

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningskrift nr. 123224

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

Patentsøknad nr. 169948 Inngitt 2.X 1967

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 18.X 1971

Prioritet begjært fra: 3.X '66 USA,
nr. 583.980

J.R. Geigy A.G.,
Schwarzwaldallee 215, Basel, 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.

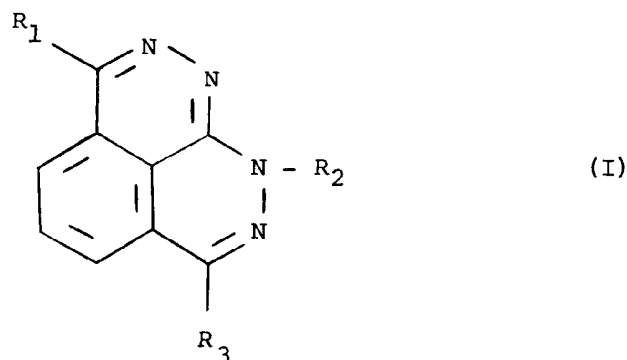
Fremgangsmåte for fremstilling av nye, terapeutisk aktive
1,2,8,9-tetraazafenalener.

Nærværende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av nye 1,2,8,9-tetraazafenalener, deres addisjonssalter med uorganiske og organiske salter og deres kvaternære ammoniumsalter.

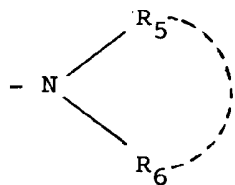
Forbindelser med den generelle formel

123224

2



hvor R_1 er hydrazino- eller fenyldiazinoresten eller en aminorest



hvor et av symbolene R_5 og R_6 er hydrogen, en laverealkylgruppe, fenyl- eller benzylresten, idet fenylkjernen kan være substituert med fluor, klor eller brom, og det annet av R_5 og R_6 betyr hydrogen eller laverealkyl, idet R_6 er forskjellig fra hydrogen, når R_5 er hydrogen, eller

gruppen $-NR_5R_6$ er en høyst 7-leddet mettet eller enkel umettet polymetyleniminorest, en morfolinorest eller en piperazinorest, hvilke rester eventuelt kan være substituert med en eller to metylgrupper eller betyr en 1,2,3,4-tetrahydroisokinylrest,

R_2 betyr hydrogen, en lavere alkylgruppe, fenylgruppen eller benzylgruppen og

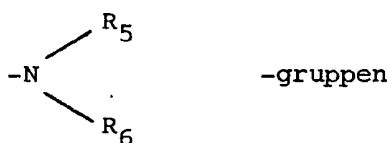
R_3 hydrogen eller fenylgruppen,

såvel som deres syreaddisjonssalter og kvaternære ammoniumsalter er hittil ikke kjente.

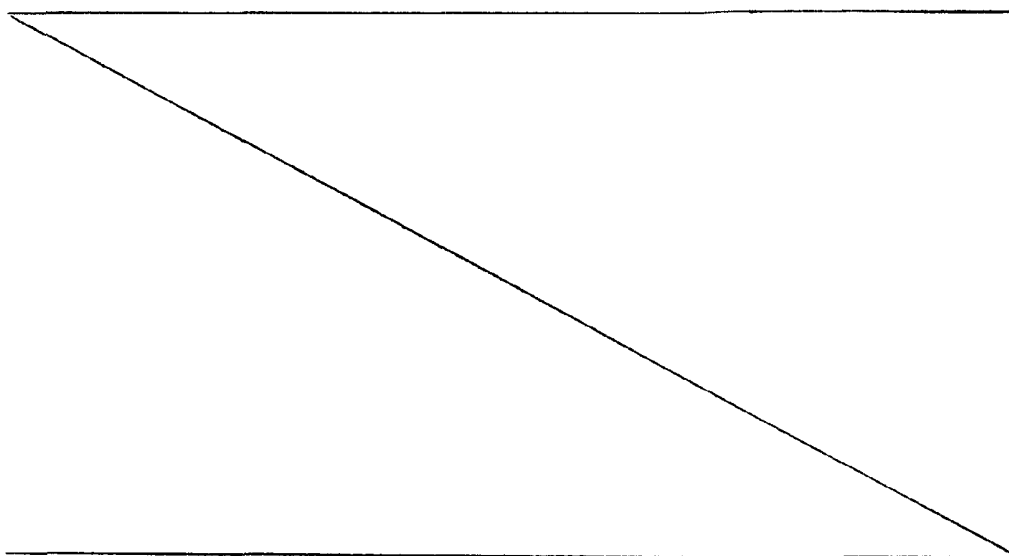
Det ble nå funnet at forbindelser med den generelle formel I,

deres syreaddisjonssalter og deres kvaternære ammoniumsalter oppviser verdifulle farmakologiske egenskaper. I dyreforsøk senker de blodtrykket. Også kan en ved en utvidet virkning på hjertekranssystemet og på de perifere blodkar erkjennes; videre iakttas virkninger på sentralnervesystemet. Disse egenskaper karakteriserer forbindelsene med den generelle formel I og deres salter som kretsløpmiddel, spesielt som blodtrykkssenkende midler, som kan anvendes til behandling av hypertoni.

I forbindelser med den generelle formel I forstås som lavere alkylgrupper for eksempel metyl-, etyl-, propyl-, isopropyl-, n-butyl-, isobutyl-, sec.butyl- og tert.butylgruppen. Polymetyleniminorester av

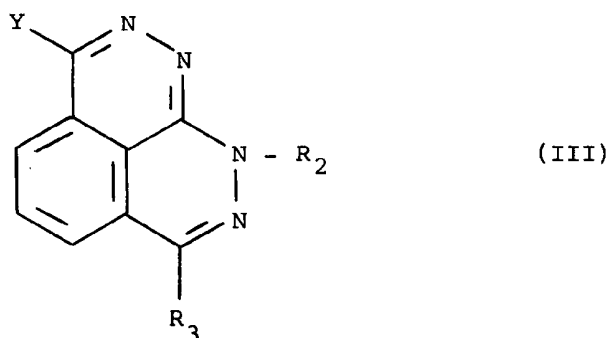


med høyst 7 ringledd er for eksempel pyrrolidino-, piperidino-, heksametyleniminogruppen.



123224

Man fremstiller forbindelsene med den generelle formel I, idet man omsetter en forbindelse med den generelle formel



hvor Y betyr et klor- eller bromatom eller merkaptogruppen, dog er forskjellig fra merkaptogruppen, når R_2 og R_3 samtidig er hydrogen og R_2 og R_3 har foran angitte betydning, med hydrazin, fenyldiazin eller et amin med den generelle formel



hvor R_5 og R_6 har foran angitte betydning, i nærvær av et syrebindende middel og, hvis ønsket, overfører produktet til et addisjonssalt med en uorganisk eller organisk syre eller til et kvaternært ammoniumsalt.

