



308776

PATENTE DE INVENCION

Le A 8574-Sp

Memoria Descriptiva

sobre

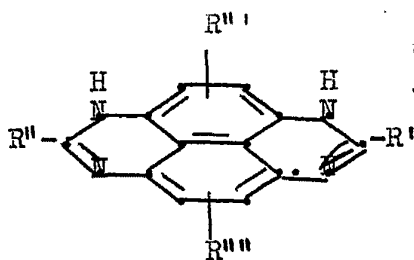
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,8-dihidro
-1,3,6,8-tetraazapirenos sustituidos".

Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad
alemana, residente en: Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

El objeto de la invención es la obtención
de 1,8-dihidro-1,3, 6, 8-tetraapirenos sustituidos
/Nomenclatura según "The Ring Index" 2nd Edition, 1960,
nº 4968/ y sus sales de la fórmula general:

30 ENE 1963

308776



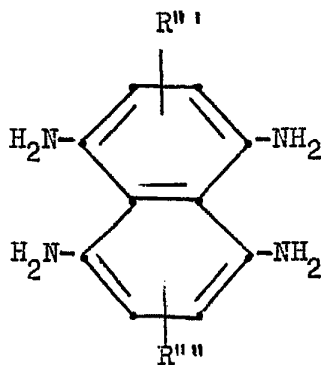
x2HX

5. donde R' y R'' significan restos de alquilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo o heteraromático, en caso dado sustituidos, R''' y R'''' hidrógeno, halógeno, radicales de alquilo o alcoxi y HX un equivalente ácido.

10. Los 1,8-dihidro-1,3,6,8-tetraazapirenos sustituidos, y sus sales, se obtienen si:

a) una 1,4,5,8-tetraazanaftalina de la fórmula general:

15.

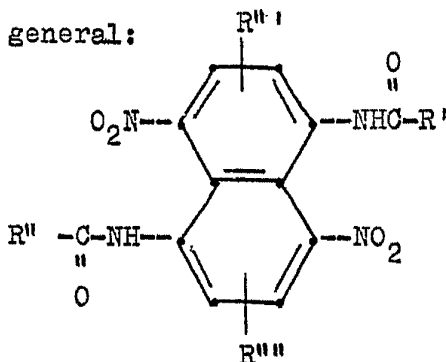


20.

donde R'' y R''' tienen el significado arriba indicado, o bien una de sus sales, se condensa con por lo menos 2 mol. de un ácido carbónico, o sus derivados capaces de reacción $R'-C(=Y)Z$, donde $R''=R'''$ tienen el significado de arriba e $Y=O$, es S ó NH, $Z=OH$, O-alquilo, $-NH_2$ o también $Y+Z=N$, o con un anhídrido de ácido carbónico correspondiente, ó

25.

b) una 1,5-bis-acilamino-4,8-dinitronaftalina de la fórmula general:



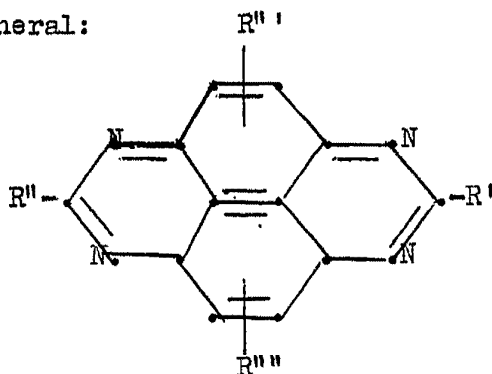


donde R', R'', R''' y R'''' tienen el significado arriba indicado, se reduce a una 1,5-bis-acilamino-4,8-diaminonafthalina, donde, bajo disociación de 2 mol, de agua, se efectúa el cierre de anillo al 1,8-dihidro-1,3,6,8-tetraazapireno sustituido deseado, ó

5.

c) un 1,3,6,8-tetraazapireno sustituido, de la fórmula general:

10.

