

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 751273 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 751273

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 28.04.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 28.04.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 16.11.1975

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

15.05.1974	US	470093	19.08.1974	US	498484
07.04.1975	US	564011	07.04.1975	US	564012

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Merck & Co Inc, Rahway N.J., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Anderson, Paul Stanley, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Cristy, Marcia Elizabeth, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Ponticello, Gerald Salvatore, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Substituoituja 9,10-dihydroantraseeni-9,10-imineja ja vastaavat (atsa)heterosykliset yhdisteet

Substituerade 9,10-dihydroantracen-9,10-iminer och motsvarande (aza) heterocykliska föreningar

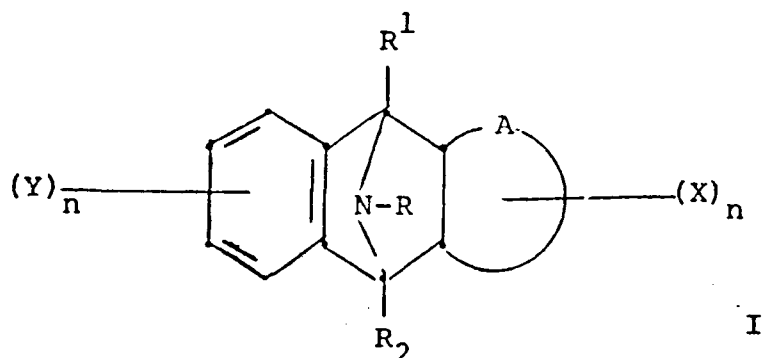
Merck & Co. Inc., Rahway New Jersey 07065, Yhdysvallat

Substituoituja 9,10-dihydroantraseeni-9,10-imineja ja vastaavat (atsa) heterosykliset yhdisteet - Substituerade 9,10-dihydroantracen-9,10-iminer och motsvarande (aza) heterocykliska föreningar

Tämä keksintö koskee eräitä substituoituja 9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiinejä ja niiden heterosyklisiä (atsa)-analogeja sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suola-, ester- ja amidijohdannaisia, jotka ovat käyttökelpoisia lievinä rauhoitusaineina, kouristusta ehkäisevinä aineina, lihaksia rentouttavina aineina, sekä ekstrapyramidaalisten sairauksien, kuten Parkinson'in taudin hoidossa. Sopivaisuussyistä käytetään tämän keksinnön yhdisteistä jätulempänä nimitystä "antraseeni-imiinit".

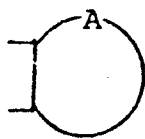
Tämä keksintö koskee myös menetelmiä tällaiten antraseeni-imiinein valmistamiseksi, tällaisia yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia kokoomuksia sekä käsittelymenetelmiä, joissa annetaan tällaisia yhdisteitä ja kokoomuksia.

Esillä olevan keksinnön ^{mukaisia} yhdisteitä voidaan yleisesti kuvata seuraavan rakennekaavan avulla:

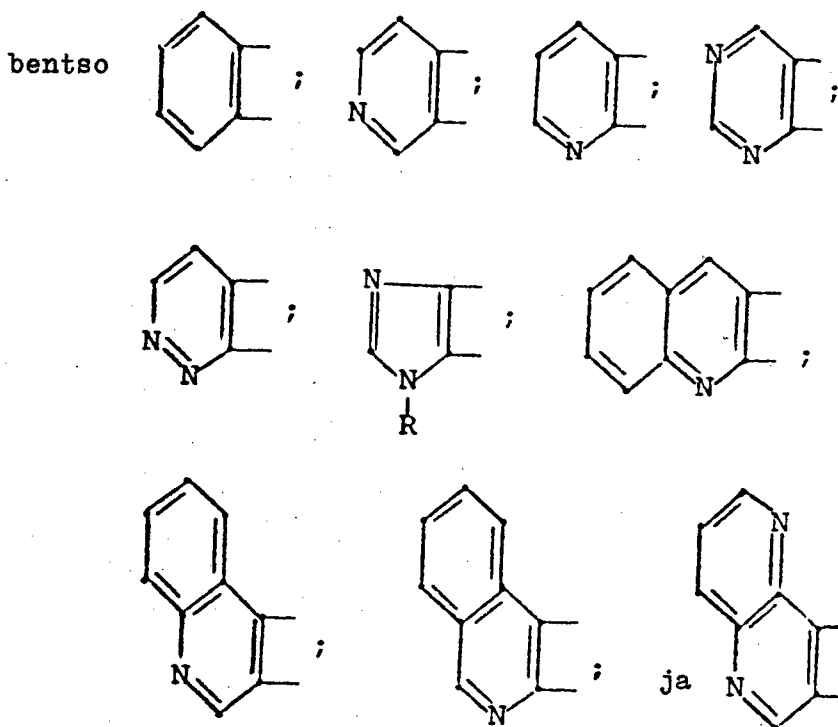


jossa R on vety, asyyli, alkyyli, aryyli, alkoksikarbonyyli, aralkyyli, alkenyyli, dialkyyliaminoalkyyli, hydroksialkyyli, alkynyli, trialkyylisilyyli, alkyylisykloalkyyli tai sykloalkyyli; R^1 ja R^2 on riippumattomasti valittu ryhmästä, johon kuuluvat vety, alkyyli, halogeenialkyyli, aralkyyli, aryyli, alkenyyli ja dialkyyliaminoalkyyli; X ja Y on riippumattomasti valittu ryhmästä, johon kuuluvat halogeeni, kuten kloori, fluori, bromi ja jodi, alkoksi, dialkoksimeetyli, alkyyli, syano, dialkyyliaminoalkyyli, karboksi, karboksiamido, halogeenisubstituoitu alkoksi, halogeenialkyyli, halogeenialkyyliitio, allyyli, aralkyyli, sykloalkyyli, aroyyli, aralkoksi, alkanoyyli, aryyli, substituoitu aryyli, alkyylitio, alkyylisulfonyyli, halogeenialkyyliisulfonyyli, alkyylisulfinyyli, halogeenialkyyliisulfinyyli, aryyliitio, halogeenialkoksi, amino, alkyliamino, dialkyyliamino, hydroksi, karbamoyyli, N-alkyylikarbamoyyli, N,N-dialkyylikarbamoyyli, nitro ja dialkyyliisulfamoyyli; n on kokonaisluku, joka on valittu luvuista 0 (X tai Y on vastavasti vety), 1, 2, 3 tai 4; A tarkoittaa tyydyttämätöntä heterosyklistä tai heteropolysyklistä osaa, jossa heteroatomi tai -atomit, A, ovat N tai NR, jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä on määritetty; tai symboli tarkoittaa bentso-osaa. Antraseeni-imiinien osalta (rakenne I edellä) ovat edullisia toteutusmuotoja sellaiset, joissa: R^1 ja R^2 on riippumattomasti valittu ryhmästä, johon kuuluvat vety, alempi alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, alkenyyli, jossa on 2-6 hiiliatomia tai dialkyyliaminoalkyyli, jossa on 3-15 hiiliatomia; R on vety tai alempi alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, hydroksi-alempi-alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, alkenyyli, jossa on 2-6 hiiliatomia, sykloalkyyli, jossa on 3-6 hiiliatomia, alkyylisykloalkyyli, jossa on 4-10 hiiliatomia, bentsyyli (ja X- ja R-rengassubstituoitu bentsyyli), alempi alkoksikarbonyyli, jossa on 2-7 hiiliatomia, tai dialkyyliaminoalkyyli, jossa on 3-15 hiiliatomia; Y ja X on riippumattomasti valittu ryhmästä, johon kuuluvat alempi alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, halogeeni (fluori, kloori, bromi, jodi), alempi alkoksi, jossa on 1-6 hiiliatomia, halogeenisubstituoitu-alempialkoksi, jossa on 1-6 hiiliatomia, halogeeni-alempialkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, syano, karboksi, halogeenialkyyli-

tio, alkyylitio, halogeenialkyylisulfonyyli ja karboksiamido; n on kokonais-
luku, joka on valittu luvuista 0 (X tai Y on vastaavasti vety): 1 tai 2;



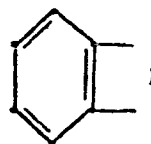
on valittu ryhmästä, johon kuuluvat



Esillä olevan keksinnön edullisimpia toteutusmuotoja, ovat sellaiset, joissa



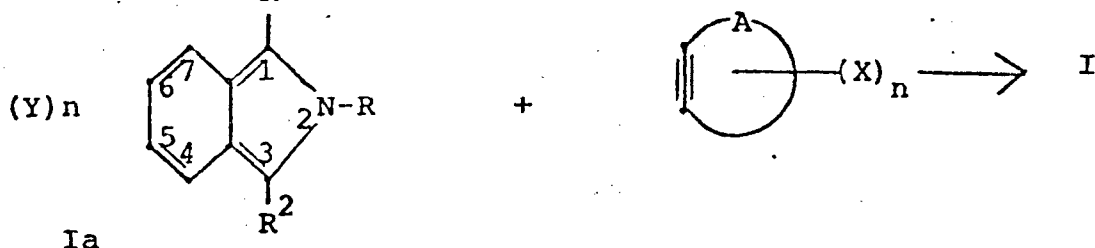
tarkoittaa bentsoryhmää,



R^1 ja R^2 on valittu ryhmästä, johon kuuluvat vety, alempi alkenyyli, kuten vinyyli ja sen kaltaiset, alempi alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, kuten metyyli, etyyli, propyyli ja niiden kaltaiset, trifluorimetyyli, di-alempi-alkyylimaino-alempi-alkyyli, kuten dimetyyliaminopropyyli ja sen kaltaiset; R on vety, bentsyyli tai substituoitu bentsyyli, alempi alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, kuten metyyli, etyyli, propyyli ja niiden kaltaiset, syklopropyyli, syklobutyyli, tai di-alempi-alkyyliamino-alempi-alkyyli, kuten

dimetyyliaminopropyyli ja sen kaltaiset; X ja Y ovat kloori, bromi, jodi, alempi alkoksi, jossa on 1-6 hiiliatomia, alempi alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, syano, karboksi, karboksiamido, trifluorimetoksi, trifluorimetyyli, trifluorimetyylisulfonyyli, alempi-alkyyllitio, kuten metyyllitio ja sen kaltaiset, ja trifluorimetyyllitio; n on kokonaisluku, joka on valittu luvuista 0 (X tai Y on vastaavasti vety), 1 tai 2.

Esillä olevan keksinnön antraseeni-imiinejä valmistetaan yleensä reagoittamalla sopivasti substituoitua hetaryyiniä ("bentsyyiniä", kysymyksen ollessa bentsosubstituentista) sopivasti substituoitun isoindolin, Ia kanssa seuraavan reaktion mukaan: R^1

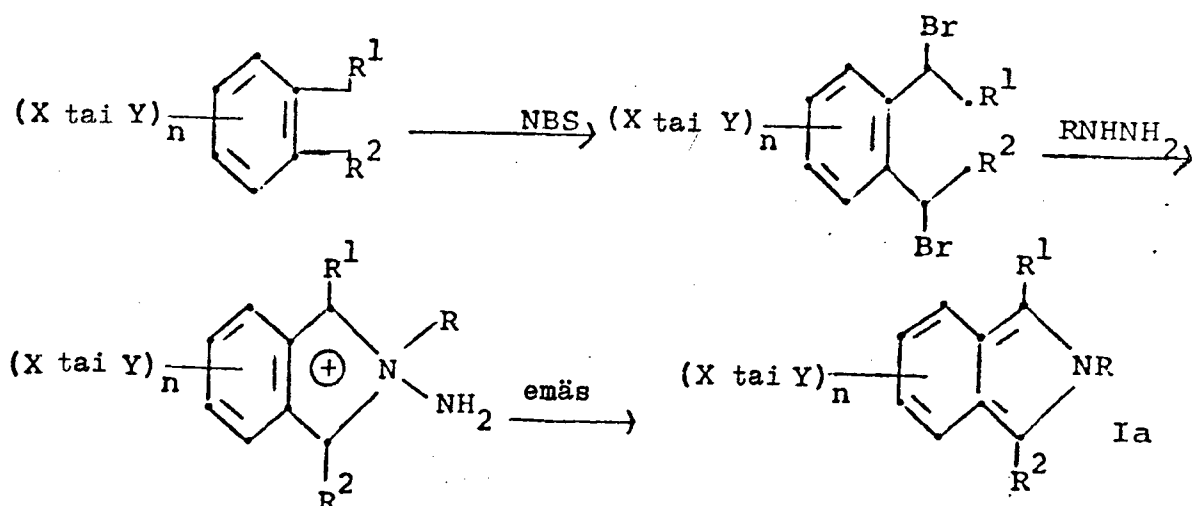


joissa kaavoissa kaikki substituentit tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty.

Käytännöllisistä syistä synnytetään hetaryyini- tai bentsyynireaktantti (joista jällempänä käytetään mukavuussyistä kollektiivisesti nimitystä "bentsyyini") in situ olosuhteissa, jotka ovat sopivia isoindolin kanssa tapahtuvan lopullisen Diels-Alder'in kondensaation kanssa. Tämän jälkeen selostetaan tällaisten reaktanttien valmistusta ja esillä olevan keksinnön mukaisten antraseeni-imiinien lopullisen valmistuksen menetelmäolosuhteita.

Isoindolin valmistus:

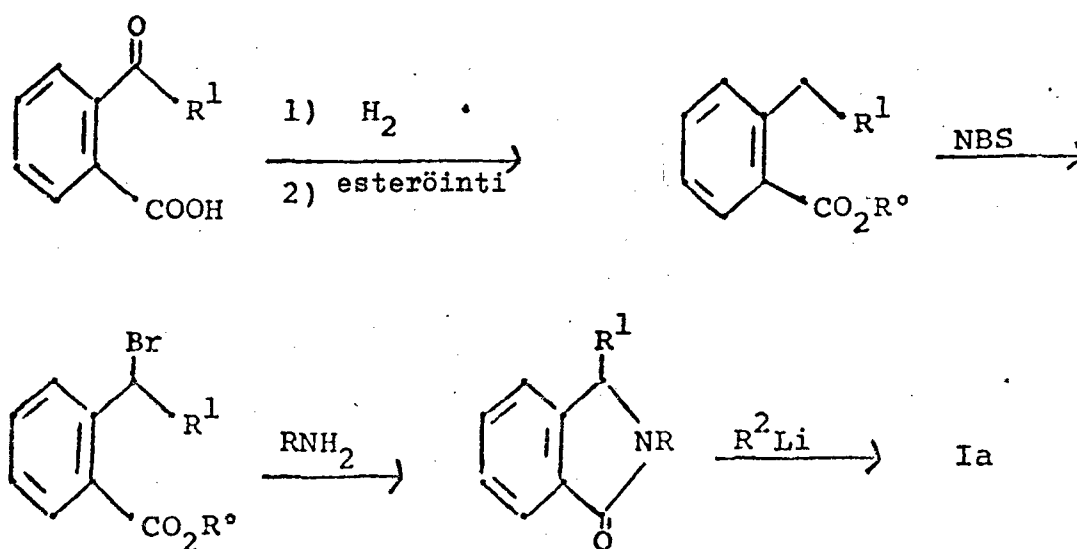
Monet esillä olevan keksinnön mukaisten antraseeni-imiinien valmistuksessa käyttökelpoiset isoindolit ovat tunnettuja ja helposti saatavissa. Vaihtoehtoisesti voidaan tällaisia isoindoleja valmistaa helposti reagoittamalla orto-disubstituoitua bentseeniä halogenoimisaineen, kuten N-bromimeripihkahappoimidin (NBS) kanssa, jonka jälkeen suoritetaan saadun α, α' -dihalogenoidun tuotteen reaktio N-substituoidun hydratsiinin ($RNHNH_2$) kanssa; jälkimmäisen käsittely emäksen kanssa tuottaa toivotun isoindolin (Ia):



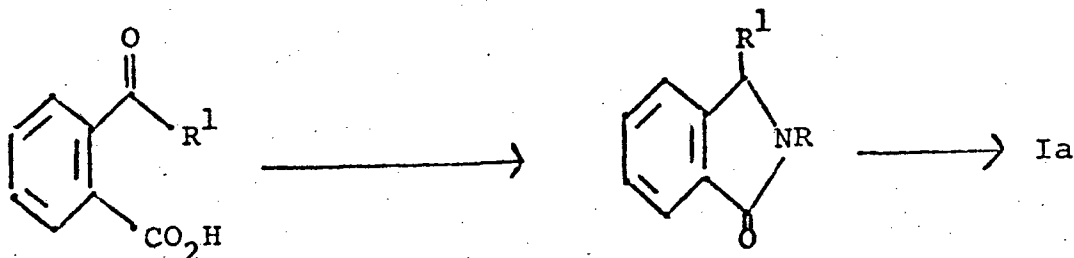
joissa kaavoissa kaikki substituentit tarkoittavat samaa kuin edellä on määritetty.

Isoindolin valmistuksen halogenoismivaihe suoritetaan tyypillisesti initiaattorin, kuten bentsoyyliperoksidin ja sen kaltaisen läsnäollessa ultraviolettisäteilyn alaisena. Reaktiolämpötila, liuotinjärjestelmä tai viimeisessä vaiheessa käytetty emäs eivät ole lainkaan kriittisiä. Reaktioon soveltuvia liuottimia ovat mm. hiilivedyt, kuten heksaani, bentseeni ja niiden kaltaiset sekä halogeenihiilivedyt, kuten hiilitetrakloridi, klooribentseeni ja niiden kaltaiset. Reaktiolämpötila on tyypillisesti noin 25°C :sta palautustilalämpötilaan; ei kriittilliseksi emäkseksi voidaan valita natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, kaliumkarbonaatti tai niiden kaltaiset.

Eräs toinen menetelmä sopivasti substituoitujen isoindolien valmistamiseksi esitetään seuraavassa kaaviossa:



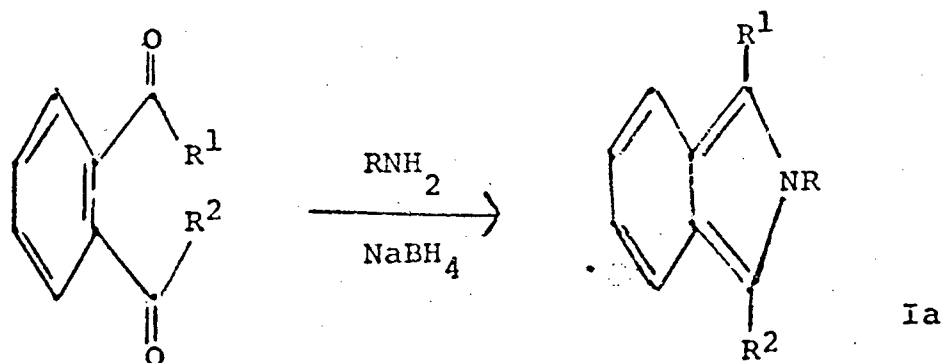
joissa kaavoissa kaikki symbolit ovat edellä määritellyjä ja R^o on jokin alempi alkyyliosa, kuten metyyli, etyyli, propyyli ja niiden kaltainen. Edellä esitetyn menetelmän mukaan hydrataan ensiksi o-asyylibentsoehappo karbonyyliryhmän pelkistämiseksi tavanomaisten menetelmien avulla, kuten hydraamalla Pd/C-katalyytin läsnäollessa natriumhydroksidin vesiliuoksessa; sen jälkeen vapaa karboksiryhmä esteröidään käsittelemällä diatsometaanin kanssa, rikkihapon kanssa metanolissa tai HCl:n kanssa etanolissa tai muun standardimenetelmän avulla. Saadun substituoidun bentsoehappoesterin halogenoiminen tuottaa edellä kuvatun α -halogeenivälituotteen. Halogenointi voidaan suorittaa esimerkiksi käsittelemällä esterä NBS:n kanssa CCl_4 :ssa palautustislämpötilassa. α -halogeenivälituotteen käsittely primäärisen amiinin, RNH_2 :n, kanssa metanolissa, etanolissa, asetonitriilissä, eetterissä, THF:ssä tai muussa polaarissa orgaanisessa liuotuksessa tuottaa edellä kuvatun ftaali-imidiinin, joka tuottaa toivotun isoindolin (Ia) käsiteltäessä sitä R^2Li :n kanssa eetterissä, bentseenissä, THF:ssä tai muussa reaktioon ei-osallistuvassa orgaanisessa liuotuksessa palautustislämpötilassa tai Grignard'in reagentin, R^2MgX' (X' on halogeeni, kuten kloori, bromi tai jodi) kanssa anisolissa, THF:ssä, glymessä tai dibutyylietterissä palautustislämpötilassa. Välittömästi edellä kuvatun prosessin osalta voidaan esteröimisvaihe eliminoida seuraavan menetelmän mukaan:



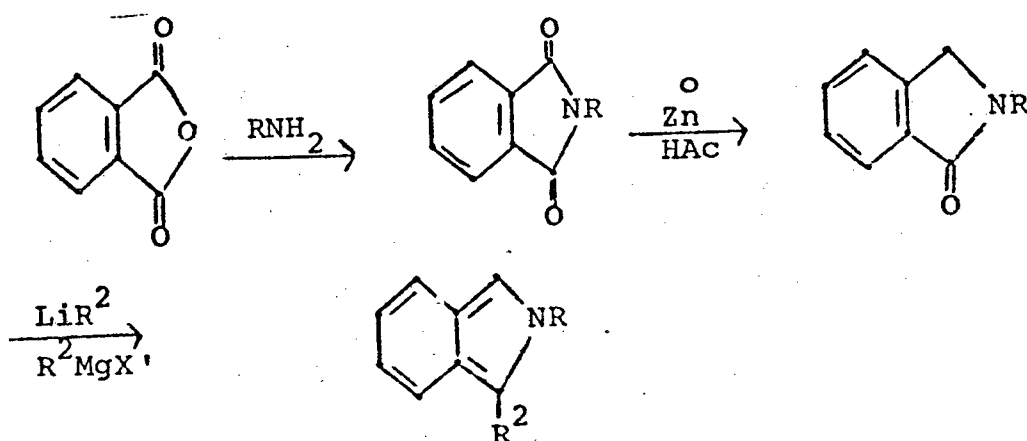
jolloin ftaali-imidiinivälituote saadaan suoraan käsittelemällä orto-asyylibentsoehappoa primäärisen amiinin, RNH_2 , kanssa $NaCHBH_3$:n läsnäollessa käyttäessä proottisia liuottimia, kuten metanolia, etanolia ja niiden kaltaisia, tai $NaBH_4$:n, $MgSO_4$:n ja primäärisen amiinin hydrokloridin läsnäollessa käytettäessä polaarisia aproottisia liuottimia, kuten asetonitriiliä, DMF, HMPA ja niiden kaltaisia. Kummassakaan liuotinjärjestelmässä ei ole mitään liiallista kriittillisyyttä reaktiolämpötilan, ajan ja reaktanttien suhteen osalta, kuitenkin käytetään tyypillisesti seuraavia olosuhteita aproottista järjestelmää käytettäessä: primääristä amiinia, vapaan emäksen ja sen happoadditiosuolan ekvimolaarisena seoksena, on läsnä ylimäärin asyylibentsoehapon suhteen, ja natriumboorihydridiä lisätään annoksittain useiden tuntien kuluessa amiinin liuokseen ja asyylibentsoehappo- $MgSO_4$ -lietteeseen.