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

123224

Omsetningen av forbindelser med den generelle formel III, hvor Y betyr et klor- eller bromatom, eller deres syreaddisjonssalter, med hydrazin eller fenyldiazin utføres fordelaktig, således at man oppvarmer dem i nærvær av en minst ekvimolar mengde av hydrazinhydrat eller fenyldiazin så lenge inntil omsetningen er avsluttet. Det kan gis avkall på anvendelsen av et inert oppløsningsmiddel, når en mengde av hydrazinforbindelsen anvendes, som er tilstrekkelig for oppnåelse av den ønskede konsistens av reaksjonsgodset. Man kan også anvende høytkokende alkoholer, som f.eks. metylcellosolve (2-metoksy-ethanol), eller eterlignende stoffer, som dietylenglykoldimetyleter, som oppløsningsmiddel. For oppnåelse av gode utbytter gjennomføres omsetningen fordelaktig ved koketemperatur i 12 til 48 eller flere timer.

Med høytkokende aminer med den generelle formel IV, som f.eks. morfolin, foretas omsetningen av forbindelser med den generelle formel III hensiktsmessig i overskytende amin, som også tjener som oppløsningsmiddel, ved tilbakeløpstemperatur i 20 til 72 timer. Slike aminer kan også anvendes i kombinasjon med inerte oppløsningsmidler. Ved anvendelse av lavere kokende aminer kan det arbeides i oppløsningsmidler, eventuelt under øket trykk. Reaksjonsbetingelsene ligger ikke under for noen snever begrensning.

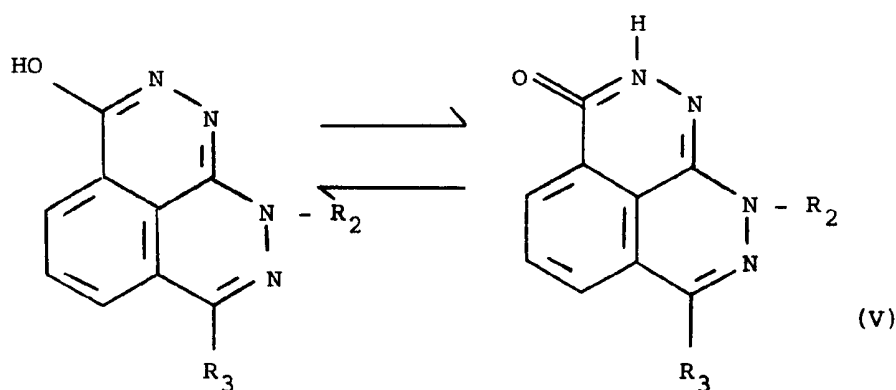
Forbindelser med den generelle formel III, hvor Y betyr merkaptogruppen, oppvarmes med den minst ekvimolare mengde av hydrazinforbindelsen henh. aminet med den generelle formel IV så lenge inntil omsetningen er avsluttet. Dette kan gjennomføres i vandig eller alkoholisk miljø, f.eks. i etanol, 2-metoksy-ethanol eller dietylenglykol eller også i dietylenglykol-dimetyleter. Det arbeides i 16 til 48 eller flere timer ved koketemperatur. Hydrazinforbindelsen kan også anvendes uten tilsetning av oppløsningsmiddel for omsetningen. Tilsvarende kan det også arbeides under øket trykk.

Ved den nettopp beskrevne omsetning av forbindelser med den generelle formel III dannes basiske produkter med den gene-

123224

relle formel I henh. 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 henh. til deres kvaternære ammoniumsalter.

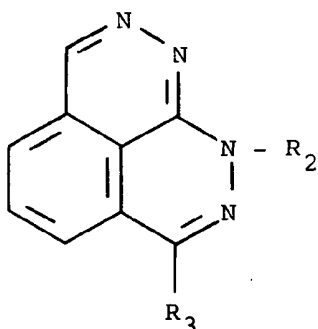
Forbindelsene med den generelle formel III, hvor Y betyr et klor- eller bromatom, fremstilles, idet man oppvarmer en oksoforbindelse tilsvarende den generelle formel



hvor R_2 og R_3 har foran angitte betydning, og hvilken oksoforbindelse kan opptre i to angitte tautomere former, med fosforoksyklorid eller fosforpentaklorid og fosforoksybromid eller fosforpentabromid og fosforoksybromid, inntil oksygen-funksjonen er erstattet med klor eller brom. Omsetningen utføres ved oppvarming inntil koketemperatur i overskytende fosforoksyklorid eller fosforoksybromid i 20 eller flere timer.

Forbindelsene med den generelle formel III, hvor Y er merkaptogruppen, fremstilles, idet man behandler en forbindelse med den generelle formel V med minst den ekvimolare mengde fosforpenta-sulfid i et oppløsningsmiddel, som f.eks. pyridin, ved øket temperatur så lenge inntil oksygen-funksjonen er erstattet med svovel-funksjonen, som likeledes kan foreligge i tautomere former. Disse svovelholdige stoffer betegnes som merkapt- eller tionoforbindelser.

Det kan også oppnås forbindelser med den generelle formel III fra slike med den generelle formel



(VI)

hvor R_2 og R_3 har foran angitte betydning, når man behandler disse med klor eller brom i nærvær av et alkalisk salt av eddiksyre, f.eks. natriumacetat, i iseddik-acetanhydrid.

Forbindelser med den generelle formel VI, hvor R_2 og R_3 betyr hydrogen, er f.eks. tilgjengelige fra de tilsvarende substituerte 2,6-dimetylbenzoesyrer, som først bromeres til de tilsvarende 2,6-(bis-dibrommetyl)-benzoesyrer, hvilke kan hydrolyseres til 2,6-diformyl-benzoesyrer henh. de dermed tautomere 7-formyl-3-hydroxy-ftalider og deretter overføres med hydrazin til de under den generelle formel VI fallende, substituerte tetraazafenalener. Således oppnås f.eks. fra tetraazafenalen med N-brom- henh. -klorsuccinimid i sterkt surt medium 4-brom- henh. 4-klor-tetraazafenalenet, som likeledes faller inn under den generelle formel VI.