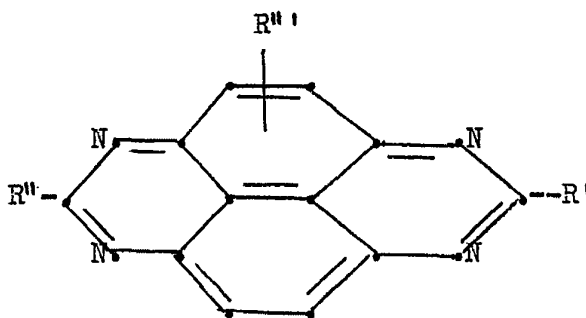


donde R', R'', R''' y R'''' tienen el significado arriba indicado, se transforma por reducción en el correspondiente compuesto dihidro, ó

15.

d) en un 1,3,6,8-tetraazapireno sustituido, de la fórmula general:

20.



25.

donde R', R'' y R''' tienen el significado arriba indicado, se adiciona un compuesto R''''H, donde R'''' significa preferentemente halógeno.

30.

En el procedimiento según a) se calienta una 1,4,5,8-tetraaminonaftalina, en caso dado ulteriormente sustituida en el núcleo, preferentemente en forma de una



de sus sales, con un ácido carbónico o un derivado reaccionable del mismo, por ejemplo, un anhídrido, halogenuro de ácido, éster, amida o nitrilo.

5. La condensación con un halogenuro de ácido o un éter imínico se puede efectuar también en piridina. En ambos casos se efectúa el aislamiento del producto final en forma de sal.

10. La obtención de b) parte de una 1,5-bis-acilamino-4,8-dinitronaftalina, que se obtiene por nitración de una 1,5-bis-acilaminonaftalina con ácido nítrico al 95 - 100 % o una mezcla de ácido nítrico-ácido sulfúrico, preferentemente a temperaturas entre -10°C y $+10^{\circ}\text{C}$.

15. El producto obtenido, después de verter la mezcla de reacción en agua de hielo, por aspiración y lavado a fondo con agua y metanol, se puede reducir sin más, empleando para ello ventajosamente el cloruro de estaño (II) en solución clorhídrica, como agente de reducción, ya que, terminada la reacción, el 1,8-dihidro-1,3,6,8-tetraazapireno sustituido se precipita como hexacloroestañoato en forma bastante pura. De éste se pueden obtener otras sales según métodos conocidos por ejemplo, por introducción de sulfuro de hidrógeno en su solución acuosa, filtrado del sulfuro de estaño y evaporación del filtrado se obtiene el correspondiente dihidrocloruro.

25. La reducción según c) de los 1,3,6,8-tetraazapirenos se puede efectuar por ejemplo, con cloruro de estaño (II) en solución clorhídrica o con ácido yodhídrico. El compuesto dihidro se aísla en estos casos nuevamente como sal del ácido empleado para la reducción.

30. Para la obtención según d) entran en conside-



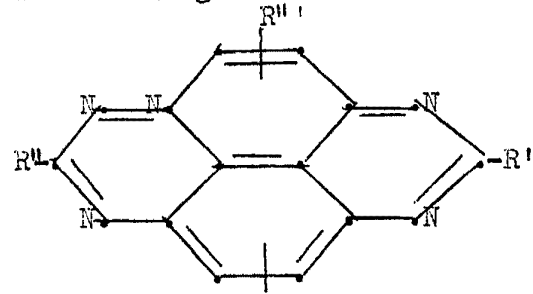
ración como compuestos R^{II}H especialmente los hidratos de halógeno, tales como el hidrocioruro o hidrobromuro, que, al calentar con 1,3,6,8-tetraazapirenos sustituidos en proporción moléculas-gramo 1:1, se suman a estos bajo formación de 1,8-dihidro-monohalógeno-1,3,6,8-tetrapirenos sustituidos, formando éstos con hidrácido halógeno en exceso las sales correspondientes.

- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Los 1,8-dihidro-1,3,6,8-tetraazapirenos sustituidos, así obtenidos, se caracterizan por su buena eficacia contra protozoos patógenos, especialmente contra las amibas y giardias. Por el contrario, el dihidrocioruro del 1,8-dihidro-1,3,6,8-tetraazapireno sin sustituir en la posición 2,7, descrito por O.Dimroth y H.Roos (Ann. 456, (1937) pág. 184-185), obtenido por reacción de 1,4,5,8-tetraaminonaftalin-hexacloroestañato con ácido fórmico, así como su derivado monoclorico, asimismo mencionado, tienen solo una reducida eficacia contra los protozoos patógenos. Además los 1,8-dihidro-1,3,6,8-tetraazapirenos sustituidos se pueden emplear como productos intermedios para la obtención de otros productos químicos-terapéuticos.

El objeto de la invención es además un procedimiento para la obtención de 1,3,6,8-tetraazapirenos sustituidos de la fórmula general:

25.



30.

R'''

30 ENE 1968

donde R' y R'' significan restos de alquilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo o heteroaromáticos, en caso dado sustituidos, R''' y R'''' hidrógeno, halógeno o restos de alquilo ó alcoxi, que se caracterizan por un excelente efecto contra protozoos patógenos, especialmente contra giardias y tricomietos.

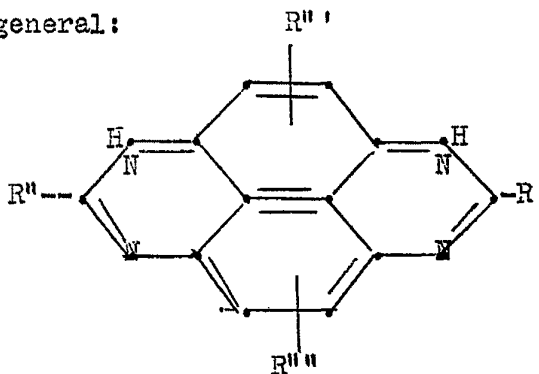
5.

Contrario a los compuestos arriba indicados, el 1,3,6,8-tetraazapirenos insustituído en la posición 2,7, ya descrito por O.Dimeroth y H.Roos (Ann. 456 (1927)pág. 184-185) así como su derivado monoclorico, tambien allí mencionado, tienen solo un efecto muy reducido contra algunos protozoos.

10.

Los 1,3,6,8-tetraazapirenos sustituidos, indicados al principio, se obtienen si los correspondientes 1,8-dihidro-1,3,6,8-tetraazapirenos sustituidos de la fórmula general:

15.



20.

donde R', R'', R''' y R'''' tienen el significado arriba señalado se deshidrogenizan en forma de sus sales con medios de oxidación.

25.

Productos de partida adecuados son, por ejemplo, los dihidrocloruros o los hexacloroestannatos de los 1,8-dihidro-1,3,6,8-tetraazapirenos sustuidos, que se pueden deshidrogenizar especialmente bien en solución suspensión

30.

308773



- acuosa con medios de oxidación, tales como cloruro férrico (III) ó cromato o bicromato potásico o sódico ó peróxido de hidrógeno a temperaturas entre 0°C y 100°C. Ya durante la adición de la solución acuosa del medio de oxidación se separa de la solución el 1,3,6,8-tetraazapireno sustituido libre ya que es mucho menos básico que su correspondiente compuesto dihidro y en solución acuosa diluida no es capaz de formar sales solubles. Los productos de reacción, que después de aspirar y lavar con agua así como con metano o etanol, se obtienen ya bastante puros, se pueden seguir limpiando mediante recristalización de disolventes adecuados, tales como tolueno, tetracloroetano, etoxietanol, glicol etilénico, formamida dimetílica y otros, y se precipitan como compuestos estables cristalinos teñidos más o menos de amarillo.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 1

- 121 g (0,5 mol) de 1,5-bis-acetamino-naftalina se introducen a 0,-5°C, agitando y en porciones, en 1 litro de ácido nítrico, de=1,5l. La mezcla de reacción se sigue agitando aún durante 10 minutos a 5°C y después se vierte sobre hielo. El producto, que así se obtiene, se aspira, se lava primeramente a fondo con agua y finalmente con metanol. Después de secar se obtiene la 1,5-bis-acetamino-4,8-dinitro-naftalina como polvo finamente cristalino, marrón claro, que a 360°C aún no se ha fundido.
- 20.
- 25.