Vielä eräs menetelmä kaavan Ia mukaisen yhdisteen valmistamiseksi käsittelee o-diasyylibentseenin käsittelemisen primäärisen amiinin, RNH_2 , kanssa pelkistävän aineen, kuten $NaBH_4$:n tai sen kaltaisen läsnäollessa proottisessa

liuottimessa välillä 20 - 35°C olevassa reaktiolämpötilassa seuraavan reaktiokaavion mukaan (kaikki symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty):

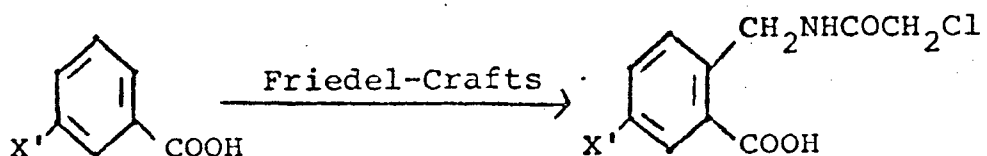


Vielä eräs menetelmä kaavan Ia mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa joko R^1 tai R^2 on vety, käsittää ftaalianhydridin käsittelyn primäärisen amiini, RNH_2 :n kanssa ftaali-imidivälituotteen saamiseksi, mikä esimerkiksi sinkkipölyä käyttäen jäätikassa suoritettun pelkistyksen jälkeen tuottaa ftaali-imidiiniä, mikä sopivan litiumalkyylin, LiR^2 :n, tai Grignard'in reagentin, R^2MgX' :n kanssa suoritettun käsittelyn jälkeen tuottaa toivotun isoindolin seuraavan reaktiokaavion mukaan:

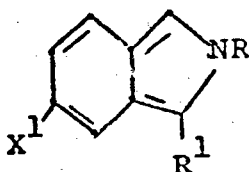


Vielä eräs menetelmä kaavan Ia mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, erityisesti silloin kun joko R^1 tai R^2 on vety ja kun isoindolin bentsoidi-
renkaassa on elektronin luovuttava substituentti (josta tässä on käytetty merkintää X' , joka on valittu ryhmästä, joka on luokiteltu edellä määritellyn symboliryhmän X & Y yhteydessä), kuten alkyyli, halogeeni tai niiden kaltainen, käsittää meta- X' -substituoidun bentsoehapon Friedel-Crafts'in

alkyloinnin. Seuraava yhtälö esittää lyhyesti tämän tapahtuman



Välituotteena saatu Friedel-Crafts-tuote syklisoituu spontaanisesti muodostaen ftaali-imidiinivälituotteen, joka voidaan N-alkyloida käsittelemällä RI:n kanssa pelkistävän aineen, kuten natriumhydridin läsnäollessa liuotinjärjestelmässä, kuten dimetyyliformamidissa tai DMF:n ja bentseenin 1:1-seoksessa. Saadun N-substituoidun ftaali-imidiinin käsittely edellä määritellyn litiumalkyylin (LiR^1) tai Grignard'in reagentin (R^1MgX) kanssa tuottaa toivotun R^1 - tai R^2 - substituoidun isoindolin, jossa on X' substituotuna 5-asemassa:

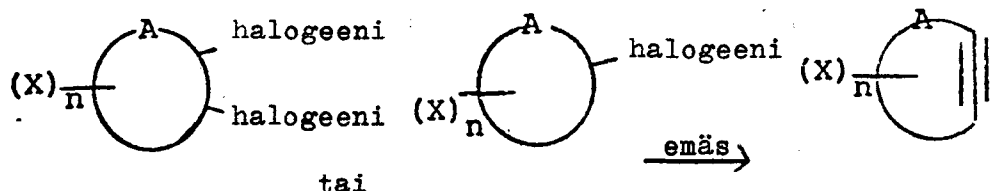


Sopiva Friedel-Crafts'in reagentti edellä mainittua reaktiota varten voi olla N-hydroksimetyyliklooriaetamidi tai N-hydroksimetyyliфтаали-imidi. Edullinen Friedel-Crafts'in katalyytti on väkevä H_2SO_4 . Reaktio suoritetaan tyypillisesti ilman liuotinta tai sellaisissa liuottimissa, kuten H_2SO_4 :ssa ja sen kaltaisessa ja lämpötilassa, joka on välillä noin 0°C - noin 30°C .

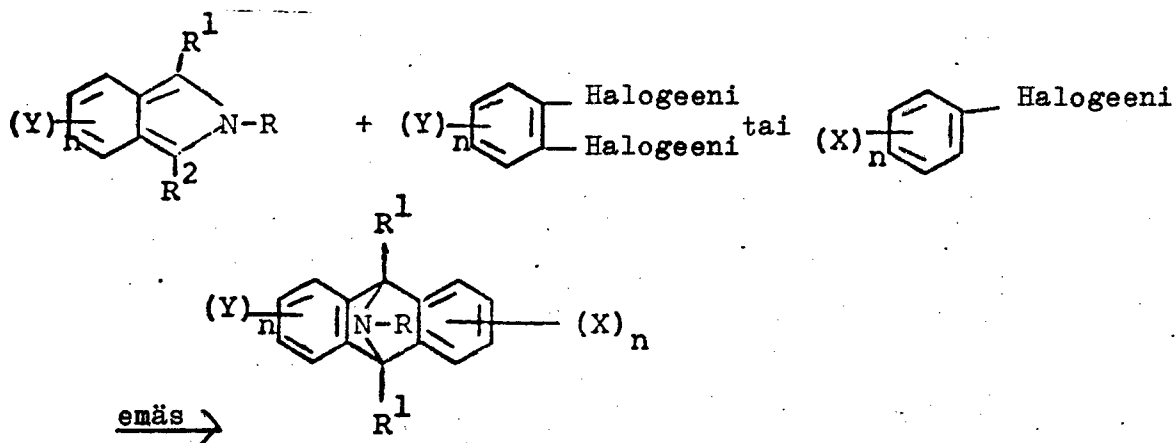
Alan ammattimiehelle on ilmeistä, että edellä esitetyt menetelmät voidaan suorittaa erillisesti ta niistä voidaan valita sopiva sekamuoto sopivimman menettelytavan mukaan isoindolien synteetissä, joita tarvitaan esillä olevan keksinnön mukaisten antraseeni-imidien valmistukseen.

"Bentsyymin" valmistus

Pysymätöntä bentsyylireaktanttia (joka määritellään tässä käsittämään sekä karbo- että heterosyklisiä aineita) voidaan valmistaa monella tavalla, joita ovat rengassubstituoidun syklisen aromaatin, kuten bentseenin tai pyriidiinin salamavalofotolyysi tai orto-dihalogeeni- tai monohalogeeni-substituoidun syklisen aromaatin käsittely voimakkaan emäksen kanssa:



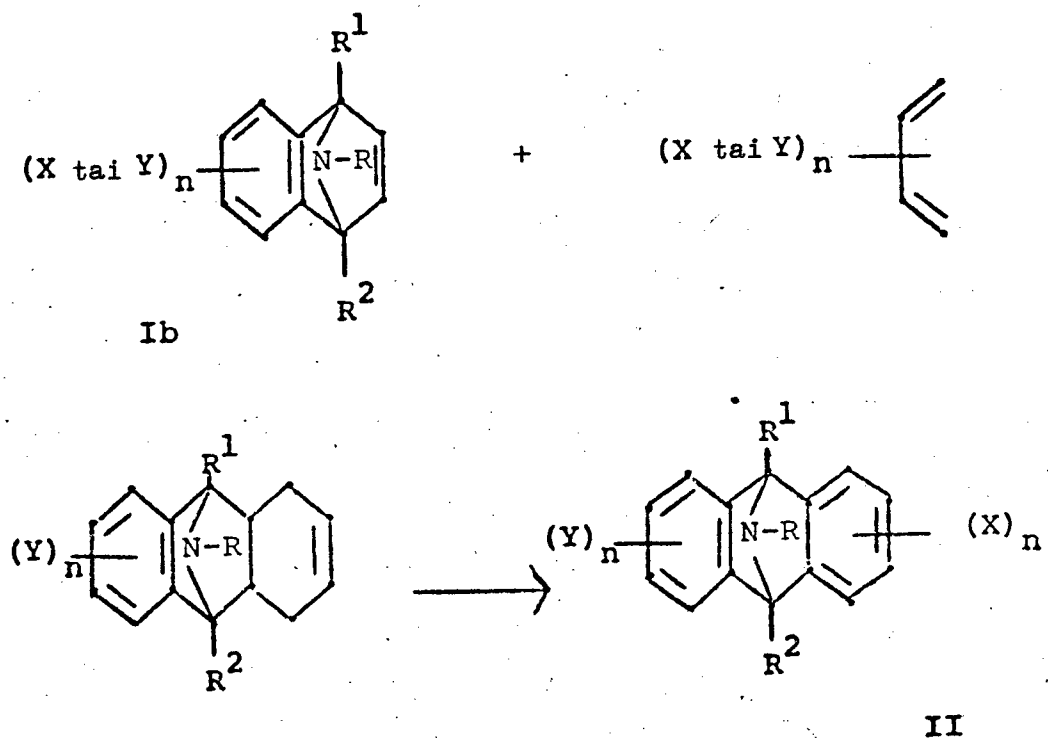
Esillä olevan keksinnön tarkoituksia varten on edullista, että edellä mainittu bentsyyli muodostetaan in situ isoindolin, Ia, kanssa suoritettavaa välitöntä Diels-Alder'in kondensaatiota varten. Seuraava yhtälö valaisee tyypillisesti tätä reaktiota edullisia bentso-toteutusmuotoja silmäläpikäen:



II

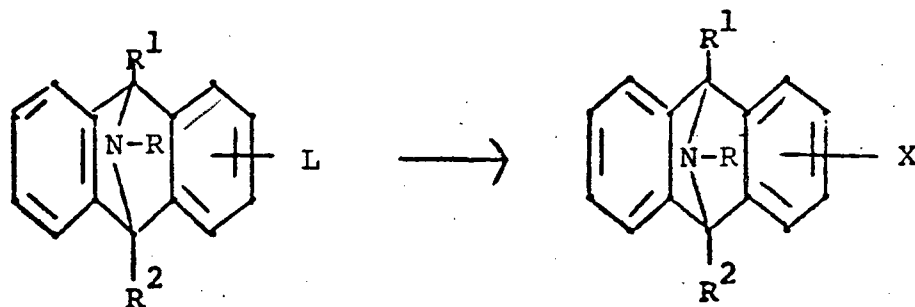
Sopivat emäket edellä mainittua reaktiota varten voidaan valita ryhmästä, johon kuuluvat alkali- ja maa-alkalimetallit ja niitä vastaavat oksidit, hydroksidit, alkoksidit, alkalimetalliamidit, alkalimetallialkyylit ja niiden kaltaiset. Edullisimpia emäksiä ovat magnesiummetalli ja alkalimetallialkyylit, kuten metyyllilitium, butyyllilitium, fenyyllilitium, kaliumtertiäärinen-butoksidi, sekä alkalimetalliamidit, kuten litiumdi-isopropyyamidi, litium-2,2,6,6-tetrametyylipiperididi, natriumamidi ja niiden kaltaiset. Reaktioliuottimen identiteetin osalta ei ole olemassa mitään liiallista kriteerillisyyttä ja sopiviksi liuottimiksi voidaan valita hiilivetyjä, kuten bentseeni, heksaani, sykloheksaani ja niiden kaltaiset, happea sisältäviä liuottimia, kuten eetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani, anisoli ja niiden kaltaiset. Reaktio suoritetaan tyypillisesti lämpötilassa, joka on noin -70°C :ta palautustislämpötilaan.

Toinen menetelmä esillä olevan keksinnön mukaisten antraseeni-imiinien valmistamiseksi käsittää substituoidun 1,3-butadieenin ja naftaleeni-imiinin Diels-Alder'in kondensaation, jonka jälkeen suoritetaan juuri muodostuneen 6-jäsenisen renkaan aromatisoiminen lisäämällä bromia ja eliminoimalla HBr käsittelemällä bromattua välituotetta emäksen, kuten trietyyliamiin kanssa:



joissa ~~lavoissa~~ kaikki substituentit tarkoittavat samaa kuin edellä on määriteltä. Tällaisia naftaleeni-imiinejä, Ib, (substituoituja 1,4-dihydro-naftaleeni-1,4-imiinejä) on esitetty USA-patenttihakemuksessa n:o 498 485, joka on jätetty sisään 19 elokuuta 1974, nyttemmin USA-patentti johon hakemukseen tässä viitataan. Ensimmäiseen vaiheeseen, Diels Alder'in reaktioon ei tyypillisesti tarvita liuotinta, joskin tähän vaiheeseen sopivia liuottimia ovat mm. THF, p-klooribentseeni, tolueeni ja niiden kaltaiset reaktiolämpötilan ollessa noin 25°C:sta palautustislauslämpötilaan tai korkeammassa lämpötilassa siinä tapauksessa, että reaktio suoritetaan paineen alaisena. Brominliitännäreaktio voidaan suorittaa liuottimissa, kuten etikkahapossa, CCl₄:ssa, kloroformissa, THF:ssa, bentseenissä tai niiden kaltaisissa. Lopuksi tapahtuva eliminointireaktio suoritetaan tyypillisesti liuottimissa, kuten bentseenissä tai THF:ssa emäksen, kuten (C₂H₅)₃N:n, NaOH:n tai DBN:n (dibentsosyklononaani) läsnäollessa.

Lopuksi voidaan esillä olevan keksinnön mukaisia antraseeni-imiinejä valmistaa suorittamalla perusantraseeni-imiinirenkaalle johdannaisten muodostuskäsittelyjä esillä olevan keksinnön määrättyjen toteutusmuotojen aikaansaamiseksi. Seuraava reaktio kuvaa tätä tapahtumaa; bentso-toteutusmuoto on luonteenomainen; seuraavat menettelytavat soveltuvat kuitenkin esillä olevan keksinnön kaikkiin toteutusmuotoihin:

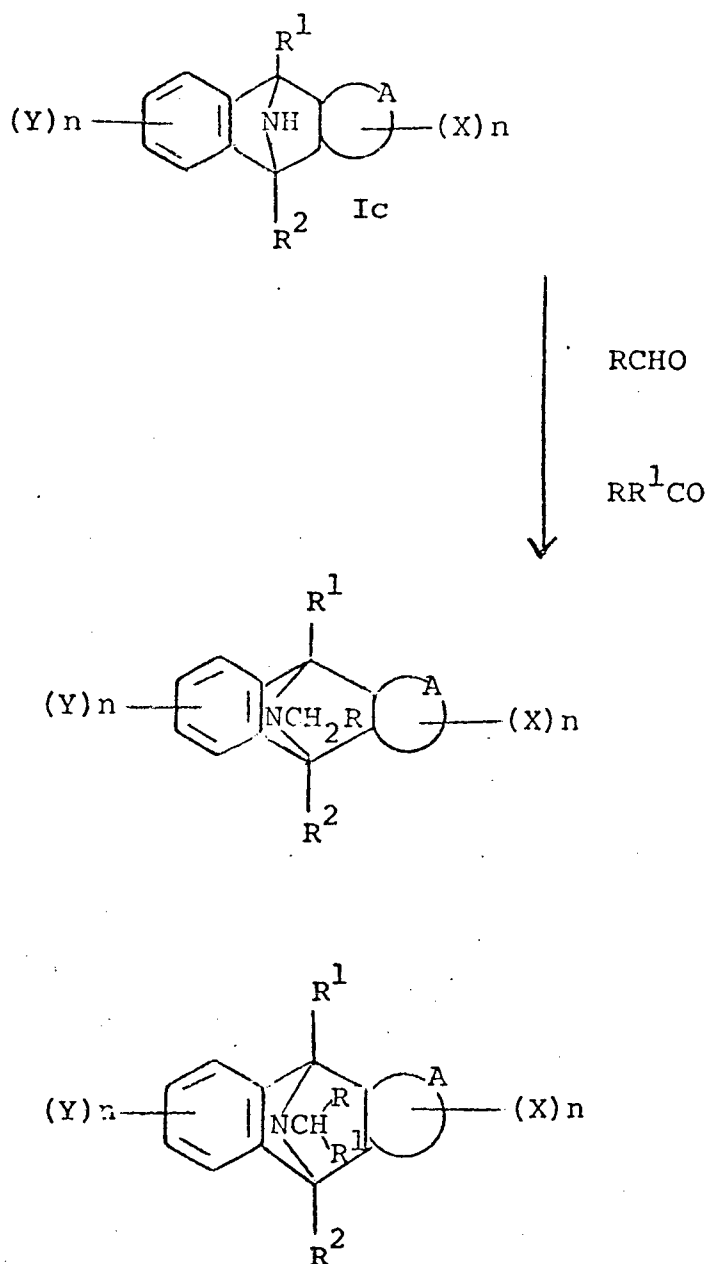


jossa reaktioyhtälössä on bentsoidirenkaat esitetty asian valaisemiseksi substituoiduiksi vain poistuvalla ryhmällä L ei ole kuitenkaan kriitillistä tai edes edullista, että L on ainoa bentsoidisubstituentti keksinnön tätä piirrettä silmälläpitäen. L voi olla mikä tahansa kemiallisesti muutettavissa oleva ryhmä, kuten amino, hydroksi, bromi, jodi, kloori tai niiden kaltainen, joka voidaan muuttaa funktioksi X tunnettujen menetelmien avulla. X tarkoittaa samaa kuin edellä on määritetty ja käsittää erityisesti keksinnön tätä piirrettä silmälläpitäen sellaisia radikaaleja, kun syano, trifluorimetyyllitio, metyyllitio ja niiden kaltaisia. Keksinnön tähän menetelmäpiirteeseen sopivia liuottimia ovat mm. dimetyyliformamidi, heksametyylifosforiamidi (HMPA), THF, kinoksaalini ja niiden kaltaiset. Reaktio suoritetaan tyypillisesti lämpötilassa, joka on noin 25°C:sta palautustislauspötilaan.

Muita johdannaistenmuodostusreaktioita, joihin ei liity kriitillisiä reaktioparametrejä ja joita jällempänä kuvataan tyypillisten esimerkkien avulla, ovat: N-alkylointi; N-asylointi ja pelkistys; pelkistävä N-alkylointi; sekä bentsoidirenkaassa suoritettu elektrofiilinen substituuutio.

Pelkistävä alkylointi

Esillä olevan keksinnön mukaisten antraseeni-imiinien imiinityyppi voidaan alkyloida, esimerkiksi Borch'in menetelmän avulla seuraavan reaktiokavion mukaan:



jolloin kaikki symbolit ovat samoja kuin edellä on määritetty ja R¹, joka on määritetty symbolin R yhteydessä, on samanlainen kuin R tai siitä poikkeava. Reaktio suoritetaan polaarissa orgaanisessa liuottimessa, kuten metanolissa, pelkistävän aineen, kuten NaCNBH₃:n läsnäollessa lämpötilassa, joka on noin 20°C:sta palautustislämpötilaan. R on edullisesti alkyylili, alkyylisukloalkyyli, aryyli, aralkyyli, kuten bentsyyli, tai H.

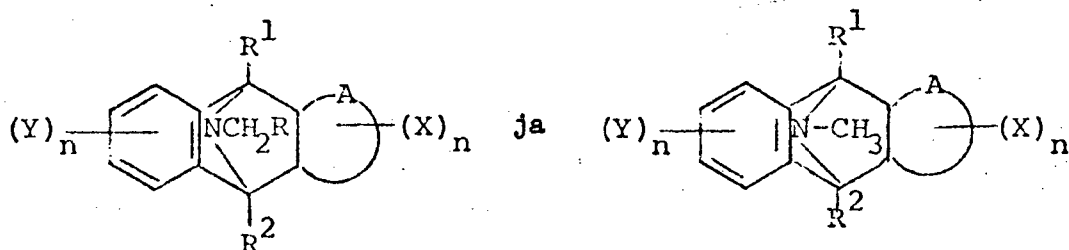
N-asylointi

Samoin kuin edellä NH-imiini (Ic) voidaan N-alkyloida käsittelemällä RX:n kanssa, jossa X on halogeeni, kuten jodi tai bromi, tai esteriosa, kuten tosyylili, esimerkiksi emäksen, kuten NaHCO₃:n, natriummetoksidin tai niiden kaltaisten läsnäollessa polaarissa orgaanisessa liuottimessa, jollaisia ovat CH₃OH, HMPA, DMF, DMSO ja niiden kaltaiset, lämpötilassa, joka on

noin 20°C:sta palautustislauslämpötilaan. Tätä reaktiota varten R valitaan edullisesti seuraavista: alkyyli, alkenyyli, alkyylisykloalkyyli tai aralkyyli, kuten bentseeni ja sen kaltaiset.

Asylonti/pelkistys

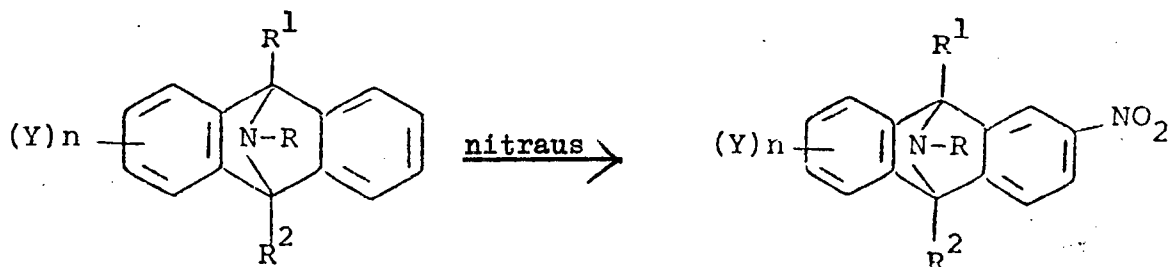
Samoin kuin edellä NH-imiini (Ic) voidaan N-asyloida käsittelemällä asyylihaloidin, kuten RCOCl :n kanssa, tai N-karbo-alkoksiloida käsittelemällä RCO_2Cl :n, kuten $\text{C}_2\text{H}_5\text{CO}_2\text{Cl}$:n kanssa. Kumpikin menetelmä suoritetaan ei-kriittillisen emäksen, kuten $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$:n läsnäollessa orgaanisessa liuottimeksa, kuten bentseenissä tai kloroformissa, lämpötilassa, joka on noin 20°C:sta palautustislauslämpötilaan. Pelkistettäessä käyttäen sellaisia pelkistysaineita, kuin litiumaluminiumhydridiä, liuottimissa, kuten eetterissä, THF:ssä tai bentseenissä tai niiden kaltaisissa, saadaan vastaavasti:



Tällaiset N-asyloidut ja N-karboalkoksiloidut (karbamaatti) yhdiste lajit ovat lisäksi käyttökelpoisia siinä suhteessa, että ne suojaavat imiinityyppiä jällempänä esitettyjen muidenjohdannaistenmuodostuuskäsittelyjen aikana.

1.) Nitraus

Mitä tulee esillä olevankaksinnön edullisiin toteutusmuotoihin, muodostetaan esimerkiksi 2-nitrojohdannaista seuraavan yhtälön mukaan:



jolloin reaktio-olosuhteet eivät ole mitenkään kriittillisiä, ja nitrausaineet, kuten nitroniumtetrafluoriboraatti, sellaisissa liuottimissa kuin tetrametyleenisulfonissa, ovat sopivia.

