



345680

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., residente en BASILEA (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

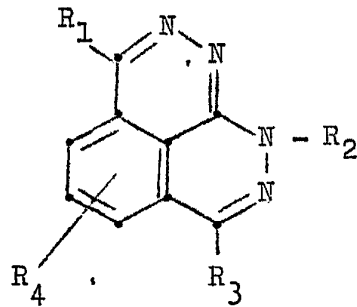
La presente invención se refiere a nuevos
1,2,8,9-tetraazafenalenos substituidos, a sus sales de adic-
ción con ácidos inorgánicos y orgánicos, a sus sales amóni-
cas cuaternarias, así como a un procedimiento para su prepa-
5. ración.

Los compuestos de la fórmula general I

POOR
QUALITY



345680



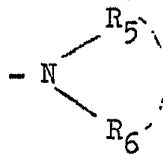
(I)

5.

en la que

10.

R₁ significa el radical hidrazino o fenilhidrazino o un radical amínico que corresponde a la fórmula



(II)

15.

en donde

20.

R₅ significa hidrógeno, un grupo alquílico inferior, un radical arílico o aralquílico mononuclear, cuyos núcleos aromáticos pueden estar substituidos por halógeno hasta el número atómico 35, alquilo inferior, alcoxi inferior y trifluormetilo,

R₆ tiene la significación de R₅ con exclusión de hidrógeno, o

25.

R₅ y R₆ significan junto con el átomo de nitrógeno ad-



345680

- yacente, un radical heterocíclico con 5 a 6 miembros de anillo que contiene de 4 a 6 átomos de carbono, que en su anillo también contiene oxígeno u otra función de nitrógeno, así como un anillo carbocíclico, aromático, mononuclear, condensado, substituido eventualmente mediante halógeno hasta el número atómico 35, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluorometilo,
5. R_2 significa hidrógeno, un grupo alquílico inferior, el grupo fenílico o el grupo bencílico,
10. R_3 significa hidrógeno o el grupo fenílico, y R_4 significa hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, un grupo alquílico o alcoxi inferior, el grupo hidroxílico o el grupo carboxílico,
15. así como sus sales de adición y sales amónicas, cuaternarias no eran conocidos hasta el presente.
- Ahora se ha hallado, que los compuestos de la fórmula general I, sus sales de adición de ácido y sus sales amónicas cuaternarias muestran propiedades valiosas farmacológicamente. En el ensayo con animales reducen la presión sanguínea. Asimismo puede reconocerse una acción dilatatoria sobre las coronarias y sobre los vasos sanguíneos periféricos; además se observaron acciones sobre el sistema nervioso central. Estas propiedades caracterizan a los compuestos de
20. la fórmula general I y a sus sales como agentes para la circulación, en especial, como agentes para disminuir la pre-
- 25.



345680

sión sanguínea, que pueden utilizarse para el tratamiento de la hipertensión.

En los compuestos de la fórmula general I se entiende como grupos alquílicos y alcoxi inferiores, por ejemplo los

5. grupos metílico, etílico, propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario y tercibutílico así como los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, butoxi secundario y tercibutoxi, etc.

Las radicales arílicos y aralquílicos eventualmente

10. substituidos, de la fórmula general II son carbocíclicos y mononucleares y pueden mostrar hasta 2 substituyentes nucleares. Como substituyentes nucleares se citan halógeno hasta el número 35, trifluormetilo, hidróxi, alquilo inferior y alcoxi inferior. Los radicales aralquílicos pueden contener sobre él
15. de 1 a 4 átomos de carbono en su miembro alquilónico. Como tales o radicales arílicos que se presentan en radicales aralquílicos pueden ser: fenilo, (o,m,p)-fluorfenilo, (o,m,p)-clorofenilo, (o,m,p)-bromofenilo, difluorfenilo, diclorofenilo, dibromofenilo; (o,m,p)-trifluormetilfenilo, (o,m,p)-hidroxifenilo y (o,m,p)-metoxifenilo, dihidroxifenilo y dimetoxifenilo,
20. (o,m,p)-tolilo y dimetilfenilo, Además pueden entrar en consideración asimismo radicales arílicos disubstituidos mixtos, como por ejemplo halógeno-hidroxi-, halógeno-alcoxi-, hidroxi-alcoxifenilo. En los radicales aralquílicos, el miembro alqui-
25. lónico puede ser rectilíneo o ramificado. Se citan el metileno,

345680

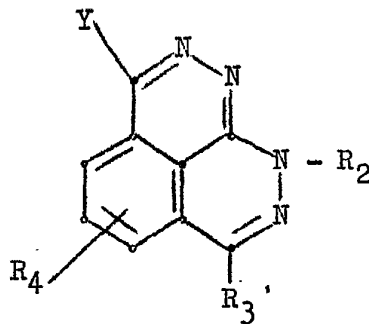


etileno, 1-metiletileno y 2-metiletileno o bien propileno, trimetileno, 1,2-butileno, 1,3-butileno, 1,4-butileno.

Los radicales con 5 a 7 miembros de anillo heterocíclicos, que contienen de 4 hasta 6 átomos de carbono por ejemplo son, los radicales pirrolidino, piperidino, hexametilénino, morfolino y piperazina, que pueden llevar a lo sumo 2 sustituyentes metílicos. Como radicales heterocíclicos de la definición anterior, que muestran un anillo aromático, mononuclear, condensado, se citan por ejemplo, el radical ftalínido y el radical 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ílico.