- 33,2 g (0,1 mol) de 1,5-bis-acetamino-4,8-dinitro-naftalina se introducen en una solución de 150 g (0,66 mol) de $\text{SnCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ en 300 ml de solución de ácido clorhídrico concentrada y 300 ml de agua y se agita durante 2 horas a 90°C. Después de enfriar se disuelve en agua
- 30.



- el hexacloroestannato del 1,6-dihidro-2,7-dimetil-1,3,6,8-tetraazapireno precipitado (cristales marrones, P.F. >360°C) y en la solución caliente se introduce sulfuro de hidrógeno hasta que ya no se precipite ningún sulfuro de estaño.
5. Se filtra en caliente del sulfuro de estaño, el residuo se hierve nuevamente con agua y los filtrados reunidos se evaporan hasta casi secar. El residuo se disuelve en la menor cantidad de agua posible y a la solución se agrega el mismo volumen de solución de ácido clorhídrico concentrada.
10. Se precipita así el dihidrocloruro del 1,8-dihidro-2,7-metilo-1,3,6,8-tetraazapireno en cristales marrón amarillentos que se aspiran y se lavan con solución de ácido clorhídrico 2-n y acetona. P.F. > 360°C.
- En forma análoga se obtiene, partiendo de la
15. 1,5-bis-propionilamino-naftalina, la 1,5-bis-propiolamino-4,8-dinitronaftalina como polvo marrón claro, P.F. 360°C y de ésta el hidrocloreuro del 1,8-dihidro-2,7-diethyl-1,3,6,8-tetraazapireno en hojitas marrón amarillentas. P.F. 360°C.
- En forma análoga se obtiene, partiendo de la
20. 1,5-bis-n-butirilamino-naftalina, la 1,5-bis-n-butirilamino-4,8-dinitro-naftalina como polvo marrón claro, P.F. 360°C, y de ésta el dihidrocloruro del 1,8-dihidro-2,7-di-n-propilo-1,3,6,8-tetraazapireno en hojitas marrón amarillentas. P.F. >360°C.
- En forma análoga se obtiene, partiendo de la
25. 1,5-bis-metoxiacetilamino-naftalina (polvo finamente cristalino, incoloro, P.F. 172°C) la 1,5-bis-metoxiacetilamino-4,8-dinitro-naftalina como polvo marrón claro, P.F. 260°C y de ella el dihidrocloruro del 1,8-dihidro-2,7-dime
- 30.



toximetilo-1,3,6,8-tetraazapireno en hojitas brillantes marrones, P.F. 360°C.

EJEMPLO 2

5. 5,0 g (0,01 mol) de hexafluoroestaniato de la 1,4,5,8-tetraaminonaftalina x 4 H₂O se calientan con 17,1 g (0,1 mol) de anhídrido del ácido cloroacético durante 4 horas a 120°C de temperatura interior. Después de enfriar se aspira la mezcla de reacción diluida con acetona y se lava con lava con acetona. Se obtiene el
10. hexafluoroestaniato del 1,8-dihidro-2,7-bis-clorometilo-1,3,6,8-tetraazapireno como polvo finamente cristalino marrón, P.F. > 300°C.

En forma análoga se obtiene del hexafluoroestaniato de la tetraaminonaftalina y el correspondiente anhídrido ácido:

15. - el hexafluoroestaniato del 1,8-dihidro-2,7-difenil-1,3,6,8-tetraazapireno, polvo marrón claro, P.F. > 300°C,
- el hexafluoroestaniato del 1,8-dihidro-2,7-diciclohexilo-1,3,6,8-tetraazapireno, polvo marrón claro. P.F. > 300°C,
20. - el hexafluoroestaniato del 1,8-dihidro-2,7-dibencilo-1,3,6,8-tetraazapireno, polvo marrón claro, P.F. > 300°C.

