



CASE 2160/GC 159 DIV I⁺

325112

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-TE-
TRAAZAFENALENOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G.,
domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

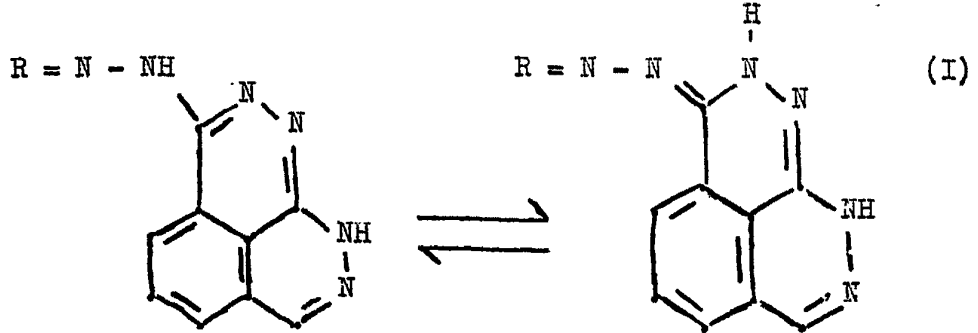
Este invento se refiere a nuevos compuestos que contienen nitrógeno, es decir 3-hidracino-1,2,8,9-tetraazafenalenos substituidos, a sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, así como al procedimiento para su preparación.

5.

Los compuestos de la fórmula general I,



325112



5. en la que

R significa o bien 2 átomos de hidrógeno o un radical de bencilideno, cuyo anillo bencénico puede estar sustituido asimismo mediante un grupo ciano, grupo nitro, un grupo amino, un grupo dialkilamino o acilamino inferior, o mediante 3 átomos de halógeno o grupos alcoxi inferiores a lo sumo, o bien significa el radical cinamilideno, 3-indolil-metilideno o 2-piridil-metilideno,

10.

son hasta ahora desconocidos. Los compuestos de la fórmula 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

15.

20.

valiosas son aquellas en las que la materia activa se dispensa durante un largo tiempo; pueden prepararse bajo utilización de

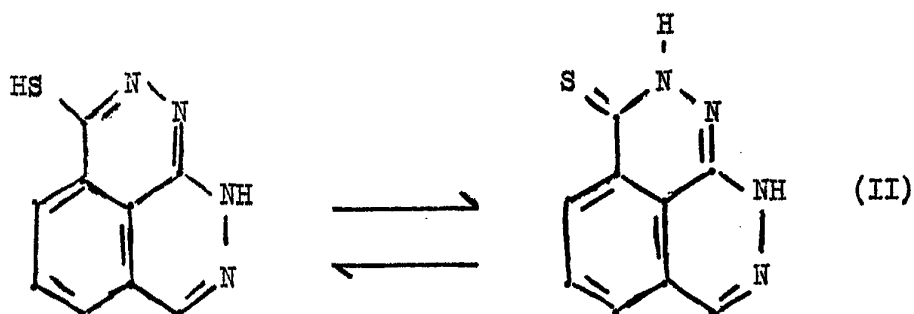
= 3 =

325112



cualquiera de los procedimientos conocidos. Se preparan los compuestos de la fórmula general I cuando 3-mercapto-1,2,8,9-tetraazafenalenos de la fórmula II,

5.



10. se calientan con a lo menos la dosis equimolar de hidrato de hidracina, se aísla el 3-hidracino-1,2,8,9-tetraazafenaleno y, si se desea, se hace reaccionar con un aldehído de los radicales correspondientes definidos bajo R y, si se desea, se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

15. La reacción se realiza con hidracina acuosa o hidrato de hidracina al 100% en un disolvente adecuado, como etanol, metilcellosolve, dietilenglicol, éter dimetílico, a la temperatura de reflujo del disolvente durante una duración de tiempo de aproximadamente 16-18 horas.

20. Las bases libres se transforman, de manera conocida, en sus sales de adición de ácido, como por ejemplo el diclorhidrato o el dimetansulfonato.