2.) Aminointi

Edellä esitettyä vastaavasti muodostetaan nitroyhdiste, esimerkiksi 2-NH₂-yhdiste lievänpelkistyksen avulla, esimerkiksi hydraamalla käyttäen Pd/hiili-katalyyttiä.

3.) Diatsoitointi

Vastaavaa diatsoniumsuolaa valmistetaan käsittelemällä 2-NH₂-yhdistettä natriumnitriitinkanssa hapon, kuten HCl:n tai H₂SO₄:n vesiliuoksessa. Tällaiset diatsoniumvälituotteet ovat käyttökelpoisia valmistettaessa muita järempänä mainittuja rengassubstituoituja yhdisteitä.

4.) Karbinolin muodostus

Edellämainitunlaisten diatsoniumsuolojen hydrolyysi hapon vesiliuoksessa tuottaa rengassubstituoituja OH-yhdisteitä, kuten edellä kuvattua 2-OH-yhdistettä.

5.) Eetteröinti

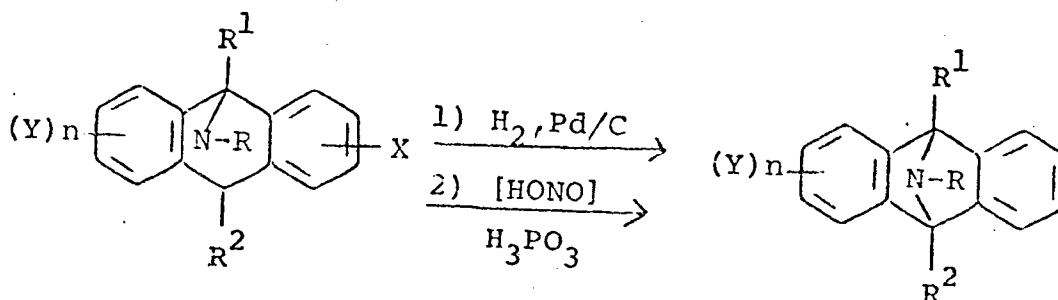
Rengassubstituoituja alkoksiyhdisteitä muodostetaan helposti edellä kuvattua karbinolista, esimerkiksi 2-alkoksiyhdistettä valmistetaan helposti käsittelemällä 2-karbonolia dialkyyli-sulfaatin kanssa emäksen, kuten NaOH:n läsnäollessa sopivassa liuottimessa.

6.) Lisädiatsotoinnit

Edellä esitettyihin toteutusmuotoihin (II) pohjautuen valmistetaan halogeeni- ja syano-rengassubstituoituja yhdisteitä vastaavasta diatsoniumsuolasta käsittelemällä viimeainittua alkalimetallihaloidin tai kuprosyanidin happaman liuoksen kanssa. Tällöin esimerkiksi kaavan II mukaisia 2-jodi-, 2-bromi- ja 2-klooriyhdisteitä saadaan käsittelemällä kaavan II mukaista 2-diatsoniumkloridia vastaavasti KI:n, KBr:n ja KCl:n kanssa hapossa.

7.) Rengassubstituenttien poistaminen

Kaavan I erityisesti kaavan II rengassubstituentit X ja Y voidaan korvata vedyllä seuraavien yhtälöiden mukaan:



jolloin esimerkiksi $X = Cl$ tai NH_2 (reaktio 1); tai $X = NH_2$ (reaktio 2).

8. Halogeenin suora korvaaminen

Kaavan I tai II rengassubstituentti X tai Y , jotka tarkoittavat halogeenia, erityisesti jodia, voidaan korvata alkyylillä tunnettujen menetelmien mukaan. Niinpä esimerkiksi kaavan I 2-jodin käsittely merkuridialkyylillä, $Hg(SCF_3)_2$, esimerkiksi liuottimessa, kuten HMPA:ssa, tai kuprodialkyylin (esim. $Cu(CH_3)_2$) kanssa bentseenissä tai sen kaltaisessa tuottaa vastaavan 2-alkyylin, II, esim. vastaavasti 2- SCF_3 :n, II, ja 2- CH_3 :n kaavassa II.

9.) Halogenointi

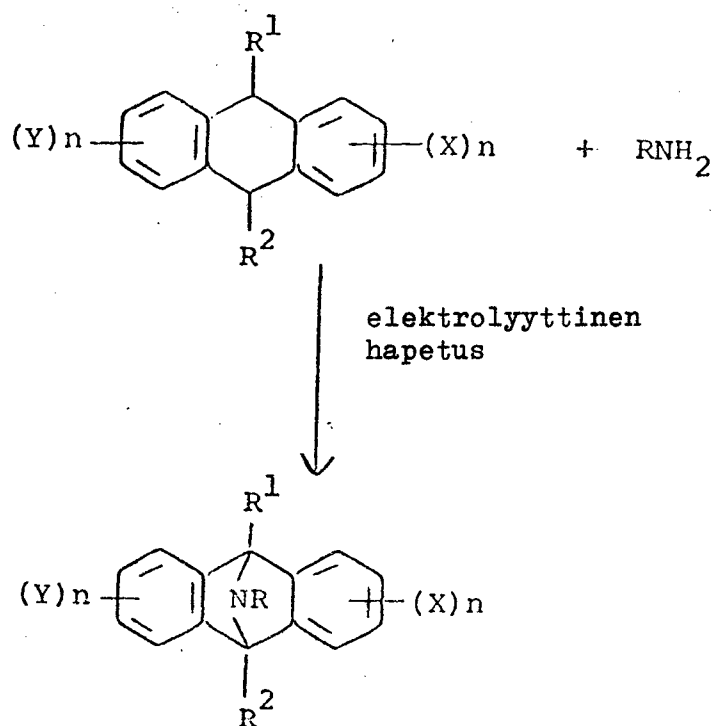
Halogenointi (erityisesti klooraus ja bromaus) tunnettujen menetelmien mukaan, esimerkiksi rautakatalyytin läsnäollessa, tuottaa helposti halogeenirengassubstituoidun, kaavan I mukaisen yhdisteen. Kaavan II mukaisia 2-halogeeniyhdisteitä saadaan helposti tällä tavalla.

10.) Grignard'in karbonointi

Asian valaisemiseksi mainittakoon, että 2-COOH (kaava II) saadaan helposti kaavan II 2-jodiyhdisteestä tai kaavan II 2-bromiyhdisteestä reagoittamalla viimeksimainittuja Mg-metallin kanssa liuottimessa, kuten THF:ssä, jolloin muodostuu Grignard'in reagentti, kaavan II mukainen 2-MgI- tai 2-MgBr-yhdiste, joita sen jälkeen käsitellään CO_2 :n kanssa ja sen jälkeen veden kanssa, jolloin muodostuu 2-COOH-yhdiste.

11.) Elektrolyyttinen hapetus

Kaavan II mukainen edullinen toteutusmuoto voidaan valmistaa yleisesti tunnetun menetelmän mukaan [Chem. Comm. 870 (1974)]:



Esillä olevan keksinnön piiriin sisältyvät myös ei-myrkylliset, farmaseuttisesti hyväksyttävät kaavan I mukaisten yhdisteiden suola-, esterijohdannaiset. Happoadditiosuolat ovat edullisia. Antraseeni-imiiniyhdisteiden tällaisia happoadditiosuoloja muodostetaan sekoittamalla antraseeni-imiiniyhdisteiden liuos farmaseuttisesti hyväksyttävän, ei-myrkyllisen hapon liuoksen kanssa, joita happoja ovat esim. kloorivetyhappo, fumaarihappo, maleiinihappo, meripihkahappo, etikkahappo, sitruunahappo, viinihappo, hiilihappo, fosforihappo, oksaalihappo ja niiden kaltaiset.

Esillä olevan keksinnön mukaisessa hoitomenetelmässä kykenevät nopeasti ja lievästi rauhoittavasti vaikuttavat antraseeni-imiinit aikaansaamaan levottomuuden lievityksen aiheuttamatta liiallista rauhoittumista tai unta yksikköannosmäärän ollessa noin 0,1 - noin 500 mg kehon painoa kiloa kohti, tai päivittäisen annosmäärän ollessa välillä noin 0,4 - noin 2000 mg kehon painon kiloa kohti. Esillä olevan keksinnön mukaiset antraseeni-imiinit ovat lisäksi käyttökelpoisia lihasjännitystä laukaisevina aineina, kouristuksia lievittävinä aineina ja käsiteltäessä ekstrapyramidaalisia sairauksia, käytettäessä aineita saman verran. On luonnollisestikin selvää, että tarkka käsittelyannosmäärä riippuu hoidettavan elin- tai ihmisyyksilön tapauksesta ja lopullisessa analyysissä jää edellämainittuihin puitteisiin sisältyvä tarkka käsittelyaineen määrä lääkärin harkinnan varaan.

Esillä olevan keksinnön puitteisiin kuuluvat myös tällaisia antraseeni-imiinejä sisältävä farmaseuttiset valmisteet, Nämä valmisteet ovat edullisesti yksikköannosmuodoissa, kuten tabletteina, pillereinä, parenteraalisina liuoksina tai niiden kaltaisina. Kiinteiden koostumusten, kuten tablettien, valmistamiseksi sekoitetaan pääasiallinen aktiivinen aines farmaseuttisen kantaja-aineen, so. tavallisten tabletoimisaineiden, kuten maissitärkkelyksen, laktoosin, sakkaroosin, sorbitolin, talkin, steariinihapon, magnesiumstearaatin, dikalsiumfosfaatin, kumien ja muiden farmaseuttisten laimennusaineiden, esim. vedenkanssa kiinteäksi esivalmisteeksi, joka sisältää esillä olevan keksinnön mukaisen antraseeni-imiinin tai sen ei-myrkyllisen, farmaseuttisesti hyväksyttävän suola-, esterijohdannaisen homogeenista seosta. Tämä kiinteä esivalmisteseos jaetaan edellä kuvatun tyyppiseksi yksikköannosmuodoiksi, jotka sisältävät 0,1 - noin 500 mg esillä olevan keksinnön mukaista aktiivista ainesta. Uudesta seoksesta valmistetut tabletit tai pillerit voidaan päällystää tai muulla tavoin siten käsitellä, että saadaan annosmuoto, joka tuottaa sen edun, että nopeavaikutteisten antraseeni-imiinien vaikutus pitkittyy.

Nestemäiset muodot, joihin esillä olevan keksinnön mukaista uutta koostumusta voidaan sisällyttää lääkkeen antamiseksi oraalisesti tai ruiskeena, käsittävät vesiliuoksia, sopivasti maustettuja siirappeja, vesi- tai öljysuspensioita.

Esillä olevan keksinnön mukaisia farmaseuttisia antraseeni-imiinivalmisteita voidaan antaa oraalisesti, parenteraalisesti tai rektaalisesti. Oraalisesti niitä voidaan antaa tableteissa, kapseleissa, suspensioissa tai siirapeissa, jolloin edullinen annosmuoto on puristettu tabletti, joka sisältää 0,1 - noin 500 mg aktiivista ainesta. Optimaalinen annos riippuu luonnollisestikin käsitelystä annosmuodosta. Kuten edellä mainittiin, riippuu valittu sopiva annos erityistapauksissa potilaaseen liittyvistä tekijöistä, jotka saattavat vaikuttaa lääkkeen tehoon, esimerkiksi yleinen terveys, ikä, paino ja toivottu vaikutus.

Seuraavat esimerkit valaisevat tyypillisesti esillä olevan keksinnön mukaista tuotetta, menetelmää, käsittelytapaa tai koostumusta. Keksintö ei ole kuitenkaan rajoitettu näihin esimerkkeihin.

Esimerkki la

2,3-dimetyyliftaali-imidiini

Liuosta, joka sisältää 11,8 g (0,076 moolia) 2-etyyllibentsoehappoa 25 ml:ssa absoluuttista metanolia, käsitellään varovaisesti 2,5 ml:n kanssa väkevää rikkihappoa ja kuumennetaan palautustislauslämpötilaan. 4 tunnin kuluttua seos kaadetaan jäähän ja öljymäinen tuote uutetaan eetteriin. Pestyn (vesi, 5 %:nen natriumbikarbonaatin vesiliuos ja vesi) ja kuivatun uutoksen haihdutus alipaineessa antaa metyyli-2-etyyllibentsoaattia jäljelle jääneenä värittömänä öljynä saannon ollessa 86 %.

Seosta, jossa on 10,7 g (0,065 moolia) metyyli-2-etyyllibentsoaattia, 12,5 g (0,07 moolia) N-bromisukkinimidiä, 50 mg bentsoyyliperoksidia ja 125 ml hiilitetrakloridia, hämmennetään palautustislausolosuhteissa siksi, kunnes reaktio on tapahtunut täydellisesti, mihin kuluu aikaa 2 tuntia. Saostunut sukkinimidi suodatetaan jäädytetystä seoksesta ja suodos haihdutetaan kuiviin alipaineessa, jolloin jäljelle jää kvantitatiivinen saanto metyyli-2-(1-bromietyyli)bentsoaattia keltaisena öljynä.

Liuos, joka sisältää 0,156 moolia metyyli-2-(1-bromietyyli)-bentsoaattia ja 24,0 g (0,312 moolia) 40 %:tista metyyliamiinin vesiliuosta 230 ml:ssa absoluuttista metanolia, pidetään huoneen lämpötilassa 20 tuntia. Liuotin haihdutetaan alipaineessa ja jäännös jaetaan kloroformin ja veden kesken. Pestyn (vesi, 2-n kloorivetyhappo ja vesi) ja kuivatun kloroformiuutoksen haihdutus alipaineessa antaa jäännökseksi raajan öljymäisen tuotteen. Tislaus antaa puhdistetun 2,3-dimetyyliftaali-imidiinin juoksevana, värittömänä öljynä.

2-alkyyli-3-metyyliftaali-imidiinit

Noudattaen esimerkissä la kuvattua menetelmää reagoitetaan metyyli-2-(1-bromietyyli)bentsoaattia sopivan primäärisen amiinin kanssa seuraavien 2-alkyyli-3-metyyliftaali-imidiinien saamiseksi:

- 1.) 2-bentsyyli-3-metyyliftaali-imidiini, kp. 158-162°C/0,1 mm Hg.
- 2.) 2-etyyli-3-metyyliftaali-imidiini, kp. 97-105°C/0,1 mm Hg.
- 3.) 2-syklopropyyli-3-metyyliftaali-imidiini, kp. 120°C/0,2 mm Hg.
- 4.) 2-(3-hydroksipropyyli)-3-metyyliftaali-imidiini, kp. 172-175°C/0,2 mm Hg.
- 5.) 2-propyyli-3-metyyliftaali-imidiini, kp. 98-104°C/0,1 mm Hg.
- 6.) 2-butyli-3-metyyliftaali-imidiini, kp. 109-114°C/0,1 mm Hg.
- 7.) 2-allyyli-3-metyyliftaali-imidiini, kp. 102-104°C/0,15 mm Hg.
- 8.) 2-syklopropyylimetyyli-3-metyyliftaali-imidiini, kp. 131-133°C/0,1 mm Hg.

Esimerkki 1b

1,2,3-trimetyyli-isoindoli

Kuivassa kolvissa olevaan, typpi-atmosfäärin alaisena pidettyyn hämmennettyyn liuokseen, joka sisältää 6,4 g (0,04 moolia) 2,3-dimetyyliftaali-imidiiniä 100 ml:ssa absoluuttista eetteriä, lisätään tipottain 25 ml 1,9-molaarista metyylilitiumin eetteriliuosta. Yön yli huoneen lämpötilassa tapahtuneen hämmäntämisen jälkeen hydrolysoidaan jäähtynyt liuos lisäämällä siihen tipottain 40 ml vettä. Eetterikerros erotetaan, pestään toistuvasti vedellä ja kuivataan kidevettömän magnesiumsulfaatin avulla samalla hämmäntämisen typpi-atmosfäärin alaisena ja jäädyttämällä jääkylvyssä. Suodatettu liuos haihdutetaan alipaineessa ja jäljelle jäänyt tummankeltainen kiinteä aine kuivataan 0,5 mm:n paineessa, jolloin saannoksi saadaan 5,7 g (90 %) 1,2,3-trimetyyli-isoindolia.

2-substituoitu-1,3-dimetyyli-isoindolit

Noudattamalla esimerkissä 1b kuvattua menetelmää käsitellään sopivaa 2-substituoitu-3-metyyliftaali-imidiiniä metyylilitiumin kanssa seuraavien 2-alkyyli-1,3-dimetyyli-isoindolien saamiseksi:

- 1.) 2-bentsyyli-1,3-dimetyyli-isoindoli
- 2.) 2-etyyli-1,3-dimetyyli-isoindoli
- 3.) 2-syklopropyyli-1,3-dimetyyli-isoindoli
- 4.) 2-propyyli-1,3-dimetyyli-isoindoli
- 5.) 2-butyli-1,3-dimetyyli-isoindoli
- 6.) 2-allyyli-1,3-dimetyyli-isoindoli
- 7.) 2-[3-(tetrahydropyranyyli)-2-oksi]propyyli-1,3-dimetyyli-isoindoli
- 8.) 2-syklopropyylimetyyli-1,3-dimetyyli-isoindoli
- 9.) 5-kloori-, 5-jodi- ja 5-bromi-2-syklopropyyli-1,3-dimetyyli-isoindoli
- 10.) 5-kloori-, 5-jodi- ja 5-bromi-2-[3-(tetrahydropyranyyli)-2-oksi]propyyli-1,3-dimetyyli-isoindoli

- 11.) 5-kloori-; 5-jodi- ja 5-bromi-2-propyyli-1,3-dimetyyli-isoindoli
- 12.) 1-butyli-2,3-dimetyyli-isoindoli; valmistettuna n-butyylilitiumista ja 2,3-dimetyylifitaali-imiinistä
- 13.) 1-etyyli-2,3-dimetyyli-isoindoli; valmistettuna etyyllilitiumista ja 2,3-dimetyylifitaali-imiidinistä
- 14.) 1-vinyyli-2,3-dimetyyli-isoindoli; valmistettuna vinyylilitiumista ja 2,3-dimetyylifitaali-imiidinistä

Esimerkki 1c

2-[3-(tetrahydropyranyyli-2-oksi)-propyyli]-3-metyylifitaali-imiidiini

Seosta, jossa on 7,35 g (0,036 moolia) 2-(3-hydroksipropyyli)-3-metyylifitaali-imiidiiniä, 3,3 g (0,039 moolia) dihydropyraania, 80 mg p-tolueenisulfonihappomonohydraattia ja 75 ml absoluuttista eetteriä, hämmennetään huoneen lämpötilassa 24 tuntia. Hämmennämistä jatketaan useita tunteja sen jälkeen kun seokseen on lisätty 1,0 g kidevedetöntä kaliumkarbonaattia ja seos suodatetaan. Suodoksen haihdutus alipaineessa ja jäännöksen kuivatus 0,5 mm:ssä Hg antaa kvantitatiivisen saannon 2-[3-tetrahydropyranyyli-2-oksi)propyyli]-3-metyylifitaali-imiidiiniä keltaisena viskoosisena öljynä.

Esimerkki 1d

11-(3-dimetyyliaminopropyyli)-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini

2 Hämmennettyyn seokseen, joka sisältää 1,45 g (0,0052 moolia) 11-(3-hydroksipropyyli)-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiiniä, 1,4 g (0,00525 moolia) trifenyylifosfiinia ja 17 ml kuivaa bentseeniä, lisätään huoneen lämpötilassa ja typpi-atmosfäärin alaisena annoksittain 0,95 g (0,00535 moolia) N-bromisukkinimidiä. Hämmennämistä jatketaan 6 tuntia, jolloin erottuu hienoa valkoista sakkaa. Jääkylvyssä jäähdyttämisen jälkeen seos kyllästetään kaasumaisella dimetyyliamiinilla ja hämmennämistä jatketaan yön yli huoneen lämpötilassa. Liuotin haihdutetaan alipaineessa ja jäännöstä hierretään absoluuttisen eetterin kanssa. Sukkinimidisakka suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin alipaineessa. Jäännöstä hierretään kuuman heksaanin kanssa ja tämä seos jäähdytetään. Trifenyylifosfiinioksidisakan suodatuksen jälkeen heksaanisuodos haihdutetaan kuiviin alipaineessa, jolloin tuote jää jäljelle öljynä. Lyhyt tislauksen välillä 95 - 105°C ja 0,2 mm:n Hg-paineessa antaa 0,9 g (56 %) keltaista viskoosista öljyä.

Emäs muutetaan hydrokloridisuolaksi käsittelemällä etanoliliuosta ekvivalentin määrän kanssa kloorivetyä etanolissa. Laimentaminen absoluuttisella eetterillä saostaa suolan, joka kiteytetään uudelleen kylmästä absoluuttisesta etanoli/eetteriseoksesta, jolloin saadaan 11-(3-dimetyyliamino-propyyli)-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiinihydrokloridia valkoisina kiteinä.

Noudattamalla esimerkissä ld kuvattua menetelmää lukuunottamatta sitä, että esimerkin ld 11-(3-hydroksipropyli)-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini korvataan ekvivalentilla määrällä vastaavasti 2-kloori-, 2-jodi- ja 2-bromi-11-(3-hydroksipropyli)-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiiniä, saadaan vastaavasti 2-kloori-, 2-jodi- ja 2-bromi-11-(3-dimetyyliaminopropyli)-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiiniä.

Esimerkki 1

9,10,11-trimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini

Vaihe A: 1,2,3-trimetyyli-isoindoli

Seosta, jossa on 50 g (0,374 moolia) o-dietyylibentseeniä, 146 g (0,822 moolia) N-bromisukkinimidiä, 0,1 g bentsoyyliperoksidia ja 800 ml hiilitetraklodia, kuumennetaan palauttaen samalla hämmentäen ja ultraviolettililla säteilyttäen siksi, kunnes reaktio on tapahtunut täydellisesti. Saostunut sukkinimidi suodatetaan pestään hiilitetrakloridilla ja suodos haihdutetaan kuiviin alipaineessa. Jäljelle jäänyt α, α' -dibromi-o-dietyylibentseeni liuotetaan 800 ml:n absoluuttista eetteriä. Hämennettyyn liuokseen lisätään tipottain typpi-atmosfäärin alaisena liuos, joka sisältää 40 g (0,87 moolia) metyylihydratsiinia 50 ml:ssa absoluuttista eetteriä. Tällöin erottuu hartsimainen sakka. 3 tuntia kestäneen hämmentämisen ja yön yli seisottamisen jälkeen eetteri dekantoidaan. Jäännöstä käsitellään 625 ml:an vettä liuotettuna 375 ml:n kanssa 40 %:tista natriumhydroksidiliuosta ja seosta hämennetään samalla kuumentaen ja palauttaen 1,5 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen kootaan raa'an tuotteen muodostama sakka, pestään vedellä ja liuotetaan 600 ml:aan eetteriä. Eetteriliuos pestään toistuvasti vedellä ja kuivataan kidevedettömän magnesiumsulfaatin avulla samalla hämmentäen ja jäähdyttäen jääkylvyssä. Suodatettu liuos haihdutetaan alipaineessa ja jäljelle jäänyttä tummankeltaista kiinteätä ainetta kerretään petroolieetterin kanssa, suodatetaan ja kuivataan tyhjöissä, jolloin saadaan 15,56 g 1,2,3-trimetyyli-isoindolia.