Forbindelser med den generelle formel V, hvor R_2 og R_3 betyr hydrogen, kan f.eks. fremstilles fra et substituert 3-(α,α -dibrommetyl)-ftalsyreanhydrid ved omsetning med minst den dobbeltmolare mengde hydrazin eller hydrazinhydrat. Ved behandling av disse forbindelser med alkyleringsmidler, som alkyl- eller benzyhalogenider, i nærvær av en base dannes derav forbindelser med den generelle formel V, hvor R_2 betyr en lavere alkylgruppe henh. benzygruppen og R_3 hydrogen. 3-(α,α -di-

brommetyl)-ftalsyreanhydridet er tilgjengelig fra 3-metyl-ftalsyreanhydrid ved bromering.

Forbindelser med den generelle formel V, hvor R_2 betyr fenyl og R_3 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-hydroksy-ftalider med fenylhydrazin til 8-karboksy-2-fenyl-1(2H)ftalazinonene, for-estrer disse og omsetter 8-karbalkoksy-2-fenyl-1(2H)ftalazinonene med hydrazin til forbindelser med den generelle formel V, hvor R_2 betyr fenyl og R_3 hydrogen.

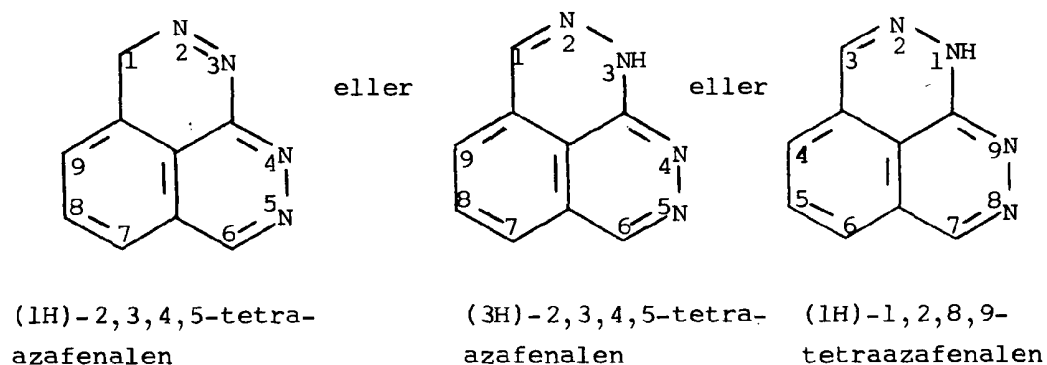
Forbindelser med den generelle formel V, hvor R_3 betyr fenyl kan oppnås ved omsetning av en ester av 8-karboksy-4-fenyl-1(2H)ftalazinon med hydrazin. Således oppnås f.eks. fra den kjente 3-benzoyl-ftalsyre med hydrazin 8-karboksy-4-fenyl-1(2H)ftalazinonet med smp. $257 - 259^{\circ}$. Ved anvendelse av et alkyl- henh. 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 forstring esterene av 8-karboksy-4-fenyl-1(2H)ftalazinonene, f.eks. metyl- eller etylesteren.

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, som avgir aktivstoffet i løpet av lengre tid og som kan fremstilles under hjelp av en eller annen kjent fremgangsmåte.

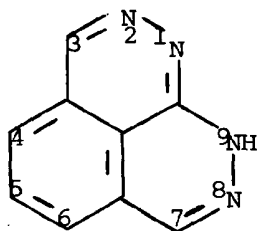
Som salter egner seg for terapeutisk anvendelse slike med farmakologisk uskadelige uorganiske og organiske syrer som ved de doseringer som kommer på tale ikke viser fysiologisk egenvirkning. Egnede salter er f.eks. saltene med saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, melkesyre, ravsyre, eplesyre, maleinsyre, 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-tetra-azafenalen

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

EKSEMPEL 1

3-morfolino-1,2,8,9-tetraazafenalen

a) Til en blanding av 9,3 g 3-okso-1,2-dihydro-1,2,8,9-tetra-

azafenalen (3-hydroksy-1,2,8,9-tetraazafenalen, smp. $> 350^{\circ}$) og 10 dråper vann tilsetter man 60 ml fosforylklorid og koker det hele i 20 timer under tilbakelöp. Den mørke opplösning inndampes så under vakuum til et brunt skum. Skummet pulveriseres med etanol, og det dannes et gult bunnfall som filtreres og tørkes i vakuum. Ved henstand i kulde utfelles fra det etanoliske filtrat ennå mer av det samme materiale. Ved oppvarming begynner produktet å farge seg mørkt ved ca. 200° og er fullstendig spaltet ved 270° .

b) 12,05 g av det gule stoff suspenderes i 100 ml morfolin og oppvarmes i 48 timer under tilbakelöp. Den erholdte mørke opplösning helles på isvann, hvorved et gult bunnfall felles ut, som filtreres fra, tørkes og pulveriseres i ca. 500 ml kloroform. Man filtrerer fra de uopplöselige forurensninger og inndamper filtratet til tørrhet i vakuum. Resten omkrystalliseres fra etanol. Man oppnår krystaller av 3-morfolino-1,2,8,9-tetraazafenalenet med smp. $277 - 280^{\circ}$. Det metansulfonsure salt av denne base har smeltepunktet $247 - 250^{\circ}$.

Det som utgangsmateriale nødvendige 3-okso-1,2-dihydro-1,2,8,9-tetraazafenalen (3-hydroksy-1,2,8,9-tetraazafenalen) fremstilles på følgende måte:

c) α, α -dibrom-3-metyl-ftalsyreanhydrid

En blanding av 81 g 3-metylftalsyreanhydrid, 182 g N-bromsuccinimid, 40 mg dibenzoylperoksyd og 1500 ml karbontetraklorid oppvarmes under omröring ved tilbakelöp, mens man lyser med en 100-watt U.V.-nedsenkningslampe (-Eintauchlampe). Etter at opplösningen er blitt teglstensröd, tilsetter man ennå en gang 40 ml dibenzoylperoksyd og lar så reaksjonen löpe videre under omröring og belysning i 24 timer. Man avkjöler deretter og filtrerer succinimidet fra. Filtratet inndampes i vakuum til tørrhet. Den faste gulbrune rest opptas i varm eter, behandles med dyrekull og filtreres. Man tilsetter heksan til filtratet, hvorpå ved avkjöling det fargelöse α, α -dibrom-3-metylftalsyreanhydrid utkrystalliseres, som etter to gangers omkrystallisasjon fra eter/heksan oppviser et smeltepunkt på $93 - 95^{\circ}$.

d) 3-okso-2,3-dihydro-1,2,8,9-tetraazafenalen

En suspensjon av 80 g α,α -dibrom-3-metyl-ftalsyreanhydrid i 500 ml etanol tilsettes dråpevis under omrøring og avkjøling en oppløsning av 100 ml hydrazinhydrat i 100 ml vann. Det danner seg derved en hvit suspensjon, hvilken omdannes til et gult bunnfall, etter at alt er tilsatt, og man har øket temperaturen litt etter litt til tilbakeløpstemperaturen. Reaksjonsblandingen omrøres i 88 timer under tilbakeløp, deretter avkjøler man og filtrerer fra en første del av sluttproduktet. Moderlutene fordampes til tørrhet under vakuum, opptas i 500 ml iseddik og kokes i 18 timer under tilbakeløp. Reaksjonsblandingen avkjøles, og man filtrerer en ytterligere del av det samme materiale fra. Man forener filterrestene og omkrystalliserer fra 3 liter kokende dimetylformamid, hvorved 3-okso-2,3-dihydro-1,2,8,9-tetraazafenalenet utfelles som gult pulver, som antar et mikrokrySTALLINT utseende ved 220 - 270° og smelter over 350°.

