



220180

P A T E N T E
D E
I N T R O D U C C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE HIDRAZINA", a favor de Don ALEJANDRO HERNANDEZ SOLSONA, de nacionalidad española, domiciliado en BARCELONA, calle de Llacuna, núm. 105.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a nuevos derivados de hidrazina, de compuestos que contienen un anillo de piridazina por ejemplo de piridazinas, ftalazinas, y otros compuestos que contienen el anillo de piridazina.

5. Los compuestos que contienen el anillo de piridazina son especialmente aquellos que poseen un núcleo aromático que existe ya sea como un sustituyente, como en las aril o aralcoilpiridazinas o en forma condensada por ejemplo, en las ftalazinas. El núcleo aromático puede substituirse ulteriormente también por ejemplo, por alcoilo, por grupos hi-
- 10.

220180



droxi o amino libres o substituídos, o por átomos de halógeno. Además son adecuadas las piridazinas que contienen un núcleo heterocíclico como substituyente o en forma condensada, por ejemplo piridopiridazinas, así como piridazinas substituidas de otra forma, por ejemplo por alcoilo o, solamente en la posición orto con respecto a un átomo de nitrógeno del anillo, por un grupo hidrazina substituido o no.

De acuerdo con la invención, los nuevos compuestos se forman haciendo reaccionar con una hidrazina, un compuesto de piridazina de la estructura deseada, pero que contiene, en la posición orto con respecto a un nitrógeno del anillo, un grupo reemplazable por un radical de hidrazina. Ejemplos de estos grupos reemplazables son un grupo hidroxilo esterificado tal como halógeno, o un grupo ariloxi o tioéter. También hidrazinopiridazinas en los cuales el radical de hidrazina contienen un grupo amino no substituido se obtienen si se tratan con agentes reductores compuestos que contengan el anillo piridazina que posee en la posición orto del anillo de N un substituyente convertible en el grupo hidrazina por reducción como por ejemplo el grupo nitroamino.

Como ejemplos de compuestos que contienen el anillo piridazina y que pueden usarse como materia de partida en el presente invento, pueden mencionarse los siguientes:

- 1-cloroftalazina, 1-cloro-4-metilftalazina, 1-cloro-4-etilftalazina, 1-cloro-4-propilftalazina, 1-cloro-4-butilftalazina, 1-cloro-4-benzilftalazina, 1-cloro-7-metoxiftalazina, 1-cloro-7,8-dimetoxiftalazina, 1-cloro-6-hidroxiftalazina, 1-cloro-4-fenilftalazina, 1-cloro-4-(p-metoxifenil)-ftalazina, 3-cloro-piridazina, 3-cloro-6-metilpiridazina, 3-cloro-6-fenilpiridazina, 3-iodo-6-(p-toluil)-piridazina, 3-cloro-6-(p-hidroxifenil)-piridazina, 1-fenoxiftalazina,

220180



- 1-metilmercapto-4-metilftalazina, 6-cloro-3-fenilpirido-2', 3',4,5-piridazina, 6-cloro-3-fenilpirido-3',4':4,5-piridazina; también 1-nitroaminoftalazina, 3-nitroamino-6-fenilpiridazinas y otros nitroaminopiridazin compuestos que estan
5. substituidos análogamente a las materias primas ya mencionadas.

- Como hidrazinas, se pueden emplear la hidrazina misma o sus productos de substitución en los cuales un átomo de nitrógeno puede formar parte del anillo como por ejemplo la morfolina o piperidina. Ejemplos de hidrazinas substituidas son: Hidrazina, metil hidrazina, benzilhidrazina, dimetilhidrazina asimétrica, dimetilhidrazina simétrica, propilhidrazina, alilhidrazina, N-metil-N-butilhidrazina, N-amino piperidina, N-aminomorfolina, 3-metil-ciclohexil-hidrazina y semejantes.
- 10.
- 15.

- Estas hidrazinas también pueden emplearse en forma de sus sales. La conversión con hidrazinas se efectua adecuadamente en presencia de diluyentes, si se desea también en presencia de agentes condensantes, y si se desea en presencia de catalizadores como polvo de cobre.
- 20.

