



CASE 2160/GC 159 + A

325110

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS 3-HIDROXI-  
y 3-MERCAPTO-1,2,8,9-TETRAAZAFENALENOS", a favor de la firma  
suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

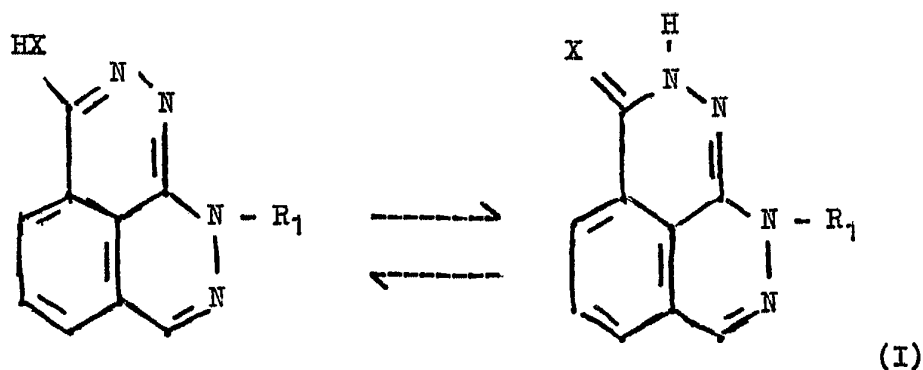
MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a nuevos compuestos que contienen nitrógeno, es decir 1,2,8,9-tetraazafenalenos sustituidos, a sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, así como al procedimiento para su preparación.

5. Los compuestos de la fórmula general I



325110



2.

en la que

X significa oxígeno o azufre, y

10.  $R_1$  significa hidrógeno, un grupo alquilo inferior, con 6 átomos de carbono a lo sumo o un radical arílico, en especial el radical fenílico,

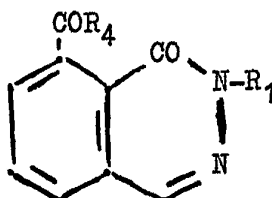
15. son hasta ahora desconocidos. Según se ha encontrado ahora, estos compuestos, así como sus sales de adición de ácido tolerables fisiológicamente, tienen propiedades valiosas farmacológicamente y en especial hipotensoras y sedantes; por ello, pueden utilizarse como agentes cardiovasculares, especialmente hipotensores.

Los compuestos de la fórmula general I se preparan cuando un compuesto de la fórmula general II



1935

325110



(II)

en la que

5.  $R_1$  tiene la significación indicada en la fórmula I, y

$R_4$  significa un átomo de cloro o de bromo, un grupo hidroxílico o un grupo alcoxi inferior,

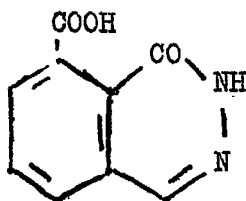
10. se calienta con a lo menos la dosis equimolar de hidrato de hidracina y de la solución reaccional se aísla el 3-hidroxi-1,2,8,9-tetraazafenaleno y, si se desea, se trata con a lo menos la dosis equimolar de pentasulfuro de fósforo hasta que el grupo hidroxílico es reemplazado por el grupo mercapto y, si se desea, un compuesto hidroxílico o mercapto así obtenido se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico
15. u orgánico, o se transforma, de manera de por sí conocida, con un agente de alquilación inferior, en un compuesto amónico cuaternario.

Diferentes compuestos caen dentro del ámbito de la fórmula general II, entre ellos la 8-carboxi-1(2H)ftalocinona

20. de la fórmula III,

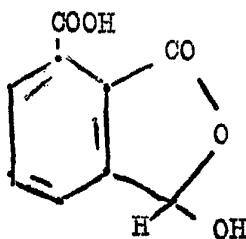


325110



(III)

5. Este compuesto se obtiene con rendimiento mediante reacción de 3-hidroxí-7-carboxíftalida de la fórmula IV



(IV)

10.

con hidrato de hidracina acuosa al 25-50%, a temperatura de ebullición de la mezcla reaccional durante 4 a 72 horas. Su punto de fusión es de 303-306°. También pueden utilizarse alcoholes en lugar de agua como disolvente.