EJEMPLO 3

25. 14,8 g (0,03 mol) de hexafluoroestaniato de la 1,4,5,8-tetraaminonaftalina se agitan en 60 ml de piridina con 11,1 g (0,06 mol) de hidrocloreuro del éter benciminoetilico durante 2 horas a 20°C, la mezcla se vierte enfriando con hielo en 500 ml de solución de ácido clorhídrico 2-n, la precipitación se aspira y se lava con solución de ácido clorhídrico 2-n. Después de lavar a fondo con agua y metanol se obtiene el dihidrocloreuro del
- 30.



1,8-dihidro-2,7-difenilo-1,3,6,8-tetraazapireno como polvo marrón verdoso, P.F. 300°C bajo lenta descomposición.

EJEMPLO 4

- 23,4 (0,1)mol) de 2,7-dimetil-1,3,6,8-tetraazapireno se calientan al reflujo en 200 ml de solución de ácido yodhídrico al 57 % durante 15 minutos. Después de enfriar se aspira el producto de reacción y se lava con acetona. Se obtiene el dihidroyoduro del 1,8-dihidro-2,7-dimetilo-1,3,6,8-tetraazapireno en cristales amarillo-naranja que, a 360°, no se han variado aún.

EJEMPLO 5

- 11,7 g (0,05 mol) de 2,7-dimetil-1,3,6,8-tetraazapireno se calientan en 100 ml de solución de ácido clorhídrico concentrada durante 15 minutos, agitando, hasta hervir. Después de enfriar se aspira el producto precipitado y se recristaliza disolviendo en agua y agregando solución de ácido clorhídrico concentrada. Se obtiene el dihidrocloruro del 1,8-dihidro-2,7-dimetil-4-cloro-1,3,6,8-tetraazapireno en cristales amarillo naranja del P.F. > 360°C.


En forma análoga se obtiene del 2,7-dimetil-1,3,6,8-tetraazapireno^y/solución HBr al 48 % el dihidrobromuro del 1,8-dihidro-4-bromo-1,3,6,8-tetraazapireno, cristales amarillos P.F. > 360°C.

- En forma análoga se obtiene, partiendo del 2,7-dimetil-4-cloro-1,3,6,8-tetraazapireno el dihidrocloruro del 1,8-dihidro-2,7-dimetilo-4,x-dicloro-1,3,6,8-tetraazapireno en cristales amarillos del P.F. > 285°C. (descomposición).

EJEMPLO 6

- 570 partes en peso de hexacloroestaño del

309773 30 ENE 1965



- 1,8-dihidro-2,7-dimetil-1,3,6,8-tetraazapireno se disuelven en caliente en 5700 partes en volumen de agua y a 50 hasta 60°C. se vierte una solución de 149 partes en peso de bihidrato de bicromato sódico en 1500 partes en volumen de agua. Se deja posar breve tiempo y se aspira la precipitación formada. El producto en bruto aspirado se lava varias veces con agua, finalmente con metanol y se seca. Después de recrystalizar de tolueno se obtiene el 2,7-dimetil-1,3,6,8-tetraazapireno en forma de agujas amarillas que en el tubito de punto de fusión cerrado funde a 311°C bajo sublimación. Rendimiento 210 hasta 220 partes en peso = 90 % de la teoría.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 7

- 309 partes en peso de dihidrocloruro del 1,8-dihidro-2,7-dimetilo-1,3,6,8-tetraazapireno se disuelven en caliente en 4500 partes en volumen de agua y a temperatura ambiente se agregan 810 partes en peso de hexahidrato del cloruro férrico (III), disuelto en 3000 partes en volumen de agua. Después de 15 minutos se aspira el producto de reacción precipitado, se lava con agua y metanol y se seca. Después de recrystalizar de tolueno se obtiene el 2,7-dimetilo-1,3,6,8-tetraazapireno en forma de agujas amarillas. P.F. 311°C (sublimación) rendimiento 190 hasta 200 g = 80 - 85 % de la teoría.
- 15.
- 20.