La reducción a hidrazinas de acuerdo con el proceso por ejemplo de compuestos nitroamino, se efectúa catalíticamente o con polvo de zinc en solución alcalina.

- En tanto que los materiales de partida como las ftalazinas o piridazinas no son conocidos, pueden ser obtenidos de los ácidos oxocarboxílicos por reacción con hidrazina. Los oxo compuestos, por ejemplo las ftalazona o piridazonas así obtenidas pueden convertirse en sus compuestos clorados, por ejemplo con tratamiento con oxiclорuro de fósforo.
- 25.

30. Los compuestos de acuerdo con la presente invención,

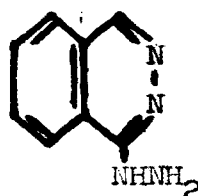
220180¹⁷

causan un marcado y sostenido descenso de la presión de la sangre, y son útiles como agentes terapéuticos o como productos intermedios.

5. La invención se ilustra más particularmente en los ejemplos que siguen, pero hay que entender que estos ejemplos se presentan por vía de ilustración y no de limitación. En estos ejemplos existe la misma relación entre partes en peso y partes en volumen que entre grs. y c.c.

E J E M P L O I.

10. Se convierte 30 partes en peso de ftalazona en 1-cloroftalazina por el método descrito en Ber. d. deutsch. chem. Ges., vol. 26, pg. 521 (1893). El compuesto clorado acabado de obtener, es calentado al baño maría durante dos horas en una mezcla de 100 partes en volumen de alcohol etílico y 90 partes en volumen de hidrato de hidrazina. Preferiblemente después de filtrar, cristaliza al enfriar 1-hidrazino-ftalazina en forma de agujas amarillas



20. Se filtra por aspiración y lava con alcohol etílico frío. El nuevo compuesto es cristalizado de alcohol metílico y funde, si se calienta rápidamente, a 172-173°C. Calentándolo en solución alcohólica o acuosa de ácido clorhídrico, se obtiene el cloruro de punto de fusión 273 (con descomposición).

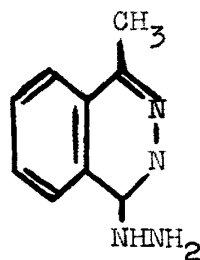
25. En lugar de 1 cloroftalazina, también puede utilizarse 1 fenoxi-ftalazina (punto de fusión 107°C), obtenido por condensación de 1 cloroftalazina con fenol en presencia de



sodio en cuyo caso la conversión ocurre de preferencia a temperaturas más altas y sin dilución en alcohol etílico.

EJEMPLO II.

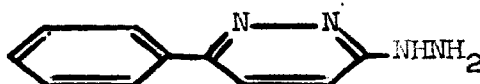
5. Se añade 10 partes en peso de 1-cloro-4-metilftalazina (punto de fusión 124°C), a una solución caliente de 30 partes en volumen de hidrato de hidrazina y 40 partes en peso de alcohol etílico y se calienta al baño maría hirviente. Después de algún tiempo empieza a separar una impureza intensamente coloreada en poca cantidad de la solución clara después de 1 hora se filtra por aspiración aun caliente
10. y el filtrado se almacena en lugar frío para la cristalización. Se obtiene 1-hidrazino-4-metilftalazina de fórmula



15. El nuevo compuesto cambia gradualmente al calentarlo y se descompone completamente a unos 310°C. El clorhidrato funde a 285°C., (con descomposición).

EJEMPLO III.

20. Se calienta a ebullición durante 6 horas, 5 partes en peso de 3-cloro-6-fenilpiridazina, en una mezcla de 15 partes en volumen de hidrato de hidrazina y 20 partes en volumen de alcohol etílico. Al enfriar la solución clara 3-hidracino-6-fenil-piridazina de fórmula



en forma de laminillas que son filtradas por aspiración y recristalizadas en metanol, punto de fusión 144°C. El clor



hidrato, cristalizado de ácido clorhídrico diluído funde a 233°C , con descomposición; la hidrazona obtenida con acetona funde a 163°C .

EJEMPLO IV.