15.

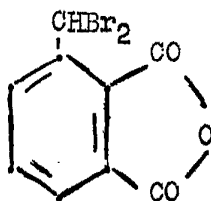
Asimismo se puede preparar la 8-carboxi-1(2H)-ftalocinona directamente a partir del anhídrido del ácido

= 5 =

325110

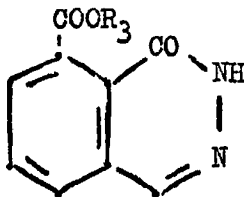


3-dibromometil-ftálico de la fórmula V,



(V)

5. cuando la última se hace reaccionar durante un corto tiempo, a temperatura de ebullición, con hidrato de hidracina acuosa en diferentes disolventes, como alcoholes, por ejemplo etanol, hidrocarburos halogenados; como cloroformo.
10. Cuando se suspende 8-carboxi-1(2H)-ftalocinona en alcoholes, como metanol, etanol, y luego se adiciona una solución etérea de un diazoalcano, como diazometano, se obtienen con buen rendimiento las 8-carbalcoxi-1(2H)-ftalocinonas de la fórmula VI
- 15.



(VI)

325110



en la que  $R_3$  tiene la significación arriba indicada.

Este compuesto se deja reaccionar en alcoholes, como etanol o metilcellosolve, con buen rendimiento, con hidrato de hidracina, para llegar a los 3-hidroxi-1,2,8,9-tetraazafenalenos.

5. Estos ésteres de la fórmula general VI pueden también prepararse cuando una solución de 8-carboxi-1(2H)-ftalocinona de la fórmula III se trata en un disolvente, como benceno o bencenos halogenados, como cloroformo, con un exceso en cloruro de tionilo y el producto intermedio, cuya estructura no es muy clara, se filtra y se deja reaccionar directamente con un alcohol.

Este producto intermedio también puede hacerse reaccionar directamente con hidrato de hidracina acuoso y se obtiene en buen rendimiento total la 3-hidroxi-1,2,8,9-tetraazafenaleno.

15. Los compuestos que caen dentro de la fórmula general III, especialmente la 8-carboxi-1(2H)-ftalocinona de la fórmula X, pueden alquilarse en la posición 2 de manera conocida según el procedimiento usual de alquilación, por ejemplo con sulfato dialkílico en bases inorgánicas acuosas o haluros alkílicos en alcoholes inferiores y alcoholatos sódico. Esto conduce a compuestos de la fórmula general III, que tienen un grupo alkílico inferior como  $R_1$  y que, según la invención, pueden hacerse reaccionar con a lo menos la dosis equimolecular de hidrato de hidracina para llegar a los compuestos de la fórmula general I, en la que  $R_1$  es un grupo alkílico inferior.



325110

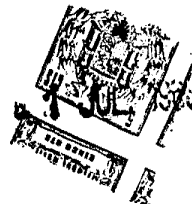
5. Mediante calentamiento de 3-hidroxi-7-carboxiftalida de la fórmula V con a lo menos la dosis molecular de fenilhidracina se puede condensar la 8-carboxi-2-fenil-1(2H)-ftalocinona, que, tras esterificación con un alcohol inferior y calentamiento con a lo menos la dosis equimolecular de hidrato de hidracina, conduce a los compuestos de la fórmula general I, en la que R<sub>1</sub> es el radical fenílico.

10. Los compuestos de la fórmula general I, que tienen un grupo conteniendo oxígeno en posición 3, pueden transformarse, mediante tratamiento con a lo menos la dosis equimolecular de pentasulfuro de fósforo, para llegar a los compuestos de la fórmula general I, que tiene un grupo conteniendo azufre en la posición 3. Principalmente, esta reacción se realiza en un disolvente, por ejemplo en piridina durante 15. unos 40 minutos a 4 horas, y en caliente.