Los compuestos de la fórmula general I se preparan al hacer reaccionar en presencia de un agente ligador de ácido un compuesto de la fórmula general III,

15.



(III)

20.

en la que

25.

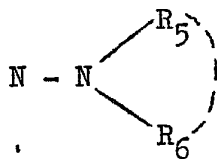
Y significa un átomo de cloro o bromo o el grupo mercapto y



345680

R_2 , R_3 y R_4 tienen la significación arriba indicada,
con hidrazina, fenilhidrazina o una amina de la fórmula IV,

5.



(IV)

en la que

10. R_5 y R_6 tienen la significación arriba indicada,

y en caso deseado un compuesto así obtenido se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición o bien con un agente de alquilación en una sal amónica cuaternaria.

15. Como agentes de alquilación pueden utilizarse ésteres aptos para reacción de alcanoles y aralcanoles inferiores, como por ejemplo, cloruro, bromuro, o yoduro metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, butílico secundario, además ésteres de ácido sulfúrico y de ácido sulfónico,
20. como sulfato dimetílico o dietílico, éster metílico o etílico de ácido bencensulfónico o p-toluensulfónico, además cloruro bencílico o bromuro bencílico.

La reacción de los compuestos de la fórmula general III, en la que Y significa un átomo de cloro o de bromo o
25. de sus sales de adición de ácido, con hidrazina o fenilhi-



345680

drazina se realiza ventajosamente de forma que se calienta en presencia de una dosis por lo menos equimolar en hidrato de hidrazina o fenilhidrazina hasta que finaliza la reacción. Puede renunciarse a la utilización de un disolvente.

5. inerte, cuando se utiliza una dosis en compuesto de hidrazina, que basta para alcanzar la consistencia deseada del género reaccional. Asimismo se puede utilizar como disolvente, alcoholes de alto punto de ebullición, como por ejemplo, metilcellosolve (2-metoxi-etanol), o materias ésteres, como éter dimetílico de dietilenglicol. Para alcanzar buenos rendimientos se realiza la reacción ventajosamente a temperatura de ebullición durante 12 a 48 horas o más.

- Con aminas de alto punto de ebullición, de la fórmula general IV, como por ejemplo, norfolina, se realiza
15. la reacción de los compuestos de la fórmula general III convenientemente en exceso de amina, que también se utiliza como disolvente, a temperatura de reflujo durante 20 a 72 horas. Tales aminas pueden sin embargo también utilizarse en combinación con disolventes inertes. En la utilización
 20. de aminas de bajo punto de ebullición puede trabajarse en disolventes, eventualmente bajo presión elevada. Las condiciones reaccionales no están sometidas a límite estrecho.

- Los compuestos de la fórmula general III, en la que Y significa el grupo mercapto, se calientan con por lo
25. menos la dosis equimolar en compuesto de hidrazina o bien



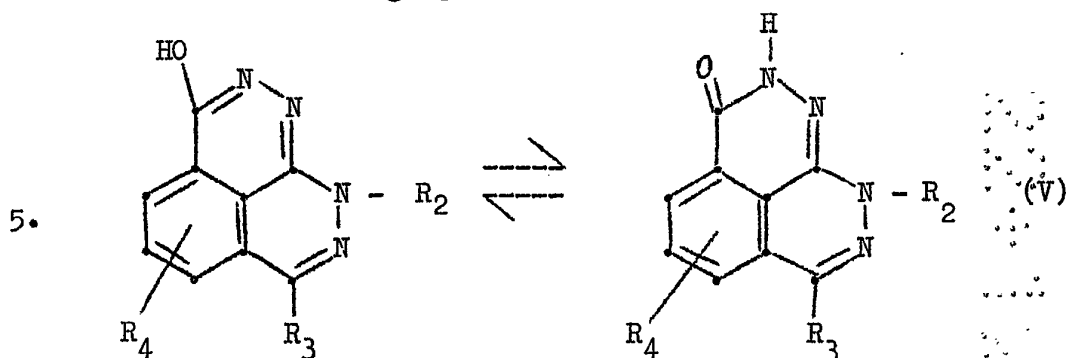
345680

- amina de la fórmula general IV hasta que finaliza la reacción. Esta puede realizarse en medio acuoso o alcohólico, por ejemplo en etanol, 2-metoxi-etanol o dietilenglicol, o también en éter dimetílico de dietilenglicol. Se trabaja durante 16 a 48 horas o más a temperatura de ebullición.
5. El compuesto hidrazínico puede utilizarse sin adición de disolvente para la reacción. Asimismo se puede trabajar bajo presión elevada. En la reacción antes descrita, de los compuestos de la fórmula general III, se originan productos básicos de la fórmula general I, o bien sus sales de adición de ácido. Estas se separan según un procedimiento de por sí conocido de las mezclas reaccionales precipitadas.
10. Los productos básicos de la fórmula general I pueden transformarse en forma de por sí conocida en sus sales de adición de ácido o bien en sus sales amónicas cuaternarias.
- 15.

Los compuestos de la fórmula general III, en la que Y significa un átomo de cloro o de bromo, se preparan al calentar un compuesto oxo que corresponde a la fórmula general V



345680



10. en la que R_2 , R_3 y R_4 tienen la significación arriba indicada y cuyo compuesto oxo puede presentarse en las formas tautómeras indicadas, con oxicloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo y oxibromuro de fósforo o pentabromuro de fósforo y oxibromuro de fósforo
15. hasta que la función oxígeno se substituye por cloro o bromo. La reacción se realiza mediante calentamiento hasta temperatura de ebullición en exceso de oxicloruro de fósforo o oxibromuro de fósforo durante 30 ó más horas.