5. Se hace reaccionar 10 partes en peso de 3-cloro-6-metil-piridazina con 15 partes en volumen de hidrato de hidrazina y 15 partes en volumen de alcohol etílico. Después de hervir 2 horas se elimina al vacío el alcohol y parte del exceso de hidrazina. Al enfriar cristaliza la 3-hidrazino-6-metil-piridazina de fórmula
- 10.



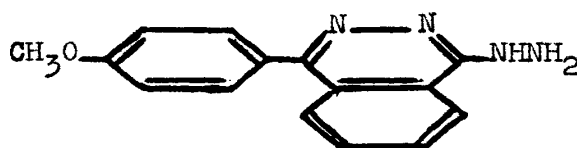
se purifica disolviendo y dejando cristalizar en clorofórmico y funde a $74-75^{\circ}\text{C}$. Con ácido clorhídrico alcohólico se obtiene el clorhidrato punto de fusión 222°C .

EJEMPLO V.

15. Se calienta en baño maría durante 2 horas 9.8 partes en peso de 1-cloro-4-(p-metoxifenil)-ftalazina de punto de fusión 147°C , obtenida de 2-(p-metoxibenzoil)-benzoico (Monatschete 30486, 1909) por reacción con hidrazina y subsiguiente cloración con oxiclóruo de fósforo con 30 partes en
20. volumen de hidrato de hidrazina y 40 partes en volumen de alcohol etílico. Filtrando por aspiración la solución caliente, se separa un subproducto coloreado de anaranjado. Al enfriar el filtrado, se obtienen la 1-hidracino-4-(p-metoxi-fenil)-ftalazina de fórmula



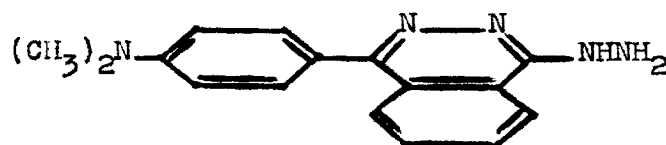
955



- en forma de agujas amarillas puede ser recrystalizado de tolueno y funde a 174-175°C. El clorhidrato se separa de la solución de ácido clorhídrico en agujas que contienen agua de cristalización, las cuales se sinterizan a unos 150°C, y funde a 212-213°C.

E J E M P L O VI.

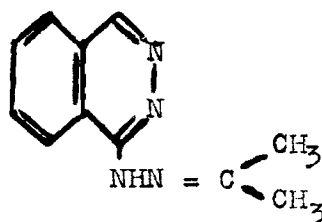
- De 5 partes en peso de 1-cloro-4-(p-dimetilaminofenil)-ftalazina de punto de fusión 195-197°C., (obtenida del ácido 2-(p-dimetilaminobenzoil)-benzoico *Bull. Soc. Chim. France* (3) 25, 168) al reaccionar con hidrazina y seguido de cloración con oxicloriguro de fósforo se obtiene 1-hidrazino-4-(p-dimetilaminofenil)-ftalazina de punto de fusión 203°C, y de fórmula



- de modo análogo al ejemplo V.

E J E M P L O VII.

- Se disuelve 10 partes en peso de 1-hidrazino-ftalazina en 30 partes en volumen de ácido acético 2N y se trata a 60°C, con 10 partes en volumen de acetona. Se separa un aceite rojo que después de corto tiempo solidifica. Recrystalizando en acetona, la ftalacinil-hidrazona de la cetona así obtenida funde a 114°C. Corresponde a la fórmula

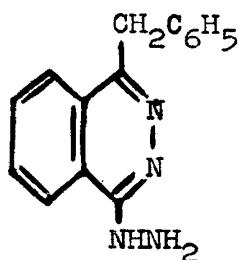




220489

EJEMPLO VIII.

5. Se calienta a ebullición durante 2 horas 10 partes en peso de 1-cloro-4-bencilftalazina, con 30 partes en volumen de hidrato de hidrazina y 40 partes en volumen de alcohol etílico absoluto. Enfriando en hielo cristaliza el producto de reacción. Disolviéndolo y recristalizándolo en benzol o cloroformo y éter de petróleo se obtiene la 1-hidrazino-4-benzilftalazina de fórmula



y punto de fusión 145-146°C.

