

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 122482

Int. Cl. C 07 d 51/02 Kl. 12p-10/10

Patentsøknad nr. 169.949 Inngitt 2.X 1967

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 5.VII 1971

Prioritet begjært fra: 3.X-66 USA,
nr. 583980

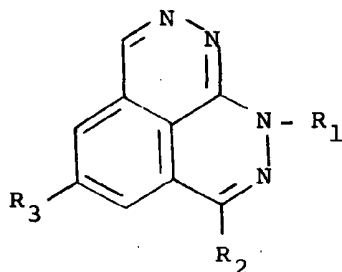
J.R. Geigy A.G.,
Schwarzwaldallee 215, CH-4000 Basel 21, Sveits.

Oppfinnere: K. J. Doebel, 18 Orchard Drive, Ossining, N.Y. og
J. E. Francis, 15 Robbins Road, Pleasantville,
N.Y., USA.

Fullmektig: Dr. ing. K. O. Berg.

Fremgangsmåte for fremstilling av hittil ukjente farmakodynamisk
virksomme 1,2,8,9,-tetraazafenalener.

Nærværende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling
av 1,2,8,9,-tetraazafenalener, med den generelle formel I



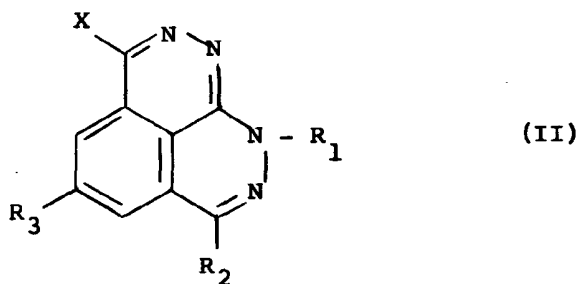
(I)

hvor R_1 betyr hydrogen, en lavere alkylrest eller fenylresten,
 R_2 hydrogen eller fenylresten, såvel som
 R_3 hydrogen, et klor- eller bromatom, en lavere alkoksygruppe, hydroksylgruppen eller karboksylgruppen,
 såvel som deres syreaddisjonssalter hhv. deres lavere alkyl-tetraazafenalensalter som hittil ikke er kjente.

Det er nå funnet at disse forbindelser har verdifulle farmakologiske i særdeleshet hypotensive og sedative egenskaper. De kan derfor anvendes som kretsløp-middel og spesielt som blodtrykk-senkende middel.

I forbindelser med den generelle formel I forstås som lavere alkyl- og alkoksygrupper f.eks. metyl-, etyl-, propyl-, isopropyl-, n-butyl-, isobutyl-, sek.butyl- og tert.butylgruppene såvel som metoksy-, etoksy-, propoksy-, isopropoksy-, n-butoksy-, isobutoksy-, sek.butoksy- og tert.butoksygruppene osv..

Forbindelsene med den generelle formel I fremstilles, idet man i en forbindelse med den generelle formel II,



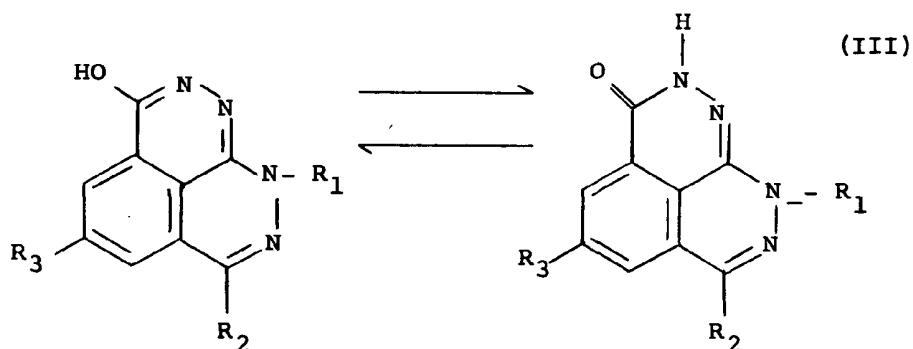
hvor X betyr et klor- eller bromatom, merkaptogruppen eller hydrazinogruppen og

R_1 , R_2 og R_3 har foran angitte betydning,
 på i og for seg kjent måte eliminerer gruppen X og erstatter med hydrogen og overfører, hvis ønsket, en erholdt forbindelse med den generelle formel I med en uorganisk eller organisk syre til et addisjonssalt hhv. med et alkyleringsmiddel til et lavere alkyl-tetraazafenaleniumsalt.