En forma similar se obtiene de las sales de los correspondientes compuestos 1,8-dihidro los siguientes derivados del 1,3,6,8-tetraazapireno:

- 2,7-di-etilo-1,3,6,8-tetraazapireno, cristales marrón amarillentos, P.F. 238°C.
30. 2,7-di-n-propilo-1,3,6,8-tetraazapireno, cristales marrón



amarillentos, P.F. 211°C.

- 2,7-dimetil-4-cloro-1,3,6,8-tetraazapireno, cristales marrón amarillentos, P.F. 270°C (descomposición).
- 2,7-dimetil-4-bromo-1,3,6,8-tetraazapireno, cristales amarillos, P.F. 230°C (descomposición).
- 5. -2,7-dimetil-4,x-dicloro-1,3,6,8-tetraazapireno, cristales amarillos, P.F. 260°C (descomposición).
- 2,7-di-clorometilo-1,3,6,8-tetraazapireno, cristales verdes oliva, P.F. 300°C (descomposición).
- 10. -2,7-di-metoximetilo-1,3,6,8-tetraazapireno, cristales amarillomoro, P.F. 220°C.
- 2,7-difenil-1,3,6,8-tetraazapireno, cristales amarillo profundo, P.F. 315°C.
- 2,7-diciclohexil-1,3,6,8-tetraazapireno, cristales amarillo claro, P.F. 237°C.
- 15. -2,7-dibencilo-1,3,6,8-tetraazapireno, cristales amarillos, P.F. 245°C.

Procedimiento para la obtención de 1,8-dihidro-1,3,6,8-tetraazapireno sustituidos.

20.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento se refiere a una Solicitud de Patente presentada en Alemania, el Nº 41.883 IVd/12 p de 31 de enero de 1964 y Nº 41.884 IVd/12p de 31 de Enero de 1964, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo

25.

30.

70077030 EN



que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,8-DIHIDRO-1,3,6,8-TETRAAZAPIRENOS SUSTITUIDOS"; caracterizándose por lo siguiente:

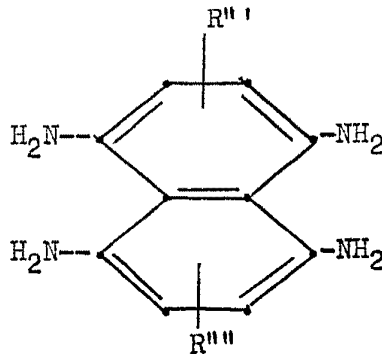
5.

1.- Procedimiento para la obtención de 1,8-dihidro-1,3,6,8-tetraazapirenos sustituidos, caracterizado, porque:

a) una 1,4,5,8-tetraaminonaftalina de la fórmula

10.

general:



15.

donde R' y R'' significan restos de alquilo, cicloalquilo, aralquilo, en caso dado sustituidos, ó heteroaromáticos, R''' y R'''' significan hidrógeno, halógeno, radicales de alquilo o alcoxi y x HX un equivalente ácido o bien una de sus sales se condensa con por lo menos 2 mol. de un ácido carbónico, o sus derivados capaces de reacción R'-C(=Y)Z, donde R'=R'' tienen el significado arriba indicado e Y=O, S ó NH, Z=OH, O-alquilo, NH₂, halógeno ó también es Y+Z=N, o un anhídrido del ácido carbónico, ó

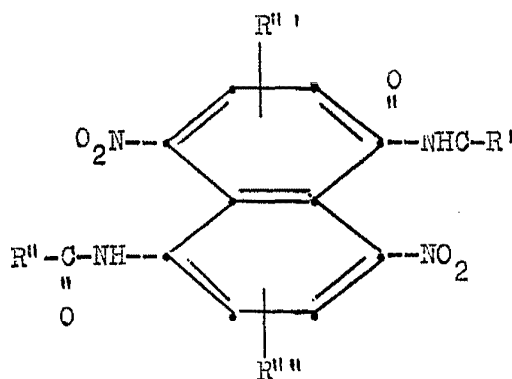
20.

b) una 1,5-bis-acilamino-4,8-dinitronaftalina de la fórmula general:

25.