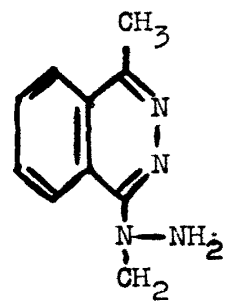
10. EJEMPLO IX.

15. Se suspende 9 partes en peso de sulfato de metilhidrazina en 30 partes en volumen de alcohol metílico que contienen algo de agua y se trata en caliente con 72 partes en volumen de solución hidróxido potásico metanólico 5,5N. Se deja enfriar mientras se sacude y se filtra por aspiración el sulfato potásico que precipita. El filtrado metanólico es evaporado a mitad de volumen y tratado con 9 partes en peso de 1-cloro-4-metil-ftalazina. Después de calentar a ebullición durante 1 hora es enfriado y la pequeña parte
20. de subproducto formado es filtrado por aspiración. El filtrado es evaporado a sequedad al vacío. Del residuo se obtiene 1-metilhidrazino-4-metilftalazina reuniéndolo con agua, precipitándolo con solución de carbonato potásico y extrayéndolo con cloroformo. Recristalizado de benzol funde
25. a 145°C. Tiene probablemente la constitución de una hidrazi

220180



na disubstituida asimétrica correspondiente a la fórmula



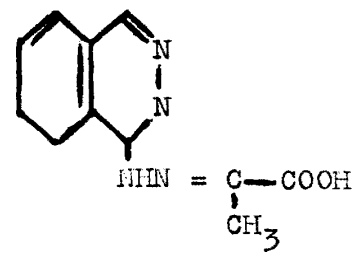
El clorhidrato tiene punto de fusión 237°C.

E J E M P L O X.

5. Se mezcla a 60°C., 4.8 partes en peso de 1-hidrazinoftalazina en 15 partes en volumen de metanol con 15 partes en volumen de solución acuosa de formaldehído al 40% y entonces se calienta a ebullición durante 10 minutos. Al enfriar la ftalazinilhidrazona del formaldehído precipita en forma de cristales amarillos que funden a 116°C.

10. E J E M P L O XI.

Se mezcla 8 partes en peso de 1-hidrazinoftalazina disueltas en 100 partes en volumen de metanol tibio con 8.3 partes en peso de ácido pirúvico. Calentando la mezcla se precipita el producto de reacción de fórmula



15. en cristales amarillos que funden a 180°C, con descomposición. Son fácilmente solubles en solución de bicarbonato sódico.

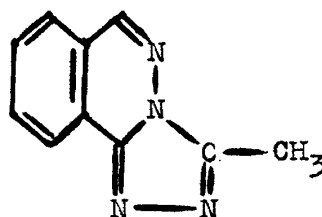
E J E M P L O XII.

Se mezcla lentamente 4.7 partes en peso de 1-hidra-

220180

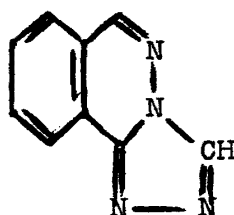


- zinoftalazina, suspendida en 2 partes en volumen de piridina absoluta con 2.3 partes en peso de cloruro de acetilo mientras se enfria bien con hielo y luego se deja reposar durante 1 hora en hielo. Entonces la mezcla es filtrada por aspiración. Las aguas madre piridínicas son concentradas por evaporación, con lo que se obtiene un compuesto que cristaliza en forma de finas agujas de punto de fusión 171-172°C, y cuya constitución es



E J E M P L O XIII.

10. Se calienta a ebullición durante 1 hora 3.2 partes en peso de 1-hidrazinoftalazina y 12 partes en volumen de ácido fórmico al 86% de concentración y entonces la solución perfectamente clara es evaporada a sequedad. El residuo sólido es recristalizado de alcohol, separándose el producto de reacción en forma de agujitas de punto de fusión 190-191°C,
15. tiene la constitución



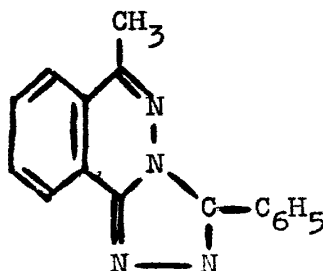
E J E M P L O XIV.