Vaihe B: 9,10,11-trimetylianttraseeni-9,10-dihydro-9,10-imiini

Typpi-atmosfäärin alaisena pidetyssä kuivassa laitteessa olevaan 10 ml:an kuivaa tetrahydrofuraania suspendoidaan 1,7 g (0,07 moolia) magnesiumlastuja ja seos kuumennetaan palautustislauzlämpötilaan. Reaktio saatetaan alulle lisäämällä muutamia tippoja 2-fluoribromibentseeniä ja seos, joka sisältää 9,65 g (0,06 moolia) 1,2,3-trimetyyli-isoindolia ja 12,3 g (0,07 moolia) 2-fluoribromibentseeniä 70 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisätään tipottain yhden tunnin kuluessa. Hämmentämistä palautustislauzolosuhteissa jatketaan 2 tuntia. Jäähdytynyt seos hydrolysoidaan lisäämällä tipottain 25 ml vettä

ja orgaaninen kerros dekantoidaan. Liuotin haihdutetaan alipaineessa ja jäljelle jäänyt tumma öljy liuotetaan bentseeniin. Liuos suodatetaan piimaan läpi, laimennetaan eetterillä ja pestään vedellä. Kuivattu uutosto haihdutetaan kuiviin alipaineessa, jolloin jäljelle jää 15,6 g raakaa 9,10,11-trimetyyli-antraseeni-9,10-dihydro-9,10-imiiniä tummanpunaisena öljynä, joka muutetaan fumaarihapposuolaksi liuottamalla 30 ml:an etyyliasetaattia ja lisäämällä liuos, joka sisältää 10,4 g (0,09 moolia) fumaarihappoa 100 ml:ssa absoluuttista metanolia. Laimentaminen 320 ml:lla etyyliasetaattia ja ymppäminen saostaa 10,05 g epäpuhdasta suolaa purppuranvärisenä kiinteänä aineena. Kaksi uudelleenkiteytystä metanoli/etyyliasetaatti-(1:1)-seoksesta käyttäen värinpoistavaa hiiltä antaa 4,38 g 9,10,11-trimetyyli-antraseeni-9,10-dihydro-9,10-imiinin fumaattisuolaa valkoisina kiteinä, $C_{17}H_{17}N \cdot 1,5C_4H_4O$.

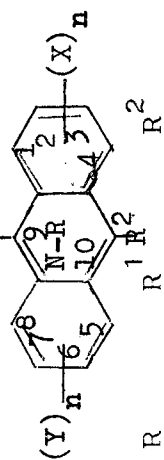
Noudattamalla esimerkin 1, vaiheen ^{mukaisesta} A menetelmää lukuunottamatta sitä, että esimerkin 1 o-dietyylibentseeni korvataan ekvivalentilla määrällä jotain seuraavista aineista: o-etyylitolueeni, o-dipropylibentseeni, 2-propyyli-etylibentseeni, o-bis(β, β, β -trifluoroetyyli)-bentseeni, o-dibutylibentseeni ja 2-butyylipropylibentseeni, saadaan vastaavasti 1,2-dimetyyli-isoindolia; 1,3-dietyyli-2-metyyli-isoindolia; 1,2-dimetyyli-3-etyyli-isoindolia; 1,3-bis(trifluorimetyyli)-2-metyyli-isoindolia; 1,3-dipropyli-2-metyyli-isoindolia ja 1-etyyli-2-metyyli-3-propyyli-isoindolia.

Kun edellä luetelluilla isoindoleilla korvataan yksitellen esimerkin 1, vaiheen B 1,2,3-trimetyyli-isoindoli, niin saadaan vastaavasti seuraavia aineita; 9,11-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini; 9,10-dietyyli-11-metyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini; 9,11-dimetyyli-10-etyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini; 9,10-trifluorimetyyli-11-metyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini; 11-metyyli-9,10-dipropyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini ja 11-metyyli-9-etyyli-10-propyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini.

Noudattamalla esimerkin 1 vaiheen ^{mukaisesta} A menetelmää lukuunottamatta sitä, että esimerkin 1 o-dietyylibentseeni korvataan ekvivalentilla määrällä jotain seuraavista aineista: 4-kloori-; 4-jodi- ja 4-bromi-1,2-dietyylibentseeni ja metyylihydratsiini korvataan ekvivalentilla määrällä vastaavasti propyylihydratsiinia; syklopropyylihydratsiinia ja γ -THP-oksi-propyylihydratsiinia, saadaan vastaavasti 5-kloori-; 5-jodi- ja 5-bromi-2-propyyli-1,3-dimetyyli-isoindolia; 5-kloori-; 5-jodi- ja 5-bromi-2-syklopropyyli-1,3-dimetyyli-isoindolia; ja 5-kloori-; 5-jodi- ja 5-bromi-2-[γ -THP-oksi-propyyli]-1,3-dimetyyli-isoindolia; lyhenne THP tarkoittaa tetrahydropyranyylioksia.

Kun edellä luetelluilla isoindoleilla korvataan erikseen esimerkin 1, vaiheen B 1,2,3-trimetyyli-isoindoli, niin saadaan vastaavasti seuraavia aineita: 2-kloori-; 2-jodi- ja 2-bromi-11-propyyli-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,11-imiini; 2-kloori-; 2-jodi- ja 2-bromi-11-syklopropyyli-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini; ja 2-kloori-; 2-jodi- ja 2-bromi-11-[γ-THP-oksi-propyyli]-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini; kolmen viimeksimainittujen yhdisteen lievä happohydrolyysi antaa 2-kloori-, 2-jodi- ja 2-bromi-11-hydroksipropyyli-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiiniä.

Noudattamalla esimerkin¹ menetelmää saadaan seuraavia, esillä olevan keksinnön mukaisia antraseeni-iminejä



Taulukko I

Yleisiä huomautuksia, olosuhteita, reaktantteja, milloin ne ovat sopivia

Esim.	R	R ¹	R ²	X	Y	
2 - 2a	CH ₃	H	H	2-bromi	n=0	butyyllitium korvaa Mg:n; liuottime et etteri. 1-bromi-2-fluori-bentseeni + 5-bromi-2-CH ₃ -isoindoli
2	CH ₃	H	H	1-CH ₃	n=0	2-CH ₃ -isoindoli + 2-bromi-3-Cl-tolueeni
3	CH ₃	H	H	2-OCH ₃	n=0	2-CH ₃ -isoindoli + 2-jodi-4-OCH ₃ -1-bromi-bentseeni
4	CH ₃	H	H	1-Cl	n=0	2-CH ₃ -isoindoli + 1-bromi-2,6-di-kloori-bentseeni
5	CH ₃	H	H	1-fluori	n=0	2-CH ₃ -isoindoli + 1-bromi-2,6-di-fluori-bentseeni
6	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃	n=0	2,3-tri-CH ₃ -isoindoli + 3-Cl-4-Cl-tolueeni
7	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-Cl	n=0	1,2,3-tri-CH ₃ -isoindoli + 2,5-di-Cl-1-bromi-bentseeni
8	CH ₃	CH ₃	CH ₃	1-fluori	n=0	1,2,3-tri-CH ₃ -isoindoli + 2,6-di-fluori-1-bromi-bentseeni
9	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-OCH ₃	n=0	1,2,3-tri-CH ₃ -isoindoli + 4-bromi-3-jodi-anisoli

Taulukko I (jatkuu)

Esimerkki	R	R ¹	R ²	X	Y	Yleisiä huomautuksia, olosuhteita, reaktantteja, milloin ne ovat sopivia
10	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2,3-difluori	n=0	butyllilitium korvaa Mg:n, liuottimena heksaani 1,2,3-tri-CH ₃ -isoindoli + 1-bromi-2,4,5-tri-fluori-bentseeni
11	CH ₃	CH ₃	CH ₃	1-CH ₃	n=0	1,2,3-tri-CH ₃ -isoindoli + 2-bromi-3-Cl-toluenei
12	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-CF ₃	n=0	1,2,3-tri-CH ₃ -isoindoli + 2-bromi-4-CF ₃ -1-Cl-bentseeni
13	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-fluori	n=0	1,2,3-tri-CH ₃ -isoindoli + 2,4-difluori-1-bromi-bentseeni
14	CH ₃	H	H	1,3-difluori	n=0	butyllilitium korvaa Mg:n heksaanissa. 2-CH ₃ -isoindoli + 1-bromi-2,4,6-trifluori-bentseeni ²⁴
15	CH ₃	H	H	2,3-difluori	n=0	esimerkin 14 mukaan. 2-CH ₃ -isoindoli + 1-bromi-2,4,5-trifluori-bentseeni
16	CH ₃	H	H	2-fluori	5-CH ₃	5-fluori-2-CH ₃ -isoindoli (valmistettu 3,4-di-CH ₃ -1-fluori-bentseenistä) + 2-bromi-3-Cl-toluenei
17	CH ₃	H	H	2-fluori	6-CF ₃	5-fluori-2-CH ₃ -isoindoli + 2-Cl-5-CF ₃ -1-bromi-bentseeni; isomeerit erotettiin jakokiteytyksen avulla
18	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-bromi	n=0	esimerkin 14 mukaan. 5-bromi-1,2,3-tri-CH ₃ -isoindoli (valmistettu 3,4-dietyyli-1-bromi-bentseenistä) + 2-bromi-fluoribentseeni

Taulukko I (jatkuu)

Esimerkki	R	R ¹	R ²	X	Y	Yleisiä huomautuksia, olosuhteita, reaktantteja, milloin ne ovat sopivia
19	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-SCF ₃	n=0	Valmistettu 1,95 g:sta esimerkin 18 tuotetta ja 4,25 g:sta Hg (SCF ₃) ₂ , 2,8 g:sta Cu-jauhetta ja 9,8 ml:sta kinoliinia 8,4 ml:ssa pyridiiniä. Reaktio yön yli 195 ^o C:ssa . Tuote eristettiin ja pestiin bentseenillä.
20	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-CN	n=0	Valmistettu 3,14 g:sta esimerkin 18 tuotetta ja 0,89 g:sta CuCN 70 ml:ssa DMF kuumentuen palauttuen 6 tuntia. Puhdistettu pylväskromatografian avulla käyttäen silikageeliä.
21	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-COOH	n=0	1,6 g esimerkin 18 tuotetta 5 ml:ssa eetteriä käsitellään 2,3 ml:n kanssa 2,2-m butyylilitiumin heksaaniliuosta; saatua Grignard'in välituotetta käsitellään CO ₂ :n kanssa ja seos hydrolysoidaan sen jälkeen lisäämällä tipottain vettä; vesifaa- sin neutralointi saostaa esimerkin 21 tuotteen.
22	bentsyyli	CH ₃	CH ₃	1,4-dime- tyyli	n=0	2-bentsyyli-1,3,4,7-tetrametyyli-isoindoli + 2-bromi-1-fluori-bentseeni
23	H	CH ₃	CH ₃	1,4-dime- tyyli	n=0	Esimerkin 22 tuote hydrataan etanolissa käyttäen 10 %:tista Pd/hiilellä-katalyyttiä vetyatmosfäärin alaisena ilmakehän paineessa.
24	CH ₃	CH ₃	CH ₃	1,4-dime- tyyli	n=0	1,2,3,4,7-pentametyyli-isoindoli + 2-bromi-fluori-bentseeni

Taulukko I (jatkuu)

Esimerkki	R	R ¹	R ²	X	Y	Yleisiä huomautuksia, olosuhteita, reaktantteja, milloin ne ovat sopivia
25	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-SCH ₃	n=0	Litium-2,2,6,6-tetrametyylipiperididi (LiTMP) (23,4 ml 1,8-molaarista metyyllilitiumin eetteriliuosta lisätään hitaasti seokseen, jossa on 5,64 g 2,2,6,6-tetrametyylipiperidiiniä 25 ml:ssa THF); tämä liuos lisätään hitaasti seokseen, jossa oli 0,036 moolia 1,2,3-tri-CH ₃ -isoindolia ja 0,04 moolia (4-kloorifenyyli)-metyyllisulfidia 40 ml:ssa THF; kuumentaminen palautuksella 15 tuntia; seos kaadettiin 150 ml:an kyllästettyä NH ₄ Cl:n vesi-liuosta; tuote uutettiin eetterillä.
26	propyyli	CH ₃	CH ₃	2-bromi	n=0	Noudattamalla esimerkin 25 menetelmää saadaan 26
27	propyyli	CH ₃	CH ₃	2-Cl	n=0	esimerkkien 26 - 34a tuotteet sopivasta 1,4-di-
28	propyyli	CH ₃	CH ₃	2-jodi	n=0	halogeenibentseenistä ja sopivasta 1,3-dimetyyli-
29	4	CH ₃	CH ₃	2-bromi	n=0	2-substituoitu-isoindolista. Esimerkkien 32 - 34
30	4	CH ₃	CH ₃	2-Cl	n=0	tuotteet saadaan esimerkin 1 mukaan, jolloin hydrok-
31	4	CH ₃	CH ₃	2-jodi	n=0	syyli ryhmä suojataan THP-eetterin avulla.
32	3-OH-propyyli	CH ₃	CH ₃	2-bromi	n=0	
33	3-OH-propyyli	CH ₃	CH ₃	2-Cl	n=0	
34	3-OH-propyyli	CH ₃	CH ₃	2-jodi	n=0	
34a	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-jodi	n=0	

Taulukko I (jatkuu)

Esimerkki	R	R ¹	R ²	X	Y	Yleisiä huomautuksia, olosuhteita, reaktantteja, milloin ne ovat sopivia
35	CH ₃	CH ₃	CH ₃	1-isopropyli	n=0	Esimerkin 25 mukaan. 1,2,3-tri-CH ₃ -isoindoli + 2-Cl-kumeeni
36	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-isopropyli	n=0	Esimerkin 25 mukaan. 1,2,3-tri-CH ₃ -isoindoli + 4-Cl-kumeeni
37	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-SO ₂ N(CH ₃) ₂	n=0	Esimerkin 25 mukaan. 1,2,3-tri-CH ₃ -isoindoli + 4-Cl-N,N-dimetyylibentseenisulfonamidi
38	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-CH(OC ₂ H ₅)	n=0	Esimerkin 25 mukaan (s.o. käyttämällä LiTMP) saadaan dietyyliasetaalaa (esimerkki 38) 1,2,3-tri-CH ₃ -isoindolista + 4-Cl-1-CH(OC ₂ H ₅)-bentseenistä; alde-
38a	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-CHO	n=0	hydiä (esimerkki 38a) valmistetaan siitä hydrolyysin avulla.
39	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-CN	n=0	2,5 g esimerkin 38a tuotetta sen vetyksalaatti-hydraattisuolana 50 ml:ssa 95 %:tista etanolia käsitellään 0,6 g:n kanssa hydroksyyliamiini·HCl 10 ml:ssa vettä ja sen jälkeen 12 ml:n kanssa 1,7-m NaOH:n vesiliuosta. Muodostunut 2-karboksisialdehydi-oksiimi saostuu, kun edellä mainittu liuos kaadetaan 300 ml:an vettä, pH = 8, 0°C: Liuos, joka sisältää 1,8 g oksimaa 7 ml:ssa pyridiiniä, käsiteltynä 1,6 g:n kanssa trifluorietikka-anhydridiä antaa tuotteen seistytään yli yön; tuote puhdistettiin eetteristä.
40	bentsyyli	CH ₃	CH ₃	n=0	n=0	2-bentsyyli-1,3-di-CH ₃ -isoindoli + 2-fluori-1-bromi-bentseeni

Taulukko I (jatkuu)

Esimerkki	R	R ¹	R ²	X	Y	Yleisiä huomautuksia, olosuhteita, reaktantteja, milloin ne ovat sopivia
41	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	n=0	n=0	2-C ₂ H ₅ -1,3-di-CH ₃ -isoindoli + 2-fluori-1-bromi-bentseeni
42		CH ₃	CH ₃	n=0	n=0	2-syklopropyyli-1,3-di-CH ₃ -isoindoli + 2-fluori-1-bromi-bentseeni
43		CH ₃	CH ₃	2-Cl	n=0	Esimerkkien 43 - 45 tuotteet valmistettiin esimerkkinä 42 mukaan käyttäen sopivaa 5-halogeenisubstituoitua isoindolia
44		CH ₃	CH ₃	2-jodi	n=0	
45		CH ₃	CH ₃	2-bromi	n=0	
46	bentsyyli	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃	n=0	
47	3-OH-propyyli	CH ₃	CH ₃	n=0	n=0	2-bentsyyli-1,3-di-CH ₃ -isoindoli ja 3-bromi-4-Cl-toluenei
48	3-OH-propyyli	CH ₃	CH ₃	2-Cl	n=0	2- $\sqrt{3}$ -(THP-2-oksi)propyyli/1,3-di-CH ₃ -isoindoli + 2-fluori-1-bromi-bentseeni. Muodostunut eetteri muutetaan esimerkin 47 tuotteeksi hydrolyysin avulla 1,0-m HCl:ssä 25°C:ssä ja puhdistetaan eetteriuutoksesta.
49	3-OH-propyyli	CH ₃	CH ₃	2-bromi	n=0	Esimerkkien 48 - 50 tuotteet saadaan samalla tavalla kuin esimerkissä 47 käyttämällä sopivaa 5-halogeenisubstituoitua isoindolia
50	3-OH-propyyli	CH ₃	CH ₃	2-jodi	n=0	
51	propyyli	CH ₃	CH ₃	n=0	n=0	2-propyyli-1,3-di-CH ₃ -isoindoli + 2-fluori-1-bromi-bentseeni
52	butyyli	CH ₃	CH ₃	n=0	n=0	2-butyli-1,3-di-CH ₃ -isoindoli + 2-fluori-1-bromi-bentseeni

Taulukko I (jatkuu)

Yleisiä huomautuksia, olosuhteita, reaktantteja, milloin ne ovat sopivia					
Esimerkki	R	R ¹	R ²	X	Y
53	CH ₃	CH ₃	CH ₃	1-Cl	n=0
					1,2,3-tri-CH ₃ -isoindoli + 2,6-dikloori-bromi-bentseeni
54	allyyli	CH ₃	CH ₃	n=0	n=0
					2-allyyli-1,3,-di-CH ₃ -isoindoli + 2-fluori-1-bromi-bentseeni
55	-CH ₂ - 	CH ₃	CH ₃	n=0	n=0
					2-syklopropyylimetyyli-1,3-di-CH ₃ -isoindoli + 2-fluori-1-bromi-bentseeni
56	CH ₃	CH ₃	n-butyyli	n=0	n=0
					1-butyyli-2,3-di-CH ₃ -isoindoli + 2-fluori-1-bromi-bentseeni
57	CH ₃	CH ₃	-C ₂ H ₅	n=0	n=0
					1-etyyli-2,3-di-CH ₃ -isoindoli + 2-fluori-1-bromi-bentseeni
58	CH ₃	CH ₃	-vinyyli	n=0	n=0
					1-vinyyli-2,3-di-CH ₃ -isoindoli + 2-fluori-1-bromi-bentseeni

Esimerkki 2 (a)*Lähtöaine?*11-etyyli-1,4,9,10-tetrametyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini

Liuosta, joka sisältää 1,0 g (0,004 moolia) 1,4,9,10-tetrametyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiiniä ja 1,8 g (0,04 moolia) asetaldehydiä 20 ml:ssa asetonitriiliä, hämmennetään ja käsitellään 0,75 g:n (0,012 moolia) kanssa natriumsyanoboorihydridiä. 0,5 ml jäätikkoa lisätään annokssittain 10 minuutin kuluessa ja seosta hämmennetään huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Sen jälkeen kun seokseen on lisätty vielä 0,5 ml jäätikkoa, jatketaan hämmennämistä yön yli. Liuottimen pääosa haihdutetaan alipaineessa ja jäännös jaetaan 5 %:sen natriumhydroksidin vesiliuoksen ja eetterin kesken. Pesty ja kuivattu eetteriuutos haihdutetaan alipaineessa, jolloin jällelle jää 0,65 g (58 %) tuotetta öljyisenä kiinteänä aineena.

Emäs muutetaan vetyoksalaattisuolaksi liuottamalla se absoluuttiseen etanoliin, joka on kyllästetty oksaalihapolla. Suola saostuu ja se kiteytetään uudelleen kahdesti absoluuttisesta etanolista, jolloin saadaan 11-etyyli-1,4,9,10-tetrametyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiinivetyoksalaattia valkoisina kiteinä.

Esimerkki 3 (a)9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini

Liuosta, joka sisältää 2,3 g (0,0074 moolia) 11-bentsyyli-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiiniä 25 ml:ssa jäätikkoa, hämmennetään 200 mg:n kanssa 5 %:tista palladium/hiilikatalyyttiä vetykaasun alaisena ilmakehän paineessa siksi, kunnes vedyn absorptio on tapahtunut täydellisesti. Katalyytti poistetaan suodattamalla ja suodoksen haihdutus alipaineessa antaa epäpuhtaan tuotteen öljyisenä kiinteänä aineena. Jäännöksen liuos bentseeni/eetteri-(1:1) seoksessa uutetaan 0,5-molaarisella sitruunahapolla. Hapan vesiuutos jäädytetään ja tehdään voimakkaasti emäksiseksi 40 %:sella natriumhydroksidin vesiliuoksella. Öljymäinen emäs uutetaan bentseeni/eetteri-(1:1)-seokseen. Pestyn ja kuivatun orgaanisen uutoksen haihdutus alipaineessa antaa tuotteen öljyisinä valkoisina kiteinä. Sublimatio 70°C:ssa ja 0,05 mm:n Hg-paineessa tuottaa 0,35 g (21 %) valkoisia kiteitä.

Esimerkki 4a11-karboetoksi-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini

22,1 g 9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiiniä 150 ml:ssa HCCl_3 ja 10,1 g $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ reagoitetaan keskenään 0°C:ssa samalla hämmennäen; 12,7 g etyyliklooriformiaattia lisätään 25 ml:ssa HCCl_3 samalla kun hämmennämistä jatketaan 2 tuntia 25°C:ssa; seos kaadetaan 300 ml:aan jäävettä. Orgaaninen faasi erotetaan ja pestään jäävedellä, 5 %:sella HCl :llä, 5 %:sella NaHCO_3 :n vesiliuoksella ja sen jälkeen vedellä ja lopuksi kuivataan.

Esimerkki 5a11-karboetoksi-2-nitro-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini

14,6 g esimerkin 4a tuotetta lisätään 25 ml:ssa tetrametyleenisulfonia tipottain 15°C:ssa hämmennettyyn lietteeseen, joka sisältää 7,3 g nitronium-tetrafluoriboraattia 50 ml:ssa tetrametyleenisulfonia. Sen jälkeen kun reaktioseosta on pidetty 2 tuntia 30°C:ssa, kaadetaan se 300 g:an jäävettä ja tuote kootaan suodattamalla.

2-nitro-9,10,11-trimetyylituote saadaan, kun esimerkin 1 tuote korvaa esimerkin 4a tuotteen esimerkissä 5a.

Esimerkki 6a11-karboetoksi-2-amino-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini

16,9 g esimerkin 5a tuotetta hydrataan 100 ml:ssa etaholia käyttäen 1,0 g 5 %:tista Pd/C-katalyyttiä 25°C:ssa ilmakehän paineessa 2 tuntia. Tuote kootaan suodattamalla ja haihduttamalla.