20. Los compuestos de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido poseen actividad cardiovascular y sedante. Pueden utilizarse en especial como agentes hipotensores. Para este objeto es posible una utilización parentérica u oral, es decir en elaboraciones farmacéuticas usuales, como tabletas, cápsulas, polvos, suspensiones, soluciones, jarabes y similares. Formulaciones especialmente valiosas son aquellas en las que la materia activa se dispensa durante un largo tiempo; pueden prepararse bajo utilización de cualquiera de los procedimientos 25. conocidos.

Como sales son apropiadas para la utilización terapéutica aquéllas con ácidos inorgánicos y orgánicos tolerables

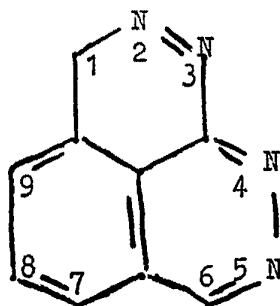
325110



5. farmacológicamente que, en las dosificaciones que entran en consideración, no muestran ninguna acción fisiológica particular. Sales apropiadas son, por ejemplo, las sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido iostórico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido aconítico, ácido itálico, ácido tartárico, etc.

Según las reglas de la Nomenclatura vigente, el nuevo sistema de anillo se representaría como sigue:

10.



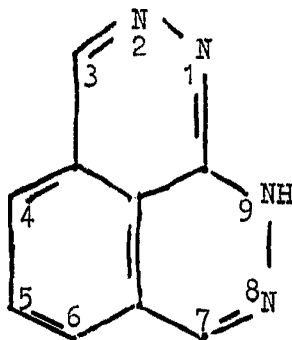
15.

1H-2,3,4,5-tetraazafenaleno.

20. En los ejemplos que siguen se utiliza, sin embargo, la forma de representación siguiente:



325110



5. 1,2,8,9-tetraazafenaleno.

Los ejemplos que siguen aclaran más detalladamente la realización del procedimiento según la invención. Sin embargo, dichos ejemplos no limitan en modo alguno el ámbito de la invención. Las temperaturas están indicadas en grados celsius.

10.

EJEMPLO 1

3-hidroxi-1,2,8,9-tetraazafenaleno

15. 15,2 g de 8-carboxi-1(2H)-italocinona se ceden a una solución fuertemente agitada de 20 cc de cloruro de tionilo en 100 cc de clorobenceno. Se agita y se hierve a reflujo bajo exclusión de humedad, durante 4 horas. Luego se enfría y



325110

el precipitado amarillo pálido se filtra rápidamente. Se le lava con benceno y se seca en vacío sobre anhídrido fosfórico. Así se obtienen 16,5 g de material higroscópico, que antes de su empleo se lleva al desecador.

5. A una solución agitada, que consta de 10 cc de hidrato de hidracina al 100%, 10 cc de agua y 25 cc de etanol se adicionan, en forma de porciones, 398 g del producto arriba obtenido. Se hierve durante 48 horas, la mezcla reaccional caliente se filtra y se lava el precipitado con agua y etanol. Se obtienen 2,31 g de material seco, de punto de fusión 348<sup>o</sup>, cuyo espectro infrarrojo corresponde con el del 3-hidroxi-1,2,8,9-tetraazafenaleno. Mediante elaboración de las aguas madres se obtienen todavía 0,15 g de producto. Rendimiento total: 66% del valor teórico.
- 10.
15. El material de partida se obtiene de la manera siguiente:
- a) 8-carboxi-1(2H)-ftalocinona
20. 40 g de anhídrido del ácido alfa, alfa-dibromometil-ftálico (punto de fusión, 90,5-93<sup>o</sup>) se adicionan poco a poco, bajo agitación, en 500 cc de lejía de sosa 2-n caliente. Tras 10 minutos se obtiene una solución clara, que se hace fuertemente ácida con ácido clorhídrico concentrado y que se calienta todavía durante  $\frac{1}{2}$  hora a 80<sup>o</sup>.
25. La solución se concentra luego hasta sequedad en vacío y el residuo se fija en 600 cc de agua caliente, se trata con carbón animal y se filtra. Se deja reposar el filtrado durante 3 días a 5<sup>o</sup>, y se separan por cristalización 21,3 g de material en prismas incoloros: rendimiento,

325110




88%. El punto de fusión es de 165,5-168,5°, tras recristalizarlo dos veces en agua. El análisis determina la fórmula aditiva  $C_9H_6O_5$ .