Som alkyleringsmidler kan reaksjonsdyktige estere av lavere alkanoler og aralkanoler anvendes, som f.eks. metyl-, etyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, isobutyl-, sek.butylklorid, -bromid eller -jodid, videre svovelsyre- og sulfonsyreester som dimetyl- eller dietylsulfat, benzen eller p-toluensulfonsyremetyl- eller etyl-ester, videre benzyklorid eller -bromid.

Forbindelsene med den generelle formel II, hvor X betyr et klor- eller et bromatom, avhalogeneres med jodhydrogensyre under tilsetning av noe rødt fosfor ved koking i løpet av minst 2 timer. Avhalogeneringen finner likeledes sted når man behandler forbindelser med den generelle formel II, hvor X betyr et klor- eller bromatom, i et inert oppløsningsmiddel, f.eks. i en lavere alkohol som etanol, i nærvær av en tungmetallkatalysator, som f.eks. palladium, som kan foreligge på et bærestoff, f.eks. dyrekull, i finfordelt form, og et syrebindende middel, som f.eks. ammoniakk, så lenge med hydrogen inntil hydrogenopptagelsen er avsluttet. Under avhalogeneringen erstattes gruppen X med hydrogen.

Forbindelsene med den generelle formel II, hvor X betyr et klor- eller bromatom, fremstilles, idet man oppvarmer en oksoforbindelse tilsvarende den generelle formel III,



hvor R_1 , R_2 og R_3 har foran angitte betydning, og hvilken oksoforbindelse kan opptre i de angitte tautomere former, med fosforoksyklorid eller fosforpentaklorid og fosforoksyklorid eller fosforoksybromid eller fosforpentabromid og fosforoksybromid inntil oksygen-funksjonen er erstattet med klor

eller brom. Omsetningen utföres under oppvarming inntil koketemperatur i overskytende fosforoksyklorid eller fosforoksybromid i 20 eller flere timer.

Forbindelser med den generelle formel III, hvor R_1 og R_2 betyr hydrogen, kan fremstilles f.eks. fra et i overensstemmelse med betydningen av R_3 substituert 3-(α, α -dibrommetyl)-ftalsyreanhydrid ved omsetning med minst den dobbelt-molare mengde hydrazin eller hydrazinhydrat. Ved behandling av disse forbindelser med alkyleringsmidler, som alkylhalogenider, i nærvær av en base dannes derav forbindelser med den generelle formel III, hvor R_1 betyr en lavere alkylgruppe og R_2 hydrogen. 3-(α, α -dibrommetyl)-ftalsyreanhydridet er tilgjengelig fra 3-metyl-ftalsyreanhydrid ved bromering; analogt kan de tilsvarende betydningen av R_3 substituerte forbindelser oppnås.

Forbindelser med den generelle formel III, hvor R_1 betyr fenyl og R_2 hydrogen, kan f.eks. oppnås fra de foran nevnte 3-(α, α -dibrommetyl)-ftalsyreanhydrid, når man først hydrolyserer disse, omsetter de dannede 7-karboksy-3-hydroksey-ftalider med fenylhydrazin til 8-karboksy-2-fenyl-1(2H)ftalazinonene, forestrer disse og omsetter 8-karbalkoksy-2-fenyl-1(2H)ftalalazinonene med hydrazin til forbindelsene med den generelle formel III, hvor R_1 betyr fenyl og R_2 hydrogen.

Forbindelser med den generelle formel III, hvor R_2 betyr fenyl og R_3 hydrogen, kan oppnås ved omsetning av en ester av 8-karboksy-4-fenyl-1(2H)ftalazinonet med hydrazin. Således oppnås f.eks. fra den kjente 3-benzoyl-ftalsyre og hydrazin 8-karboksy-4-fenyl-1(2H)ftalazinonet med smp. 257 - 259°. Ved anvendelse av et alkyl-hhv. fenylhydrazin kan på analog måte de i 2-stilling tilsvarende substituerte 8-karboksy-4-fenyl-1(2H)ftalazinoner fremstilles. 8-karboksy-4-fenyl-1(2H)ftalazinonene gir ved forestring esterene av 8-karboksy-4-fenyl-1(2H)ftalazinonene, f.eks. metyl- eller etyl-esteren. For visse utgangsstoffers vedkommende henvises det til norsk patentansökning nr. 162.450.