Esimerkki 7a11-karboetoksi-2-hydroksi-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini

Seokseen, joka sisältää 9,9 g esimerkin 6a tuotetta 150 ml:ssa jäävettä ja 6,4 ml:ssa väkevää H_2SO_4 , lisätään tipottain 2,34 g $NaNO_2$ 20 ml:ssa vettä 0°C:ssa. Saatu liuos (diatsoniumsuola) lisätään liuokseen, joka sisältää 6,4 g väkevää H_2SO_4 200 ml:ssa H_2O lämpötilan ollessa 80°C. Reaktioseos jäähdytetään 0°C:seen 20 minuutin kuluttua ja tuote kootaan suodattamalla.

Esimerkki 8a11-karboetoksi-2-metoksi-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini

4,9 g esimerkin 7a tuotetta 100 ml:ssa CH_3OH ja 5,0 g diatsometaania eetterissä annetaan seistä 25°C:ssa yön yli. Liuottimen haihdutus antaa tuotteen.

Esimerkki 9a9,10,11-trimetyyli-2-metoksi-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini

Liuos, joka sisältää 2,5 g esimerkin 8a tuotetta 50 ml:ssa eetteriä, lisätään tipottain lietteeseen, joka sisältää 2,0 g litiumaluminiumhydriidiä 100 ml:ssa eetteriä. Kuumentamista palauttaen jatketaan 8 tuntia. Lisätään vettä varovaisesti ja epäorgaaninen aine erotetaan suodattamalla. Suodoksen haihdutus antaa tuotteen.

Esimerkki 10a2-bromi-9,10,11-trimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini

2,35 g esimerkin 1 tuotetta ja 0,03 moolia tallium(III)-asetaattia lisätään tipottain 100 ml:ssa CCl_4 . Seosta kuumennetaan palauttaen 30 minuuttia. Seos suodatetaan, pestään natriummetabisulfiitin vesiliuoksella, $NaHCO_3$:n vesiliuoksella ja vedellä. Liuotin haihdutetaan ja jäännös otetaan kloroformiin ja suodatetaan lyhyen aluminiumoksidipylvään läpi tuotteen saamiseksi.

Esimerkki 11a2-amino-9,10,11-trimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini

7,2 g esimerkin 34a 2-jodituotetta ja bistrimetyylisilyyliamidokuparia, joka on valmistettu in situ heksametyylidisilatsaanista, n-butyylililitiusta ja kupari(I)-jodidista 100 ml:ssa kuivaa pyridiiniä, kuumennetaan palauttaen 20 tuntia. Liuotin haihdutetaan ja 100 ml metanolia lisätään. Metanolilietettä hämmennetään 35°C:ssa 2 tuntia ja sen jälkeen liuotin haihdutetaan. Reaktioseos uutetaan fumaarihapon laimealla vesiliuoksella. Hapan uutosto tehdään emäksiseksi ammoniakkin vesiliuoksella ja sen jälkeen uutetaan eetterillä. Eetteriuutos kuivataan kidevedettömän natriumsulfaatin avulla, suodatetaan ja suodos haihdutetaan tuotteen saamiseksi.

Esimerkki 12a9,10-dimetyyli-11-etyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini

2,21 g esimerkin 3a tuotetta ja 1,56 g C_2H_5I 100 ml:ssa asetonitriiliä lietetään 2,0 g:n kanssa $NaHCO_3$ 45°C:ssa 6 tunnin ajan. Liuotin haihdutetaan ja jäännös jaetaan 5 %:sen ammoniakkin vesiliuoksen ja eetterin kesken. Eetteriliuos erotetaan, kuivataan natriumsulfaatin avulla, suodatetaan ja haihdutetaan tuotteen saamiseksi.

Esimerkki 13a9,10-dimetyyli-11-propyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini

Seokseen, joka sisältää 2,21 g esimerkin 3a tuotetta ja 1,06 g CH_3CH_2CHO 45 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 2,5 g $NaCNBH_3$. pH säädetään arvoon 7,0 CH_3COOH :n vesiliuoksella ja seosta hämmennetään yön yli. Liuottimen poistamisen jälkeen lisätään kaliumhydroksidin vesiliuosta ja seos uuteaan eetterillä. Uutos kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan tuotteen saamiseksi.

Esimerkki 14a11-karboetoksi-2-asetyyli-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini

Liukseen, joka sisältää 13,9 g metyylioksokarboniumheksafluoriantimonaattia 50 ml:ssa nitrometaania, lisätään 14,6 g esimerkin 4a tuotetta. Reaktioseos kaadetaan veteen sen jälkeen kun sitä on pidetty 3 tuntia 45°C:ssa, uutetaan eetterillä ja uutosto pestään vedellä ja kuivataan natriumsulfaatin avulla, suodatetaan ja suodos haihdutetaan tuotteen saamiseksi.

Esimerkki 15a3,9,11-trimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiiniVaihe A: 2,5-dimetyyliptaali-imidiini (A)

Seosta, jossa on 48,63 g 4-metyyliptaalianhydridiä, 40,5 g $CH_3NH_2 \cdot HCl$, 49,23 g $NaCH_3CO_2$ ja 1000 ml CH_3CO_2H , kuumennetaan palauttaen 2 tuntia. Seos suodatetaan ja jäädytetään 75°C:seen, 95 g sinkkipölyä lisätään nopeasti ja seosta kuumennetaan palauttaen 4 tuntia, sen jälkeen suodatetaan ja liuotinta haihdutetaan niin paljon, että tilavuus tulee pieneksi. 600 ml

kyllästettyä NaHCO_3 :n vesiliuosta lisätään ja liuos uutetaan HCCl_3 :lla (4 x 200 ml). Uutokset pestään 100 ml:lla NaHCO_3 -liuosta, 100 ml:lla vettä, 250 ml:lla kyllästettyä NaCl -liuosta ja kuivataan MgSO_4 :n avulla. Liuottimen poistamisen jälkeen jää jäljelle 25,1 g tuotetta A vahamaisena kiinteänä aineena.

Vaihe B: 1,2,5-trimetyyli-isoindoli (B)

55 ml metyyllitiumin 1,8-molaarista eetteriliuosta lisätään tipottain liukokseen, joka sisältää 11,9 g tuotetta A 200 ml:ssa eetteriä, typpi-atmosfäärin alaisena, seosta hämmennetään 5 tuntia ja siihen lisätään tipottain 100 ml vettä. Eetterikerros pestään kyllästetyllä NaCl -liuksella ja kuivataan (K_2CO_3). Liuottimen poistaminen antaa tuotteen B.

Vaihe C: Osa liukoksesta, joka sisältää 12,25 g 2-bromifluoribentseeniä 50 ml:ssa THF, lisätään typpi-atmosfäärin alaisena seokseen, jossa on 1,68 g magnesiumia, 9,2 g 1,2,5-trimetyyli-isoindolia ja 50 ml THF. Grignard'in reaktio saatetaan alulle ja jäljellä oleva osa bromifluoribentseeniliuosta lisätään tipottain. Seosta kuumennetaan palauttaen 3 tuntia ja liuotin poistetaan. Jäännös pestään 250 ml:ssa bentseeniä kyllästetyllä NH_4Cl -liuksella (2 x 100 ml), vedellä (3 x 100 ml), kyllästetyllä NaCl -liuksella (150 ml) ja kuivataan (Na_2SO_4). Liuotin poistetaan ja jäännös uutetaan heksaanilla. Heksaaniuutosten haihdutuksesta saatu öljy puhdistetaan kromatograafisesti käyttäen silikageeliä ja eluoimalla HCCl_3 :lla. Kromatografiasta saatu puhdas emäs (1,1 g) liuotetaan 15 ml:an etyyliasetaattia ja liuos lisätään 15 ml:an kuumaa, kyllästettyä fumaarihapon 2-propanoli-liuosta. Muodostunut kiinteä aine (1,1 g) kootaan ja kiteytetään uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saadaan 3,9,11-trimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imini-seskvivetyfumaraattia.

Esimerkki 16a

2,9,11-trimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imini

Vaihe A: 6-metyyliфтали-имиини (A)

Mistä saatu?

Seosta, joka sisältää 27,2 g m-toluhappoa, 35,44 g N-hydroksifтали-имииниä ja 200 ml väkevää H_2SO_4 , kuumennetaan 100°C :ssa 24 tuntia. Jäähdytetty liuos kaadetaan murskattuun jäähän ja kiinteä aine kootaan, pestään bentseenillä ja sen jälkeen 5 %:sella natriumhydroksidin liuksella ja kuivataan, jolloin bentseenistä suoritettua uudelleenkiteytyksen jälkeen saadaan 12,85 g yhdistettä A.

Vaihe B: 2,6-dimetyyliфтали-имиини (B)

NaH (5,0 g 57 %:tista öljydispersiota) lisätään typpi-atmosfäärin alaisena hämmennettyyn liukokseen, joka sisältää 14,5 g yhdistettä A ja 40 g CH_3I 400 ml:ssa DMF. Seos pidetään 25°C :ssa 24 tuntia; liuotin poistetaan ja jäännös liuotetaan 400 ml:aan vettä. Vesiliuos uutetaan kloroformilla

ja kloroformi haihdutetaan. Jäljelle jäänyt öljy liuotetaan eetteriin, kuivataan (MgSO_4) ja eetteri haihdutetaan. Jäännös liuotetaan etyyliasettaattiin (50 ml) ja laimennetaan asteettain heksaanilla (200 ml); kiinteä aine kootaan ja kuivataan, jolloin saadaan 6,3 g yhdistettä B.

Vaihe C: 1,2,6-trimetyyli-isoindoli (C)

Käyttäen esimerkin 15a, vaiheen B menetelmää saadaan tuote C keltaisen-oranssina jauheena.

Vaihe D: 2,9,11-trimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini (D)

Käyttäen esimerkin 15a, vaiheen C menetelmää ja 1,2,6-trimetyyli-isoindolia saadaan yhdistettä D ja sen seskvivetyfumaraattisuolaa.

Esimerkki 17a

9,11-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini

Vaihe A: 1,2-dimetyyli-isoindoli (A)

CH_3Li :n eetteriliuosta (53 ml, 1,9-m) lisätään typpi-atmosfäärin alaisena tipottain suspensioon, joka sisältää 14,7 g N-metyyliftaali-imidiiniä 200 ml:ssa eetteriä. Seosta hämmennetään 4 tuntia, jonka jälkeen siihen lisätään tipottain 150 ml vettä. Kerrokset erotetaan ja vesipitoinen faasi uutetaan eetterillä (100 ml). Orgaaniset uutokset pestään kyllästetyllä NaCl -liuoksella ja kuivataan (K_2CO_3). Liuotin poistetaan ja jäännös kuivataan, jolloin saadaan yhdistettä A keltaisen-oranssina öljynä.

Vaihe B: 9,11-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini (B)

Käyttäen esimerkin 15a, vaiheen C menetelmää ja 1,2-dimetyyli-isoindolia saadaan yhdistettä B ja (käyttäen fumaarihapon sijasta oksaalihappoa) sen vetyoksalaattisuolaa.

Esimerkki 18a

2-kloori-9,11-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini

Vaihe A: 6-klooriftaali-imidiini (A)

8,86 g N-hydroksimetyyliftaali-imidiä lisätään liuokseen, joka sisältää 7,83 g m-klooribentsoehappoa 250 ml:ssa väkevää H_2SO_4 ; liuos pidetään 100°C :ssa 18 tuntia, jäädytetään ja kaadetaan jäähin (1500 g). Erottunut kiinteä aine kootaan, pestään vedellä ja kuivataan, jolloin tuotetta saadaan 8,0 g. Uudelleenkiteytys 2-propanolista antaa yhdisteen A.

Vaihe B: 6-kloori-2-metyyliftaali-imidiini (B)

Seokseen, joka sisältää 4,3 g NaH (57 %:sena öljydispersiona, 0,1 moolia) ja 100 ml bentseeniä, lisätään liete, joka sisältää 16,75 g yhdistettä A 250 ml:ssa DMF. Kun kaasun kehitys vähenee, lämmitetään seosta höyryhauteella 2 tuntia ja jäädytetään. Sen jälkeen lisätään tipottain liuos, joka sisältää 21,3 g CH_3I 100 ml:ssa bentseeniä, 18 tunnin kuluttua seos suodateyaan ja suodos haihdutetaan. Jäännös sekoitetaan vedenkanssa, suodatetaan ja kuivataan, jolloin saadaan CCl_4 /heksaani-seoksta suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen 10,52 g yhdistettä B.

Vaihe C: 6-kloori-1,2-dimetyyli-isoindolia (C)

Noudattamalla esimerkin 15a, vaiheen B menetelmää saadaan yhdistettä C, kun esimerkin 18a:n yhdistettä käytetään esimerkin 15a yhdisteen A sijasta.

Vaihe D: 2-kloori-9,11-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini (D)

Noudattamalla esimerkin 15a, vaiheen C menetelmää saadaan yhdistettä D (ja sen vetyfumaraattisuolaa), kun esimerkin 15a yhdiste B korvataan esimerkin 18a yhdisteellä C.

Esimerkki 19a

9-etyyli-11-metyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini

Vaihe A: 1-etyyli-2-metyyli-isoindoli (A)

110 ml C_2H_5Li :n 0,95-molaarista bentseeniliuosta lisätään suspensioon, joka sisältää 14,7 g N-metyyliftaali-imidiiniä 200 ml:ssa eetteriä, typpi-atmosfäärin alaisena, seosta hämmennetään 24 tuntia, siihen lisätään tipot-
tain 100 ml vettä ja kerrokset erotetaan. Eetterikerros pestään 10 ml:lla
kyllästettyä NaCl-liuosta ja kuivataan (K_2CO_3). Liuottimen haihdutus an-
taa 15,05 g yhdistettä A.

Vaihe B: 9-etyyli-11-metyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini (B)

Noudattamalla esimerkin 15a, vaiheen C menetelmää saadaan yhdistettä B (ja sen seskvivetyfumaraattisuolaa), kun esimerkin 15a yhdiste B korvataan esimerkin 19a yhdisteellä A.

Esimerkki 20a

11-bentsyyli-9-metyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini

Vaihe A: 2-bentsyyli-1-metyyli-isoindoli (A)

Liuos, joka sisältää metyyllilitiumia eetterissä (50 ml, 1,8-m), lisätään tipottain typpi-atmosfäärin alaisena hämmennettyyn liuokseen, joka sisältää
13,1 g N-bentsyyliftaali-imidiiniä 400 ml:ssa eetteriä, 6 tunnin kuluttua
lisätään tipottain 100 ml vettä ja kerrokset erotetaan. Vesipitoinen kerros
uutetaan 10 ml:lla eetteriä ja yhdistetyt eetteriliuokset pestään 400 ml:lla
kyllästettyä NaCl-liuosta ja kuivataan (K_2CO_3). Liuotin poistetaan, jolloin
saadaan 12,8 g yhdistettä A.

Vaihe B: 11-bentsyyli-9-metyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini (B)

Noudattamalla esimerkin 15a, vaiheen C menetelmää saadaan yhdistettä B (ja sen seskvivetyfumaraattisuolaa), kun esimerkin 15a yhdiste B korva-
taan esimerkin 20a yhdisteellä A.

Esimerkki 21a

11-etyyli-9-metyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini

Vaihe A: 2-etyyli-1-metyyli-isoindoli (A)

Liuos, joka sisältää metyyllilitiumia eetterissä (60 ml, 1,8-m), lisätään tipottain typpi-atmosfäärin alaisena hämmennettyyn liuokseen, joka sisältää

16,1 g 2-etyyliiftaali-imidiiniä 300 ml:ssa eetteriä, seosta hämmennetään 18 tuntia, siihen lisätään tipottain 200 ml vettä ja kerrokset erotetaan. Eetterikerros pestään kyllästetyllä NaCl-liuoksella ja kuivataan (K_2CO_3). Liuotin poistetaan, jolloin saadaan 15,1 g yhdistettä A.

Vaihe B: 11-etyyli-9-metyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini (B)

Noudattamalla esimerkin 15a, vaiheen C menetelmää saadaan yhdistettä B (ja sen vetyfumaraattisuolaa), kun esimerkin 15a yhdiste B korvataan esimerkin 21a yhdisteellä A.

Esimerkki 22a

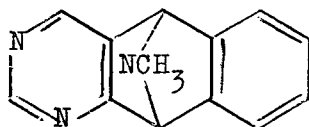
1-atsa-5,10-dihydro-11-metyylianttraseeni-5,10-imiini

30 ml etyyliieetteriä ja 12 ml butyyllilitiumin 1,9-moraalista heksaani-liuosta lisätään typpi-atmosfäärin alaisena kuivaan kolviin ja jäähdytetään $-70^\circ C$:seen kuivajää/asetoni-kylvyssä. Tähän lisätään tipottain samalla hämmennetään liuos, joka sisältää 4,0 g 3-bromi-2-klooripyridiiniä 20 ml:ssa eetteriä, jonka jälkeen lisätään liuos, joka sisältää 4,0 g N-metyyli-isoindolia 80 ml:ssa eetteriä ja seosta hämmennetään $-70^\circ C$:ssa 5 minuuttia. Tämän jälkeen reaktioseos lämmitetään nopeasti $20^\circ C$:seen ja seosta hämmennetään yön yli $25^\circ C$:ssa. Reaktioseos kaadetaan veteen ja uutetaan kloroformilla (3 x 100 ml). Yhdistetyt kloroformiuutokset kuivataan Na_2SO_4 :n avulla, suodatetaan ja väkevöidään alipaineessa. Jäännös kromatografoidaan silikageeliä käyttäen ja eluoimalla 2 %:sella metyylialkoholi/kloroformiseoksella. Eluentista saatua epäpuhdasta tuotetta käsitellään fumaarihapon kanssa isopropanolissa, jolloin saadaan isopropanoli/etyyliasetatti-(1:1)-seoksesta suoritettua uudelleenkiteytyksen jälkeen fumaarihapposuolaa.

Noudattamalla esimerkin 22a menetelmää saadaan 2-atsa-5,10-dihydro-11-metyylianttraseeni-5,10-imiiniä, kun esimerkin 22a 3-bromi-2-klooripyridiini korvataan 4-bromi-3-klooripyridiinillä; 2-atsa-5,10-dihydro-5,10,11-trimetyylianttraseeni-5,10-imiiniä saadaan, kun esimerkin 22a N-metyyli-isoindoli ja 3-bromi-2-klooripyridiini korvataan 1,2,3-trimetyyli-isoindolilla ja 4-bromi-3-klooripyridiinillä; ja 1-atsa-5,10-dihydro-5,10,11-trimetyylianttraseeni-5,10-imiiniä saadaan, kun esimerkin 22a N-metyyli-isoindoli korvataan 1,2,3-trimetyyli-isoindolilla.

Esimerkki 23a

1,3-diatsa-5,10-dihydro-11-metyylianttraseeni-5,10-imiini



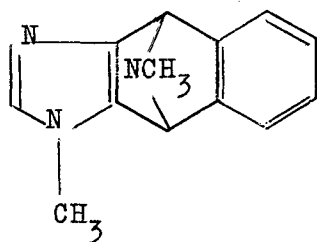
Kuivassa kolvissa typpi-atmosfäärinalaisena hämmennettyyn liuokseen, joka sisältää 2,82 g (0,02 moolia) 2,2,6,6-tetrametyylipiperidiiniä 15 ml:ssa

kuivaa tetrahydrofuraania, lisätään tipottain 11,7 ml metyyllilitiumin 1,8-moraalista eetteriliuosta. Saatu liuos lisätään tipottain hämmennettyyn liuokseen, joka sisältää 2,62 g (0,02 moolia) N-metyyli-isoindolia ja 2,05 g (0,02 moolia) 5-klooripyrimidiiniä 20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Sen jälkeen kun seosta on kuumennettu palauttaen yön yli, kaadetaan seos kyllästettyyn ammoniumkloridiliuokseen, joka sisältää 3 % väkevää ammoniumhydroksidia. Tetrahydrofuraanikerros erotetaan ja väkevöidään alipaineessa. Jäännös kromatografoidaan silikageeliä käyttäen ja eluointi suoritetaan 5 %:sella metanoli/kloroformi-seoksella, jolloin eluantin haihdutuksen jälkeen saadaan jäännökseksi puhdas tuote.

Kun esimerkin 23a N-metyyli-isoindoli korvataan ekvivalentilla määrällä vastaavasti 1,2,3-trimetyyli-isoindolia; 5-bromi-1,2,3-trimetyyli-isoindolia ja 5-jodi-1,2,3-trimetyyli-isoindolia, niin saadaan vastaavasti 1,3-diatsa-5,10-dihydro-5,10,11-trimetyyli-antraseeni-5,10-imiiniä; (6- ja 7-)bromi- ja jodi-1,3-diatsa-5,10-dihydro-5,10,11-trimetyyli-antraseeni-5,10-imiiniä. Kun esimerkin 23a 5-klooripyrimidiini korvataan ekvivalentilla määrällä 5-kloori-1,2-diatsiinia, niin saadaan samoin vastaavasti 1,2-diatsa-11-metyyli-5,10-dihydroantraseeni-5,10-imiiniä.

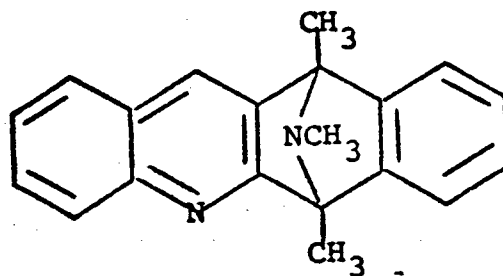
Esimerkki 24a

1,10-dimetyyli-4,9-dihydro-1H-naft(2,3-d)imidatsoli-4,9-imiini



Noudattamalla esimerkissä 23a esitettyä menetelmää saadaan 1,10-dimetyyli-4,9-dihydro-1H-naft(2,3-d)imidatsoli-4,9-imiiniä N-metyyli-isoindolista ja in situ 5-kloori-1-metyyli-imidatsolista muodostetusta heteraryynistä.

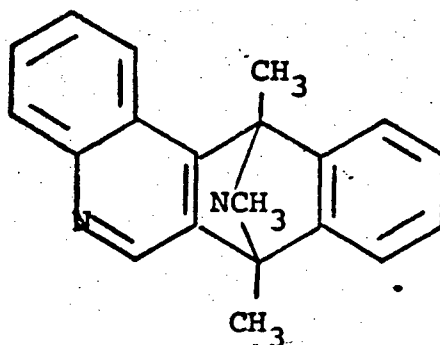
Kun esimerkin 24a N-metyyli-isoindoli korvataan ekvivalentilla määrällä vastaavasti 1,2,3-trimetyyli-isoindolia; 2-syklopropyyli-1,3-dimetyyli-isoindolia ja 2-(3-hydroksipropyyli)-1,3-dimetyyli-isoindolia, niin saadaan vastaavasti 1,4,9,10-tetrametyyli-4,9-dihydro-1H-naft[2,3-d]-imidatsoli-4,9-imiiniä; 1,4,9-trimetyyli-10-syklopropyyli-4,9-dihydro-1H-naft[2,3-d]-imidatsoli-4,9-imiiniä ja 1,4,9-trimetyyli-10-(3-hydroksipropyyli)-4,9-dihydro-1H-naft[2,3-d]imidatsoli-4,9-imiiniä.