20. Los compuestos de la fórmula general III, en la que Y es el grupo mercapto, se preparan, al tratar un compuesto de la fórmula general V con por lo menos la dosis equimolar de pentasulfuro de fósforo en un disolvente, como por ejemplo piridina, a temperatura elevada hasta que se substituye la función de oxígeno por la función de azufre
25. que en especial puede estar presente en forma tautómera. Estas materias conteniendo azufre se califican como compues-

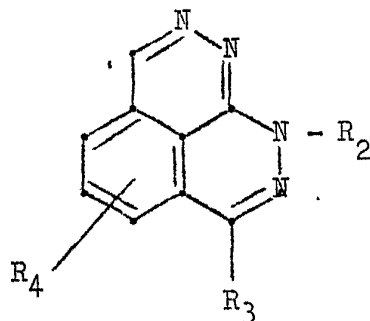


345680

tos mercapto o tiono.

Asimismo se pueden obtener compuestos de la fórmula general III a partir de los de la fórmula general VI.

5.



(VI)

10.

en la que

R_2 , R_3 y R_4 tienen la significación arriba indicada,

15. al tratar a éste con cloro o bromo en presencia de una sal alcalina del ácido acético, por ejemplo, acetato sódico, en ácido acético glacial-anhídrido acético.

Los compuestos de la fórmula general VI, en la que R_2 y R_3 significa hidrógeno, son accesibles, por ejemplo a partir de los ácidos 2,6-dimetilbenzoicos correspondientes substituidos en posición 4 de la significación de R_4 , bromándose primero ácidos 2,6-bis-(dibromometil)-benzoicos, correspondientes, que al hidrolizar forman los ácidos 2,6-diformil-benzóicos o bien las formas tautómeras

25. 7-formil-3-hidroxi-ftalidas y a continuación puede trans-



345680

formarse con hidrazina en los tetraazafenalenos substituidos según la significación de R_4 que caen bajo la fórmula general VI. Además es posible halogenar los tetraazafenolenos. Así se obtienen el 4-bromo-tetraazafenaleno o bien 4-cloro-

5. tetraazafenaleno que en especial caen bajo la fórmula general VI, por ejemplo a partir de tetraazafenalenos con N-bromo-succinimida o bien N-cloro-succinimida en medio fuertemente ácido. Los compuestos de la fórmula general V, en la que R_2 y R_3 significan hidrógeno, pueden
10. prepararse por ejemplo, a partir de un anhídrido de ácido 3-(alfa,alfa-dibromometil)-ftálico substituido según la significación de R_4 mediante reacciones con por lo menos la dosis doble molar de hidrazina o de hidrato de hidrazina. Mediante el tratamiento de estos compuestos con aceites
15. de alquilación, como haluros alquílicos o haluros bencílicos. en presencia de una base se origina compuestos de la fórmula general V, en la que R_2 significa un grupo alquílico inferior o bien el grupo bencílico y R_3 significa hidrógeno. El anhídrido del ácido 3-(alfa,alfa-dibromometil)-ftálico
20. es accesible a partir del anhídrido del ácido 3-netil-ftálico mediante bromación; análogamente pueden obtenerse los compuestos substituidos que corresponden a la significación de R_4 .

25. Los compuestos de la fórmula general V, en los que R_2 significa fenilo y R_3 hidrógeno, pueden obtenerse por

345680



- ejemplo, a partir de los anhídridos de ácido 3-(alfa,alfa-dibromometil)-ftálico arriba citados, cuando éstos se hidrolizan primero, y las 7-carboxi-3-hidroxi-ftalidas originadas se hacen reaccionar con fenilhidrazina para formar
5. 8-carboxi-2-fenil)-1-(2H)-ftalazinonas, éstas se esterifican y las 8-carboxi-2-fenil-1(2H)-ftalazinonas se hacen reaccionar con hidrazinas para formar los compuestos de la fórmula general V, en los que R_2 significa fenilo y R_3 significa hidrógeno.
10. Los compuestos de la fórmula general V, en la que R_3 significa fenilo y R_4 significa hidrógeno, pueden obtenerse mediante reacción de un éster de la 8-carboxi-4-fenil-1(2H)-ftalilazinona con hidrazina. Así se obtienen, por ejemplo a partir del ácido 3-benzoil-ftálico e hidrazina conocidos, la 8-carboxi-4-fenil-1(2H)ftalazinona de
15. punto de fusión 257-259°. Mediante utilización de una alquilhidrazina o bien fenilhidrazina pueden prepararse en forma análoga las 8-carboxi-4-fenil-1(2H)ftalazinonas correspondientes substituidas en posición 2. Las 8-carboxi-4-fenil-
20. 1(2H)ftalazinonas dan al esterificar, los ésteres de las 8-carboxi-4-fenil-1(2H)ftalazinonas, por ejemplo los ésteres metílico o etílico.
25. Los compuestos de la fórmula general I y sus sales de adición tolerables fisiológicamente, con ácidos inorgánicos y orgánicos pueden administrarse parentérica y oralmente en alguna de las formas de aplicación usuales



- 13 -
345680

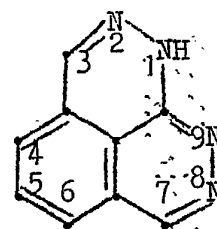
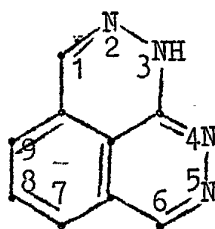
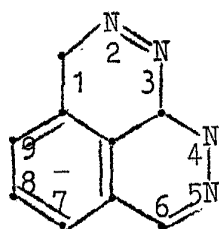
- farmacéuticamente, como por ejemplo tabletas, cápsulas, polvos, suspensiones, jarabes y similares. Formas de administración especialmente valiosas son aquellas, en las que la materia activa se cede durante largo tiempo, y que pueden prepararse valiéndose de cualquiera de los procedimientos conocidos.
- 5.