Los derivados de hidrazona según la invención se preparan de modo sencillo cuando el clorhidrato del 3-hidracino-

325112



5. -1,2,8,9-tetraazafenaleno se hace reaccionar con aldehidos aromáticos, como el benzaldehido. Como disolventes para esta reacción son apropiados los alcoholes acuosos. Así, se obtiene el monoclórhidrato del compuesto bencilidénico, que puede transformarse, mediante neutralización con bases débiles, como bicarbonato sódico, para llegar a las bases libres.

10. También se puede llegar a las hidrazonas correspondientes de la fórmula general I, cuando se disuelve el 3-hidracino-1,2,8,9-tetraazafenaleno en ácido acético 1-n y se cede a esta solución una solución alcohólica de aldehido.

15. El material de partida de la fórmula II, 3-mercapto-1,2,8,9-tetraazafenaleno o en su forma tautómera 3-tiono-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno, puede prepararse mediante reacción de 3-hidroxi-1,2,8,9-tetraazafenaleno $\overline{3}$ -ceto-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno con por lo menos la dosis equimolecular de pentasulfuro de fósforo hasta reemplazo del grupo hidroxílico mediante el grupo sulfhidrilo. Esta reacción se realiza ventajosamente a temperatura de reflujo en piridina.

20. El 3-hidroxi-1,2,8,9-tetraazafenaleno puede obtenerse, por ejemplo, mediante reacción de anhídrido del ácido 3-(alfa, alfa-dibromometil)-ftálico con, a lo menos, 2 moléculas de hidrato de hidracina. El anhídrido del ácido 3-(alfa, alfa-dibromometil)-ftálico se obtiene, por otra parte, mediante bromación del anhídrido del ácido 3-metilftálico conocido. La
25. preparación de 3-hidroxi- y 3-mercapto-1,2,8,9-tetraazafenaleno es el objeto de una solicitud paralela.

Los compuestos de la fórmula general I y sus sales

325112



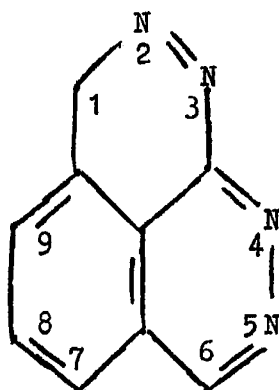
de adición tolerables fisiológicamente con ácidos inorgánicos y orgánicos pueden administrarse parentérica u oralmente, en cualquiera de las formas de aplicación farmacéutica usuales, como por ejemplo tabletas, cápsulas, polvos, suspensiones,

5. jarables y similares. Formas de administración especialmente valiosas son aquellas que cede la materia activa durante largo tiempo y que pueden prepararse valiéndose de cualquier procedimiento conocido.

10. Como sales para la aplicación terapéutica son apropiadas 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,
15. ácido metansulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido aconítico, ácido ftálico, ácido tartárico.

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

20.



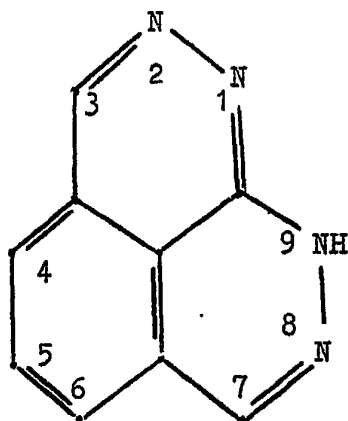
325112



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

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

5.



10.

15. 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.

325112



EJEMPLO 1.

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

5. Una mezcla de 30 g de 3-mercapto-1,2,8,9-tetraazafenaleno y 500 cc de hidrato de hidracina al 85% se hierve a reflujo bajo fuerte agitación, durante 20 horas. Se obtienen así 21 g de base libre (70% del valor teórico).