Esimerkki 25a6,11,13-trimetyyli-6,11-dihydro-5-atsanaftaseeni-6,11-imiini

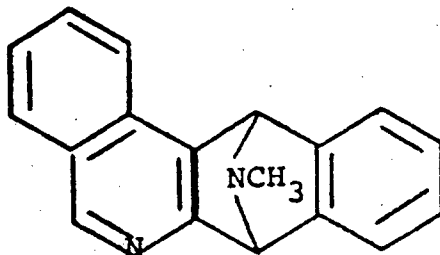
Noudattamalla esimerkissä 22a kuvattua menetelmää saadaan 6,11,13-trimetyyli-6,11-dihydro-5-atsanaftaseeni-6,11-imiiniä 1,2,3-trimetyyli-isoindolista ja hetaryynistä, joka synnytetään in situ 3-bromi-2-kloori-kinoliinista.

Esimerkki 26a

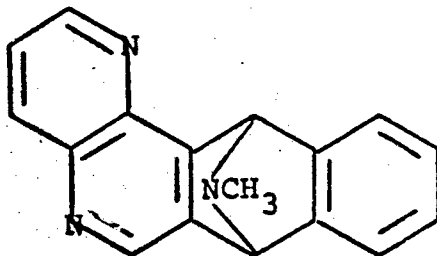
7,12,13-trimetyyli-7,12-dihydrobentso(j)fenantridiini-7,12-imiini



Noudattamalla esimerkissä 22a kuvattua menetelmää saadaan 7,12,13-trimetyyli-7,12-dihydrobentso(j)fenantridiini-7,12-imiiniä 1,2,3-trimetyyli-isoindolista ja hetaryynistä, joka synnytetään in situ 3-bromi-4-kloorikinoliinista.

Esimerkki 27a13-metyyli-7,12-dihydrobentso(b)fenantridiini-7,12-imiini

Noudattamalla esimerkissä 23a esitettyä menetelmää saadaan 13-metyyli-7,12-dihydrobentso(b)fenantridiini-7,12-imiiniä N-metyyli-isoindolista ja hetaryynistä, joka synnytetään ~~in~~ situ 4-bromi-isokinoliinista.

Esimerkki 28a13-metyyli-5,12-dihydronafto(3,2-C)(1,5)naftyridiini-5,12-imiini

Noudattamalla esimerkissä 23a kuvattua menetelmää saadaan 13-metyyli-5,12-dihydronafto(3,2-C)naftyridiini-5,12-imiiniä N-metyyli-isoindolista ja hetaryynistä, joka synnytetään in situ 4-bromi-1,5-naftyridiinistä.

Esimerkki 29aSuonensisäisesti annettavien liuosten valmistus

Liuos, joka sisältää 10 mg 9,10,11-trimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiiniä (A) millilitraa kohti injektoitavaa liuosta, valmistetaan seuraavalla tavalla.

Seos, jossa on 10 mg yhdistettä A ja 9 mg NaCl, liuotetaan riittävään injektiovesimäärään niin, että liuoksen tilavuudeksi tulee 1 ml. pH säädetään arvoon noin 7,0 käyttäen HCl:n tai NaOH:n vesiliuosta.

Jos halutaan, että suonensisäisesti annettavaa liuosta käytetään monianostarkoituksiin, sekoitetaan 1,0 mg metyyli-p-hydroksi-bentsoaattia (metyyliparabeeniä) ja 0,10 mg n-propyyli-p-hydroksibentsoaattia (propyylipara-

beenä) muiden kiinteiden aineiden kanssa ennen veden lisäämistä kiinteiden aineiden liuottamiseksi. Liuos valmistetaan ja varastoidaan siten, että se on sopivasti suojattu ilmakehän haitallisia vaikutuksia vastaan. Saatu liuos sterilisoidaan kuumentamalla sitä autoklaavissa. Injektioitavia liuoksia, jotka sisältävät vastaavasti 0,1, 1,0, 100,0 mg yhdistettä A millilitraa kohti liuosta, valmistetaan vastaavalla tavalla. Injektoitavia liuoksia, jotka ovat tilavuudeltaan sopivia jaettavaksi sen jälkeen yksikköannoksiksi, valmistetaan helposti edellä esitettyä menetelmää noudattaen.

Noudattamalla esimerkin 29a menetelmää valmistetaan vielä erästä esillä olevan keksinnön mukaista tyypillistä injektioitavaa liuosta korvaamalla esimerkin 29a yhdiste A ekvivalentilla määrällä 2-fluori-9,10,11-trimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiiniä tai ekvivalentilla määrällä jotain esimerkeissä kuvattua esillä olevan keksinnön mukaista antraseeni-imiiniä.

Esimerkki 30a

Tabletin valmistus

Tabletteja, jotka sisältävät vastaavasti 1,0, 2,0, 25,0, 26,0, 50,0 ja 100,0 mg 9,10,11-trimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiiniä valmistetaan jällempänä kuvatulla tavalla.

Taulukko annoksia varten, jotka sisältävät 1-25 mg antraseeni-yhdistettä

	määrä - mg		
9,10,11-trimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiiniä	1,0	2,0	25,0
mikrokiteistä selluloosaa	49,25	48,75	37,25
modifioitua ravintomaissitärkkelystä	49,25	48,75	37,25
magnesiumstearaattia	0,50	0,50	0,50

Taulukko annoksia varten, jotka sisältävät 26 - 100 mg antraseeni-imiiniyhdistettä

	määrä - mg		
9,10,11-trimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiiniä	26,0	50,0	100,0
mikrokiteistä selluloosaa	52,0	100,0	200,0
modifioitua ravintomaissitärkkelystä	2,21	4,25	8,5
magnesiumstearaattia	0,39	0,75	1,5

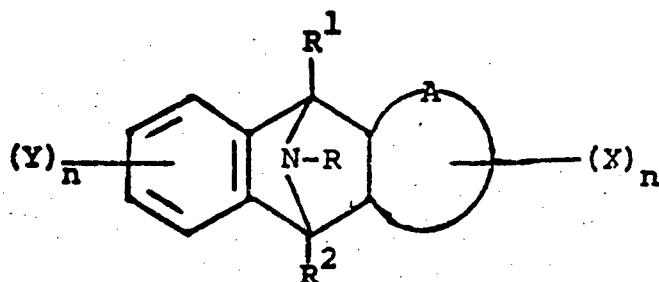
9,10,11-trimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiinimäärä ja laktoosimäärä kokonaan ja osa maissitärkkelyksestä sekoitetaan ja rakeistetaan 10 %:seksi maissitärkkelystahtaaksi. Saatu rakeisto sihdetaan, kuivataan ja sekoitetaan jäljellä olevan maissitärkkelysmäärän ja magnesiumstearaatin kanssa. Saatu rakeisto puristetaan sen jälkeen tableteiksi, jotka sisältä-

vät 1,0 mg, 2,0 mg, 25,0 mg, 26,0 mg, 50,0 mg ja 100,0 mg 9,10,11-trimetyyli-9,10-dihydroantaseeni-9,10-imiiniä tablettia kohti.

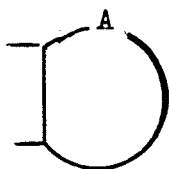
Noudattamalla esimerkin 30a menetelmää valmistetaan tabletteja, jotka sisältävät 2-fluori-9,10,11-trimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiiniä, korvaamalla esimerkin 29a 9,10,11-trimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini ekvivalentilla määrällä 2-fluori-9,10,11-trimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiiniä. Muita tabletteja valmistetaan käyttämällä samoja menetelmiä ja ekvivalentit määrät eksipienttejä yhdessä ekvivalenttien määrien kanssa edellä olevien esimerkkien mukaan valmistettuja esillä olevan keksinnön mukaisia antraseeni-imiiniyhdisteitä.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava:



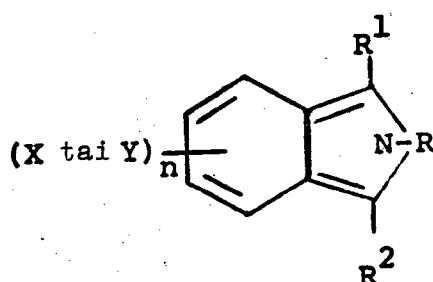
jossa: R on vety, asyyli, alkyyl, ariyl, alkoksikarbonyyli, aralkyyli, alkenyyli, dialkyyliaminoalkyyli, hydroksialkyyli, alkynyyli, trialkyyli - silyyli, alkyylisykloalkyyli tai sykloalkyyli; R¹ ja R² on riippumatto- masti valittu ryhmästä, johon kuuluvat vety, alkyyl, halogeenialkyyli, aralkyyli, ariyl, alkenyyli ja dialkyyliaminoalkyyli; X ja Y on riippumat- tomasti valittu ryhmästä, johon kuuluvat halogeeni, kuten kloori, fluori, bromi ja jodi ja sen kaltaiset, alkoksi, dialkoksimeytyli, alkyyl, syano, dialkyyliaminoalkyyli, karboksi, karboksiamido, halogeenisubstituoitu alkok- si, halogeenialkyyli, halogeenialkyyliitio, allyyli, aralkyyli, sykloal- kyyli, ariyl, aralkoksi, alkanoyyli, ariyl, substituoitu ariyl, alkyyl- itio, alkyylisulfonyyli, halogeenialkyyliisulfonyyli, alkyylisulfinyyli, halogeenialkyyliisulfinyyli, ariylitio, halogeenialkoksi, amino, alkyyliami- no- dialkyyliamino, hydroksi, karbamoyyli, N-alkyylikarbamoyyli, N,N-di- alkyylkarbamoyyli, nitro ja dialkyyliisulfamoyyli; n on kokonaisluku, joka on valittu luvuista 0 (X tai Y on vastaavasti vety), 1, 2, 3 tai 4;



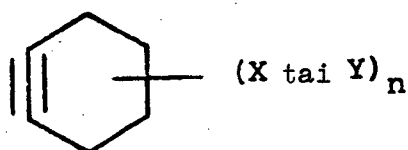
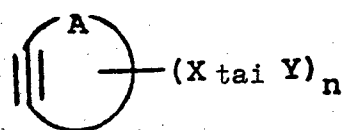
tarkoittaa tyydyttämätöntä heterosyklistä tai heteropolysyklistä osaa, jos- sa heteroatomi tai -atomit, A, ovat N tai NR, jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty; tai symboli tarkoittaa karbosyklistä osaa, bentsoa; sillä edellytyksellä, kun  on bentso), että kun X, Y, R¹ ja R² ovat ve-

tyä, ei R voi olla fenyyli, metyyli tai vety; ja että kun R¹ ja R² ovat fenyyliiryhmiä, (X)_n tarkoittaa 1,4-dimetyyliä ja Y on vety, ei R voi olla metyyli, bentsyyli tai fenyyli; ja että kun R¹ ja R² ovat metyyliiryhmiä,

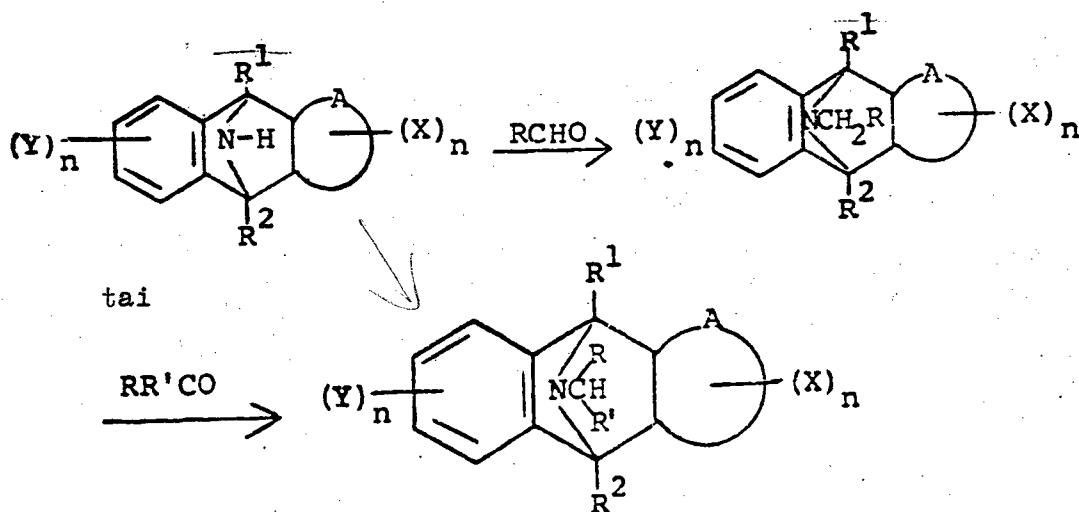
(X)_n tarkoittaa 1,4-dimetyyliä ja Y on vety, ei R voi olla bentsyyli; ja että kun R¹ ja R² ovat vetyä, (X)_n tarkoittaa 1,2,3,4-tetrafluoria ja Y on vety, ei R voi olla metyyli; ja että kun R¹ ja R² ovat fenyyliiryhmiä ja X ja Y ovat vetyä, ei R voi olla vety, karboksietyyli tai metyyli; ja mainittujen yhdisteiden ei-myrkyllisten, farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että reagoitetaan isoindolia, jolla on rakenne



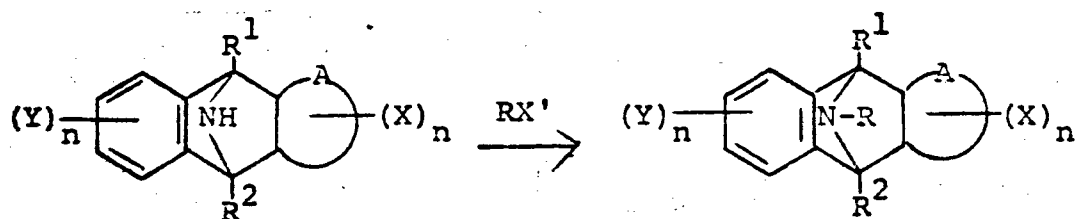
hetaryynin tai bentsyyhin kanssa, joilla on rakenne



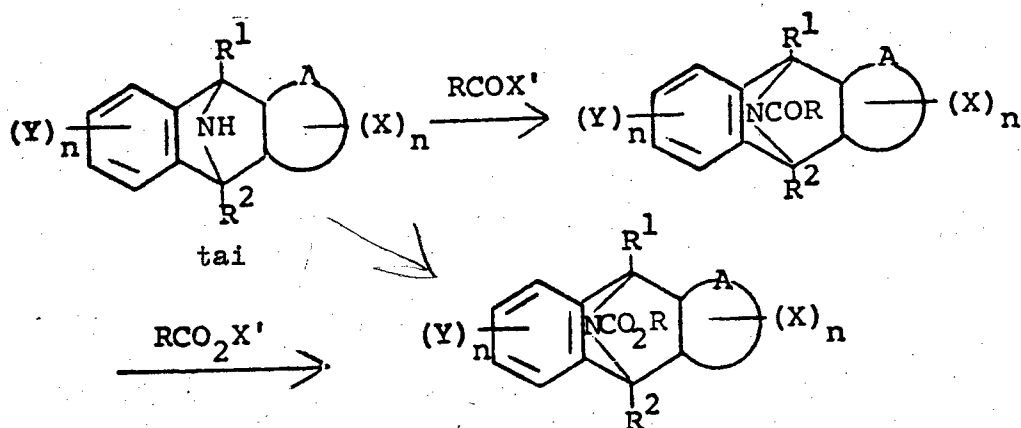
tai että imiinitypelle suoritetaan pelkistävä alkylointi seuraavien reaktioyhtälöiden mukaan:



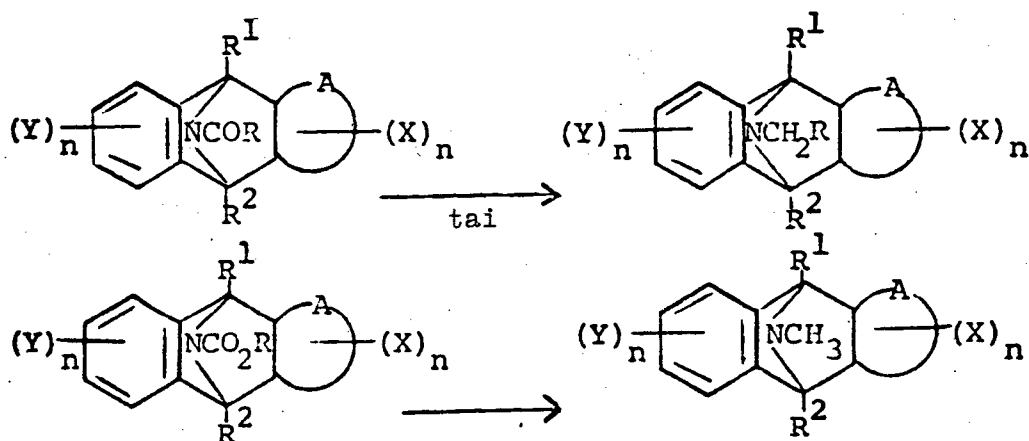
polaarisessa orgaanisessa liuottimessa pelkistysaineen läsnäollessa; jolloin R' , määriteltynä symbolin R avulla, on samanlainen tai erilainen kuin R ; ja jolloin R on edullisesti alkyyli, alkyylisykloalkyyli, aryyli, aralkyyli tai vety; tai että imiinityypelle suoritetaan N -alkylointi seuraavan yhtälön mukaan



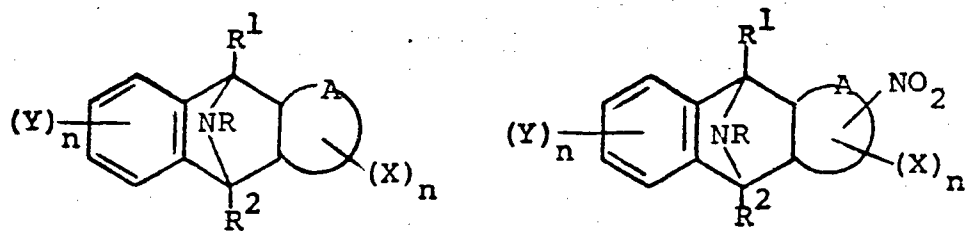
jolloin X' on halogeeni, kuten jodi tai bromi, tai tarkoittaa esteriosaa, kuten tosyyliä ja jolloin reaktio suoritetaan polaarisisessa orgaanisessa liuottimessa emäksen läsnäollessa ja jolloin R on alkyyli, alkenyyli, alkyylisykloalkyyli tai aralkyyli, tai että imiinityypelle suoritetaan asylointi tai karboalkoksylointi seuraavan kaavion mukaan:



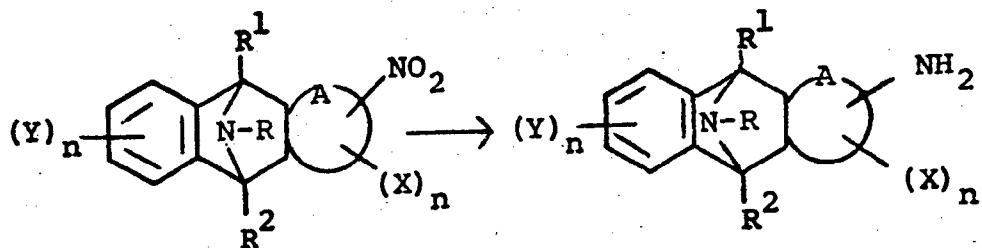
orgaanisessa liuottimessa emäksen läsnäollessa ja jolloin X' on halogeeni, tai että pelkistetään N -suojarahmät seuraavan kaavion mukaan



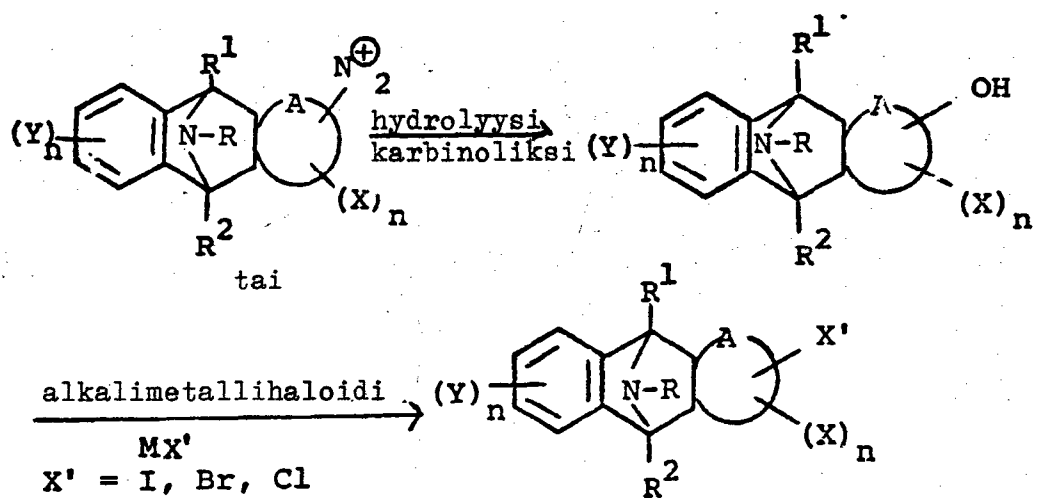
tai että suoritetaan nitraus seuraavan kaavion mukaan



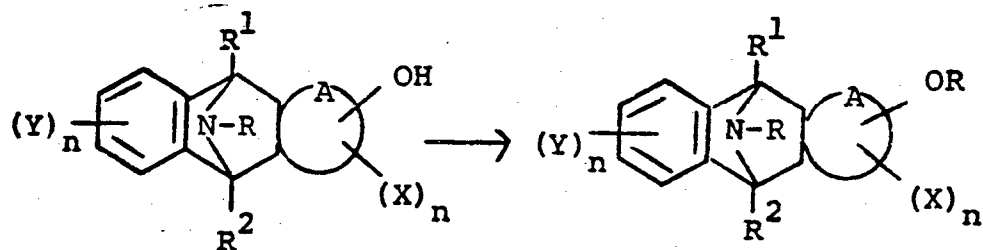
käsittelemällä nitrausaineella tunnettujen menetelmien mukaan; tai että suoritetaan aminointi pelkistämällä rengasnitrosubstituentti:



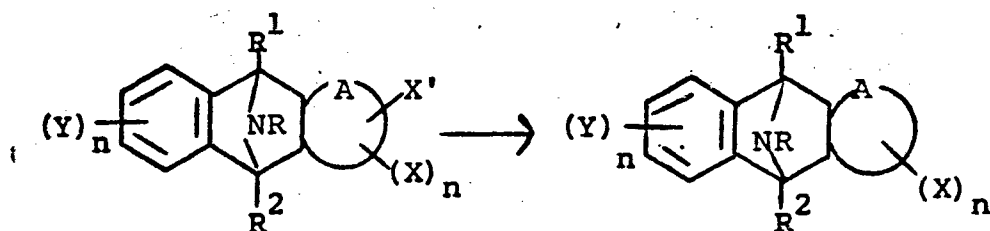
tai että valmistetaan diatsoniumväli tuotteen johdannainen:



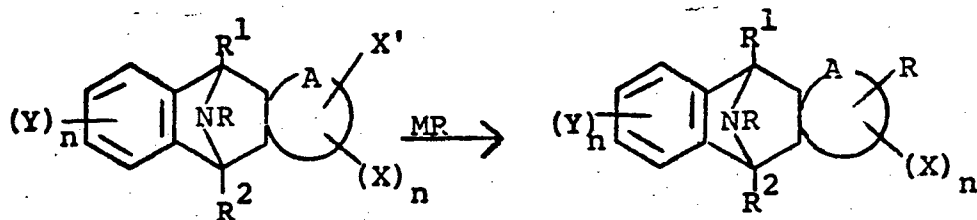
tunnettujen menetelmien mukaan; tai että suoritetaan eetteröinti