- Como sales, son apropiadas para la administración terapéutica aquellas con ácidos inorgánicos y orgánicos tolerables farmacológicamente, que no muestran ninguna acción particular fisiológica en las dosificaciones que entran en consideración. Sales apropiadas son por ejemplo las sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido láctico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido aconítico, ácido ftálico, ácido tartárico y ácido embónico.
- 10.
- 15.

Según las reglas de nomenclatura vigentes puede designarse al nuevo sistema de anillo como sigue:



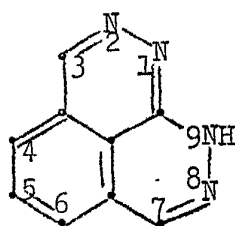
345680



5. (1H)-2,3,4,5-tetraazafenaleno. (3H)2,3,4,5-tetraazafenaleno (1H)1,2,8,9-tetraazafenaleno

10. En los ejemplos siguientes se utiliza la numeración de la forma de designación últimamente citada:

15.



1,2,8,9-tetraazafenaleno.

20.

Los ejemplos siguientes aclaran más de cerca la realización del procedimiento según la invención, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las

25. temperaturas se indican en grados Celsius.



345680

E J E M P L O 1.

3-Morfolino-1,2,8,9-tetraazafenaleno.

5. a) A una mezcla de 9,3 gramos de 3-oxo-1,2-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno (3-hidroxi-1,2,8,9-tetraazafenaleno, punto de fusión $>350^{\circ}$) y 10 gotas de agua se adicionan 60 cc de cloruro fosfórico y la totalidad se hierve a reflujo durante 20 minutos. La solución oscura se concentra luego bajo vacío para formar una espuma de color pardo. La espuma se tritura con etanol y se origina un precipitado amarillo, que se filtra y se seca en vacío. Mediante reposo en frío precipita del filtrado etanólico todavía el mismo material.
10. Al calentar se inicia el teñido oscuro del producto a unos 200° y se descompone totalmente a 270° .
- b) 12,05 gramos de la materia amarilla se suspenden en 100 cc de morfolina y se calienta durante 48 horas a reflujo. La solución oscura obtenida se vierte en agua helada, con lo cual se origina un precipitado amarillo, que se filtra, se seca y se machaca con aproximadamente 500 cc de cloroformo. Se filtra de las impurezas insolubles y el filtrado se concentra en vacío hasta sequedad. El residuo recrystaliza en etanol. Se obtienen cristales del 3-morfolino-1,2,8,9-tetraazafenaleno de punto de fusión $277-280^{\circ}$.
15. Se obtienen cristales del 3-morfolino-1,2,8,9-tetraazafenaleno de punto de fusión $277-280^{\circ}$.
- 20.
- 25.

345680



El 3-oxo-1,2-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno (3-hidroxi-1,2,8,9-tetraazafenaleno) necesario como material de partida se prepara como sigue:

5. c) Anhidrido del ácido alfa,alfa-dibromo-3-metil-ftálico.

Una mezcla de 81 gramos de anhídrido del ácido 3-metilftálico, 182 gramos de N-bromosuccinimida, 40 mg 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 wátios. Luego que la solución se ha vuelto de color rojo ladrillo, se adiciona una vez más 40 cc de peróxido dibenzoilo y se deja transcurrir la reacción bajo agitación e iluminación durante 24 horas. Luego se enfría y se filtra de la succinimida. El filtrado se concentra en vacío hasta sequedad. El residuo sólido pardo amarillento se fija en éter caliente, se trata con carbón animal y se filtra. Se adiciona hexeno al filtrado, después de lo cual al enfriar se separa por cristalización el anhídrido del ácido alfa,alfa-dibromo-3-metilftálico incoloro, que tras recrystalizar dos veces en éter/hexano muestra el punto de fusión de 93-95°.

25. d) 3-oxo-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno.



345680

Una suspensión de 80 granos 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 solución de 100 cc de hidrato de hidrazina

5. en 100 cc de agua. Con ello se forma una suspensión blanca, que se transforma en un precipitado amarillo, después que se ha adicionado toda y se ha elevado la temperatura totalmente sobre la temperatura de reflujo. La mezcla reaccional se agita a reflujo durante 88 horas, luego se
10. enfría y se filtra una primera parte en el producto final. Las aguas madres se evaporan bajo vacío hasta sequedad, se fijan en 500 cc de ácido acético glacial y se hierve a reflujo durante 18 horas. La mezcla reaccional se enfría y se filtra otra parte del mismo material. Los residuos
15. del filtro se reúnen y recristalizan en 3 litros de dimetilformamida hirviente, con lo cual precipita el 3-oxo-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno como polvo amarillo, que adopta a 220-270° una forma microcristalina y funde por encima de 350°.