Forbindelsene med den generelle formel II, hvor X betyr merkapt-

gruppen, omdannes til forbindelser med den generelle formel I, idet man behandler dem i et inert oppløsningsmiddel med deri suspendert Raney-nikkel så lenge inntil avsvovlingen er avsluttet. Som oppløsningsmiddel egner seg spesielt metylcellosolve, idet mindre vannmengder i reaksjonsblandingen ikke virker forstyrrende. Under avsvovlingen erstattes gruppen X med hydrogen.

Forbindelsene med den generelle formel I fremstilles videre, idet man behandler en forbindelse med den generelle formel II, hvor X betyr hydrazinogruppen, under svakt basiske betingelser i et vannholdig medium med et kobber(II)salt, idet gruppen X elimineres og erstattes med hydrogen. For elimineringen er pH-verdier mellom 7,0 og 8,5 egnet; de frembringes ved anvendelse av egnede puffer-oppløsninger, f.eks. av fosfatpuffere. pH-området fra 7,1 - 7,5 har vist seg som fordelaktig. Som kobbersaltoppløsninger kommer vandige oppløsninger av kobber(II)sulfat, -nitrat osv. i betraktning. Den anvendte mengde av kobbersaltet er ikke kritisk. Det har vist seg at elimineringen finner også sted uten tilsetning av kobbersaltoppløsning, spesielt når man arbeider ved pH 7,2. Reaksjonstemperaturen er ikke kritisk, det kan f.eks. arbeides ved værelsetemperatur.

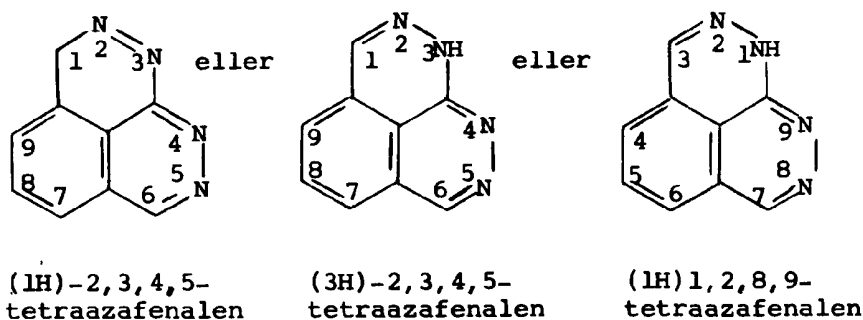
Man fremstiller forbindelsene med den generelle formel II, hvor X betyr hydrazinogruppen, idet man omsetter en forbindelse med den generelle formel II, hvor X betyr et klor- eller et bromatom eller merkaptogruppen, med hydrazin i nærvær av et syrebindende middel. Reaksjonen gjennomføres med vandig hydrazin eller 100 %'ig hydrazinhydrat i et egnet oppløsningsmiddel, som etanol, 2-metoksyetanol eller dietylenglykol eller også i dietylenglykol-dimetyl-eter. Det arbeides i 16 til 48 timer eller flere ved koketemperaturen. Det henvises her til norsk patentansökning nr. 169.948.

De ved eliminering av gruppen X fra forbindelser med den generelle formel II erholdte produkter med den generelle formel I er baser hhv. deres syreaddisjonssalter. Disse skilles etter i og for seg kjente fremgangsmåter fra de fremkommende reaksjonsblandinger. De basiske produkter med den generelle formel I kan overføres på i og for seg kjent måte til deres syreaddisjonssalter hhv. til deres lavere alkyl-tetraa-fenalen-salter.

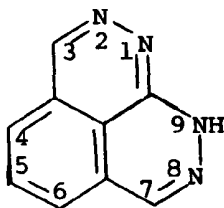
Forbindelsene med den generelle formel I og deres fysiologisk aksepterbare addisjonssalter med uorganiske og organiske syrer kan administreres parenteralt eller oralt i en eller annen av de vanlige farmasøytiske administrasjonsformer, som f.eks. tabletter, kapsler, pulvere, suspensjoner, siruper og lignende. Spesielt verdifulle administrasjonsformer er slike, hvilke avgir aktivstoffet i løpet av lengre tid og som kan fremstilles ved hjelp av en eller annen kjent fremgangsmåte.