5. Una mezcla de 30,2 g de 3-hidroxi-7-ftalida así obtenida, 50 cc de hidrato de hidracina al 100% y 100 cc de agua se hierven a reflujo durante 16 horas. La mezcla reaccional, de color amarillo, se acila luego bajo agitación con ácido clorhídrico diluido. Se obtiene una masa pastosa, que se filtra, se lava con agua y se seca a 100° en vacío. Así se
10. obtiene la 8-carboxi-1(2H)-ftalocinona con rendimiento del 99%, que, tras recristalizar una vez en ácido acético glacial, tiene un punto de fusión 303,5-306°. Este producto se puede preparar también de otras formas.

b) 8-carboxi-1(2H)-ftalocinona

15. A una solución agitada de 20 cc de hidrato de hidracina en 200 cc de cloroformo se añade, en forma de gotas, una solución de 8 g de anhídrido del ácido alfa, alfa-dibromo-3-metilftálico en 50 cc de cloroformo. Luego se hierve a reflujo durante 18 horas, se enfría y se diluye con 150 cc de
20. agua. La fase clorofórmica se separa y se desecha. La fase acuosa se evapora hasta sequedad bajo vacío y el residuo se fija en 50 cc de ácido acético glacial, y se hierve a reflujo durante 66 horas. La mezcla reaccional enfriada se filtra luego, con lo que queda un poco de precipitado amarillo. El
25. filtrado se concentra en vacío hasta sequedad y el residuo amarillento se deslie con ácido clorhídrico acuoso y se filtra. El precipitado amarillo, que asciende a 3,3 g, se

325110-

machaca en solución de carbonato sódico al 5% y se filtra. Del filtrado básico se obtiene, tras acilación con ácido clorhídrico diluido, 2 g de un precipitado amarillo de 8-carboxi-1(2H)-ftalocinona ligeramente impura. El punto de fusión es de 297-304º, tras recrystalizar una vez en ácido acético glacial.

5.

Cuando bajo las mismas condiciones se dejan reaccionar 16 g de anhídrido del ácido alfa, alfa-dibromo-3-metilftálico, 40 cc de hidrato de hidracina acuosa al 50% y 100 cc de etanol absoluto, se obtienen 1,35 g de 8-carboxi-1(2H)-ftalocinona.

10.

EJEMPLO 2.

3-hidroxi-1,2,8,9-tetraazafenaleno

Una solución que contiene 1,02 g de 8-carbometoxi-1(2H)-ftalocinona, 5 cc de hidrato de hidracina al 100% y 20 cc de etanol absoluto, se calienta a reflujo durante 110 horas, luego se enfría y se filtra. El precipitado se lava primero con agua y luego con metanol, y se seca en vacío. El rendimiento en 3-hidroxi-1,2,8,9-tetraazafenaleno es de 0,78 g o el 84% del valor teórico. Punto de fusión, 350º.

15.

20.

El material de partida se prepara de la manera siguiente:

a) 8-carbometoxi-1(2H)-ftalocinona

A una suspensión agitada, fría, de 7,6 g de 8-carboxi-1(2H)-ftalocinona y 100 cc de metanol absoluto

25.