20.

E J E M P L O 2.

3-piperidino-1,2,8,9-tetraazafenaleno.

25.

3-oxo-1,2-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno se



345680

hace reaccionar, como en el Ejemplo 1 a) descrito, para formar clorhidrato de 3-cloro-1,2,8,9-tetraazafenaleno.

- A una solución de 20 cc de piridina y 100 cc de cellosolve (2-etoxietanol) se adicionan 12,05 gramos del
5. compuesto 3-cloro- y se hierve a reflujo la mezcla durante 24 horas. La totalidad se concentra luego hasta que se inicia la sequedad, se trata con 150 cc de agua y se filtra el precipitado originado. El precipitado se fija en cloroformo caliente y se filtra. Lo filtrado se concentra
10. en vacío hasta sequedad y el residuo recristaliza en etanol.

El producto se purifica mediante dos cristalizaciones en etanol y una en cloroformo. Se obtiene 3-piperidino-1,2,8,9-tetraazafenaleno de punto de fusión 255-256,5°.

15. E J E M P L O 3.

3-pirrolidino-1,2,8,9-tetraazafenaleno.

- Una mezcla de 24,1 gramos de 3-cloro-1,2,8,9-tetraazafenaleno, 200 cc de metil cellosolve y 40 cc de
20. pirrolidina se calientan a reflujo durante 24 horas. La mezcla se filtra caliente y el filtrado se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se machaca con agua, lo precipitado se filtra y se seca. El 3-pirrolidino-1,2,8,9-
25. tetraazafenaleno obtenido recristaliza en etanol, punto de



fusión 253-255°.

345680

E J E M P L O 4.

5. 3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1,2,8,9-tetraazafenaleno.

Una mezcla de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (18 cc), 100 cc de metil cellosolve y 12,05 gramos de 10. 3-cloro-1,2,8,9-tetraazafenaleno se calienta a reflujo bajo agitación durante 44 horas. La mezcla se filtra y al filtrado se concentra en vacío hasta sequedad. El residuo recristaliza en etanol y da 3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1,2,8,9-tetraazafenaleno, punto de fusión 224-228°.

15.

E J E M P L O 5.

diclorhidrato de 3-hidrazino-1,2,8,9-tetraazafenaleno

20. a) Una mezcla de 9,3 gramos de 3-hidroxi-1,2,8,9-tetraazafenaleno, punto de fusión $>350^{\circ}$, 60 cc de oxiclóruo de fósforo y 2 gotas de agua se calientan durante 20 horas a reflujo. La solución oscura se concentra en vacío hasta formar una espuma parda. Esta espuma se machaca en 25. etanol frío y produce una materia sólida amarilla, que se filtra y se seca en vacío. Este producto se descompone a

- 20 -
345680



aproximadamente 270°. En reposo se obtiene del agua madre etanólica, otra dosis del mismo material.

- b) Un gramo de la materia sólida amarilla se suspende
5. en 15 cc de agua; se adicionan 85 cc de hidrato de hidrazina y la totalidad se calienta a reflujo bajo agitación durante 44 horas. La mezcla se enfría, el precipitado se filtra, se lava bien con agua y se seca. Este material se suspende en 100 cc de ácido clorhídrico 2n, se filtra y el
10. filtrado se concentra en vacío. El residuo consta de diclorhidrato de 3-hidrazina-1,2,8,9-tetraazafenaleno bruto, que recristaliza primero en agua-etanol-ácido clorhídrico concentrado y luego en agua-ácido clorhídrico concentrado, con el cual precipita el diclorhidrato puro, punto de
15. fusión 245-248° (descomposición).

E J E M P L O 6.

20. 3-cloro-9-metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno
(7-cloro-1-metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno).

- a) A una solución agitada de 11,25 gramos de pentacloruro de fósforo en 90 cc de oxiclورو de fósforo se adicionan 9 gramos de 9-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1,2,8,9-
25. -tetraazafenaleno y la mezcla se calienta a reflujo du-



345680

- rante 2 horas bajo exclusión de humedad y agitación. Se origina un precipitado amarillo espeso. La mezcla se vierte sobre hielo y se regula alcalinamente bajo refrigeración con lejía de sosa al 20%. El precipitado
5. amarillo se filtra, se lava a fondo con agua y se seca sobre pentóxido de fósforo en el desecador. El producto bruto recristaliza dos veces en etanol con ayuda de carbón animal y da el 3-cloro-9-metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno puro, punto de fusión 253-255° (descomposición).
10. El material de partida, el 9-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno (3-hidroxi-9-metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno; 7-hidroxi-1-metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno) se obtiene como sigue:
15. b) A una suspensión agitada de 0,07 gramos de metilato sódico en 100 cc de sulfóxido dimetílico seco se adicionan 1,86 gramos de 3-oxo-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno. La mezcla se agita a 60° bajo exclusión de humedad hasta que se origina una solución roja. Esta se enfría
20. a 50° y se adiciona 1 cc de yoduro metílico. La solución se tiñe de oscuro; después de 20 minutos se adiciona una vez más 1 cc de yoduro metílico y se agita durante 125 minutos a 50-60°. La solución se vierte en 500 cc de agua helada que contiene 0,5 gramos de bisulfito sódico y 4 cc de
25. ácido acético glacial. La mezcla se enfría durante la



345680

- noche, el precipitado se filtra, se lava con agua y se seca. El producto amarillo recristaliza dos veces en metil cellosolve con ayuda de carbón animal y da 9-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno, punto de fusión
5. 289-293⁰, que es idéntico a una prueba auténtica preparada a partir de 8-carboxi-2-metil-1(2H)-ftalazinona e hidrazina.