Som salter egner seg for terapeutisk anvendelse slike med farmakologisk uskadelige uorganiske og organiske syrer, som ved de doseringer som kommer på tale ikke viser fysiologisk egenvirking. Egnede salter er f.eks. saltene med saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, melkesyre, ravsyre, eplesyre, maleinsyre, fosforsyre, metansulfonsyre, eddiksyre, aconitsyre, ftalsyre, vinsyre og embonsyre.

Etter de gyldige nomenklatur-regler kan det nye ringsystem betegnes som følger:



I de etterfølgende eksempler anvendes den nummerering som er nærstående den sistnevnte betegnelsesmåte:



1,2,8,9-tetraazafenalen

De etterfølgende eksempler redegjør nærmere for gjennomføringen av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen. Temperaturene er angitt i Celsiusgrader.

EKSEMPEL 1.

1,2,8,9-tetraazafenalen fra 3-klor-1,2,8,9-tetraazafenalen.

a) Man suspenderer 4,82 g 3-klor-1,2,8,9-tetraazafenalen i en reaksjonsblanding, bestående av 4 g pulverformig rød fosfor og 60 ml 47 %'ig jodhydrogensyre og oppvarmer det hele i 18 timer under tilbakelöp. Deretter heller man reaksjonsblandingen i isvann, filtrerer og inndamper filtratet i vakuum til törrhet. Den gule rest suspenderes i varm fortynnet natriumkarbonatopplösning, avkjöles, hvorpå man filtrerer det dannede 1,2,8,9-tetraazafenalen fra og törker. Det således erholdte produkt har et IR-spektrum, som er identisk med det autentiske 1,2,8,9-tetraazafenalen, smp. 294 - 298°.

Det som utgangsmateriale anvendte 3-klor-1,2,8,9-tetraazafenalen fremstilles på følgende måte:

b) Til en blanding av 9,3 g 3-okso-1,2-dihydro-1,2,8,9-tetraazafenalen (3-hydroksy-1,2,8,9-tetraazafenalen, smp. > 350°) og 10 dråper vann tilsetter man 60 ml fosforylklorid og koker det hele i 20 timer under tilbakelöp. Den mørke opplösning inndampes deretter under vakuum til et brunt skum. Skummet rives med etanol og det dannes et gult bunnfall, som filtreres og törkes i vakuum. Ved henstand i kulde utfelles fra det etanoliske filtrat ennå mer av det samme materiale.

Ved oppvarming begynner produktet å farges mørkt ved ca. 200° og spaltes fullstendig ved 270°. Dette produkt anvendes for den under a) beskrevne omsetning.

EKSEMPEL 2.

1,2,8,9-tetraazafenalen fra 3-merkpto-1,2,8,9-tetraazafenalen.

a) Man suspenderer 4,04 g 3-merkpto-1,2,8,9-tetraazafenalen i 200 ml metylcellosolve og 200 ml etanol og tilsetter ca. 4 g Raney-nikkel dertil. Denne blanding oppvarmes i 4 timer på et dampbad, filtreres varm, og filtratet las stå til henstand. Ved avkjøling utfelles noe utgangsmateriale, som filtreres fra. Filtratet inndampes til tørrhet, og resten opptas i 500 ml kokende etanol, filtreres fra det uoppløselige, og filtratet inndampes. Resten opptas i 800 ml varmt vann, filtreres og det vandige filtrat inndampes i vakuum. Det således erholdte 1,2,8,9-tetraazafenalen viser seg etter tynnsjikt-skromatografi som identisk med autentisk 1,2,8,9-tetraazafenalen.

Det som utgangsmateriale nødvendige 3-merkpto-1,2,8,9-tetraazafenalen oppnås på følgende måte:

b) 3-merkpto-1,2,8,9-tetraazafenalen.