10. Se obtiene el mismo producto cuando se calienta el 3-mercapto-1,2,8,9-tetraazafenaleno y el hidrato de hidracina al 100% en diglima (éter dimetilico de etilenglicol) a reflujo y durante 7 horas o en metilcellosolve durante 20 horas. Sin embargo, si se lleva el 3-hidracino-1,2,8,9-tetraazafenaleno, también después de 7 horas de ebullición a reflujo en etanol, se obtiene material impuro y debe liberarse del material de partida.

15. Diclorhidrato de 3-hidracina-1,2,8,9-tetraazafenaleno

20. 21 g de 3-hidracino-1,2,8,9-tetraazafenaleno bruto, elaborado según uno de los métodos anteriores, se suspenden en un exceso de ácido clorhídrico 3-n. Se filtra, se diluye lo no disuelto y el filtrado se concentra hasta sequedad en vacío. El residuo se deslie con metanol y se filtra. El diclorhidrato cristaliza y se filtra. El rendimiento asciende a 20,7 g. Recristaliza disolviendo primero en agua y luego en metanol y se adiciona ácido clorhídrico concentrado. Tras otra cristalización en agua se obtiene, en el ácido clorhídrico concentrado, el diclorhidrato de 3-hidracino-1,2,8,9-tetraazafenaleno analíticamente puro, que funde a 245-248º bajo descomposición.

25.



El material de partida, 3-mercapto-1,2,8,9-tetraaza-fenaleno, se prepara como sigue:

a) Anhídrido del ácido alfa,alfa-dibromo-3-metil-ftálico

- Una mezcla de 81 g de anhídrido del ácido 3-metil-ftálico, 182 g de N-bromosuccinimida, 40 g de peróxido de dibenzoilo y 1500 cc de tetracloruro de carbono se calientan a reflujo, bajo agitación, mientras que se ilumina con una lámpara ultravioleta de 100 vatios, que puede hallarse sumergida en la solución. Después que la solución se ha vuelto de color rojo ladrillo, se adicionan todavía 40 cc de peróxido de dibenzoilo y luego la reacción se deja transcurrir, durante 24 horas, bajo agitación e iluminación. Se enfría luego y se filtra la succinimida. El filtrado se concentra hasta sequedad en vacío. El residuo sólido de color pardo amarillento se fija luego en éter caliente, se trata con carbón animal y se filtra. Se adiciona hexano al filtrado, después de lo cual, al enfriar, se separa por cristalización un producto incoloro con rendimiento del 72%. Tras recristalizar dos veces en éter/hexano se obtiene el anhídrido del ácido alfa,alfa-dibromo-3-metil-ftálico, como cristales incoloros, de punto de fusión 93-95°.

b) 3-hidroxi-1,2,8,9-tetraazafenalenos

- Una suspensión de 80 g de anhídrido del ácido alfa,alfa-dibromo-3-metil-ftálico en 500 cc de etanol se trata en forma de gotas, bajo agitación y refrigeración, con una

325112



5. solución que consta de 100 cc de hidrato de hidracina y 100 cc de agua. Con esto se forma una suspensión blanca, que poco a poco se transforma en un precipitado amarillo, después que se ha adicionado todo y la temperatura se ha elevado paulatinamente a temperatura de reflujo. La mezcla reaccional se agita a reflujo durante 88 horas, luego se enfría y se filtra una primera parte de un producto final. Las aguas madres se evaporan hasta sequedad en vacío, se fija en 500 cc de ácido acético glacial y se hierve a reflujo durante 18 horas. La mezcla reaccional se enfría y se filtra una segunda parte de material.
10. Se junta todo el material, se lava con agua y etanol y se seca en vacío. Así se obtienen en total 25,7 g (55% del valor teórico) de 3-hidroxi-1,2,8,9-tetraazafenaleno bruto, que tiene un punto de fusión por encima de 347°. El material
15. recristaliza en 3 litros de dimetilformamida hirviente, y da un poco de color amarillo que, a 220-270°, admite una forma cristaliza y funde por encima de 350°.

c) 3-Mercapto-1,2,8,9-tetraazafenaleno

20. Se calienta, bajo agitación y exclusión 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 le lava a fondo con agua y se seca a 100° en vacío. Se obtienen 35 g de material,
- 25.