20. Se mezcla 5.2 partes en peso de hidrazino-4-metilftalazina suspendida en 20 partes en volumen de piridina seca, en el transcurso de 5 minutos, con 4.25 partes en peso de cloruro de benzoilo. La masa reaccional desprende ca-



lor y es calentada subsiguientemente a 60°C , durante 5 minutos. Después de enfriar, la masa es filtrada por aspiración y recristalizada de acético de 50% de concentración. El nuevo compuesto funde a 212°C . Está representado por la fórmula

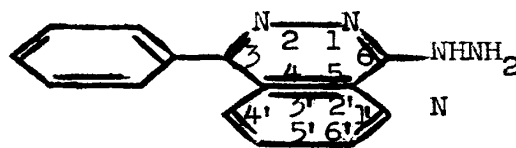
5.



E J E M P L O XV.

Se calienta 5 partes en peso de ácido beta-benzoil-picolínico (punto de fusión 148°C), obtenido de ácido quinolínico anhidro y benceno en presencia de cloruro de aluminio, en 500 partes en volumen de agua con 2.5 partes en volumen de hidrato de hidrazina. La fenil-piridopiridazona de punto de fusión 236°C , es convertida en el derivado clorado con oxiclорuro de fósforo y se obtiene entonces la 6-hidrazino-3-fenil-pirido-2',3':4,5-piridazina de fórmula

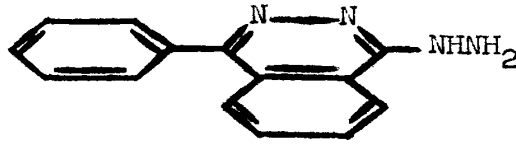
10.



15. por reacción con hidrato de hidrazina en presencia de alcohol etílico, de manera análoga a la descrita en los ejemplos I-VI.

E J E M P L O XVI.

20. Se calienta a ebullición durante 2 horas 5 partes en peso de 1-cloro-4-fenil-ftalazina, que funde a 160°C , con una mezcla de 15 partes en volumen de hidrato de hidrazina y 20 partes en volumen de alcohol etílico. Al enfriar cristaliza la 1-hidrazino-4-fenil-ftalazina de fórmula



200150

5. en forma de finas agujas amarillas. Puede ser recristalizado de benceno o alcohol etílico al 50% de concentración. El clorhidrato, obtenido con ácido clorhídrico diluido es cristalizado para formar agujas que contienen agua de cristalización y que funden a 89-90°C, ceden el agua a 100°C, entonces fuden a unos 290°C.

10. La invención, en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización, que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

= . =



N O T A

220180

Descrito el objeto y utilidad de la invención, lo que se declara como no divulgado ni practicado en España, comprende las siguientes reivindicaciones:

- 5. 1. Procedimiento para la preparación de derivados de hidrazina, caracterizado porque se hace mencionar una hidrazina con un compuesto de piridazina de la estructura deseada, pero que contiene un grupo sustituible por un radical de hidrazina, en la posición orto con respecto a un nitrógeno del anillo.
- 10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se reduce compuestos que contienen el anillo de piridazina que posee un substituyente convertible en un grupo hidrazina por reducción en la posición orto con respecto a un átomo de nitrógeno del anillo.
- 15. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se enlaza directamente un átomo de carbono del anillo, en posición orto con respecto a un nitrógeno del anillo de piridazina, con uno de los dos átomos de nitrógeno de un substituyente seleccionado del grupo consistente en el grupo hidrazino, y grupos hidrazino substituídos por radicales hidrocarburo e hidrazona.
- 20. 4. Procedimiento para la preparación de derivados de hidrazina.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de trece hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 17 de Febrero de 1955.

ALEJANDRO HERNANDEZ SOLSONA.

p. a. JAIMÉ IBERN MIRALLES
P. P.