



CASE E 2160/GC 159 DIV II A

325111

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

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

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA.

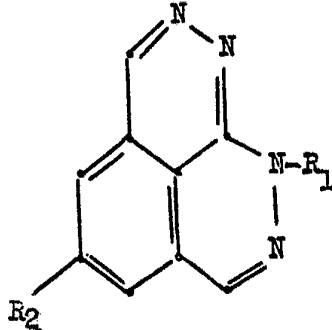
Este invento se refiere a nuevos compuestos que contienen nitrógeno, en especial 1,2,8,9-tetraazafenalenos, a sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, sus compuestos de amonio cuaternario, así como al procedimiento para su preparación.

Los compuestos de la fórmula general I



325111

5.



(I)

10. en la que

$R_1$  significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior de hasta 6 átomos de carbono, así como

$R_2$  significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidróxi o un grupo alcoxi inferior, con hasta 6 átomos

15. de carbono, o el grupo carboxílico,

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

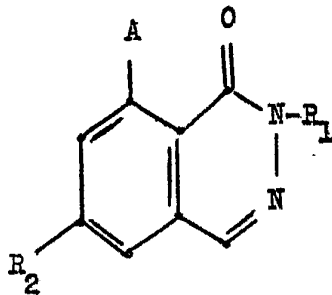
20.

Se preparan los compuestos de la fórmula general I, cuando una ftalocianona de la fórmula II

325111



5.



(II)

10.

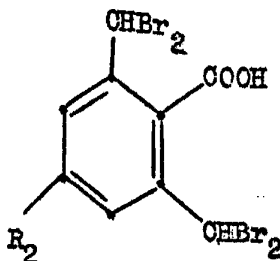
en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen la significación antes indicada y A significa el grupo aldehído o uno de sus grupos correspondientes relativos a la fase de oxidación,

15.

se calienta con a lo menos la dosis equimolar de hidrato de hidracina; se aísla el compuesto originado y, si se desea, se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico, o se transforma, de manera de por sí conocida con un agente de alquilación inferior, en un compuesto amónico cuaternario.

20.

Los compuestos de la fórmula general II se preparan cuando un ácido 2,6-(alfa,alfa-dibromometil)-benzoico de la fórmula general III,



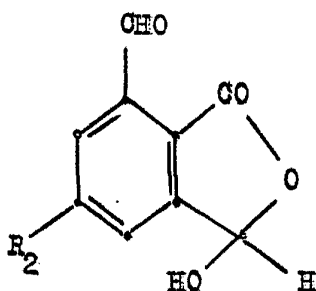
(III)



325111

o una 3-hidroxi-7-aldehídoftalida de la fórmula general IV,

5.



10.

se hace reaccionar con, a lo menos, una dosis equimolecular de hidrato de hidrcina o bien a concentraciones elevadas y/o tiempos de reacción cortos, o bien mediante reacciones en un alcohol, como metanol, etanol o metilcellosolve.

15.

Quando se acepta un gran exceso de hidrato de hidrcina o la reacción no se detiene oportunamente, se obtiene una 8-aldehído-1(2H)ftaloacinoz-hidrazona o directamente el 1,2,8,9-tetraazafenaleno.

20.

Como sales son apropiadas para la utilización terapéutica aquellas con ácidos inorgánicos y orgánicos tolerables 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 fosfórico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido succínico, ácido málico, ácido maléico, ácido aconítico, ácido ftálico, ácido tartárico, etc.

325111



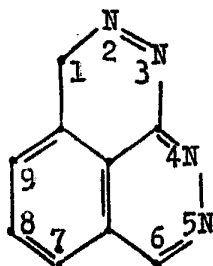
Los compuestos de amonio cuaternarios se preparan mediante reacción de los compuestos de la fórmula general I, con un agente de alquilación inferior mediante ebullición en un alcohol inferior.

5. Como agentes de alquilación inferior pueden entrar en consideración los haluros alquílicos, ácidos alcansulfónicos y sulfatos dialquílicos, etc., cuyos radicales alquílicos tienen hasta 6 átomos de carbono.