325110

5. se adicionan aproximadamente 0,1 mol de una solución etérica de diazometano. Esta suspensión se agita luego durante la noche, a temperatura ambiente, bajo exclusión de humedad, y luego se concentra en vacío hasta sequedad. Se obtienen 8,9 g de un residuo de color amarillo, en forma de polvo, que se machaca en solución de carbonato sódico diluida y fría, y luego se filtra. Tras el secado quedan 6,25 g de éster, que recristaliza en metanol. La 8-carbometoxi-1(2H)-ftalocinona pura funde a 207-209°.
10. EJEMPLO 3.  
3-hidroxi-1,2,8,9-tetraazafenaleno
- Se hacen reaccionar, análogamente al ejemplo 2, entre sí la 8-carboetoxi-1(2H)-ftalocinona y el hidrato de hidracina para llegar al 3-hidroxi-1,2,8,9-tetraazafenaleno.
15. La 8-carboetoxi-1(2H)-ftalocinona se obtiene como sigue:
- a) 7-carboetoxi-ftalida
20. Se hierve a reflujo bajo exclusión de humedad, durante 30 minutos, una solución de 30,78 g de 7-cloro-carbonil-ftalida en 100 cc de etanol absoluto. Luego se destila el disolvente parcialmente, después de lo cual se precipita una primera parte de cristales. Se filtra y se concentra el filtrado hasta sequedad. El residuo cristaliza tras desleír
25. con metanol. Se reúnen los cristales y se obtienen así 23,1 g de material, que tras recristalizar en metanol da la 7-carbo-

325110



etoxi-ftalida pura, de puntode fusión 90,5-92°.

b) 3-bromo-7-carboetoxi-ftalida

- Se disuelven 17,78 g de 7-carboetoxi-ftalida, 15,52 g de N-bromosuccinimida, 40 mg de peróxido de benzoilo y 345 cc de tetracloruro de carbono, y se lleva a ebullición bajo exclusión de humedad y bajo agitación, mientras que la reacción se ilumina con una lámpara de wolframio de 250 vatios. No se realiza ningún cambio de color, pero tras 25 minutos se transforma toda la N-bromosuccinimida en succinimida. Se enfría, se filtra y se concentra el filtrado en vacío, con lo que permanecen unos 25,2 g de un aceite amarillo-pardusco. El espectro infrarrojo muestra bandas de absorción a  $1720\text{ cm}^{-1}$  (éster) y  $1800\text{ cm}^{-1}$  (gamma-lactona).

c) 8-carboetoxi-1(2H)-ftalocinona

- Se disuelven 25,2 g de 3-bromo-7-carboetoxi-ftalida bruta en 172 cc de etanol absoluto, con lo que precipita un precipitado blanco. La mezcla se agita y se adiciona, bajo refrigeración y en forma de gotas, una solución de 17,25 cc de hidrato de hidracina al 100% en 172 cc de etanol absoluto. Tras finalizar la adición se hierve a reflujo durante 16 horas, y luego se filtra 1,34 g de precipitado blanco. El filtrado se concentra luego hasta sequedad en vacío, se deslie en 150 cc de ácido clorhídrico 1-n y se filtra. Así se obtiene un precipitado de color amarillo insoluble, que se extrae con cloroformo. La solución de ácido clorhídrico se extrae eventualmente con cloroformo y los extractos reunidos se concentran en

325110



vacío. Así se obtienen 7,15 g de éster bruto, que se purifica mediante cromatografía en óxido de aluminio neutro (Woelm, grado II). Tras recristalizar en etanol se obtienen prismas incoloros, de punto de fusión 169,5-171,5°.

5. d) 8-carboetoxi-1(2H)-ftalocinona

Pueden suspenderse eventualmente 5,2 g de cloruro de ácido obtenido mediante tratamiento de 8-carboxi-1(2H)-ftalocinona con cloruro de tionilo, en 50 cc de etanol absoluto y se hierve a reflujo, durante 18 horas, bajo exclusión de humedad.

10. La mezcla reaccional se enfría luego y se filtra y el precipitado se extrae una vez con etanol. El filtrado y los extractos de etanol se reúnen. Así se obtienen 4 g de residuo de color amarillo-limón, que funde a 165-166° y cuyo espectro infrarrojo se corresponde con el de la 8-carboetoxi-(1(2H))-ftalocinona.