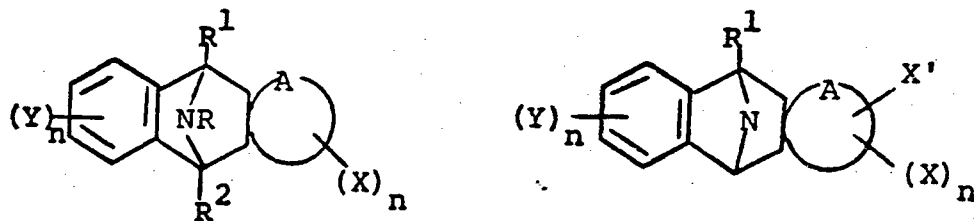
tunnettujen menetelmien mukaan; tai että poistetaan rengassubstituentit:



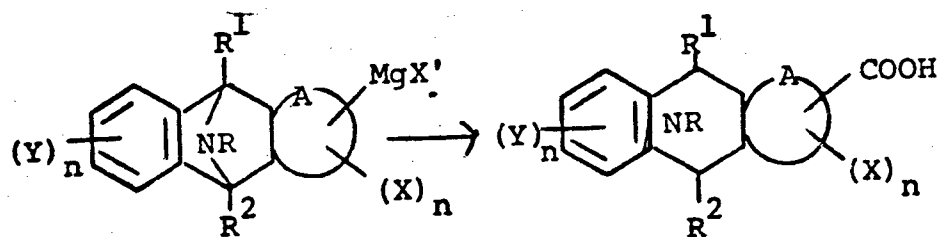
mikä käsittely voi käsittää hydrauksen, kun X' on kloori tai amino, tai käsittelyn typpihapokkeella H_3PO_3 :ssa, kun X' on amino, tai muiden tunnettujen menetelmien mukaan; tai että halogeenin syrjäyttäminen suoritetaan suoraan symbolilla R:



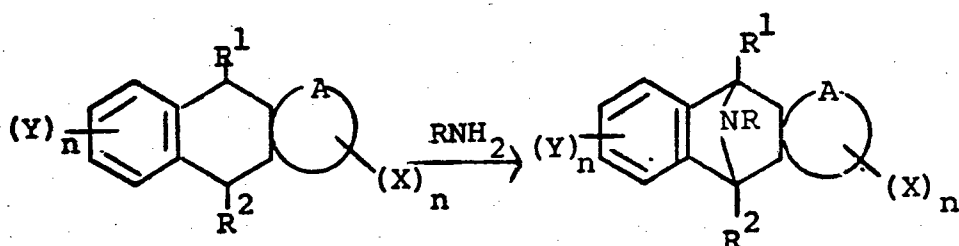
jolloin X' on halogeeni, erityisesti jodi; ja jolloin MR on organo(R)metallinen yhdiste; tunnettujen menetelmien mukaan; tai että suoritetaan halogeenointi seuraavan yhtälön mukaan



jolloin X' on halogeeni, tunnettujen menetelmien mukaan; tai että suoritetaan Grignard'in karbinointi

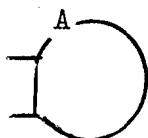


jolloin X' on halogeeni, tunnettujen menetelmien mukaan, tai että suoritetaan elektrolyyttinen hapetus:

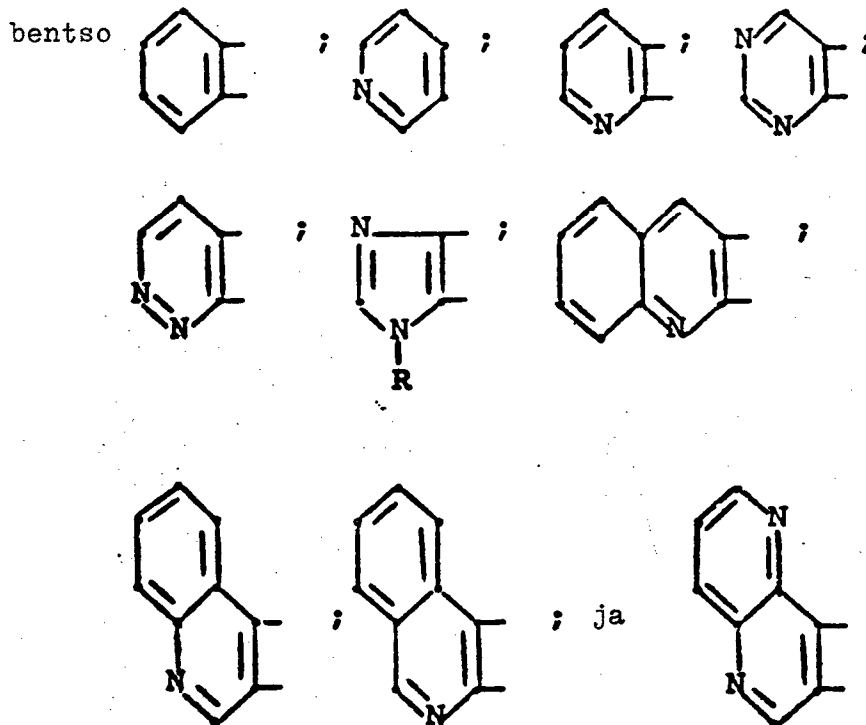


tunnettujen menetelmien mukaan.

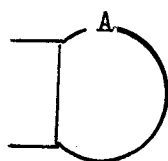
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 ja R^2 on riippumattomasti valittu ryhmästä, johon kuuluvat vety, alempi alkyyli, jossa on 1 - noin 6 hiiliatomia, alkenyyli, jossa on 2 - noin 6 hiiliatomia tai dialkyyliaminoalkyyli, jossa on 3 - noin 15 hiiliatomia; R on vety tai alempi alkyyli, jossa on noin 1 - noin 6 hiiliatomia, alkenyyli, jossa on 2 - noin 6 hiiliatomia, sykloalkyyli, jossa on 3 - noin 6 hiiliatomia, alkyyli-sykloalkyyli, jossa on 4 - noin 10 hiiliatomia, bentsyyli (ja X- ja R-rengassubstituoitu-bentsyyli), alempi alkoksikarbonyyli, jossa on 2 - noin 7 hiiliatomia, tai dialkyyliaminoalkyyli, jossa on 3 - noin 15 hiiliatomia; Y ja X on riippumattomasti valittu ryhmästä, johon kuuluvat alempi alkyyli, jossa on 1 - noin 6 hiiliatomia, fluori, kloori, bromi, jodi, alempi alkoksi, jossa on 1 - noin 6 hiiliatomia, halogeenisubstituoitu alempi alkoksi, jossa on 1 - noin 6 hiiliatomia, halogeeni - alempialkyyli, jossa on 1 - noin 6 hiiliatomia, syano, karboksi ja karboksiamido; n on kokonaisluku, joka on valittu luvuista 0 (X tai Y on vastaavasti vety), 1 tai 2;



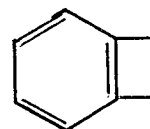
on valittu ryhmästä, johon kuuluvat seuraavien kaavojen mukaiset ryhmät



3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 ja R^2 on valittu ryhmästä, johon kuuluvat vety, alempi alkenyyli, kuten vinyyli ja sen kaltaiset, alempi alkyyli jossa on 1 - noin 6 hiiliatomia kuten metyyli, etyyli, propyyli ja niiden kaltaiset, trifluorimetyyli, di-alempialkyyliamino-alempi-alkyyli, kuten dimetyyliaminopropyyli ja sen kaltaiset; R on vety, bentsyyli tai substituoitu bentsyyli, alempi alkyyli, jossa on 1 - noin 6 hiiliatomia, kuten metyyli, etyyli, propyyli, ja niiden kaltainen, syklopropyyli, syklobutyyli, tai di-alempi-alkyyliamino-alempi-alkyyli, kuten dimetyyliaminopropyyli ja sen kaltaiset; X ja Y ovat kloori, bromi, jodi, alempi alkoksi, jossa on 1 - noin 6 hiiliatomia, alempi alkyyli, jossa on 1 - noin 6 hiiliatomia, syano, karboksi, karboksi-amido, trifluorimetoksi, trifluorimetyyli, trifluorimetyylisulfonyyli, alempi-alkyyliitio, kuten metyyliitio ja sen kaltaiset, ja trifluorimetyyliitio; n on kokonaisluku, joka on valittu luvuista 0 (X tai Y on vastaavasti vety), 1 tai 2; ja



tarkoittaa bentsoryhmää,



4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistettu yhdiste on valittu ryhmästä, johon kuuluvat:

2-bromi-11-metyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 1,11-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 2-metoksi-11-metyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 1-kloori-11-metyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 1-fluori-11-metyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 9,10-dihydro-9,10,11-trimetyyli-antraseeni-9,10-imiini;
 9,11-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 9,10-dietyyli-11-metyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 9,11-dimetyyli-10-etyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 9,10-trifluorimetyyli-11-metyyli-9,10-dihydro-antraseeni-9,10-imiini;
 11-metyyli-9,10-dipropyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 11-metyyli-9-etyyli-10-propyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 2-kloori-11-propyyli-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 2-jodi-11-propyyli-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 2-bromi-11-propyyli-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 2-kloori-11-syklopropyyli-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 2-jodi-11-syklopropyyli-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 2-bromi-11-syklopropyyli-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 2-kloori-11-(3-hydroksipropyyli)-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 2-jodi-11-(3-hydroksipropyyli)-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 2-bromi-11-(3-hydroksipropyyli)-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 9,10-dihydro-2,9,10,11-tetrametyyli-antraseeni-9,10-imiini;
 2-kloori-9,10-dihydro-9,10,11-trimetyyli-antraseeni-9,10-imiini;
 9,10-dihydro-1-fluori-1-fluori-9,10,11-trimetyyli-antraseeni-9,10-imiini;
 9,10-dihydro-2-metoksi-9,10,11-trimetyyli-antraseeni-9,10-imiini;
 2,3-difluori-9,10-dihydro-9,10,11-trimetyyli-antraseeni-9,10-imiini;
 9,10-dihydro-1,9,10,11-tetrametyyli-antraseeni-9,10-imiini;
 9,10-dihydro-2-trifluorimetyyli-9,10,11-trimetyyli-antraseeni-9,10-imiini;
 9,10-dihydro-2-fluori-9,10,11-trimetyyli-antraseeni-9,10-imiini;
 1,3-difluori-9,10-dihydro-11-metyyli-antraseeni-9,10-imiini;
 1-atsa-5,10-dihydro-11-metyyli-antraseeni-5,10-imiini;
 2-atsa-5,10-dihydro-11-metyyli-antraseeni-5,10-imiini;
 1-atsa-5,10-dihydro-9,10,11-trimetyyli-antraseeni-5,10-imiini;
 1,3-diatso-5,10-dihydro-11-metyyli-antraseeni-5,10-imiini;
 2,3-difluori-9,10-dihydro-11-metyyli-antraseeni-9,10-imiini;
 9,10-dihydro-5,11-dimetyyli-2-fluoriantraseeni-9,10-imiini;

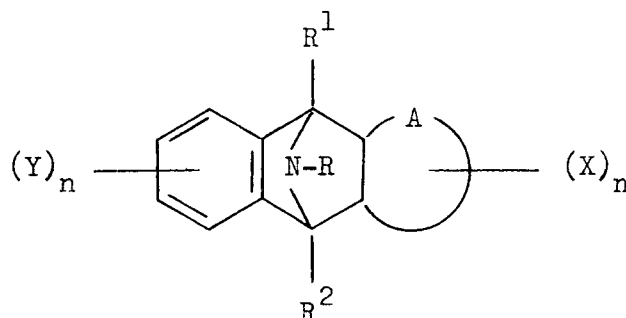
9,10-dihydro-8,11-dimetyyli-2-fluoriantraseeni-9,10-imiini;
 9,10-dihydro-2-fluori-11-metyyli-6-trifluorimetyylianttraseeni-9,10-imiini;
 9,10-dihydro-2-fluori-11-metyyli-7-trifluorimetyylianttraseeni-9,10-imiini;
 2-bromi-9,10-dihydro-9,10,11-trimetyylianttraseeni-9,10-imiini;
 9,10-dihydro-2-trifluorimetyyllitio-9,10,11-trimetyylianttraseeni-9,10-imiini;
 2-syano-9,10-dihydro-9,10,11-trimetyylianttraseeni-9,10-imiini;
 2-karboksi-9,10-dihydro-9,10,11-trimetyylianttraseeni-9,10-imiini;
 11-[p-klooribentsyyli]-9,10-dihydro-9,10-dimetyylianttraseeni-9,10-imiini;
 9,10-dihydro-1,4,9,10-tetrametyylianttraseeni-9,10-imiini;
 9,10-dihydro-1,4,9,10,11-pentametyylianttraseeni-9,10-imiini;
 9,10-dihydro-9,10-dimetyyli-11-syklopropyylianttraseeni-9,10-imiini;
 9,10-dihydro-9,11-dimetyyli-10-γ-dimetyyliaminopropyylianttraseeni-9,10-imiini;
 2-metyyllitio-9,10,11-trimetyyli-9,10-dihydroanttraseeni-9,10-imiini;
 1-isopropyyli-9,10,11-trimetyyli-9,10-dihydroanttraseeni-9,10-imiini;
 2-isopropyyli-9,10,11-trimetyyli-9,10-dihydroanttraseeni-9,10-imiini;
 2-(N,N-dimetyylisulfamoyyli)-9,10,11-trimetyyli-9,10-dihydroanttraseeni-9,10-imiini;
 2-dietoksimetyyli-9,10,11-trimetyyli-9,10-dihydroanttraseeni-9,10-imiini;
 2-karboksialdehydi-9,10,11-trimetyyli-9,10-dihydroanttraseeni-9,10-imiini;
 11-bentsyyli-9,1-dimetyyli-9,10-dihydroanttraseeni-9,10-imiini;
 11-etyyli-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroanttraseeni-9,10-imiini;
 11-bentsyyli-2,9,10-trimetyyli-9,10-dihydroanttraseeni-9,10-imiini;
 11-(3-hydroksipropyyli)-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroanttraseeni-9,10-imiini;
 11-propyyli-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroanttraseeni-9,10-imiini;
 11-butyli-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroanttraseeni-9,10-imiini;
 1-kloori-9,10,11-trimetyyli-9,10-dihydroanttraseeni-9,10-imiini;
 11-allyyli-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroanttraseeni-9,10-imiini;
 11-syklopropyyliametyyli-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroanttraseeni-9,10-imiini;
 11-(3-dimetyyliaminopropyyli)-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroanttraseeni-9,10-imiini;
 2-jodi-11-(3-dimetyyliaminopropyyli)-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroanttraseeni-9,10-imiini;
 2-bromi-11-(3-dimetyyliaminopropyyli)-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroanttraseeni-9,10-imiini;
 11-etyyli-1,4,9,10-tetrametyyli-9,10-dihydroanttraseeni-9,10-imiini;
 2-kloori-11-(3-dimetyyliaminopropyyli)-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroanttraseeni-9,10-imiini;
 9,10-dimetyyli-9,10-dihydroanttraseeni-9,10-imiini;
 10-butyli-9,11-dimetyyli-9,10-dihydroanttraseeni-9,10-imiini;

11-[p-metoksibentsyyli]-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 10-vinyyli-9,11-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 9,10,11-trimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 11-karboetoksi-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 2-nitro-11-karboetoksi-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 2-amino-11-karboetoksi-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 2-hydroksi-11-karboetoksi-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 2-metoksi-11-karboetoksi-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 2-metoksi-9,10-11-trimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 2-klori- ja 2-jodi-9,10,11-trimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 2-nitro-9,10,11-trimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 2-amino-9,10,11-trimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 9,10-butyli-11-etyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 9,10-butyli-11-propyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 11-karboetoksi-2-asetyyli-9,10-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 3,9,11-trimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 2,9,11-trimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 9,11 dibutyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 2-kloori-9,11-dimetyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 9-etyyli-11-metyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 11-bentsyyli-9-metyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini;
 11-etyyli-9-metyyli-9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiini.

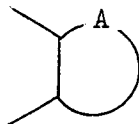
5. Keksintö eri piirteissään oleellisesti sellaisena kuin edellä on esitetty.

Patentkrav:

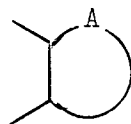
1. Förfarande för framställning av en förening med formeln



varo R är väte, acyl, alkyl, aryl, alkoxikarbonyl, aralkyl, alkenyl, dialkylaminoalkyl, hydroxialkyl, alkynyl, trialkylsilyl, alkylcykloalkyl eller cykloalkyl; R^1 och R^2 är oberoende av varandra valda från gruppen bestående av väte, alkyl, halogenalkyl, aralkyl, aryl, alkenyl och dialkylaminoalkyl; X och Y är oberoende av varandra valda från gruppen bestående av halogen, såsom klor, fluor, brom, jod och likn. alkoxi, dialkoximetyl, alkyl, cyano, dialkylaminoalkyl, karboxi, karboxamino, halogen-substituerad alkoxi, halogenalkyl, halogenalkyltio, allyl, aralkyl, cykloalkyl, aroyl, aralkoxi, alkanoyl, aryl, substituerad aryl, alkyltio, alkylsulfonyl, halogenalkylsulfonyl, alkylsulfinyll, halogenalkylsulfinyll, aryltio, halogenalkoxi, amino, alkylamino, dialkylamino, hydroxi, karbamoyl, N-alkylkarbamoyl, N,N-dialkylkarbamoyl, nitro och dialkylsulfamoyl; n är ett heltal valt bland 0 (respektive X eller Y är väte), 1, 2, 3 eller 4;

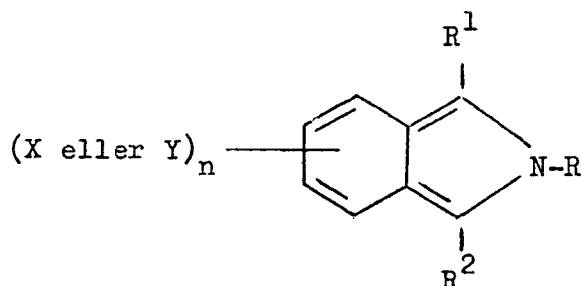


betecknar en omättad heterocyklisk eller heteropolycyklisk del, vari hetero-
atomen eller -atomerna, A, är vald bland N och NR, vari R är som ovan defi-
nierats; eller symbolen betecknar den karbocykliska delen benso; med villkor
(då

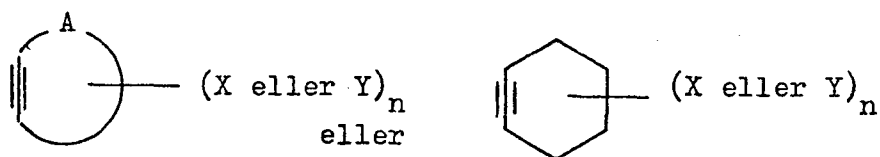


är benso) att då X, Y, R^1 och R^2 är väte kan R inte vara fenyl, metyl eller

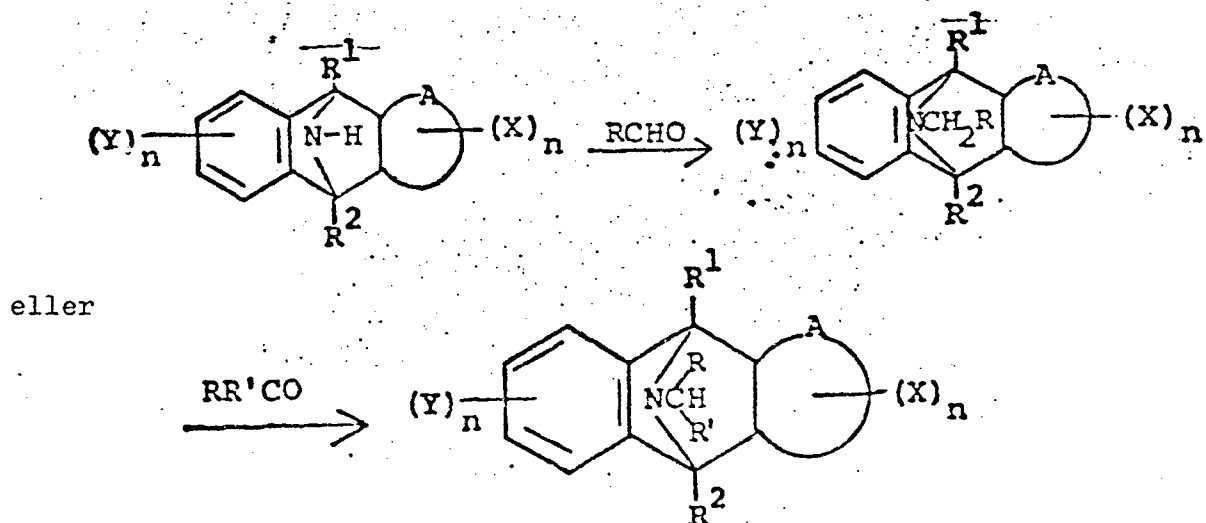
väte; och att då R^1 och R^2 är fenyl, $(X)_n$ betecknar 1,4-dimetyl och Y är väte kan R inte vara metyl, bensyl eller fenyl; och att då R^1 och R^2 är metyl, $(X)_n$ betecknar 1,4-dimetyl och Y är väte kan R inte vara bensyl, och att då R^1 och R^2 är väte, $(X)_n$ betecknar 1,2,3,4-tetrafluor och Y är väte kan R inte vara metyl, och att då R^1 och R^2 är fenyl och X och Y är väte kan R inte vara väte, karboxietyl eller metyl; jämte de giftfria, farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalterna därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar reagerande av en isoindol med strukturen



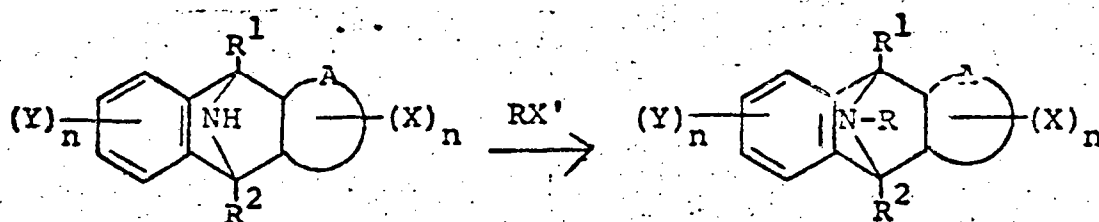
med ett hetarynn eller bensynn med strukturen