10. Los compuestos cuaternarios de 1,2,8,9-tetraazafenaleno pueden transformarse, mediante neutralización del ion orgánico y escisión de un átomo de hidrógeno, en 9-alquil-1,2,8,9-tetraazafenaleno. Los haluros alquílicos se transforman así, por ejemplo, mediante tratamiento con nitrato de plata y bicarbonato sódico, para llevar a los compuestos 9-alquílicos.

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.

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



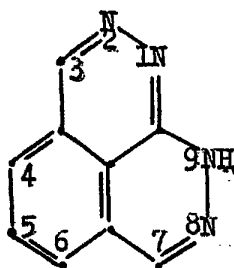
1H-2,3,4,5-tetraazafenaleno.

325111



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

5.



10.

15. 1,2,8,9-tetraazafenaleno.

EJEMPLO 1.

1,2,8,9-tetraazafenaleno

20. Se disuelven 150 mg de 8-aldehído-1(2H)-ftaloacina en 130 cc de dimetilformamida y se hierve a reflujo, bajo exclusión de humedad, durante largo tiempo. Se toman pruebas de la solución reaccional después de 15, 45 minutos, 22 y 45 horas, y se ensaya con cromatografía de capa delgada sobre la presencia de 1,2,8,9-tetraazafenaleno. A cada mayor duración reaccional, más existencia de 1,2,8,9-tetraazafenaleno. Este material puede conocerse fácilmente por su fluorescencia azul intensa en la luz ultravioleta. Su valor R<sub>f</sub> en la cromatografía de capa delgada sobre papel de gel silíceo de Eastmans, tipo K 301 R, asciende a 0,5 con dimetilformamida-benceno 5:1 como disolvente y a 0,8 con metanol como disolvente.

325111



Esta reacción también se realiza cuando se desarrolla en dimetilformamida.

La 8-aldehído-1(2H)-ftaloacínona se prepara como sigue:

5. a) 8-Aldehído-1(2H)-ftaloacínona-hidrazona  
Se adicionan 6 g de 3-hidróxi-7-aldehídoftalida (ver ejemplo 1-b) a una solución de 100 cc de hidrato de hidrcina al 100% y 65 cc de agua, y la totalidad se hierve durante 30 minutos a reflujo. Se filtra la solución caliente y el filtrado se deja reposar durante la noche en el armario frigorífico. Se destilan cristales amarillos, que se filtran, se lavan con agua y se secan en vacío hasta 40° durante 66 horas. Se obtienen 3,25 g de substancia, que solamente muestran una mancha en la cromatografía y son analíticamente puros. Una pequeña dosis se sublima a 120°/0,05 mm. El punto de fusión, tanto del sublimado como del material no sublimado, es de 235-237°.
- 10.
- 15.
20. EJEMPLO 2.  
1,2,8,9-Tetraazafenaleno  
Se hierve a reflujo bajo agitación, durante 24 horas, una solución que consta de 0,94 g de 8-aldehído-1(2H)-ftaloacínona en 10 cc de hidrato de hidracina y 100 cc de agua. La solución amarilla, caliente, se filtra luego y se deja enfriar, después de lo cual precipitan cristales amarillos. Estos se filtran, se lavan con agua, se secan y recristalizan en etanol. Así se obtienen 0,70 g de 1,2,8,9-tetraazafenaleno, de color amarillo dorado, cuyo espectro infrarrojo coincide con el del otro material preparado.

325111



EJEMPLO 3.

Clorhidrato de 1,2,8,9-tetraazafenaleno

- Se disuelven 170 mg de 1,2,8,9-tetraazafenaleno en 20 cc de ácido clorhídrico 6-n calentado y la solución amarilla se evapora en vacío. El residuo se disuelve en metanol, se trata con cloroformo y se concentra de nuevo en vacío. El residuo sólido se deslie luego en éter que está agregado con algo de metanol y los cristales así obtenidos se filtran. Así se obtienen 0,3 g de clorhidrato, que recristalizan en etanol-acetona. Los cristales, de color amarillolcáreo, funden en la zona de 254-257°, solidifican de nuevo y a continuación se descomponen a 293-297°.

EJEMPLO 4.