15.

EJEMPLO 4.

9-metil-3-ceto-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno

Se adicionan 1,16 g de 2-metil-8-carboetoxi-1(2H)-ftalocinona en una solución de 5 cc de hidrato de hidracina y 20 cc de metilcellosolve. Luego se deja hervir a reflujo, bajo agitación, durante 26 horas. En este tiempo se forma una solución de color amarillo. Se filtra en caliente y el filtrado se deja separar por cristalización en frío. Los cristales amarillos se filtran, se lavan con metanol y se secan. Se concentra el agua madre en vacío hasta sequedad y el residuo se deslie con metanol caliente y se filtra. Así

20.

25.

325110



se obtienen en total 386 mg de 9-metil-3-ceto-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno, que recrystaliza en metilcellosolve. El producto puro consta de cristales amarillos, de punto de fusión 305-306°.

5. El material de partida se obtiene como sigue:

a) 2-metil-8-carboetoxi-1(2H)-ftalocinona

Se disuelven 6 g de 8-carboetoxi-1(2H)-ftalocinona, totalmente sólida, en 22 cc de lejía de sosa 2-n y 22 cc de agua. Luego se añaden 100 cc de agua y después, en forma de gotas y bajo agitación, 6 cc de sulfato dimetilico. Primero se separa por precipitación un aceite, que, sin embargo, cristaliza lentamente. Transcurrida 1 hora se regula básica la mezcla reaccional ácida mediante 5 cc de lejía de sosa 2-n, luego se adiciona, en forma de gotas otra vez bajo agitación, 1,8 cc de sulfato dimetilico y se agita, a temperatura ambiente, durante 16 horas. El precipitado blanco se filtra luego, se lava con agua y se le seca en vacío. El filtrado se regula debilmente básico y se agota varias veces con cloroformo. Mediante concentrado de los extractos de cloroformo se obtiene todavía un poco de material ligeramente amarillo, cuyo espectro infrarrojo es idéntico con el previamente precipitado. Recrystaliza con ayuda de carbón animal en benceno-ciclohexano y se obtiene la 2-metil-8-carboetoxi-1(2H)-ftalocinona como agujas blancas, de punto de fusión 103,5-105°.

25. EJEMPLO 10.

9-etil-3-ceto-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno

Se disuelven 3,0 g de carboetoxi-1(2H)-ftalocinona

325110



- en 11 cc de lejía de sosa 2-n, adicionándose primero 60 cc de agua y luego, bajo agitación y en forma de gotas, 4,2 cc de sulfato dietílico. La solución se agita durante 60 horas a temperatura ambiente y luego, mediante adición de algunas
5. gotas de lejía de sosa 2-n, se regula a un pH de 4. Se agita todavía 2 horas a temperatura ambiente y a continuación se extrae la mezcla reaccional oleosa con cloroformo. El extracto de cloroformo se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío hasta sequedad. Se obtiene como residuo un aceite de
10. color amarillo, que purifica mediante destilación. El espectro in frarrojo del destilado incoloro muestra las bandas características para la 2-etil-8-carboetoxi-1(2H)-ftalocinona. Se suspenden 1,6 g de este ester en 5,7 cc de hidrato de hidracina y 23 cc de metilcellosolve, y se hierve a reflujo durante 96
15. horas. La solución reaccional de color amarillo se concentra luego hasta sequedad y el residuo amarillo se deslie con metanol. Se filtran 0,5 g de 9-etil-3-ceto-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno, que se obtiene tras recristalización en agua como agujas amarillas, de punto de fusión 218-219°.

EJEMPLO 5.

20. 9-fenil-3-ceto-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno

Una mezcla de 11,76 g de 2-fenil-8-carboetoxi-1(2H)-ftalocinona, 40 cc de hidrato de hidracina al 100% y 160 cc de metilcellosolve, se hierve a reflujo durante 25 horas. La solución amarilla se filtra, luego se adicionan primero 100 cc

25. de metanol y después, bajo agitación y en forma de gotas, agua.