E J E M P L O 7.

10. 9-metil-3-morfolino-1,2,8,9-tetraazafenaleno.

- Una mezcla de 10,95 gramos (0,05 moles) de 3-cloro-9-metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno y 100 cc de morfolina se hierve a reflujo durante 22 horas. Se evapora la morfolina
15. en exceso en vacío, el residuo amarillo se machaca con agua y se filtra. El precipitado se reúne con el producto de una pequeña adición (0,01 mol) y recristaliza dos veces en etanol. Así se obtiene el 9-metil-3-morfolino-1,2,8,9-tetraazafenaleno de punto de fusión 219-222⁰. La sal del
20. ácido metansulfónico de esta base funde a 233-235⁰ (en metanol-éter).

E J E M P L O 8.

25. 9-metil-3-morfolino-1,2,8,9-tetraazafenaleno.



345680

- a) Una mezcla de 50 mg de 3-bromo-9-metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno, 1 cc de morfolina y 5 cc de metil cello-solve se calienta a reflujo durante 20 horas. La solución se lleva a sequedad en vacío, el residuo sólido se deslíe
5. con agua y se filtra. El producto se disuelve en ácido clorhídrico diluido, la solución se filtra y el filtrado se regula alcalinamente con carbonato sódico. El precipitado separado se filtra, recristaliza en agua y da el 9-metil-3-morfolino-1,2,8,9-tetraazafenaleno que se muestra como
10. idéntico con el producto descrito en el ejemplo 7 de punto de fusión 219-222^o según el espectro de infrarrojos.

El material de partida, el 3-bromo-9-metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno se prepara como sigue:

15. b) A una solución de 368 mg de 9-metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno, punto de fusión 145-147^o, 145 gramos de acetato sódico exento de agua y 25 cc de ácido acético glacial se adiciona a gotas bajo agitación una solución de 320 mg de bromo en 25 cc de ácido acético glacial y se
20. agita durante 18 horas. La mezcla reaccional se vierte en agua. La fase acuosa se filtra y el filtrado se concentra hasta sequedad. El residuo sólido se deslíe con agua caliente y se filtra. El residuo del filtro recristaliza en etanol y da el 3-bromo-9-metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno
25. puro, de punto de fusión 237-238^o. El 9-metil-1,2,8,9-tetraaza-



345680

fenaleno puede prepararse por ejemplo a partir de 9-metil-3-tiono-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno mediante desulfuración con níquel Raney en etanol.

5. EJEMPLO 9.

3-(2,6-dimetilmorfolino)-9-metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno.

10. Una mezcla de 35 cc de 2,6-dimetilmorfolina, 10,95 gramos de 3-cloro-9-metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno y 100 cc de metil cellosolve se calienta a reflujo y bajo agitación durante 22 horas. Esta solución se evapora en vacío hasta sequedad, el residuo se deslie con agua y se filtra. El género del filtro se fija en benceno caliente, y se seca con benceno mediante varias evaporaciones. El residuo da
15. el 3-(2,6-dimetil-morfolino)-9-metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno amarillo de punto de fusión 169-172°.

- La sal del ácido metansulfónico de esta base
20. funde a 272-274° (en metanol-éter).

EJEMPLO 10.

25. 9-metil-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1,2,8,9-tetraazafenaleno.



345680

Una mezcla de 10 gramos de 3-cloro-9-metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno, 10 cc de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 100 cc de metil cellosolve se calienta a reflujo durante 48 horas. Tras el enfriado se vierte la mezcla en éter y el precipitado amarillo se filtra. Esto se suspende en agua, el producto insoluble se filtra, se lava con agua y se-ca. El 9-metil-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1,2,8,9-tetraazafenaleno obtenido funde a 231-233°.

10. E J E M P L O 11.

Clorhidrato de 9-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,8,9-tetraazafenaleno.

15. Una mezcla de 10 gramos de 3-cloro-9-metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno y 50 cc de 4-metilpiperazina se calienta a reflujo y agitación durante 24 horas. La solución enfriada se vierte en éter, el precipitado se filtra, se fija en benceno caliente, se trata con carbón animal y la solución se filtra. Lo filtrado se evapora en vacío hasta sequedad, el precipitado sólido amarillo se disuelve en metanol saturado con ácido clorhídrico y a continuación se adiciona éter, con lo cual se obtiene el clorhidrato, punto de fusión 293-304° (descomposición).



345680

E J E M P L O 12.

3-cloro-9-fenil-1,2,8,9-tetraazafenaleno.