15. Metansulfonato de 1,2,8,9-tetraazafenaleno

- Se adicionan en forma de gotas, bajo agitación, 5 cc de ácido metansulfónico a una suspensión de 5,1 g de 1,2,8,9-tetraazafenaleno en 125 cc de metanol absoluto. La totalidad se agita luego durante 20 minutos a una temperatura de aproximadamente 60°, luego se enfría y se filtra. Cuando se adiciona éter al agua madre se separa, por precipitación, todavía más material amarillento. Se obtienen 6,7 g de material bruto, que recristaliza dos veces en dimetilformamida. El punto de fusión del metilsulfonato de 1,2,8,9-tetraazafenaleno puro es a 288-293° (descomposición).

EJEMPLO 5.

Maleato de 1,2,8,9-tetraazafenaleno

A una solución de 170 mg de 1,2,8,9-tetraazafenaleno

325111



- en 10 cc de etanol se adiciona una solución caliente de 117 mg de ácido maléico en 10 cc de etanol. Se deja reaccionar la solución durante unos minutos y se deja luego reposar, durante la noche, en el refrigerador. El producto bruto precipita como agujas débilmente amarillas (189 mg). Recristaliza en etanol y se obtiene el maleato de 1,2,8,9-tetraazafenaleno como agujas de color amarillo, de punto de fusión 150-151°.
- 5.

EJEMPLO 6.

10. Metayoduro de 1,2,8,9-tetraazafenaleno

- Una mezcla de 266 mg de 1,2,8,9-tetraazafenaleno, 5 cc de yoduro metílico y 24 cc de metanol absoluto se calientan a reflujo, bajo exclusión de humedad, durante 23 horas. La solución amarilla se evapora luego hasta sequedad bajo vacío y quedan 475 mg de residuo sólido, que cristalizan en metanol. Se obtiene el metayoduro de 1,2,8,9-tetraazafenaleno como agujas de color amarillo. Punto de fusión, tras recristalizar dos veces en metanol, 279-281°.
- 15.

20. EJEMPLO 7.

Etoyoduro de 1,2,8,9-tetraazafenaleno

- Una mezcla de 3,4 g de 1,2,8,9-tetraazafenaleno, 100 cc de etanol absoluto y 10 cc de yoduro etílico, se calientan a reflujo durante 20 horas, bajo agitación y exclusión de humedad. La solución amarilla se concentra hasta sequedad bajo vacío y cristaliza el residuo en etanol. Así se obtienen 3,95 g de etoyoduro de 1,2,8,9-tetraazafenaleno, que, tras recristalización por dos veces, se obtiene como agujas amarillas, puras en el análisis, de punto de fusión 260-262°.
- 25.



325111

EJEMPLO 8.

Sal de yoduro isopropílico de 1,2,8,9-tetraazafenaleno

- Una solución de 10 cc de yoduro 2-propílico, 150 cc de isopropanol y 3,4 g de 1,2,8,9-tetraazafenaleno, se calientan a reflujo durante 48, bajo exclusión de humedad y agitación. Se enfría luego, se filtra y se concentra el filtrado hasta sequedad. El residuo, teñido de oscuro, cristaliza en metanol-éter. Los cristales obtenidos se disuelven en agua, se filtran y el filtrado se concentra hasta sequedad.
- 5.
10. El residuo recristaliza de nuevo en metanol-éter y se obtienen cristales de color amarillo claro, de punto de fusión 256-257°.

EJEMPLO 9.

15. 9-Metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno

- Se disuelven 34 mg de nitrato de plata en algunas gotas de agua y se adicionan 10 cc de metanol. Luego se añaden primeramente 2 cc de lejía de sosa 0,1-n y después una solución de 62,4mg de metoyoduro 1,2,8,9-tetraazafenaleno cuaternario. Se forma rápidamente un precipitado amarillo. Se agita durante 20 minutos a 50° y luego se filtra varias veces para así eliminar todo lo que sea posible del precipitado fino. El filtrado se evapora luego hasta sequedad y el residuo se deslie en clofoformo caliente, se fija. Se evapora el disolvente y se deslie el residuo con éter. Así se obtienen 29 mg de 9-metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno como substancia rojo-anaranjada, que funde a 190-200°, bajo descomposición.
- 20.



325111

EJEMPLO 10.

Metosulfato de 9-metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno

5. Se calienta, bajo exclusión de humedad, una solución de 1,7 g de tetraazafenaleno y 1,2 cc de sulfato dimetílico en 50 cc de metanol, durante 24 horas. Luego se evapora el disolvente y se deja reposar durante la noche, en frío, el aceite que permanece. Se filtran los cristales que se han formado y, tras recristalización por dos veces en metanol-éter, funde el metosulfato de 9-metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno a 202-204°.
10. La pureza del producto se comprueba mediante cromatografía de capa delgada.