EKSEMPEL 23-piperidino-1,2,8,9-tetraazafenalen

3-okso-1,2-dihydro-1,2,8,9-tetraazafenalen omsettes, som beskrevet i eksempel 1a), til 3-klor-1,2,8,9-tetraazafenalenhydroklorid.

Til en oppløsning av 20 ml piperidin og 100 ml cellosolve (2-etoksyetanol) tilsetter man 12,05 g av 3-klor-forbindelsen og koker blandingen i 24 timer under tilbakeløp. Det hele konsentreres så inntil begynnende tørring, tilsettes 150 ml vann, og det dannede bunnfall filtreres fra. Bunnfallet opptas i varm kloroform og filtreres. Filtratet inndampes i vakuum til tørrhet, og resten omkrystalliseres fra etanol. Man renser produktet gjennom to krystallasjoner fra etanol og en fra kloroform. Man oppnår 3-piperidino-1,2,8,9-tetraazafenalen med smp. 255 - 256,5°.

EKSEMPEL 33-pyrrolidino-1,2,8,9-tetraazafenalen

En blanding av 24,1 g 3-klor-1,2,8,9-tetraazafenalen, 200 ml metylcellosolve og 40 ml pyrrolidin oppvarmes i 24 timer ved

tilbakelöp. Blandingen filtreres varm, og filtratet fordampes til tørrhet i vakuum. Resten rives med vann, bunnfallet filtreres fra og tørkes. Det erholdte 3-pyrrolidino-1,2,8,9-tetraazafenalen omkrystalliseres fra etanol, smp. 253 - 255°. Det metansulfonsure salt av denne base smelter ved 257 - 259°.

EKSEMPEL 43-(1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-2-yl)-
1,2,8,9-tetraazafenalen

En blanding av 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin (18 ml), 100 ml metylcellosolve og 12,05 g 3-klor-1,2,8,9-tetraazafenalen oppvarmes under røring i 44 timer ved tilbakelöp. Blandingen filtreres, og filtratet inndampes til tørrhet i vakuum. Resten omkrystalliseres fra etanol og gir 3-(1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-2-yl)-1,2,8,9-tetraazafenalen, smp. 224 - 228°.

EKSEMPEL 53-hydrazino-1,2,8,9-tetraazafenalen-dihydroklorid

a) En blanding av 9,3 g 3-hydroksy-1,2,8,9-tetraazafenalen, smp. > 350°, 60 ml fosforoksyklorid og 10 dråper vann oppvarmes i 20 timer under tilbakelöp. Den mørke oppløsning inndampes i vakuum til et brunt skum. Dette skum rives i kald etanol og gir et gult fast stoff, som filtreres fra og tørkes i vakuum. Dette produkt spaltes ved ca. 270°. Ved henstand oppnås fra den etanoliske moderlut en ytterligere mengde av det samme materiale.

b) 1 g av det gule faste stoff oppslemmes i 15 ml vann, tilsettes 85 ml hydrazinhydrat, og det hele oppvarmes i 44 timer under omrøring ved tilbakelöp. Blandingen avkjøles, bunnfallet filtreres fra, vaskes godt med vann og tørkes. Dette materiale oppslemmes i 100 ml 2-n saltsyre, filtreres og filtratet inndampes i vakuum. Resten består av rått 3-hydrazino-1,2,8,9-tetraazafenalen-dihydroklorid, som først omkrystalliseres fra vann-metanol-kons. HCl og deretter fra vann-kons. HCl, hvorved det rene dihydroklorid utfelles, smp. 245 - 248°.

EKSEMPEL 69-metyl-3-morfolino-1,2,8,9-tetraazafenalen

En blanding av 10,95 g (0,05 mol) 3-klor-9-metyl-1,2,8,9-tetraazafenalen og 100 ml morfolin kokes i 22 timer under tilbakelöp. Man avdamper det overskytende morfolin i vakuum, river den gule rest med vann og filtrerer. Bunnfallet forenes med produktet fra en mindre tilsetning (0,01 mol) og omkrystalliseres to ganger fra etanol. Man oppnår således 9-metyl-3-morfolino-1,2,8,9-tetraazafenalen med smp. 219 - 222^o. Metansulfonsyre-saltet av denne base smelter ved 233 - 235^o (fra metanol-eter).

Utgangsmaterialet 3-klor-9-metyl-1,2,8,9-tetraazafenalen ble fremstilt som følger:

3-klor-9-metyl-1,2,8,9-tetraazafenalen

(7-klor-1-metyl-1,2,8,9-tetraazafenalen)

a) Til en omrørt opplösning av 11,25 g fosforpentaklorid i 90 ml fosforoksyklorid tilsettes 9 g 9-metyl-3-okso-2,3-dihydro-1,2,8,9-tetraazafenalen, og blandingen oppvarmes under fuktighetsutelukkelse og omröring i 2 timer under tilbakelöp. Det dannes et tykt gult bunnfall. Blandingens helles på is og innstilles alkalisk med 20 %'ig natronlut under avkjöling. Det gule bunnfall filtreres fra, vaskes grundig med vann og tørkes over fosforpentoksyd i eksikator. Råproduktet omkrystalliseres ved hjelp av dyrekull to ganger fra etanol og gir det rene 3-klor-9-metyl-1,2,8,9-tetraazafenalen, smp. 253 - 255^o (spaltning).