325110



Con ello precipita un precipitado amarillo flocculento. La mezcla reaccional se enfría, se filtra el precipitado, se le lava a fondo con agua y etanol, y se seca en vacío. Así se obtienen 4,44 g de 9-fenil-3-ceto-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraaza-fenaleno, que cristaliza en metilcellosolve. Se obtienen 5. agujas amarillas, que funden a 255-257°.

El material de partida se preparó como sigue:

a) 8-carboxi-2-fenil-1(2H)-ftalocinona

Una mezcla de 3,6 cc de fenilhidracina, 100 cc de 10. ácido acético glacial y 5,82 g de 3-hidroxi-7-carboxiftalida, se hierve a reflujo durante 18 horas. Luego la solución clara se concentra en vacío hasta sequedad y el residuo se deslie en metanol, y los cristales así obtenidos se filtran. El rendimiento asciende a 6,97 g de 8-carboxi-2-fenil-1(2H)- 15. -ftalocinona, que recristaliza en benceno. Así se obtienen cristales incoloros, de punto de fusión 197-198°.

b) 8-carboetoxi-2-fenil-1(2H)-ftalocinona

Se añaden a una solución agitada de 40 cc de cloruro de tionilo en 150 cc de cloroformo, 24,3 g de 8-carboxi-2- 20. -fenil-1(2H)-ftalocinona y la mezcla se hierve a reflujo durante 2 horas, bajo exclusión de humedad. Después que todo se ha disuelto y no se desarrolla más gas, la solución se evapora en vacío hasta sequedad. Permanece un residuo blanco, que se fija en 350 cc de etanol absoluto e hirviente a reflujo durante 25. 18 horas. La solución se filtra luego en caliente y se deja enfriar. El éster precipita en agujas incoloras, de punto de

325110



1366

fusión 150-151°. Se obtienen 23,9 g de 8-carboetoxi-2-fenil-1(2H)-ftalocinona, que recristaliza en etanol. El punto de fusión queda con ello inalterado.

EJEMPLO 6.

5. 2-mercapto-1,2,8,9-tetraazafenaleno

Se calienta bajo agitación y con incorporación de humedad una mezcla de 58,2 g de pentasulfuro de fósforo, 44,14 g de 3-hidroxi-1,2,8,9-tetraazafenaleno en 356 cc de piridina absoluta, durante 2½ horas y a reflujo. Luego se deja enfriar el líquido de color rojo oscuro, y a continuación se vierte bajo agitación en un litro de solución de cloruro sódico saturada, enfriada con hielo. La mezcla se agita durante 1½ horas, luego se filtra el precipitado, se lava con agua y se seca a 100° en vacío. Se obtienen 35 g de material anaranjado, de punto de fusión 298-320° (descomposición), que recristaliza una vez en metilcellosolve-agua y una vez en dimetilformamida-agua. Así se obtiene un material en forma de polvo, que funde a 318-322° a partir de un bloque de fundición precalentado a 250°, y el cual se trata del 3-mercapto-1,2,8,9-tetraazafenaleno, o bien su forma tautómera.

EJEMPLO 7.

9-fenil-3-tiono-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno

Una mezcla de 2,6 g de 9-fenil-3-ceto-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno, 2,5 g de pentasulfuro de fósforo y 15 cc de piridina absoluta, se agita bajo reflujo durante 2½ horas, se enfría luego y se vierte en una solución de sal común enfriada con hielo (200 cc). Tras agitación durante 1½ horas, se filtra el precipitado amarillo que se separa, se lava con agua y se seca. El producto recristaliza en etanol y da 1,68 g de 9-fenil-3-tiono-2,3-dihidro-1,2,8,9-t.

325110



356

nol y da 1,68 g de 9-fenil-3-tiono-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraaza-fenaleno puro, en forma de laminillas de color amarillo dorado, que funden a 232-234°.