EJEMPLO 11.

Clorhidrato de 9-metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno

15. Se suspende metosulfato de 9-metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno en un exceso de solución de bicarbonato sódico acuosa al 5%, y esta suspensión se extrae varias veces con cloroformo. Los extractos cloroformicos se reúnen y luego se agotan con ácido clorhídrico 3-n. La solución ácida se seca hasta
20. sequedad y cristaliza el residuo en etanol-éter. Se obtiene el clorhidrato de 9-metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno, de color amarillo claro, que funde a 276-278°. La estructura se confirma mediante un espectro NMR.
25. Se obtiene el mismo producto mediante tratamiento de 9-metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno con ácido clorhídrico 6-n.

EJEMPLO 12.

Bisulfato de 1,9-dimetil-1,2,8,9-tetraazafenaleno

Una solución de 1,7 g de 1,2,8,9-tetraazafenaleno,



325111

5 cc de sulfato dimetilico en 30 cc de metanol, se calienta a reflujo durante 16 horas. Al enfriar se obtiene una solución débilmente amarilla, que se concentra para formar un jarabe. Este se fija en agua y la solución acuosa se evapora hasta sequedad a 70°. El residuo se deslie en metanol y da cristales amarillos en forma de agujas, que, tras recristalización por dos veces en metanol-agua, funden a 337-340°. En el espectro NMR pueden observarse dos equivalentes de grupos metílicos, que corresponden a la estructura citada.

10.

EJEMPLO 13.

Metoyoduro de 9-metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno

Una solución de 460 mg de 9-metil-1,2,8,9-tetrafenaleno en 35 cc de metanol y 2 cc de yoduro metílico se hierven a reflujo, durante 32 horas, bajo exclusión de humedad. Luego se enfría y se filtra. Se obtienen 151 mg de cristales amarillos, que recristalizan en dimetilformamida. Funden, bajo descomposición, a 313-314°.

= . =



325111

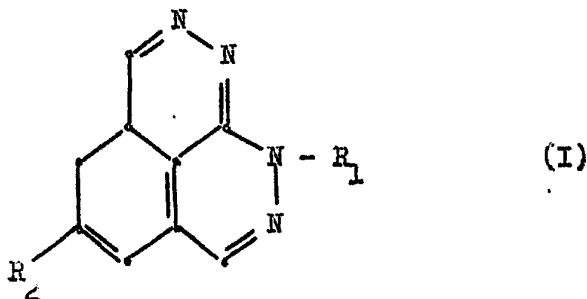
NOTA

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense Nº 445.762 del 5 de abril de 1965.

5.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos 1,2,8,9-tetraazafenalenos, de la fórmula general I

10.



15.

en la que

20.

$R_1$  significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior con hasta 6 átomos de carbono,

$R_2$  significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi inferior con hasta 6 átomos de carbono, o el grupo carboxílico,

25.

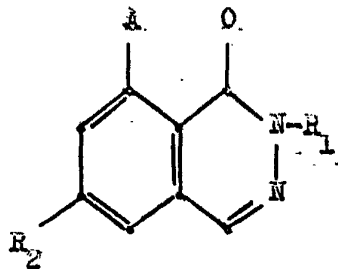
y sus sales de adición y compuestos de amonio cuaternarios

325111



tolerables fisiológicamente, caracterizado porque un compues-  
to de la fórmula general II

5.



10.

en la que

15. A significa el grupo aldehído o un grupo correspon-  
diente con respecto a la fase de oxidación y  
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen la significación indicada en la  
fórmula general I,

se calienta con por lo menos la dosis equimolecular de hidra-  
to de hidracina, el compuesto originado se aisla y en caso

20. deseado se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en  
una sal de adición o se transforma en forma de por sí conoci-  
da, con un agente de alquilación inferior en un compuesto de  
amonio cuaternario.

25. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos  
1,2,8,9-tetraazafenalenos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria  
descriptiva que consta de 14 páginas foliadas y escritas a  
máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 4 de abril de 1966.

p. a. JUAN IBERN

IMPRESO EN ESPAÑA