325112



5. de color anaranjado, de punto de fusión 298-320°, 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 fusión precalentado a 250°.

EJEMPLO 2.

Dimetansulfonato de 3-hidracino-1,2,8,9-tetraazafenaleno

10. Se suspende 3-hidracino-1,2,8,9-tetraazafenaleno en 60 cc de etanol absoluto y se adiciona a ello una solución de 1,3 cc de ácido metansulfónico en 20 cc de etanol absoluto. Primeramente se forma una solución, casi clara, pero tras aproximadamente media hora precipita un precipitado de color anaranjado. Se calienta durante 15 minutos a aproximadamente 50°, se deja enfriar y se filtra. La sal recristalizada dos veces
15. en metanol-éter y se obtiene el dimetansulfonato, que tiene un punto de fusión constante de 235-237°.

EJEMPLO 3.

3-benciliden-hidracino-1,2,8,9-tetraazafenaleno

20. A una solución agitada, calentada a 80°, de 23,35 g de diclorhidrato de 3-hidracino-1,2,8,9-tetraazafenaleno en 140 cc de agua, se adiciona una solución de 9,14 g de benzaldehído en 115 cc de etanol. Luego se calienta, durante 30 minutos, a reflujo, se deja enfriar y se filtra el precipitado de color amarillo, que se forma con ello.
25. Este precipitado, monoclorhidrato de 3-benciliden-hidracino-1,2,8,9-tetraazafenaleno, se disuelve en agua caliente y se trata con algo más de un equivalente de carbonato sódico 1-n. La hidrazona, de color anaranjado, precipita, se filtra, se seca y

325112



recristaliza en propilenglicol-metanol. La substancia, al calentar a 265-267°, varía el color desde el anaranjado al amarillo pálido, y se descompone a 330-338°.

5. Se obtiene el mismo material cuando se hierve a reflujo, durante 1 hora, 3-hidracino-1,2,8,9-tetraazafenaleno en ácido acético 1-n con un equivalente molar de benzaldehído disuelto en etanol. Al enfriar precipita la hidrazona bruta, con un rendimiento del 91%.

EJEMPLO 4.

10. Diclorhidrato de 3-hidracino-1,2,8,9-tetraazafenaleno

15. Se adicionan 5,76 g de 3-benciliden-hidracino-1,2,8,9-tetraazafenaleno en una solución de ácido clorhídrico 2-n, calentada y agitada, y se hierve hasta que no se percibe más ningún olor de benzaldehído. Luego se filtra y el filtrado, de color amarillo claro, se concentra en vacío hasta iniciar la cristalización. Luego se adiciona un volumen igual de ácido clorhídrico concentrado, se enfría y a continuación se filtra el precipitado cristalino de color amarillo. Recristaliza en agua-metanol-ácido clorhídrico concentrado y da un material analíticamente puro, de punto de fusión 245-248° bajo descomposición.
- 20.

EJEMPLO 5.

- 3-(m-nitrobenciliden-hidracino)-1,2,8,9-tetraazafenaleno

25. Se calienta, a 70°, 1,4 g de diclorhidrato de 3-hidracino-1,2,8,9-tetraazafenaleno, que están disueltos en 10 cc de agua y 10 cc de etanol, y se adiciona, bajo agitación, una solución de 0,75 g de m-nitrobenzaldehído en 10 cc de agua



5. y 10 cc de etanol. Se desarrolla inmediatamente un color amarillo. Luego se adicionan 5 cc de una solución de bicarbonato sódico 1-n y se hierve a reflujo durante 5 minutos. Se desarrolla un precipitado anaranjado. Se adicionan otros 5 cc de solución de bicarbonato sódico 1-n y se hierve a reflujo durante 15 minutos. Esta vez se obtiene un precipitado rojo voluminoso. Se filtra, se enfría y se lava el precipitado, y se le seca en vacío. Así se obtienen 1,54 g de la substancia con el 92% del valor teórico, que no funde por debajo de 350°. Tras recrystalizar dos veces en dimetilformamida se obtiene el 3-(m-nitrobenciliden-hidracino)-1,2,8,9-tetraazafenaleno analíticamente puro.
- 10.