EKSEMPEL 79-metyl-3-morfolino-1,2,8,9-tetraazafenalen

a) En blanding av 50 mg 3-brom-9-metyl-1,2,8,9-tetraazafenalen, 1 ml morfolin og 5 ml metylcellosolve oppvarmes i 20 timer under tilbakelöp. Opplösningen bringes til törrhet i vakuum, den faste rest rives med vann og filtreres fra. Produktet opplöses i fortynnet saltsyre, opplösningen filtreres, og filtratet innstilles alkalisk med natriumkarbonat. Det utfelte bunnfall filtreres fra, omkrystalliseres fra vann og gir 9-metyl-3-morfolino-1,2,8,9-tetraazafenalen, som viser seg å være identisk

med det i eksempel 6 beskrevne produkt med smp. 219 - 222° etter IR-spektrum.

Utgangsmaterialet 3-brom-9-metyl-1,2,8,9-tetraazafenalen fremstilles på følgende måte:

b) Til en oppløsning av 268 mg 9-metyl-1,2,8,9-tetraazafenalen, smp. 145 - 147°, 145 g vannfritt natriumacetat og 25 ml iseddik tildryppes en oppløsning av 320 ml brom i 25 ml iseddik under omrøring og røres videre om i 18 timer. Reaksjonsblandingen helles i vann, den vandige fase filtreres, og filtratet inndampes til tørrhet. Den faste rest rives med varmt vann og filtreres fra. Filterresten omkrystalliseres fra etanol og gir det rene 3-brom-9-metyl-1,2,8,9-tetraazafenalen, smp. 237 - 238°. 9-metyl-1,2,8,9-tetraazafenalen kan f.eks. fremstilles fra 9-metyl-3-tiono-2,3-dihydro-1,2,8,9-tetraazafenalen ved avsvovling med Raney-nikkel i etanol.

EKSEMPEL 8

3-(2,6-dimetylmorfolino)-9-metyl-1,2,8,9-tetraazafenalen

En blanding av 35 ml 2,6-dimetylmorfolin, 10,95 g 3-klor-9-metyl-1,2,8,9-tetraazafenalen og 100 ml metylcellosolve oppvarmes i 22 timer ved tilbakeløp under omrøring. Denne oppløsning fordampes i vakuum til tørrhet, resten rives med vann og filtreres fra. Filtergodset opptas i varm benzen, og tørkes ved flere gangers avdampning med benzen. Resten gir det gule 3-(2,6-dimetyl-morfolino)-9-metyl-1,2,8,9-tetraazafenalen med smp. 169 - 172°.

Det metansulfonsure salt av denne base smelter ved 272 - 274° (fra metanol-eter).

EKSEMPEL 9

9-metyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-2-yl)-1,2,8,9-tetraazafenalen

En blanding av 10 g 3-klor-9-metyl-1,2,8,9-tetraazafenalen, 10 ml 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin og 100 ml metylcellosolve

oppvarmes i 48 timer under tilbakelöp. Etter avkjöling helles blandingen i eter og det gule bunnfall filtreres fra. Dette oppslemmes i vann, det uopplöste produkt filtreres fra, vaskes med vann og tørkes. Det erholdte 9-metyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-2-yl)-1,2,8,9-tetraazafenalen smelter ved 231 - 233°.

EKSEMPEL 10

9-metyl-3-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,8,9-tetraazafenalen-hydroklorid

En blanding av 10 g 3-klor-9-metyl-1,2,8,9-tetraazafenalen og 50 ml 4-metylpiperazin oppvarmes i 24 timer ved tilbakelöp under omröring. Den avkjölte opplösning helles i eter, bunnfallet filtreres fra, opptas i varm benzen, behandles med dyrekull og opplösningen filtreres. Filtratet fordampes i vakuum til törrhet, det faste gule bunnfall opplöses i metanol som er mettet med saltsyre og tilsettes deretter eter, hvorved hydrokloridet oppnås, smp. 293 - 304° (spaltning).

EKSEMPEL 11

9-fenyl-3-piperidino-1,2,8,9-tetraazafenalen

a) En blanding av 8,0 g 3-klor-9-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen og 100 ml friskt destillert piperidin kokes under fuktighetsutlukking i 48 timer under tilbakelöp. Deretter avkjöles reaksjonsopplösningen, og det utfelte bunnfall filtreres fra. Moderlutene konsentreres under vakuum, og resten rives med benzen, hvorved gule krystaller utfelles. Disse filtreres fra, moderluten konsentreres under vakuum, og resten pulveriseres med heksan, hvorved ennå en gang det samme krystalline materiale utfelles. Det opprinnelige utfelte materiale, hvilket hovedsakelig består av piperidin-hydroklorid, pulveriseres i varmt vann. De tilbakeblivende krystaller forenes med de fra benzen og heksan utfallende og omkrystalliseres fra benzen-heksan. Man oppnår således rent 9-fenyl-3-piperidino-1,2,8,9-tetraazafenalen, smp. 178 - 179°.

Utgangsmaterialet 3-klor-9-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen ble fremstilt som følger:

b) 3-klor-9-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen

Til en omrørt blanding av 6,3 g fosforpentaklorid i 40 ml fosforoksyklorid tilsetter man 7,8 g fint pulverisert 3-okso-9-fenyl-2,3-dihydro-1,2,8,9-tetraazafenalen, smp. 255 - 257°. Denne blanding kokes under fuktighetsutelukkelse og røring i 165 minutter ved tilbakelöp og helles så forsiktig på is. Blandingen innstilles alkalisk under avkjöling ved tilsetning av 20 %'ig natriumhydroksyd-opplösning. Det utfelles et fint gult bunnfall, som filtreres fra og vaskes med vann. Da dette filtergods ennå inneholder noe fast uorganisk materiale, omröres det i 1/2 time i 600 ml 50° varmt vann og filtreres ennå en gang. Filterresten omkrystalliseres så fra etanol, og man oppnär gule krystaller av 3-klor-9-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen med smp. 225 - 228°.

EKSEMPEL 123-anilino-9-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen

En blanding av 6 g 3-klor-9-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen og 70 ml friskt destillert anilin omröres ved en badtemperatur på 150° i 16 timer under nitrogen. Anilinet avdestilleres så under forminsket trykk (14 mm Hg), resten opptas i kloroform og vaskes flere ganger med vann. Man törker kloroformskiktet over natriumsulfat og inndamper det i vakuum til törrhet. Det blir tilbake en brun rest, som pulveriseres i eter. Det dannes et gult bunnfall, som man filtrerer fra. Etter tre gangers omkrystallisasjon fra eter oppnär man 3-anilino-9-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen som gule krystaller med smp. 266 - 267°.

EKSEMPEL 133-(o-kloranilino)-9-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen

En blanding av 4,2 g 3-klor-9-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen og 23 ml o-kloranilin oppvarmes under røring i 20 timer til 150°. Etter avkjöling helles blandingen i eter, bunnfallet filtreres fra, vaskes med eter og opptas i kloroform. Kloroformopplösningen vaskes med vann, törkes over natriumsulfat og fordampes til törrhet i vakuum. Resten omkrystalliseres fra etanol og gir rent 3-(o-kloranilino)-9-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen, smp. 213 - 215°.

