der Schmelzpunkt auf 227° bis 228°C.

Analyse für C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>:

	C	H	N
Berechnet	60,01%	3,10%	kein
Gefunden	59,60%	3,19%	kein

##### B. Herstellung von cis- und trans-2-Carboxythianthren-5,10-dioxyd

26,0 g Thianthren-2-carbonsäure wurden in 300 ml Eisessig suspendiert und 45,3 g 30%iges Wasserstoffperoxyd bei Zimmertemperatur zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 68 Stunden stehen gelassen. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, gewaschen, getrocknet und aus Eisessig umkristallisiert. Man erhielt ein Gemisch von Produkten, die zwischen 240° und 290°C schmolzen. Dieses wurde mit 550 ml 0,1n-Kaliumhydroxydlösung erwärmt, solange diese noch warm war, von etwas unlöslichem Material filtriert. Die heissen alkalischen Filtrate wurden mit 14 ml warmer n-Salzsäure angesäuert und filtriert, solange sie noch heiss waren. Die verbleibenden Mutterlaugen wurden bis nahe dem Siedepunkt erhitzt und mit 39 ml heisser n-Salzsäure angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wurde filtriert, gewaschen und getrocknet. Er ergab trans-2-Carboxythianthren-5,10-dioxyd (Monohydrat) vom Schmelzpunkt 245° bis 248°C. Nach Umkristallisation aus Eisessig stieg der Schmelzpunkt auf 248° bis 249°C.

Analyse für C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>:

	C	H	N
Berechnet	50,33%	3,25%	kein
Gefunden	50,56%	3,12%	kein

2,0 g trans-2-Carboxythianthren-5,10-dioxyd (Monohydrat) wurden 30 Minuten auf 280°C erhitzt. Der erhaltene Feststoff wurde getrocknet und ergab cis-2-Carboxythianthren-5,10-dioxyd, Schmelzpunkt 300° bis 301°C. Nach Umkristallisation aus Dimethylformamid stieg der Schmelzpunkt auf 301° bis 302°C.

Analyse für C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>:

	C	H	N
Berechnet	53,62%	2,81%	kein
Gefunden	53,44%	2,76%	kein

#### Beispiel 1

##### Herstellung von 2,8-Dicarboxyphenoxathiin-10-oxyd

##### A. Herstellung von 2,8-Diacetylphenoxathiin

102,5 g Aluminiumchlorid wurden portionsweise zu einer gerührten Lösung von 51,5 g Phenoxathiin und 66 g Acetylchlorid in 425 ml Schwefelkohlenstoff während 3 Stunden zugesetzt. Das Gemisch wurde auf Eis und Salzsäure gegossen, der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Verreiben mit warmem Aceton wurde das monoacetylierte Produkt entfernt, der Rückstand abfiltriert und aus Dioxan umkristallisiert, Schmelzpunkt 179°C.

##### B. Herstellung von 2,8-Dicarboxyphenoxathiin-10-oxyd

9,94 g 2,8-Diacetylphenoxathiin wurden in 105 ml Essigsäure gerührt, während 17,5 ml 35 gew./vol.%ige Salpetersäure tropfenweise zugesetzt wurden. Das Gemisch wurde 2 Stunden unter Rückfluss gekocht, abgekühlt und auf Eis gegossen. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert, getrocknet und ergab Rohprodukt, das aus wässrigem Dimethylsulf-oxyl und dann aus Dimethylformamid umkristallisiert wurde und gereinigtes Produkt vom Schmelzpunkt über 460°C ergab.

Analyse für C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>S:

	C	H	S
Berechnet	55,27%	2,65%	10,53%
Gefunden	55,01%	2,80%	10,30%

#### Beispiel 2

##### Herstellung von 2-Carboxyphenoxathiin-10-oxyd

##### A. Herstellung von 2-Acetylphenoxathiin

22,9 g Phenoxathiin und 8,8 ml Acetylchlorid wurden in 120 ml Schwefelkohlenstoff gelöst und mechanisch gerührt, während 15,5 g Aluminiumchlorid in kleinen Portionen zugesetzt wurden. Das rote Gemisch wurde 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, dann auf dem Wasserbad weitere 2 1/4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde gekühlt und auf ein Gemisch von Eis und Salzsäure gegossen, das ausgefallene Produkt abfiltriert, mit Wasser gewaschen und einmal aus Äthanol und zweimal aus Petroläther (Siedepunkt 80° bis 100°C) umkristallisiert, Schmelzpunkt 112°C.