Man oppvarmer under røring og utelukkelse av fuktighet en blanding av 58,2 g fosforpentasulfid, 44,14 g 3-hydroksy-1,2,8,9-tetraazafenalen i 356 ml absolutt pyridin i 2 1/2 time ved tilbakeløp. Deretter lar man den mørkerøde væske avkjøle og heller den tilslutt under røring i 1 liter iskald, mettet natriumkloridoppløsning. Blandingen røres videre i 1 1/2 time, deretter filtrerer man bunnfallet fra, vasker det grundig med vann og tørker ved 100° i vakuum. Man oppnår 35 g orange materiale med smp. 298 - 320°, som omkrystalliseres en gang fra metylcellosolve-vann og en gang fra dimetylformamid-vann. Man oppnår således pulverformig materiale, som smelter ved 318 - 322° til en på 250° forvarmet smelteblokk.

EKSEMPEL 3.

1,2,8,9-tetraazafenalen fra 3-hydrazino-1,2,8,9-tetraazafenalen-dihydroklorid.

a) Man oppløser 28,7 g 3-hydrazino-1,2,8,9-tetraazafenalen-dihydroklorid i 800 ml vann og tilsetter 400 ml av en 10 %'ig vandig kobbersulfatoppløsning dertil. Oppløsningen oppvarmes i 1 time på et dampbad, hvorved gassutvikling finner sted. Man avkjøler og innstiller sterkt alkalisk med 20 %'ig natriumhydrok-

sydoppløsning. Det utfeltes et mørkt bunnfall, som filtreres fra. Bunnfallet oppløses så i 2 liter 6-n saltsyre, oppløsningen filtreres, og filtratet fordampes til tørrhet i vakuum. Den mørke rest opptas i metanol, og den blakke oppløsning filtreres. Filtratet tilsettes en bunnfall, som fullstendig gjøres ved tilsetning av eter og filtreres fra. Dette bunnfall suspenderes i vann, som er ansyret med noe saltsyre, og deretter innleder man hydrogendisulfid inntil metning i suspensjonen. Reaksjonsblandingen filtreres for fraskilling av kobbersulfid og det gule filtrat fordampes til tørrhet i vakuum. Resten rives i aceton og filtreres fra. Man oppnår 1,2,8,9-tetraazafenalen-hydrokloridet, som identifiseres gjennom sitt IR-spektrum.

Fra hydrokloridet oppnås ved hjelp av 5 %'ig natriumkarbonatoppløsning det som gult bunnfall utfelte 1,2,8,9-tetraazafenalen, hvis IR-spektrum viser seg som identisk med den av en autentisk prøve.

EKSEMPEL 4.

9-metyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen fra 3-klor-9-metyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen.

a) En blanding av 220 mg 3-klor-9-metyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen, 0,4 ml konsentrert ammoniakkoppløsning, 0,8 g 10 % palladiumkull i 200 ml etanol røres under hydrogenatmosfære inntil intet hydrogen mer opptas. Frafiltreres fra katalysatoren og det gule filtrat inndampes til tørrhet. Resten består av 9-metyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen, som ble identifisert gjennom samme tynnsjikt-skromatografi med en autentisk prøve.

På analog måte fremstilles fra 3-brom-9-metyl-1,2,8,9-tetraazafenalen 9-metyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalenet.

Det anvendte 3-klor-9-metyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen oppnås på følgende måte:

b) Til en rørt oppløsning av 11,25 g fosforpentaklorid i 90 ml fosforoksyklorid tilsettes 9 g 9-metyl-3-okso-2,9-dihydro-3H-

1,2,8,9-tetraazafenalen, og blandingen oppvarmes under fuktighetsutelukking og røring i 2 timer ved tilbakeløp. Det dannes et tykt gult bunnfall. Blandingen helles på is og innstilles alkalisk med 20 %'ig natronlut under avkjøling. Det gule bunnfall filtreres fra, vaskes grundig med vann og tørkes over fosforpentoksyd i eksikator. Råproduktet omkrystalliseres under hjelp av dyrekull to ganger fra etanol, og gir det rene 3-klor-9-metyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen, smp. 253 - 255° (spaltning).

EKSEMPEL 5.

9-metyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen fra 3-klor-9-metyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen.