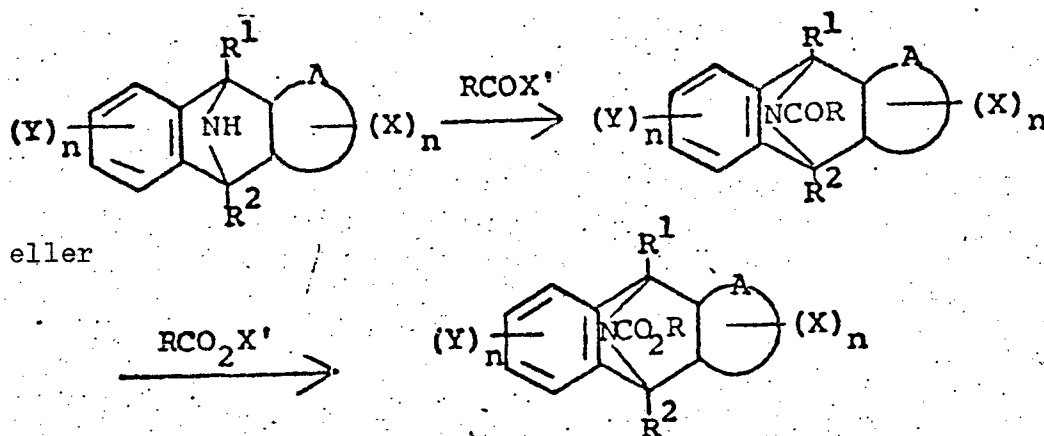
eller omfattar reduktiv alkylering på iminkvävet enligt



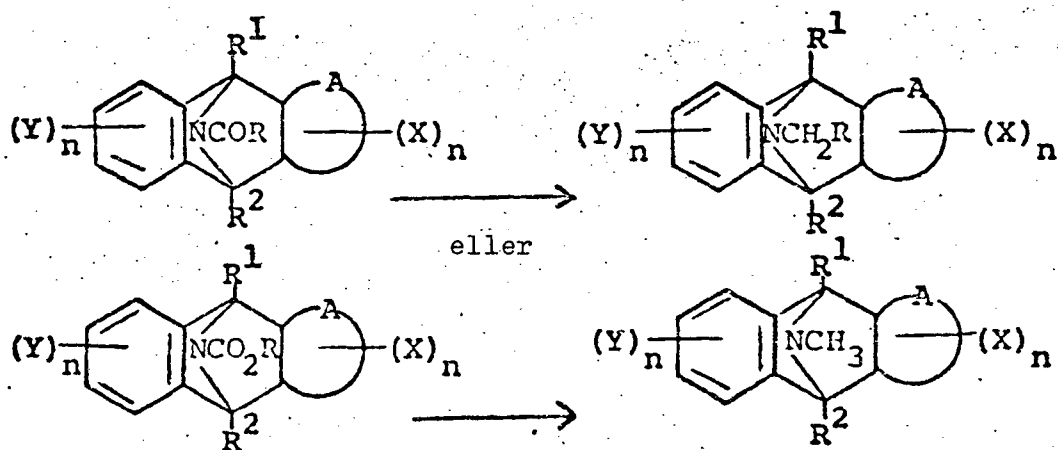
i ett polart organiskt lösningsmedel i närvaro av ett reducerande medel; varvid R' , definierad av R , är samma som eller olik R ; och vari R företrädesvis är alkyl, alkylcykloalkyl, aryl, aralkyl eller väte; eller omfattar N-alkylering av iminkvävet enligt



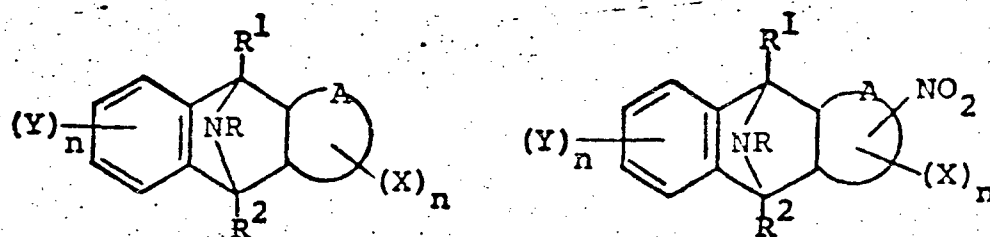
vari X' är halogen, såsom jod eller brom, eller betecknar en esterdel, såsom tosyl; varvid reaktionen utförs i ett polart organiskt lösningsmedel i närvaro av en bas; och vari R företrädesvis valts bland alkyl, alkyl, alkenyl, alkylcykloalkyl eller aralkyl; eller omfattar acylerande eller karboalkoxilerande av iminkvävet enligt



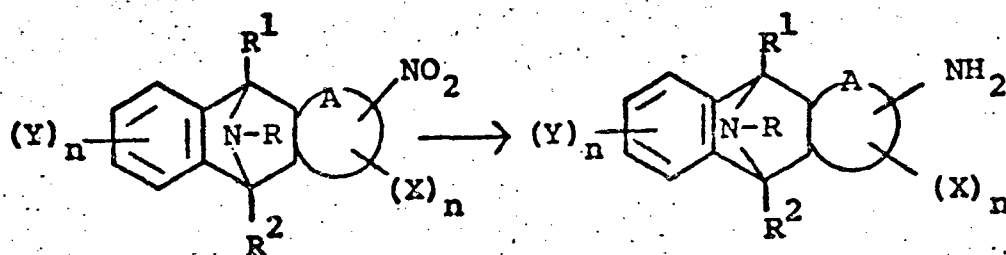
i ett organiskt lösningsmedel i närvaro av en bas, varvid X' är halogen; eller omfattar reducerande av N-skyddande grupper enligt



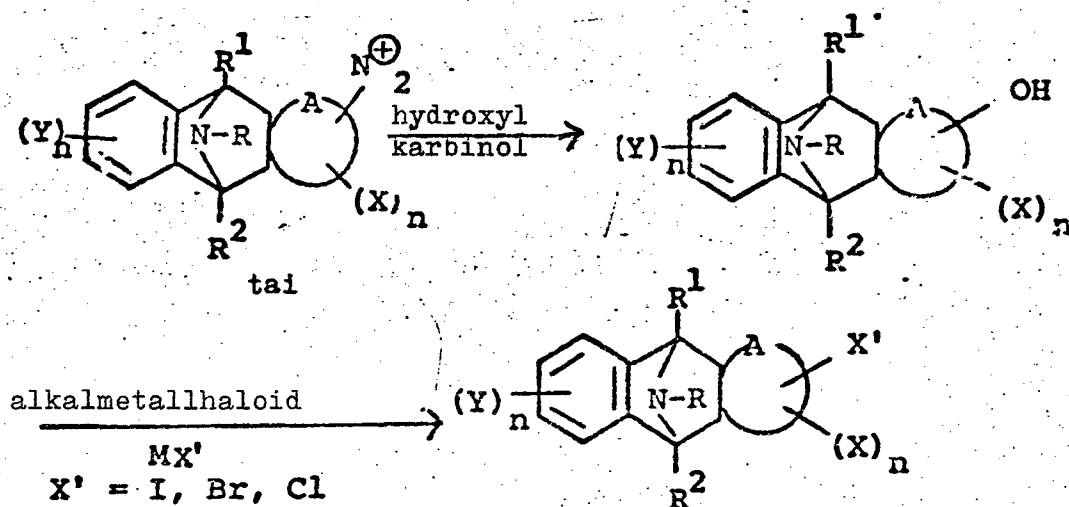
eller omfattar nitrering enligt



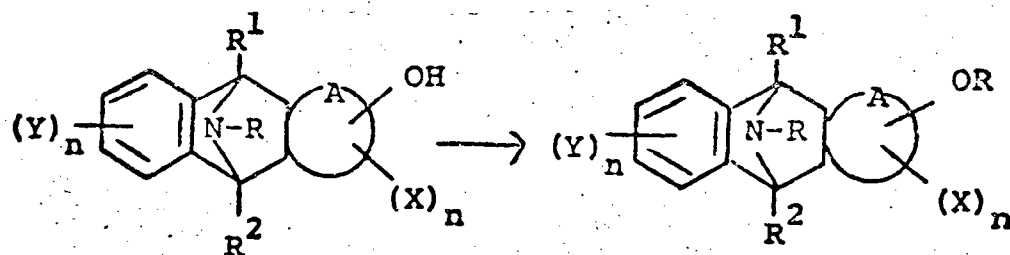
genom behandlande med ett nitrerande medel enligt kända metoder; eller omfattar aminerande genom reduktion av en nukleär nitrosubstituent:



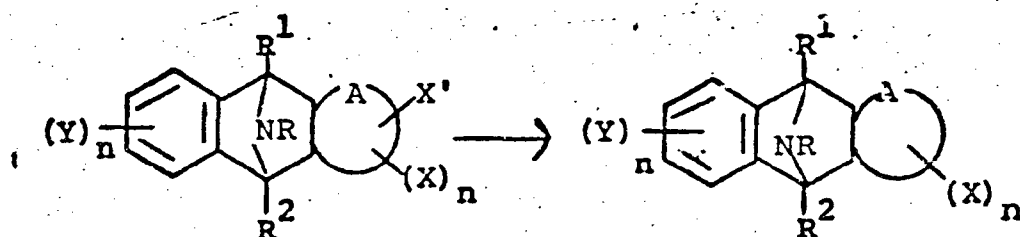
eller omfattar derivatiserande av en diazonium-mellanprodukt



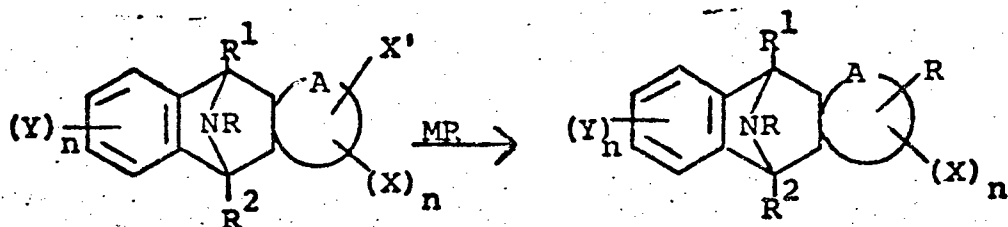
enligt kända metoder; eller omfattar företrande



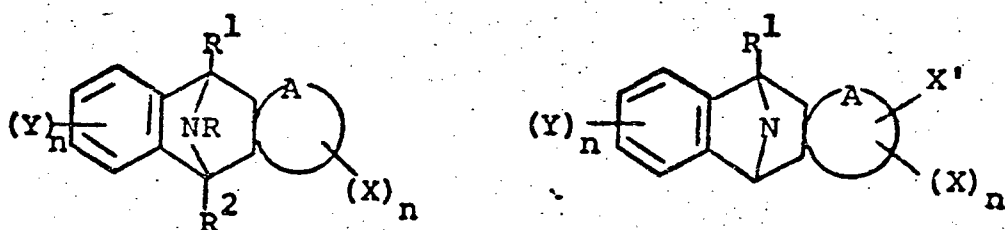
enligt kända metoder; eller omfattar avlägsnande av nukleära substituenten



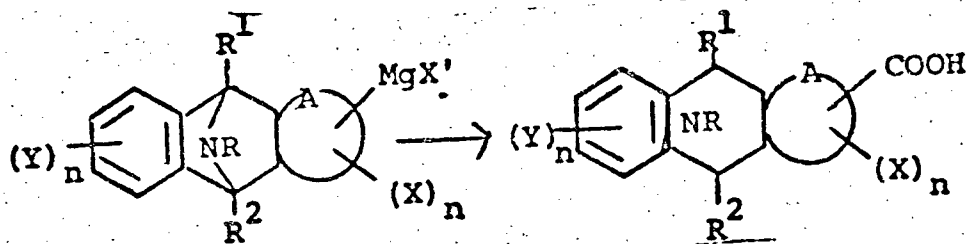
vilket kan bestå i hydrering där $X' = \text{klor eller amino}$, eller behandling med salpetersyrighet i H_3PO_3 när $X' = \text{amino}$, eller genom andra kända metoder; eller omfattar direkt undanträngande av halogen med R



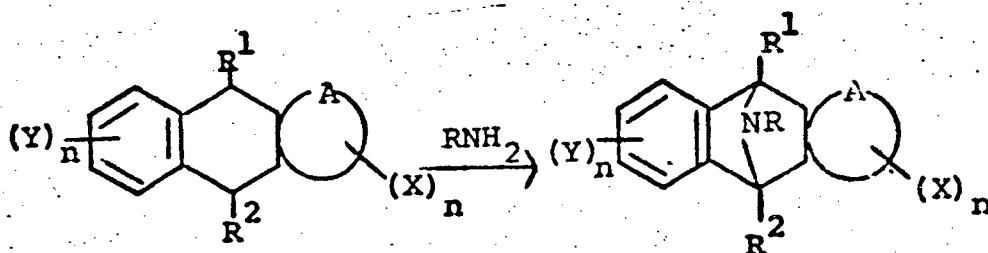
vari X' är halogen, speciellt jod, och MR är en organo-(R)-metallförening, enligt kända metoder; eller omfattar halogenerande enligt ekvationen



vari X' är halogen; enligt kända metoder; eller omfattar karbinerande av en Grignard

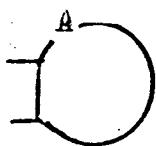


vari X' är halogen, enligt kända metoder; eller omfattar elektrolytisk oxidation



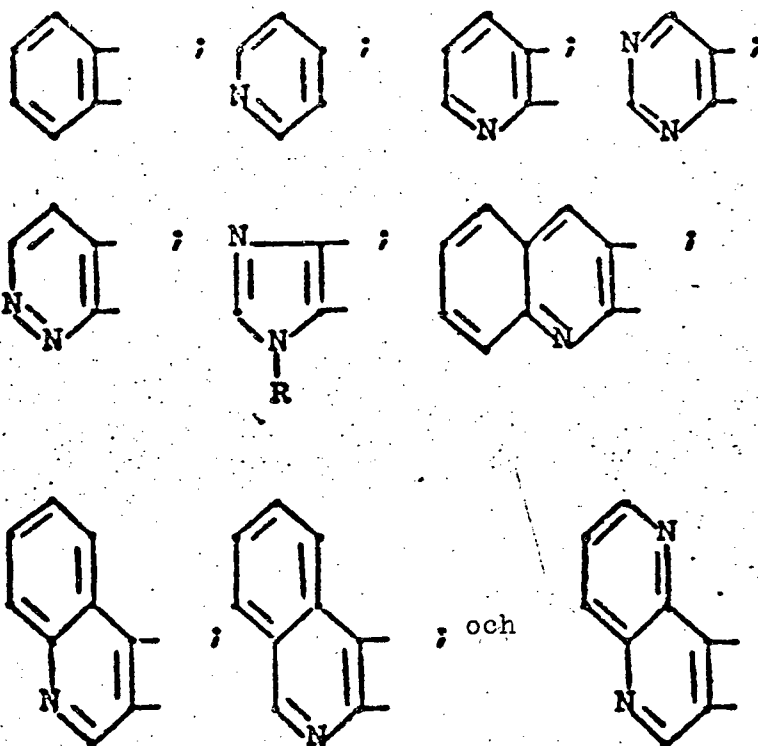
enligt kända metoder.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 och R^2 är oberoende av varandra valda från gruppen bestående av väte, lägre alkyl med 1 - ca. 6 kolatomer, alkenyl med 2 - ca. 6 kolatomer, eller dialkylaminoalkyl med 3 - ca. 15 kolatomer; R är väte eller lägre alkyl med ca. 1-6 kolatomer, hydroxilägrealkyl med 1 - ca. 6 kolatomer, alkenyl med 2 - ca. 6 kolatomer, cykloalkyl med 3 - ca. 6 kolatomer, alkylcykloalkyl med 4 - ca. 10 kolatomer, bensyl (och X- och R-nukleär-substituerad-bensyl), lägre alkokikarbonyl med 2 - ca. 7 kolatomer eller dialkylaminoalkyl med 3 - ca. 15 kolatomer; Y och X är oberoende av varandra valda från gruppen bestående av lägre alkyl med 1 - ca. 6 kolatomer, fluor, klor, brom, jod, lägre alkoxi med 1 - ca. 6 kolatomer, halogensubstituerad lägre alkoximmed 1 - ca. 6 kolatomer, halogenlägrealkyl med 1 - ca. 6 kolatomer, cyano, karboxi och karboxamido; n är ett heltal valt bland 0 (respektive X eller Y är väte), 1 eller 2;

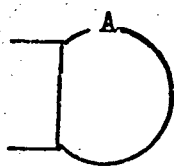


är vald från gruppen bestående av

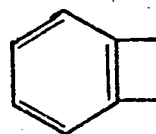
benso



3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 och E^2 är valda från gruppen bestående av väte, lägre alkenyl såsom vinyl och likn., lägre alkyl med 1 - ca. 6 kolatomer, såsom metyl, etyl, propyl och likn., trifluormetyl, di-lägrealkylamino-lägre-alkyl, såsom dimetylaminopropyl och likn.; R är väte, bensyl eller substituerad bensyl, lägre alkyl med 1 - ca. 6 kolatomer, såsom metyl, etyl, propyl och likn., cyklopropyl, cyklobutyl, eller di-lägrealkylamino-lägre alkyl, såsom dimetylaminopropyl och likn.; X och Y är klor, brom, jod, lägre alkoxi med 1 - ca. 6 kolatomer, lägre alkyl med 1 - ca. 6 kolatomer, cyano, karboxi, karboxamido, trifluormetoxi, trifluormetyl, trifluormetylsulfonyl, lägrealkyltio, såsom metyltio och likn., och trifluormetyltio; n är ett heltal valt bland 0 (respektive X eller Y är väte), 1 eller 2; och



betecknar bensogruppen



4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav,

att den framställda föreningen väljs från gruppen bestående av 1-brom-11-metyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;

1,11-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;

2-metoxi-11-metyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;

1-klor-11-metyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;

1-fluor-11-metyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;

9,10-dihydro-9,10,11-trimetylantracen-9,10-imin;

9,11-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;

9,10-dietyl-11-metyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;

9,11-dimetyl-10-etyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;

9,10-trifluormetyl-11-metyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;

11-metyl-9,10-dipropyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;

11-metyl-9-etyl-10-propyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;

2-klor-11-propyl-9,10-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;

2-jodo-11-propyl-9,10-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;

2-brom-11-propyl-9,10-dimetyl-9,10-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;

2-klor-11-cyklopropyl-9,10-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;

2-jodo-11-cyklopropyl-9,10-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;

2-brom-11-cyklopropyl-9,10-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;

2-klor-11-(3-hydroxipropyl)-9,10-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;

2-jod-11-(3-hydroxipropyl)-9,10-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;

2-brom-11-(3-hydroxipropyl)-9,10-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;

9,10-dihydro-2,9,10,11-tetrametylantracen-9,10-imin;

2-klor-9,10-dihydro-9,10,11-trimetylantracen-9,10-imin;

9,10-dihydro-1-fluor-1-fluor-9,10,11-trimetylantracen-9,10-imin;

9,10-dihydro-2-metoxi-9,10,11-trimetylantracen-9,10-imin;

2,3-difluor-9,10-dihydro-9,10,11-trimetylantracen-9,10-imin;

9,10-dihydro-1,9,10,11-tetrametylantracen-9,10-imin;

9,10-dihydro-2-trifluormetyl-9,10,11-trimetylantracen-9,10-imin;

9,10-dihydro-2-fluor-9,10,11-trimetylantracen-9,10-imin;

1,3-difluor-9,10-dihydro-11-metylantracen-9,10-imin;

1-aza-5,10-dihydro-11-metylantracen-5,10-imin;

2-aza-5,10-dihydro-11-metylantracen-5,10-imin;

1-aza-5,10-dihydro-9,10,11-trimetylantracen-5,10-imin;

1,3-diaza-5,10-dihydro-11-metylantracen-5,10-imin;

2,3-difluor-9,10-dihydro-11-metylantracen-9,10-imin;

9,10-dihydro-5,11-dimetyl-2-fluorantracen-9,10-imin;

9,10-dihydro-8,11-dimetyl-2-fluorantracen-9,10-imin;

9,10-dihydro-2-fluor-11-metyl-6-trifluormetylantracen-9,10-imin;
 9,10-dihydro-2-fluor-11- metyl-7-trifluormetylantracen-9,10-imin;
 2-brom-9,10-dihydro-9,10,11-trimetylantracen-9,10-imin;
 9,10-dihydro-2-trifluormetyltio-9,10,11-trimetylantracen-9,10-imin;
 2-cyano-9,10-dihydro-9,10,11-trimetylantracen-9,10-imin;
 2-karboxi-9,10-dihydro-9,10,11-trimetylantracen-9,10-imin;
 11-[p-klorbensyl]-9,10-dihydro-9,10-dimetylantracen-9,10-imin;
 9,10-dihydro-1,4,9,10-tetrametylantracen-9,10-imin;
 9,10-dihydro-1,4,9,10,11-pentametylantracen-9,10-imin;
 9,10-dihydro-9,10-dimetyl-11-cyklopropylantracen-9,10-imin;
 9,10-dihydro-9,11-dimetyl-10-γ-dimetylamino-9-propylantracen-9,10-imin;
 2-metyltio-9,10,11-trimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 1-isopropyl-9,10,11-trimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 2-isopropyl-9,10,11-trimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 2-(N,N-dimetylsulfamoyl)-9,10,11-trimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 2-dietoximetyl-9,10,11-trimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 2-karboxaldehyd-9,10,11-trimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 11-bensyl-9,10-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 11-etyl-9,10-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 11-bensyl-2,9,10-trimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 11-(3-hydroxipropyl)-9,10-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 11-propyl-9,10-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 11-butyl-9,10-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 1-klor-9,10,11-trimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 11-allyl-9,10-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 11-cyklopropylmetyl-9,10-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 11-(3-dimetylamino-9-propyl)-9,10-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 2-jod-11-(3-dimetylamino-9-propyl)-9,10-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 2-brom-11-(3-dimetylamino-9-propyl)-9,10-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 11-etyl-1,4,9,10-tetrametyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 2-klor-11-(3-dimetylamino-9-propyl)-9,10-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 9,10-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 10-butyl-9,11-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 11-[p-metoxibensyl]-9,10-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 10-vinyl-9,11-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 9,10,11-trietyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 11-karboetoxi-9,10-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 2-nitro-11-carboetoxi-9,10-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 2-imino-11-karboetoxi-9,10-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;

2-hydroxi-11-karboetoxi-9,10-dimetyl-9,10-dihydro-antracen-9,10-imin;
 2-metoxi-11-karboetoxi-9,10-dimetyl-9,10-dihydro-antracen-9,10-imin;
 2-metoxi-9,10,11-trimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 2-klor-; och 2-jod-9,10,11-trimetyl-9,10-dihydro-antracen-9,10-imin;
 2-nitro-9,10,11-trimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 2-amino-9,10,11-trimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 9,10-butyl-11-etyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 9,10-butyl-11-propyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 11-karboetoxi-2-acetyl-9,10-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 3,9,11-trimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 2,9,11-trimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 9,11-dibutyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 2-klor-9,11-dimetyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 9-etyl-11-metyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 11-bentsyl-9-metyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin;
 11-etyl-9-metyl-9,10-dihydroantracen-9,10-imin.

5. Uppfinningen i dess flertal aspekt väsentligen såsom här ovan beskrivits.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____
 Iso-Britannia - Storbritannien _____
 Norja - Norge _____
 Ranska - Frankrike _____
 Ruotsi - Sverige _____
 Saksa - BRD - Tyskland _____
 Sveitsi - Schweiz _____
 Tanska - Danmark _____
 USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer: Journal of the chemical society, Perkin transactions I (1973):8 s. 766-71, Journal of the chemical society, Chemical communications (1974) s. 840, Tetrahedron 24(1968):12 s. 4589-94 ja 22 (1966):3 s.1011-18 ja Annalen der Chemie 630 (1968)) s. 10-18).

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

18.7.79. PK