##### B. Herstellung von Phenoxathiin-2-carbonsäure

Ein Gemisch von 4,80 g 2-Acetylphenoxathiin, 95 ml Natriumhypochloritlösung (5,7% wirksames Chlor), 100 ml 4 gew./vol.%ige Natriumhydroxydlösung und 100 ml Dioxan wurden auf dem Dampfbad 5 Stunden lang mechanisch gerührt. Die Lösung wurde unter Rühren auf Eis und überschüssige Salzsäure gegossen. Der weisse Niederschlag wurde abfiltriert, in 40 ml 4 gew./vol.%iger Natriumhydroxydlösung gelöst und filtriert. Das Natriumsalz der gewünschten Säure kristallisierte aus dem Filtrat nach dem Abkühlen, wurde abfiltriert, in siedendem Wasser gelöst und die Säure durch Zugabe überschüssiger Salzsäure ausgefällt. Sie wurde abfiltriert und aus Essigsäure umkristallisiert, Schmelzpunkt 258°C.

## C. Herstellung von 2-Carboxyphenoxathiin-10-oxyd

0,61 g Phenoxathiin-2-carbonsäure wurden in 40 ml absolutem Äthanol, der auf Rückflusstemperatur erhitzt war, gelöst und 1,50 ml 30 gew./vol.%ige Wasserstoffperoxydlösung zugegeben. Der Rückfluss wurde 2 Stunden aufrecht erhalten, dann ein weiterer 1,00 ml 30 gew./vol.%ige Wasserstoffperoxydlösung zugesetzt und das Erhitzen unter Rückfluss 17 Stunden fortgesetzt. Die Lösung wurde auf ein kleines Volumen eingedampft und das Produkt auskristallisiert. Der Feststoff wurde filtriert, gewaschen, getrocknet und ergab 2-Carboxyphenoxathiin-10-oxyd, Schmelzpunkt 223°C. Nach Umkristallisation aus absolutem Äthanol stieg der Schmelzpunkt auf 237°C.

Analyse für C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>S:

	C	H	S
Berechnet:	59,99%	3,09%	12,31%
Gefunden:	59,88%	3,06%	12,34%

*Beispiel 3*

## Herstellung von 3-Carboxythioxanthon-10-oxyd

0,51 g Thioxanthon-3-carbonsäure und 0,64 g Jodosobenzoldiacetat wurden 1½ Stunden in 20 ml Eisessig unter Rückfluss erhitzt. Weitere 0,32 g Jodosobenzoldiacetat wurden zugesetzt und das Erhitzen unter Rückfluss 4½ Stunden fortgesetzt. Nach dem Abkühlen setzten sich aus der Reaktionslösung Kristalle ab, die filtriert, gewaschen und getrocknet wurden. Man erhielt 3-Carboxythioxanthon-10-oxyd, Schmelzpunkt 295° bis 296°C. Durch Umkristallisation aus Eisessig stieg der Schmelzpunkt nicht an.

Analyse für C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>S:

	C	H
Berechnet:	61,76%	2,96%
Gefunden:	61,87%	3,06%

*Beispiel 4*

## Herstellung von 2-(5-Tetrazolyl)phenoxathiin-10-oxyd

## A. Herstellung von 2-Cyanophenoxathiin

10,95 g Phenoxathiin-2-carbonsäure wurden 2 Stunden lang mit 100 ml Thionylchlorid unter Rückfluss erhitzt. Die erhaltene Lösung wurde eingedampft und ergab das entsprechende Säurechlorid als ein Öl. Dieses wurde unter Rühren und Eiskühlung zu Ammoniumhydroxyd (Dichte 0,880 bei 15°C) zugesetzt und ergab rohes 2-Amidophenoxathiin. Dieses wurde dann zu einer Lösung von 15 ml Thionylchlorid und 105 ml Dimethylformamid bei -20°C zugegeben und bei dieser Temperatur weitere 2 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Wasser gegossen, der Feststoff filtriert und getrocknet. Er lieferte rohes 2-Cyanophenoxathiin. Dieses wurde durch Säulenchromatographie unter Verwendung neutralen Aluminiumoxyds gereinigt und ergab 2-Cyanophenoxathiin vom Schmelzpunkt 107° bis 112°C. Nach Umkristallisation aus Äthanol stieg der Schmelzpunkt auf 118° bis 120°C.