EKSEMPEL 149-fenyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-2-yl)-1,2,8,9-tetraazafenalen

En blanding av 10 g 3-klor-9-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen, 5 ml 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin og 200 ml metylcellosolve oppvarmes under r ring i 40 timer ved tilbakel p, deretter fordampes til t rrhet i vakuum. Resten pulveriseres med vann og bunnfallet filtreres fra. Dette materiale kromatograferes i kloroformoppl sningen på en aluminiumoksyd-søyle. Eluatene som inneholder produktet fordampes til t rrhet, restene forenes og omkrystalliseres fra kloroformeter, hvorved 9-fenyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-2-yl)-1,2,8,9-tetraazafenalen med smp. 220 - 222  oppnås.

EKSEMPEL 153-morfolino-9-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen

En blanding av 6 g 3-klor-9-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen og 75 ml morfolin kokes under omr ring og fuktighetsutelukkelse i 24 timer under tilbakel p. Den i begynnelsen m rkfargede oppl sning blir lysere i løpet av reaksjonen. Den helles deretter i isvann. Det utfelles et gult bunnfall, som man filtrerer fra, vasker med vann og t rker i vakuum. Råproduktet omkrystalliseres en gang fra vandig etanol og en gang fra en kloroform-eter-blanding. Man oppn r gule krystaller av 3-morfolino-9-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen med smp. 268 - 269 .

EKSEMPEL 169-fenyl-3-pyrrolidino-1,2,8,9-tetraazafenalen

En blanding av 1,0 g 3-klor-9-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen, 1 ml pyrrolidin og 20 ml metylcellosolve (metoksyetanol) kokes i en nitrogenatmosfære under r ring i 24 timer ved tilbakel p. Deretter inndampes oppl sningen til t rrhet og resten opptas i kloroform, vaskes med vann og trekkes ut med 3-n saltsyre. Den sure-vandige oppl sning innstilles alkalisk med natriumkarbonat, hvorved et orange farget bunnfall utfelles. Dette filtreres fra, vaskes med vann, t rkes og omkrystalliseres to ganger fra karbontetraklorid-eter. Man oppn r 9-fenyl-3-pyrrolidino-1,2,8,9-tetraazafenalen som r d-orange krystaller med

123224

smp. 177 - 179°.

EKSEMPEL 173-benzylamino-9-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen

En blanding av 6,0 g 3-klor-9-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen og 120 ml benzylamin omrøres under tilbakelöp i 66 timer. Den resulterende opplösning inndampes under forminsket trykk inntil begynnende tørring, og resten pulveriseres med eter. Det dannes et bunnfall, som omkrystalliseres fra benzen-heksan. Man oppnår 3-benzylamino-9-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalenet som orange fargede krystaller med smp. 169 - 173°.

EKSEMPEL 183-hydrazino-9-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen-
dihydroklorid

a) En blanding av 10 ml 100 %'ig hydrazinhydrat, 30 ml metylcellosolve og 2 g 3-klor-9-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen oppvarmes under röring i 4 timer ved tilbakelöp, hvorved en gul opplösning oppnås. Denne filtreres varm, filtratet behandles med 30 ml vann og avkjöles natten over. Det dannede gule bunnfall filtreres fra, vaskes med vann og törkes. Det således erholdte rå 3-hydrazino-9-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen renses som følger:

b) 5,4 g av den rå hydrazinoforbindelse opptas i 3-n saltsyre, den blakke opplösning filtreres, filtratet behandles med dyrekull og filtreres på ny. Filtratet fordampes ved 60° i vakuum til tørrhet, og resten opplöses i 60 ml vann, frafiltreres det uopplöselige, og filtratet tilsettes i en 300 ml rörekolbe, som er forsynt med rörer, tilbakelöpskjöler og dråpetrakt. Det tilsettes 60 ml etanol, og den gule opplösning oppvarmes til 70°. Deretter tilføres 9 ml benzaldehyd i 25 ml etanol, hvorpå et lysegult bunnfall dannes. Deretter tilsettes dråpevis 20 ml av en 1-n natriumbikarbonatopplösning i löpet av 5 minutter, og blandingen röres videre i 15 minutter ved 70°. Ytterligere 40 ml bikarbonatopplösning tilsettes raskt, hvorpå bunnfallet antar en orange farge. Det röres videre i ytterligere 15 minutter ved 70 - 80° og filtreres deretter varm. Filterresten

vaskes med etanol og tørkes i vakuum. Dette produkt omkrystalliseres fra metylcellosolve, hvorved 3-benzylidenhydrazino-9-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen utfelles i mørkerøde små plater med smp. 216 - 222°.

c) Det nettopp erholdte benzylidenderivat (17,9 g) oppkokes i overskytende 6-n saltsyre inntil en klar oppløsning dannes. Denne fordampes til tørrhet i vakuum, og resten omkrystalliseres to ganger fra metanol/eter, hvorved 3-hydrazino-9-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen-dihydroklorid oppnås i gule krystaller med smp. 176 - 178°.

EKSEMPEL 19

9-fenyl-3-β-fenylhydrazino-1,2,8,9-tetraazafenalen

En blanding av 1 g 3-klor-9-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen og 25 ml fenylhydrazin omrøres i 20 timer ved 150°. Overskuddet av fenylhydrazin fjernes i vakuum. Resten pulveriseres i vandig natriumbikarbonatoppløsning og opptas så i kloroform. Kloroformskiktet, tørkes over natriumsulfat, konsentreres til ca. 6 ml og denne oppløsning kromatograferes over en av basisk aluminium-oksyd (Woelm, aktivitetsgrad III) tilberedt søyle. Man forener begynnelsesfraksjonene, inndamper de i vakuum til tørrhet og krystalliserer resten fra dimetylformamid-vann. Man oppnår 9-fenyl-3-β-fenylhydrazino-1,2,8,9-tetraazafenalen som orange fargede krystaller med smp. 265 - 267°.