5. a) A una mezcla agitada de 6,3-gramos de pentacloruro de fósforo en 40 cc de oxiclورو de fósforo se adicionan 7,8 gramos de 3-oxo-9-fenil-2,3,-dihidro-1,2,8,9-tetraaza-fenaleno finamente pulverizado, punto de fusión 255-257°.
10. Esta mezcla se hierve a reflujo durante 165 minutos bajo exclusión de humedad y agitación y luego se vierte con cuidado sobre hielo. La mezcla se regula alcalinamente bajo refrigeración mediante adición de solución de hidróxido sódico al 20%. Se separa un precipitado fino amarillo, que se filtra y se lava con agua. Puesto que este género del
15. filtro todavía contiene material inorgánico sólido, se agita durante media hora en 600 cc de agua calentada a 50° y se filtra una vez más. El residuo del filtro recristaliza luego en etanol y se obtienen cristales amarillos de 3-cloro-9-fenil-1,2,8,9-tetraazafenaleno de punto de fusión 225-228°.
20. El 3-oxo-9-fenil-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno utilizado como material de partida, se prepara como sigue:
- b)
25. A una solución caliente de 500 cc de lejía de sosa 2n se adiciona en pequeñas porciones y bajo agitación 40



345680

- gramos de anhídrido del ácido alfa, alfa-dibromo-3-metil-ftálico. Después de 10 minutos se acidula fuertemente la solución clara con ácido clorhídrico concentrado y se calienta durante media hora a 80°. Luego se evapora en vacío hasta sequedad, el residuo se disuelve en 600 cc de agua caliente, se trata con carbón activo y se filtra. El filtrado se enfría a 5° y da tras aproximadamente 3 días bloques incoloros de 7-carboxi-3-hidroxi-ftalida de punto de fusión 163,5-166°. Tras recrystalizar dos veces en agua el punto de fusión se sitúa a 165,5-168,5°.
- 5.
- 10.

c) 8-carboxi-2-fenil-1(2H)-ftalazinona.

- Una mezcla de 3,6 cc de fenilhidrazina, 100 cc de ácido acético glacial y 5,82 gramos de 7-carboxi-3-hidroxi-ftalida se hierve a reflujo durante 18 horas. Luego se evapora la solución clara en vacío hasta sequedad, el residuo se machaca en metanol y los cristales así obtenidos se filtran. La 8-carboxi-2-fenil-1(2H)ftalazinona precipitada recrystaliza en benceno, y se obtiene cristales incoloros de punto de fusión 197-198°.
- 15.
- 20.

d) 8-carboetoxi-2-fenil-1(2H)ftalazinona.

25. Se adiciona a una solución agitada de 40 cc de



345680

- cloruro de tionilo en 150 cc de clorobenceno, 24,3 gramos de 8-carboxi-2-fenil-1(2H)ftalazinona, y la mezcla se hierve a reflujo durante 2 horas bajo exclusión de humedad. Tras suspensión del desarrollo de gas, la solución se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo blanco se fija en 350 cc de metanol absoluto y se hierve a reflujo durante 18 horas. La solución se filtra luego en caliente y el filtrado se enfría lentamente, con lo cual se separa por cristalización la 8-carboetoxi-2-fenil-1(2H)ftalazinona en agujas incoloras de punto de fusión 150-151°.

e) 3-oxo-9-fenil-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno.

- Una mezcla de 11,76 gramos de 8-carboetoxi-2-fenil-1(2H)ftalazinona, 40 cc de hidrato de hidrazina al 100% y 160 cc de metil cellosolve se hierve a reflujo durante 25 horas. La solución amarilla se filtra, luego se adiciona primero 100 cc de metanol y luego agua en forma de gotas bajo agitación hasta que se separa un precipitado floculento amarillo. La mezcla reaccional se enfría, se filtra el precipitado, se lo lava a fondo con agua y etanol y se seca en vacío. Así se obtiene el 3-oxo-9-fenil-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno, que recrystaliza en metil cellosolve. Se obtienen agujas amarillas de punto de fusión 255-257°.



345680

EJEMPLO 13.

9-fenil-3-piperidino-1,2,8,9-tetraazafenaleno.

5. a) Una mezcla de 8,0 gramos de 3-cloro-9-fenil-1,2,8,9-tetraazafenaleno y 100 cc de piperidina recién destilada se hierve a reflujo durante 48 horas bajo exclusión de humedad. Luego se enfría la solución reaccional y se filtra el precipitado separado. El agua madre se concentra bajo vacío y
10. el residuo se machaca con benceno, con lo cual precipita cristales amarillos. Estos se filtran, el agua madre se concentra en vacío y el residuo se machaca con hexano, con lo cual precipita una vez más el mismo material cristalino. El material precipitado original, que esencialmente consta de
15. clorhidrato de piperidina, se machaca con agua caliente. Los cristales que permanecen se reúnen con lo precipitado en benceno y hexano y recrystalizan en benceno-hexano. Así se obtiene el 9-fenil-3-piperidino-1,2,8,9-tetraazafenaleno punto de fusión 178-179°.
- 20.

EJEMPLO 14.

3-anilino-9-fenil-1,2,8,9-tetraazafenaleno.

25. Una mezcla de 6 gramos de 3-cloro-9-fenil-1,2,8,9-



- 30 -

345680

tetraazafenaleno y 70 cc de anilina recién destilada se agita a una temperatura de baño de 150° durante 16 horas bajo nitrógeno. La anilina se destila luego bajo presión reducida (14 mm Hg), el residuo se fija en cloroformo y se lava varias

5. veces con agua. La capa clorofórnica se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío hasta sequedad. Permanece un residuo pardo, que se machaca en éter. Se origina un precipitado amarillo, que se filtra. Tras recristalizar tres veces en éter, se obtiene el 3-anilino-9-fenil-1,2,8,9-tetraazafenaleno, con los cristales amarillos de punto de fusión $266-267^{\circ}$.
- 10.

E J E M P L O 15.