## B. Herstellung von 2-(5-Tetrazolyl)phenoxathiin

2,25 g 2-Cyanophenoxathiin, 0,68 g Natriumazid, 0,59 g Ammoniumchlorid und 30 ml Dimethylformamid wurden 9 Stunden bei 130°C erhitzt. Die Lösung wurde auf Eis und 2n-Natriumhydroxydlösung gegossen und mit Chloroform extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, der Feststoff filtriert, gewaschen und getrocknet. Man erhielt 2-(5-Tetrazolyl)phenoxathiin vom Schmelzpunkt 210° bis 212°C. Nach Umkristallisation aus Eisessig stieg der Schmelzpunkt auf 220° bis 221°C.

## C. Herstellung von 2-(5-Tetrazolyl)phenoxathiin-10-oxyd

0,70 g 2-(5-Tetrazolyl)phenoxathiin und 0,45 g m-Chlorperoxybenzoesäure wurden 2 Stunden bei Zimmertemperatur in 20 ml Aceton und 5 ml Wasser gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt, der Feststoff filtriert, getrocknet, mit Äther gewaschen und nochmals getrocknet. Man erhielt 2-(5-Tetrazolyl)phenoxathiin-10-oxyd vom Schmelzpunkt 267° bis 268°C. Nach Umkristallisation aus Eisessig stieg der Schmelzpunkt auf 280 bis 281°C.

Analyse für C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S:

	C	H	N
15 Berechnet:	54,93%	2,84%	19,71%
Gefunden:	54,09%	2,75%	19,64%

*Beispiel 5*

## Herstellung von 7-Chlor-3-(5-tetrazolyl)thioxanthon-10-oxyd

## A. Herstellung von Chlorphenylthioterephthalsäure

8,0 g p-Chlorphenylthioterephthalonitril, 4,55 g Natriumhydroxyd und 150 ml Wasser wurden zusammen 16 Stunden unter Rückfluss gekocht. Durch Filtrieren wurde ein unlöslicher Rückstand von p-Chlorphenylthioterephthalsäurediamid entfernt, Schmelzpunkt 308° bis 310°C. Die Ansäuerung des Filtrats mit Salzsäure ergab p-Chlorphenylthioterephthalsäure, Schmelzpunkt 346° bis 347°C. Eine aus Essigsäure umkristallisierte Probe schmolz bei 353° bis 354°C.

## B. Herstellung von 7-Chlorthioxanthon-3-carbonsäure

9,10 g p-Chlorphenylthioterephthalsäure wurden bei 110°C 2 Stunden mit 125 ml Schwefelsäure erhitzt. Das Gemisch wurde in Wasser gegossen, das gelbe Produkt abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es ergab 7-Chlorthioxanthon-3-carbonsäure. Eine aus Dimethylformamid umkristallisierte Probe schmolz unter Sublimieren bei 365°C.

Analyse für C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>ClO<sub>3</sub>S:

	C	H
45 Berechnet:	57,84%	2,43%
Gefunden:	58,14%	2,56%

## C. Herstellung von 7-Chlorthioxanthon-3-carbonsäure

6,0 g 7-Chlorthioxanthon-3-carbonsäure, 6,0 g roter Phosphor, 20 ml Jodwasserstoffsäure und 90 ml Essigsäure wurden zusammen 65 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Das abgekühlte Gemisch wurde mit Wasser verdünnt, das feste Material abfiltriert und aus Essigsäure umkristallisiert. Ein unlöslicher Rückstand wurde abfiltriert, der 1,95 g 7-Chlorthioxanthon-3-carbonsäure vom Schmelzpunkt 294° bis 295°C ergab.