EKSEMPEL 20

3-hydrazino-9-metyl-1,2,8,9-tetraazafenalen-dihydroklorid

I en 1-liter-rørekolbe, som er forsynt med røreverk 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-2,3-dihydro-1,2,8,9-tetraazafenalen, og blandingen oppvarmes i 20 timer ved tilbakeløp. Reaksjonsblandingen filtreres varm, og filtratet fordampes i vakuum til tørrhet. Den gule faste rest opptas i 3-n saltsyre (400 ml), oppløsningen filtreres, og filtratet fordampes til tørrhet i vakuum. For rensning av det således så 3-hydrazino-9-metyl-

123224

1,2,8,9-tetraazafenalen-dihydroklorid overføres dette ved hjelp av den i eksempel 18b) beskrevne fremgangsmåte til benzytiden-hydrazonet, som skilles fra og hydrolyseres analogt eksempel 18c) med fortynnet saltsyre til rent 3-hydrazino-9-metyl-1,2,8,9-tetraazafenalen-dihydroklorid, som etter omkrystallisasjon fra metanol-eter utfelles i lyse-gule krystaller, spaltningspunkt ca. 260° .

Utgangsmaterialet 9-metyl-3-tiono-2,3-dihydro-1,2,8,9-tetraazafenalen ble fremstilt som følger:

9-metyl-3-tiono-2,3-dihydro-1,2,8,9-tetraazafenalen

Til en oppløsning av 9 g 9-metyl-3-okso-2,3-dihydro-1,2,8,9-tetraazafenalen i 120 ml tørt pyridin tilsettes under omrøring 12 g fosforpentasulfid. Blandingen oppvarmes under fuktighetsutelukkelse i 2 1/2 time under tilbakelöp, helles deretter i en is-koksaltblanding og røres i 30 minutter. Det gule bunnfall filtreres fra, vaskes med vann og tørkes i vakuum. Den klebrige rest krystalliseres fra metylcellosolve. Etter to gangers omkrystallisasjon fra det samme oppløsningsmiddel oppnår man 9-metyl-3-tiono-2,3-dihydro-1,2,8,9-tetraazafenalen, som spaltes mellom 299 og 316° .

EKSEMPEL 21

3-hydrazino-9-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen-dihydroklorid

a) Til en oppløsning av 54 ml 100 %'ig hydrazinhydrat i 10 ml vann tilsettes ved $80 - 90^{\circ}$ i små porsjoner under omrøring 5,6 g 9-fenyl-3-tiono-2,3-dihydro-1,2,8,9-tetraazafenalen, smp. $233 - 234^{\circ}$. Reaksjonsblandingen oppvarmes deretter i 18 timer ved tilbakelöp og filtreres varm. Det dannede bunnfall filtreres fra, vaskes igjen med destillert vann og opptas i 3-n saltsyre, vaskes to ganger med kloroform, og den vandig-sure fase behandles med dyrekull og filtreres. Filtratet konsentreres sterkt ved 60° , hvorved krystallisasjon inntrer, som blir fullstendig ved avkjölning, hvorefter det lysegule krystallisat filtreres fra. Moderluten fordampes til törrhet og gir en ytterligere mengde av det samme produkt.

Det således erholdte rå 3-hydrazino-9-fenyl-1,2,8,9-tetraaza-fenalen-dihydroklorid omkrystalliseres fra metanol-eter og gir det rene dihydroklorid, som er identisk med det i eksempel 18 erholdte salt.

Det som utgangsmateriale anvendte tionoderivat oppnås på følgende måte:

b) En blanding av 2,6 g 3-okso-9-fenyl-2,3-dihydro-1,2,8,9-tetraazafenalen, 2,5 g fosforpentasulfid og 15 ml tørt pyridin kokes under omrøring i 2 1/2 time ved tilbakelöp, avkjöles lett og helles i en is-koksaltblanding. Denne blanding röres i 1 1/2 time og det dannede gule bunnfall fra, vaskes med vann og törkes, 9-fenyl-3-tiono-2,3-dihydro-1,2,8,9-tetraazafenalenet omkrystalliseres fra etanol-eter og gir gullgule små plater med smp. 233 - 234°.

EKSEMPEL 22/23

9-benzyl-3-hydrazino-1,2,8,9-tetraaza-fenalen-hydroklorid

a) En blanding av 5,4 g 9-benzyl-3-tiono-1,2,8,9-tetraazafenalen (smp. 278 - 279,5°), 230 ml hydrazinhydrat og 60 ml vann kokes i 18 timer under röring ved tilbakelöp. Reaksjonsblandingen avkjöles og det gule bunnfall filtreres fra og törkes. Man opplöser det i 6-n saltsyre, filtrerer og törker filtratet i vakuum til törrhet. Resten omkrystalliseres en gang fra metanol-eter og to ganger fra metanol. Man oppnår 9-benzyl-3-hydrazino-1,2,8,9-tetraazafenalen-hydroklorid som lysegule nåler med smp. 266 - 267°.

Utgangsmaterialet 9-benzyl-3-tiono-2,3-dihydro-1,2,8,9-tetraazafenalen fremstilles på følgende måte:

b) 9-benzyl-3-okso-2,3-dihydro-1,2,8,9-tetraazafenalen

Til en suspensjon av 7 g natriummetylat i 500 ml tørt dimetylsulfoksyd tilsetter man 18,6 g 3-hydroksy-1,2,8,9-tetraazafenalen og oppvarmer blandingen til 60°. Deretter tildrypper man under röring 14 ml benzylbromid og lar reaksjonen löpe videre

123224

ved 60° i 2 timer. Den mørke blanding helles i isvann, omrøres i 20 minutter, og det mørkebrune bunnfall filtreres fra, vaskes med vann, tørkes og suspenderes i 400 ml etanol. Det uoppløselige lysebrune materiale filtreres fra og omkrystalliseres ved hjelp av dyrekull fra metylcellosolve. De erholdte krystalliser sater forenes og omkrystalliseres tre ganger fra etanol, hvorved 9-benzyl-3-okso-2,3-dihydro-1,2,8,9-tetraazafenalenet oppnås med smp. 239 - 243°.

c) 9-benzyl-3-tiono-2,3-dihydro-1,2,8,9-tetraazafenalen

Man suspenderer 2,76 g 9-benzyl-3-keto-2,3-dihydro-1,2,8,9-tetraazafenalen i 25 ml tørt pyridin og tilsetter under omrøring 2,5 g fosforpentasulfid og omrører ved tilbaketilbake under fuktighetsutelukking i 3 timer. Den mørke oppløsning tilsettes deretter i isvann, hvorved et orange farget bunnfall felles ut. Man omrører blandingen i 30 minutter, filtrerer deretter og ettervasker bunnfallet med vann og tørker det. Råproduktet omkrystalliseres fra metylcellosolve og det gir 9-benzyl-3-tiono-2,3-dihydro-1,2,8,9-tetraazafenalenet som gule nåler med smp. 278 - 279,5°.