Man oppvarmer en blanding av 10 g rått fosfor, 10,8 g 3-klor-9-metyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen i 150 ml 47 %'ig jodhydrogensyre i 20 timer under tilbakeløp. Reaksjonsblandingen helles deretter i isvann, filtreres og filtratet konsentreres til et lite volum. Oppløsningen innstilles basisk med 5 %'ig natriumkarbonatopløsning og ekstraheres med kloroform. Kloroformopløsningen tørkes over natriumsulfat og fordampes til tørrhet i vakuum. Den gule rest oppløses i kloroform og kromatograferes over 300 g aluminiumoksyd (Woelm nøytral, aktivitetsgrad II). Etter 250 ml av et forløp oppnår man en hovedfraksjon på 1500 ml, som etter inndampning gir det gule 9-metyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen med smp. 149 - 151°. Smeltepunktet blir uforandret ved omkrystallisasjon fra benzen/heksan. Produktet er etter IR-spektrum identisk med det i eksempel 6 beskrevne, fra 3-merkaptio-9-metyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen erholdte 9-metyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen.

EKSEMPEL 6.

9-metyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen fra 9-metyl-3-tiono-2,9-dihydro-3H-1,2,8,9-tetraazafenalen.

a) Man suspenderer 1,08 g 9-metyl-3-tiono-2,9-dihydro-3H-1,2,8,9-tetraazafenalen i 200 ml etanol og tilsetter langsomt i små porsjoner ca. 5 g Raney-nikkel. Etter at alt er tilsatt oppvarmes reaksjonsblandingen under røring i 1 time på et dampbad og filtreres varm. Filtratet inndampes til tørrhet i vakuum, resten opptas igjen i etanol og filtreres ennå en gang. Den etter for-

dampning av filtratet tilbakeblivende rest renses ved omkrystallisasjon fra benzen/heksan. Man oppnår 9-metyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalenet som gule krystaller med smp. 145 - 147°.

EKSEMPEL 7.

9-metyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen hydrojodid.

Man oppløser ved værelsetemperatur 50 mg 9-metyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen i 47 %'ig jodhydrogensyre og inndamper oppløsningen så under vakuum. Den gule rest rives i etanol, vaskes med eter og tørkes. Det således erholdte hydrojodid smelter under spaltning ved 247 - 248°.

EKSEMPEL 8.

9-metyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen fra 3-hydrazino-9-metyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen-dihydroklorid.

a) Man suspenderer 60 mg 3-hydrazino-9-metyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen-dihydroklorid i 30 ml fosfatpuffer ved pH 7,2 og lar suspensjonen stå i 3 dager i mørke. Blandingen fordampes deretter under forminskett trykk til tørrhet, og resten rives med kloroform. Kloroformekstraktet tørkes over natriumsulfat og inndampes, og resten identifiseres tynnsjiktskromatografisk med det etter eksemplene 5 og 6 erholdte 9-metyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen.

Det anvendte 3-hydrazino-9-metyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen-dihydroklorid oppnås på følgende måte:

b) I en 1-liter-rörekolbe, som er forsynt med röreverk og tilbakeløpskjøler, tilsettes 162 ml 100 %'ig hydrazinhydrat og 60 ml vann, og oppløsningen oppvarmes til 90°. Deretter tilføres 6,48 g 9-metyl-3-tiono-2,9-dihydro-3H-1,2,8,9-tetraazafenalen, og blandingen oppvarmes i 20 timer ved tilbakeløp. Reaksjonsblandingen filtreres varm, og filtratet fordampes til tørrhet i vakuum. Den gule faste rest opptas i 3-n saltsyre (400 ml), oppløsningen filtreres og filtratet fordampes i vakuum til tørrhet. For rensning av det således erholdte rå 3-hydrazino-9-metyl-1,2,8,9-tetraazafenalen-dihydroklorid overføres dette til benzytidenhy-

drazonet, som skilles fra og hydrolyseres med fortynnet saltsyre til rent 3-hydrazino-9-metyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen-dihydroklorid, som etter omkrystallisasjon fra metanol-eter utfelles i lyse-gule krystaller, spaltningspunkt ca. 260° .

EKSEMPEL 9.

9-metyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen metojodid.

En reaksjonsblanding bestående av 1,9 g 9-metyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen, 8 ml metyljodid og 140 ml absolutt metanol oppvarmes under tilbakelöp i 25 timer. Opplösningen avkjöles så, tilsettes törr eter og det utfelte bunnfall filtreres fra. Etter tre gangers omkrystallisasjon fra etanol/eter oppnär man gule krystaller med smeltepunkt $207 - 208,5^{\circ}$.