EJEMPLO 8.

5. 9-metil-3-ceto-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno

- En una suspensión agitada de 0,7 g de metilato sódico en 100 cc de sulfóxido dimetílico seco, se adicionan 1,86 g de 3-ceto-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno. Se agita la mezcla a 60°, bajo exclusión de humedad, hasta que se ha formado una solución roja. Tras enfriado a 50°, se adiciona 1 cc de yoduro metílico. La solución se oscurece y transcurridos 20 minutos se adiciona otra vez 1 cc de yoduro metílico, y se agita la mezcla durante 125 minutos a 50-60°. La solución oscura se vierte luego sobre 500 cc de agua helada, que contiene 0,5 g de bisulfito sódico y 4 cc de ácido acético glacial. Se deja reposar durante la noche la solución y se filtra. El precipitado cristalino se lava con agua y se seca. El producto bruto, de color amarillo, (1,2 g) recristaliza dos veces en metilcellosolve bajo utilización de carbono decolorante. El producto de color amarillo así obtenido, 9-metil-3-ceto-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno, es idéntico al obtenido según se define en el ejemplo 9.
- 10.
- 15.
- 20.



325110

NOTA

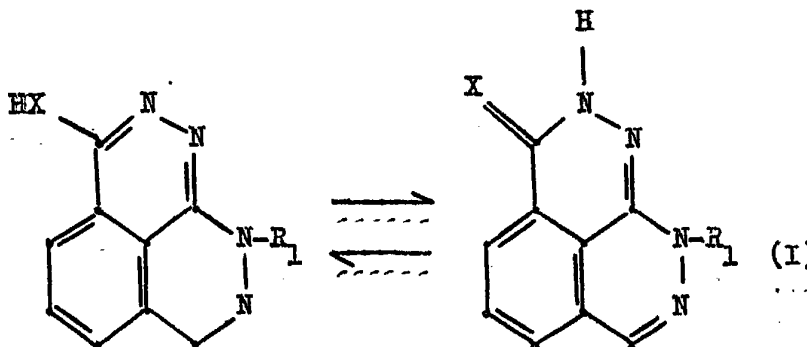
Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense N° 445 762 del 5 de abril de 1.965.

5.

1. Procedimiento para la preparación de derivados 3-hidroxi- y 3-mercapto-1,2,8,9-tetrazafenalenos, de la fórmula I,

10.

15.



20.

en la que

X significa oxígeno o azufre, y

R<sub>1</sub> significa hidrógeno, un grupo alquílico inferior con

6 átomos de carbono a lo sumo o un radical arílico,

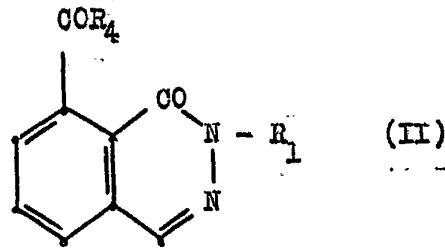
así como sus sales de adición de ácido tolerables fisiológicamente, caracterizado porque un compuesto de la fórmula gene-



ral II,

325110

5.



10.

15.

20.

en la que R<sub>1</sub> tiene la significación indicada en la fórmula I y R<sub>4</sub> significa un átomo de cloro o de bromo, un grupo hidroxílico o un grupo alcoxi inferior,

se calienta con a lo menos la dosis equimolecular de hidrato de hidracina, se aísla el 3-hidroxi-1,2,8,9-tetraazafenaleno de la solución reaccional y, en caso deseado, este compuesto se trata con una dosis por lo menos equimolecular de pentasulfuro de fósforo hasta que el grupo hidroxílico es reemplazado mediante el grupo mercapto y, en caso deseado, un compuesto hidroxílico o mercapto así obtenido se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

2. Procedimiento para la preparación de derivados 3-hidroxi- y 3-mercapto-1,2,8,9-tetraazafenalenos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 22 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 4 de abril de 1966.

p. a.

JAIMESERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