EKSEMPEL 24

3-hydrazino-7-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen-dihydroklorid

a) En blanding av 8,2 g 3-klor-7-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen, 71 ml hydrazinhydrat og 15 ml vann oppvarmes i 24 timer ved tilbaketilbake. Den avkjølte blanding filtreres, filterkakene vaskes grundig med vann og opptas deretter i fortynnet saltsyre. Den blakke oppløsning filtreres, filtratet inndampes til tørrhet, resten opptas i vann, filtreres ennå en gang og filtratet inndampes igjen. Resten rives med en etanol/eter-blanding og dihydrokloridet filtreres fra. Det smelter ved 210 - 215° under spaltning.

Utgangsmaterialet 3-klor-7-fenyl-1,2,8,9-tetraazafenalen ble fremstilt på følgende måte:

b) En blanding av 5 g 3-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1,2,8,9-tetraazafenalen, 27 ml fosforylklorid og 4 g fosforpentaklorid oppvarmes under fuktighetsutelukkelse ved tilbakelöp. Reaksjonsblandingen 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 som utgangsmateriale anvendte 3-okso-forbindelse fremstilles som følger:

c) 3-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1,2,8,9-tetraazafenalen

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-2,3-dihydro-1,2,8,9-tetraazafenalen oppnås, smp. > 350°.

Det som utgangsmateriale anvendte 8-karbometoksy-4-fenyl-1(2H)ftalazinon fremstilles på følgende måte:

d) 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°.

e) Til en blanding av 8-karboksy-4-fenyl-1(2H)ftalazinon (19 g) i 115 ml klorbenzen tilsettes 32 ml tionylklorid under omröring 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°, som direkte anvendes for den under a) beskrevne reaksjon.

123224

EKSEMPEL 253-(2,6-dimetylmorfolino)-1,2,8,9-tetraazafenalen

Ved å erstatte 3-klor-9-metyl-tetraazafenalen med 3-klor-1,2,8,9-tetraazafenalen i fremgangsmåten i eksempel 8 oppnås 3-(2,6-dimetylmorfolino)-1,2,8,9-tetraazafenalen, smp. 210 - 213^o. Behandling av den frie base i absolutt metanol med metansulfonsyre gir metansulfonatet, smp. 253 - 255^o.

EKSEMPEL 263-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-1-yl)-1,2,8,9-tetraazafenalen

En blanding av 24,1 g 3-klor-1,2,8,9-tetraazafenalen, 30 ml 1,2,3,6-tetrahydropyridin og 200 ml metylcellosolve oppvarmes under tilbakeløpskjøling i 24 timer og fordampes så til tørrhet. Resten oppløses i varm kloroform og denne oppløsning filtreres og fordampes. Triturering av resten gir 3-(1,2,5,6-tetrahydropyridyl)-1,2,8,9-tetraazafenalen. Dette materiale suspenderes i absolutt metanol (400 ml) og behandles med 10 ml metansulfonsyre og oppvarmes inntil en oppløsning oppnås. Denne oppløsning avkjøles i et isbad og det faste stoff som dannes, samles ved filtrering, vaskes med metanol og tørkes og gir produktet som metansulfonatsaltet, smp. 255 - 256,5^o.

EKSEMPEL 273-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,8,9-tetraazafenalen

En blanding av 3-klor-1,2,8,9-tetraazafenalen-hydroklorid (24,1 g), N-metylpiperazin (40 ml) og metylcellosolve (200 ml) oppvarmes under tilbakeløpskjøling i 20 timer, kjøles og fordampes til tørrhet ved redusert trykk. Det resterende materiale tritureres med etanol og det faste stoff samles og tørkes. Det oppløses derpå så godt som mulig i kloroform (600 ml), filtreres fritt for gjenværende fast stoff og fordampes til tørrhet. Det resterende faste stoff rives med eter og samles. Dette produkt kan ytterligere renses ved omkrystallisasjon fra etanol, hvorpå det smelter mellom 252 og 254^o under spaltning.

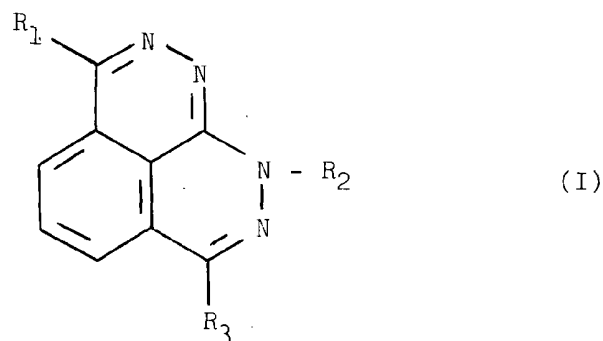
EKSEMPEL 283-dietylamino-9-metyl-1,2,8,9-tetraazafenalen

En blanding av 3-klor-9-metyl-1,2,8,9-tetraazafenalen (2,15 g), dietylamin (15 ml) og metylcellosolve (20 ml) evakueres i et trykk-kar ved -70° , karet forsegles og blandingen oppvarmes ved 190° i 18 timer ved $2,8 \text{ kg/cm}^2$. Oppløsningen konsentreres derpå til tørrhet ved redusert trykk, og resten rives med 1-n saltsyre (150 ml). Blandingens filtreres og filtratet gjøres alkalisk med 5 % natriumkarbonatopløsning og ekstraheres med kloroform. Kloroformekstraktet tørkes, klareres med trekull og konsentreres til tørrhet. Resten rives med eter og filtreres. Filtratet konsentreres til tørrhet, oppløses i etylacetat og kromatograferes på aluminiumoksyd, elueres med etylacetat og gir produktet, smp. $122 - 125^{\circ}$.

Ved bruk av dimetylamin oppnås på analog måte 3-dimetylamino-9-metyl-1,2,8,9-tetraazafenalen, smp. $151 - 153^{\circ}$.

P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte for fremstilling av nye, terapeutisk aktive, substituerte 1,2,8,9-tetraazafenalener med den generelle formel



og syreaddisjonssalter og kvaternære ammoniumsalter derav, hvor R_1 er hydrazino- eller fenyldiazinoresten eller en aminorest



R₃ hydrogen eller fenylgruppen,

(III)

hvor Y betyr et klor- eller bromatom eller merkapto-
gruppen, dog er forskjellig fra merkapto, når R_2 og
 R_3 samtidig er hydrogen og R_2 og R_3 har foran angitte
betydning,

med hydrazin, fenyldiazin eller et amin med den generelle formel



hvor R_5 og R_6 har foran angitte betydning, i nærvær av et syrebindende middel og, hvis ønsket, overfører produktet til et addisjonssalt med en uorganisk eller organisk syre eller til et kvaternært ammoniumsalt.

Anførte publikasjoner: -