EKSEMPEL 10.

9-fenyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen fra 3-klor-9-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen.

a) En blanding bestående av 280 mg 3-klor-9-fenyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen, 0,4 ml konsentrert ammoniakk-opplösning, 0,8 g 10 % palladium-kull og 200 ml absolutt etanol rystes i en hydrogenatmosfære inntil hydrogenopptagelsen er avsluttet. Reaksjonsblandingens filtreres, og filtratet fordampes til törrhet. Det erholdte produkt viser seg etter tynnsjikt-skromatografi som identisk med det etter eksempel 11 fremstilte 9-fenyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen med smp. $168,5 - 170^{\circ}$.

Det anvendte 3-klor-9-fenyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen oppnäs på fölgende måte:

b) Til en rört blanding av 6,3 g fosforpentaklorid i 40 ml fosforoksyklorid tilsetter man 7,8 g finpulverisert 3-okso-9-fenyl-2,9-dihydro-3H-1,2,8,9-tetraazafenalen, smp. $255 - 257^{\circ}$. Denne blanding kokes under fuktighetsutelukkelse og röring i 165 minutter ved tilbakelöp og helles deretter forsiktig på is. Blandingens innstilles så alkalisk under avkjöling ved tilsetning av 20 %'ig natriumhydroksydopplösning. Det utfelles et fint gult bunnfall,

som filtreres fra og vaskes med vann. Da dette filtergods ennå inneholder fast uorganisk materiale, røres det i 1/2 time i 600 ml 50° varmt vann og filtreres ennå en gang. Filterresten omkrystalliseres deretter fra etanol, og man oppnår gule krystall-er av 3-klor-9-fenyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen med smp. 225 - 228°.

EKSEMPEL 11.

9-fenyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen fra 3-klor-9-fenyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen.

Man suspenderer 6,5 g pulverformig rødt fosfor i 65 ml 47 %'ig jodhydrogensyre og tilsetter 9,0 g 3-klor-9-fenyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalen dertil. Denne reaksjonsblanding røres deretter under tilbakeløp i 18 timer og helles så i isvann og filtreres. Filtratet innstilles basisk med 5 %'ig natriumkarbonatoppløsning og trekkes ut med kloroform. Kloroformekstraktet tørkes over natriumsulfat og fordampes deretter i vakuum. Resten omkrystalliseres under hjelp av dyrekull fra benzen. Man oppnår gule krystaller, og ved tilsetning av heksan til moderluten oppnås ytterligere produkt. Man forener den totale substans og omkrystalliserer ennå en gang fra benzen. Man oppnår 9-fenyl-9H-1,2,8,9-tetraazafenalenet som gule nåler, som smelter ved 168,5 - 170°.

EKSEMPEL 12.

7-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen fra 3-klor-7-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen.

a) En blanding av 200 mg 3-klor-7-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen, 0,4 ml ammoniakkoppløsning, 0,8 g 10 %'ig palladium-kull i 200 ml etanol røres under hydrogenatmosfære inntil intet hydrogen mer opptas. Filtrereres fra katalysatoren, og filtratet inndampes til tørrhet. Resten består av 7-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen, hvis identitet som autentisk 7-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen, ble påvist ved tynnsjiktiskromatografi.

3-klor-7-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen fremstilles på følgende måte:

122482

14

b) En blanding av 5 g 3-okso-7-fenyl-2,9-dihydro-3H-1,2,8,9-tetraazafenalen, 27 ml fosforylklorid og 4 g fosforpentaklorid oppvarmes under fuktighetsutelukkelse ved tilbakelöp. Reaksjonsblandingens konsentreres sterkt i vakuum, resten opptas i aceton og helles i isvann. Det dannede bunnfall vaskes med kaldt vann og tørkes. 3-klor-7-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalenet viser et smeltepunkt på 278 - 288°.