EJEMPLO 6.

3-(p-acetamidobenciliden-hidracino)-1,2,8,9-tetraazafenaleno

15. A una solución de 1,4 g de 3-hidracino-1,2,8,9-tetraazafenaleno en 10 cc de agua se adiciona, a 70° y bajo agitación, una solución de 0,75 g de p-acetamido-bencilideno en 10 cc de agua y 10 cc de etanol. Tras algunos minutos se añaden 5 cc de solución de bicarbonato sódico 1-n y se
20. hierve a reflujo durante 30 minutos. La mezcla reaccional, de color anaranjado, se filtra caliente y el precipitado se lava con agua y etanol. Se obtienen 1,59 g de 3-(p-acetamidobenciliden-hidracino)-1,2,8,9-tetraazafenaleno, que no funde por debajo de 350°. Tras recrystalizar dos veces en metilcellosolve-agua se obtiene la substancia pura. El espectro NMR confirma la estructura citada y muestra la presencia de agua de cristalización.
- 25.

325112



Según la forma de trabajo descrita en los ejemplos 3, 5 y 6, se preparan asimismo las siguientes 3-bencilidenhidrazonas substituídas:

7. 3-(p-dimetilaminobenciliden-hidracino)-1,2,8,9-tetraaza-
fenaleno
- Punto de fusión 274-176 \pm en metilcellosolve. Rendimiento 96% del valor teórico.
8. 3-(3,4-dimetoxibenciliden-hidracino)-1,2,8,9-tetraaza-
fenaleno
- Punto de fusión 235-236 \pm en dimetilformamida-agua, Rendimiento 72% del valor teórico.
9. 3-(3,4,5-trimetoxibenciliden-hidracino)-1,2,8,9-tetra-
azafenaleno
- Punto de fusión 265-267 \pm en metilcellosolve-agua. Rendimiento 75% del valor teórico.
10. 3-(p-cianobencilidenhidracino)-1,2,8,9-tetraazafenaleno
- Punto de fusión > 350 \pm en dimetilformamida. Rendimiento 77% del valor teórico.
11. 3-(3,4-diclorodibenciliden-hidracino)-1,2,8,9-tetraaza-
fenaleno
- Punto de fusión > 350 \pm en dimetilformamida. Rendimiento 97% del valor teórico.

325112



EJEMPLO 12.

3-cinamiliden-hidracino-1,2,8,9-tetraazafenaleno

5. Se disuelven 1,4 g de diclorhidrato de 3-hidracino, 1,2,8,9-tetraazafenaleno en 10 cc de agua, se calienta a 70° y se adiciona, bajo agitación, una solución de 0,66 g de aldehído cinámico en 10 cc de etanol y 10 cc de agua. Transcurridos unos minutos se adicionan todavía 5 cc de solución de bicarbonato sódico 1-n y luego se hierve a reflujo durante 5 minutos. Se adicionan todavía 5 cc de solución de bicarbonato sódico 1-n a la mezcla reaccional y se hierve durante otros 15 minutos. Luego el precipitado, rojo anaranjado, se filtra en caliente, se lava con agua y luego con etanol, y se seca en vacío. Así se obtienen 1,56 g (99% del valor teórico) de 3-cinamiliden-hidracino-1,2,8,9-tetrahidrofenaleno, que, tras recristalizar dos veces en dimetilformamida, da laminillas de color rojo anaranjado, puras analíticamente, que funden por encima de 350°.

EJEMPLO 13.