5.



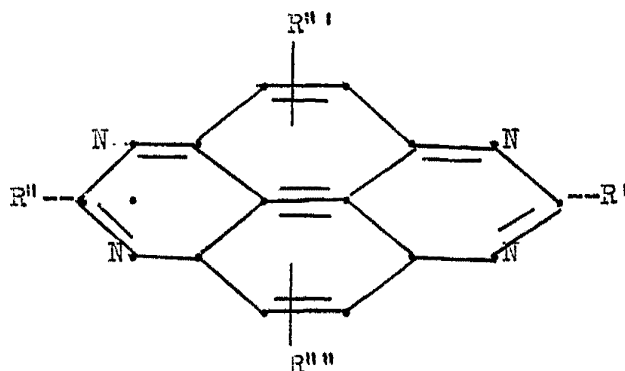
10.

donde R', R'', R''' y R'''' tienen el significado arriba indicado, se reduce a una 1,5-bis-acilamino-4,8-diaminonaf talina, donde bajo disociación de 2 mol. de agua se efectúa el cierre de anillo al 1,8-dihidro-1,3,6,8-tetraazapireno sustituido deseado, ó

15.

c) un 1,3,6,8-tetraazapireno sustituido de la fórmula general:

20.

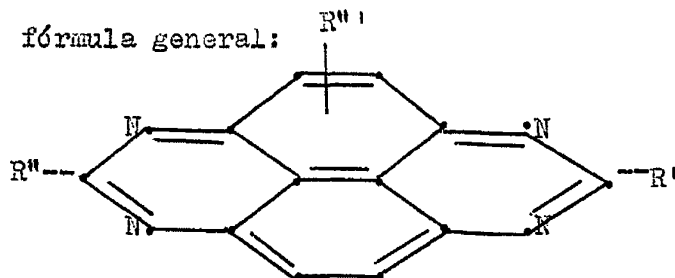


25.

donde R', R'', R''' y R'''' tienen el significado de arriba, se transforma por reducción en el correspondiente compuesto dihidro, ó

d) en un 1,3,6,8-tetraazapireno sustituido de la fórmula general:

30.



donde R', R'' y R''' tienen el mismo significado como

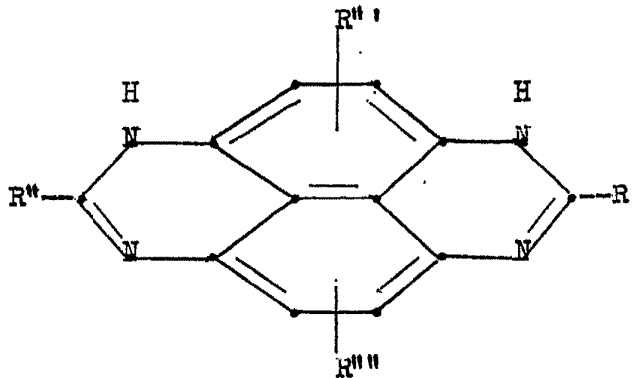


arriba, se agrega un compuesto R''' H, donde R''' significa preferentemente halógeno, y en caso dado los productos del procedimiento que se obtienen en forma de sal se transforman en otras sales, especialmente en aquellas se aplicación terapéuticas.

5.

2.- Procedimiento para la obtención de 1,3,6,8-tetraazapirenos sustituidos, caracterizado, porque los 1,8-dihidro-1,3,6,8-tetraazapirenos sustituidos de la fórmula general:

10.



15.

donde R' y R'' significan restos de alquilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo o heteroaromáticos, en caso dado sustituidos, y R''' y R'''' significan hidrógeno, halógeno, restos de alquilo o alcoxi, se deshidrogenizan en forma de sus sales con medios de oxidación.

20.

3.- Procedimiento para la obtención de 1,8-dihidro-1,3,6,8-tetraazapirenos sustituidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

25.

Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 ENE 1965

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODER
S. R. L.