## D. Herstellung von 2-Chlor-6-cyanothioxanthon

1,90 g 7-Chlorthioxanthon-3-carbonsäure, 50 ml Methylenchlorid, 2,0 ml Thionylchlorid und 1 Tropfen Dimethylformamid wurden zusammen 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen der erhaltenen Lösung erhielt man das rohe Säurechlorid, das nochmals in 50 ml Methylenchlorid gelöst und auf 30 ml eisgekühltes Ammoniak (Dichte 0,880 bei 15°C) gegossen wurde. Nach Verdampfen des organischen

Lösungsmittels und Filtrieren fiel das feste Amid an, das abfiltriert und getrocknet wurde. Das Amid wurde in 20 ml Dimethylformamid suspendiert und das Gemisch auf  $-40^{\circ}\text{C}$  gekühlt. 2,0 ml Thionylchlorid wurden zugesetzt und das Gemisch 1 Stunde bei  $0^{\circ}\text{C}$  stehen gelassen. Nach Verdünnen mit Wasser wurde 2-Chlor-6-cyano-thioxanthen abfiltriert und aus Essigsäure umkristallisiert, Schmelzpunkt  $165^{\circ}$  bis  $166^{\circ}\text{C}$ .

#### E. Herstellung von 7-Chlor-3-(5-tetrazolyl)thioxanthen

Ein Gemisch von 1,38 g 2-Chlor-6-cyanothioxanthen, 0,71 g Natriumazid, 0,59 g Ammoniumchlorid und 20 ml Dimethylformamid wurde 7 Stunden bei  $130^{\circ}\text{C}$  erhitzt. Das Gemisch wurde gekühlt, auf kalte verdünnte Salzsäure gegossen und das ausgefallene Produkt abfiltriert. Nach Umkristallisation aus Essigsäure erhielt man 7-Chlor-3-(5-tetrazolyl)thioxanthen, das bei  $154^{\circ}\text{C}/20$  mm Hg getrocknet wurde. Schmelzpunkt  $257^{\circ}\text{C}$  unter Zersetzung.

Analyse für  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S}$ :

	C	H	N
Berechnet:	55,90%	3,02%	18,63%
Gefunden:	55,95%	2,98%	18,99%

#### F. Herstellung von 7-Chlor-3-(5-tetrazolyl)thioxanthen-10-oxyd

100 g 7-Chlor-3-(5-tetrazolyl)thioxanthen wurden in einem Gemisch von 40 ml Aceton und 10 ml Wasser suspendiert und 0,61 g 85%ige m-Chlorperoxybenzoesäure in Portionen zugegeben. Nach  $1\frac{1}{2}$ -stündigem Rühren bei  $25^{\circ}\text{C}$  wurde das Gemisch mit Wasser verdünnt und über Nacht stehen gelassen. Das feste Produkt wurde abfiltriert, getrocknet, dann unter

Rückfluss mit 50 ml Äther gekocht, filtriert, mit Äther gewaschen und getrocknet. Man erhielt 7-Chlor-3-(5-tetrazolyl)thioxanthen-10-oxyd, das keinen bestimmten Schmelzpunkt hatte.

Analyse für  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ :

	C	H	N
Berechnet:	53,09%	2,86%	17,68%
Gefunden:	52,89%	2,84%	17,50%

#### Beispiel 6

Herstellung des Natriumsalzes von 2,8-Dicarboxyphenoxathiin-10-oxyd

Natriumsalz von 2,8-Dicarboxyphenoxathiin-10-oxyd 0,304 g 2,8-Dicarboxyphenoxathiin-10-oxyd (von Beispiel 1) wurden in 20,0 ml 0,1n-Natriumhydroxyd bei  $25^{\circ}\text{C}$  gelöst. Ein geringer fester Rückstand wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Das zurückbleibende Natriumsalz wurde im Vakuum bei Zimmertemperatur getrocknet und enthielt etwa 12% Kristallisationswasser, wie die Mikroanalyse zeigte.

Analyse für  $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_6\text{S} + 12\% \text{H}_2\text{O}$ :

	C	H
Berechnet:	42,24%	2,85%
Gefunden:	42,22%	2,70%