3-(2-piridilmetiliden-hidracino)-1,2,8,9-tetraazafenaleno

20. Se disuelven 7 g de diclorhidrato de 3-hidracino-1,2,8,9-tetraazafenaleno en una solución de 50 cc de agua y 50 cc de etanol, se calienta a 70° y se adicionan, bajo agitación, 5,2 g de 2-aldehído-piridina, que están disueltos en 50 cc de etanol y 50 cc de agua. A esta solución se adicionan luego 25 cc de solución de bicarbonato sódico 1-n y se agita durante 10 minutos a 70°. Después de ello se adicionan

= 15 =

325112¹



- otra vez 25 cc de solución de bicarbonato sódico 1-n, y se hierve a reflujo durante 15 minutos. De la mezcla reaccional todavía caliente se filtra luego el precipitado, de color anaranjado, que se lava con agua y etanol, y a continuación se seca en vacío. Se obtienen así 4 g (56% del valor teórico) de 3-(2-piridilmetilidénhidracino)-1,2,8,9-tetraazafenaleno, que recristaliza en dimetilformamida. Punto de fusión, 257-258°.
- 5.

EJEMPLO 14.

3-(3-indolilmetilidénhidracino)-1,2,8,9-tetraazafenaleno

10. Se disuelven 1,4 g de diclorhidrato de 3-hidracino-1,2,8,9-tetraazafenaleno en 10 cc de agua y 10 cc de etanol, se calienta esta solución a 70° y se adiciona, bajo agitación, una solución de 0,73 g de 3-aldehído de indol en 10 cc de etanol y 10 cc de agua. Se adicionan luego 5 cc de solución
15. de bicarbonato sódico 1-n y se hierve a reflujo durante 5 minutos. Se adicionan otra vez 5 cc de solución de bicarbonato sódico y se hierve y agita durante otros 30 minutos. Luego la mezcla reaccional, de color rojo-anaranjado, se filtra caliente y el precipitado se lava con agua y etanol. Se seca bajo
20. vacío y se obtienen 1,57 g (96% del valor teórico) de 3-(3-indolilmetilidénhidracino)-1,2,8,9-tetraazafenaleno, que recristaliza en dimetilformamida-agua. El punto de fusión se halla por encima de 350°.

= . =



325112

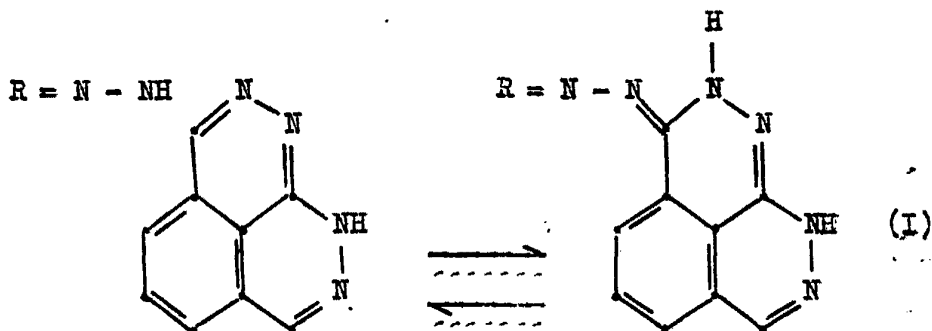
NOTA

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.



20. en la que

R significa 2 átomos de hidrógeno o un radical bencilidénico, cuyo anillo bencénico puede estar substituido mediante un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino o un grupo dialquilamino o acilamino inferior, o mediante 3 átomos de halógeno o grupos alcoxi inferiores a lo sumo, o significa el radical cinamiliidénico, 3-indolilmetilidénico o 2-piridilmetilidénico,



325112

y sus sales de adición de ácido tolerables fisiológicamente, caracterizado porque el 3-mercapto-1,2,8,9-tetraazafenaleno se calienta con a lo menos la dosis equimolecular de hidrato de hidracina, se aísla el 3-hidracino-1,2,8,9-tetraazafenaleno, haciéndose éste, en caso deseado, reaccionar con un aldehído de los radicales correspondientes definidos bajo R y, en caso deseado, un compuesto así obtenido se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

10. 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 17 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 4 de abril de 1966.

P. a. JAIME ISERN