Den anvendte 3-oksoforbindelse fremstilles på følgende måte:

c) En blanding av 32,5 g 3-benzoylftalsyre, 85 ml hydrazinhydrat og 145 ml vann oppvarmes i 18 timer ved tilbakelöp, blandingen avkjöles og ansyres med saltsyre. Det utfelte 8-karboksy-4-fenyl-1(2H)ftalazinon omkrystalliseres fra iseddik, smp. 257 - 259°.

d) Til en blanding av 8-karboksy-4-fenyl-1(2H)ftalazinon (19 g) i 115 ml klorbenzen tilsettes 32 ml tionylklorid under röring og fuktighetsutelukkelse, og det hele kokes i 3 timer under tilbakelöp. Opplösningen inndampes i vakuum, den hvite faste rest opptas i 300 ml metanol og oppvarmes i 18 timer ved tilbakelöp. Etter avkjöling oppnås 8-karbometoksy-4-fenyl-1(2H)ftalazinon, smp. 198 - 202°.

e) En blanding av 18,6 g 8-karbometoksy-4-fenyl-1(2H)ftalazinon, 400 ml hydrazinhydrat og 100 ml vann oppvarmes i 20 timer ved tilbakelöp. Etter avkjöling filtreres det dannede bunnfall fra, vaskes med vann og omkrystalliseres fra metylcellosolve, hvorved 3-okso-7-fenyl-2,9-dihydro-3H-1,2,8,9-tetraazafenalen oppnås, smp. > 350°.

EKSEMPEL 13.

Etter den i eksempel 1a) beskrevne arbeidsmåte oppnås på analog måte:

a) 5-brom-1,2,8,9-tetraazafenalen, smp. > 350°, fra 3,5-dibrom-1,2,8,9-tetraazafenalen:

b) 5-karboksy-1,2,8,9-tetraazafenalen, smp. ca. 340°, fra 3-brom-

5-karboksy-1,2,8,9-tetraazafenalen. Produktet isoleres fra filterresten av reaksjonsblandingen som er nedsatt til en pH på 4.

EKSEMPEL 14.

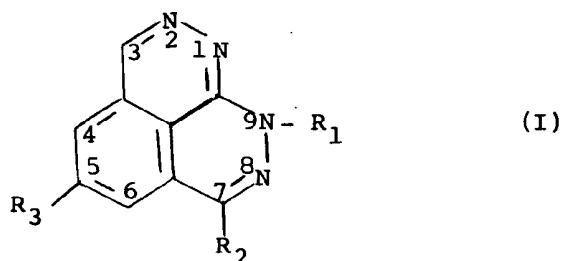
Etter den i eksempel 10a) beskrevne arbeidsmåte oppnås på analog måte:

a) 5-metoksy-1,2,8,9-tetraazafenalen, smp. $290 - 292^{\circ}$, fra 3-brom-5-metoksy-1,2,8,9-tetraazafenalen;

b) 5-n-butoksy-1,2,8,9-tetraazafenalen, smp. $231 - 235^{\circ}$, fra 3-brom-n-butoksy-1,2,8,9-tetraazafenalen.

P a t e n t k r a v.

Fremgangsmåte for fremstilling av hittil ukjente farmakodynamisk virksomme 1,2,8,9-tetraazafenalener med den generelle formel I,

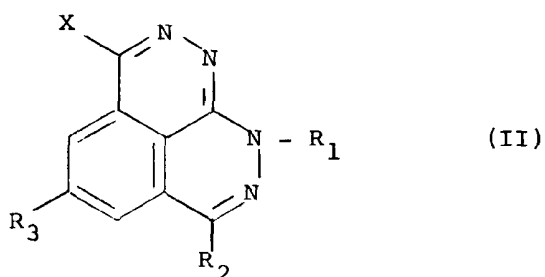


hvor R_1 betyr hydrogen, en lavere alkylrest eller fenylresten,

R_2 hydrogen eller fenylresten, såvel som

R_3 hydrogen, et klor- eller bromatom, hydrokso-, en lavere alkokso- eller karboksygruppen,

såvel som deres salter med uorganiske eller organiske syrer og deres kvaternære ammoniumforbindelser, k a r a k t e r i s e r t v e d at man i en forbindelse med den generelle formel II,



hvor X betyr et klor- eller et bromatom, merkaptogruppen eller hydrazinogruppen og

R_1 , R_2 og R_3 har den under formel I angitte betydning, på i og for seg kjent måte eliminerer gruppen X og erstatter denne gruppe med hydrogen og overfører, hvis ønsket, en erholdt forbindelse med den generelle formel I til et salt med en uorganisk eller organisk syre, hhv. til et laverealkyl-tetraazafenaleniumsalt.

Anførte publikasjoner: -