15. 3-(o-cloroanilino)-9-fenil-1,2,8,9-tetraazafenaleno

Una mezcla de 4,2 gramos de 3-cloro-9-fenil-1,2,8,9-tetraazafenaleno y 23 cc de o-cloroanilina se calienta bajo agitación durante 20 horas a 150° . Tras el enfriado se vierte la mezcla en éter, el precipitado se filtra, se lava con éter y se fija en cloroformo. La solución de cloroformo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo recristaliza en etanol y da 3-(o-cloroanilina)-9-fenil-1,2,8,9-tetraazafenaleno, puro, punto de fusión $213-215^{\circ}$.

20.

25.



345680

E J E M P L O 16.

9-fenil-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-
1,2,8,9-tetraazafenaleno.

5.

Una mezcla de 10 gramos de 3-cloro-9-fenil-1,2,8,9-tetraazafenaleno, 5 cc de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 200 cc de metil cellosolve se calienta a reflujo bajo agitación durante 40 horas, luego se evapora en vacío hasta se-

10.

quedad. El residuo se machaca con agua y el precipitado se filtra. Este material se cromatografía en solución de cloroformo en una columna de óxido aluminico. Los eluatos que originan el producto se evaporan hasta sequedad, los residuos se reúnen y recristalizan en éter de cloroformo, con lo

15.

cual se obtiene el 9-fenil-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1,2,8,9-tetraazafenaleno, de punto de fusión 220-222°.

E J E M P L O 17.

20.

3-morfolino-9-fenil-1,2,8,9-tetraazafenaleno.

Una mezcla de 6 gramos de 3-cloro-9-fenil-1,2,8,9-tetraazafenaleno y 75 cc de morfolina se hierven a reflujo durante 24 horas bajo agitación y exclusión de humedad.

25.

La solución inicialmente teñida de obscuro se aclara durante



- 32 -

345680

- la reacción. Luego se vierte el agua helada. Se separa un precipitado amarillo, que se filtra, se lava con agua y se seca en vacío. El producto bruto recristaliza una vez en etanol acuoso y una vez en mezcla de cloroformo-éter. Se
5. obtiene cristales amarillos de 3-morfolino-9-fenil-1,2,8,9-tetraazafenaleno de punto de fusión 268-269°.

EJEMPLO 18.

10. 9-fenil-3-pirrolidino-1,2,8,9-tetraazafenaleno.

- Una mezcla de 1,0 gramos de 3-cloro-9-fenil-1,2,8,9-tetraazafenaleno, 1 cc de pirrolidina y 20 cc de metil cellosolve (netoxi-etanol) se hierve a reflujo en una atmósfera de nitrógeno bajo agitación, durante 24 horas. Luego
15. la solución se concentra hasta sequedad y el residuo se filtra en cloroformo, se lava con agua y se extrae con ácido clorhídrico 3h. La solución ácido-acuosa se regula alcalinamente con carbonato sódico, con lo cual se separa un precipitado teñido de anaranjado. Este se filtra, se lava con
20. agua, se seca y recristaliza dos veces en tetracloruro de carbono-éter. Se obtiene el 9-fenil-3-pirrolidino-1,2,8,9-tetraazafenaleno, como cristales rojo-anaranjados, de punto de fusión 177-179°.



345680

E J E M P L O 19.

3-bencilamino-9-fenil-1,2,8,9-tetraazafenaleno

5. Una mezcla de 6,0 gramos de 3-cloro-9-fenil-1,2,8,9-tetraazafenaleno y 120 cc de bencilamina se agita a reflujo durante 66 horas. La solución resultante se concentra bajo presión reducida hasta que se inicia el secado y el residuo se machaca con éter. Se origina un precipitado, que recristaliza en benceno-hexano. Se obtiene el 3-bencilamino-9-fenil-1,2,8,9-tetraazafenaleno como cristales anaranjados de punto de fusión 169-173°.

E J E M P L O 20.

15.

diclorhidrato de 3-hidrazino-9-fenil-1,2,8,9-tetraazafenaleno.

- a) Una mezcla de 10 cc de hidrato de hidrazina al 100%, 30 cc de metil cellosolve y 2 gramos de 3-cloro-9-fenil-1,2,8,9-tetraazafenaleno se calienta a reflujo bajo agitación durante 4 horas, con lo cual se obtiene una solución amarilla, Esta se filtra caliente, lo filtrado se trata con 30 cc de agua y se enfría durante la noche. El precipitado amarillo originado se filtra, se lava con agua y se seca.



- 34 -

345680

El 3-hidrazino-9-fenil-1,2,8,9-tetraazafenaleno bruto así obtenido, se purifica como sigue:

- b) 5,4 granos del compuesto hidrazínico bruto se fijan en ácido clorhídrico 3n, la solución turbia se filtra, el filtrado se trata con carbón animal y se filtra de nuevo. El filtrado se evapora a 60° en vacío hasta sequedad y el residuo se disuelve en 60 cc de agua, se filtra de lo no disuelto y lo filtrado se dispone en un matraz con agitador de 300 cc, que está provisto de agitador, refrigerador por reflujo y embudo de goteo. Se adiciona 60 cc de etanol y la solución amarilla se calienta a 70°. Luego se adicionan 9 cc de benzaldehído en 25 cc de etanol, con lo cual se origina un precipitado amarillo claro. A continuación se adiciona en forma de gotas en el término de 5 minutos, 20 cc de una solución de bicarbonato sódico 1n y la mezcla se agita a 70° durante 15 minutos. Se adicionan rápidamente otros 40 cc de solución de bicarbonato, con lo cual el precipitado toma un color anaranjado. Se agita durante otros 15 minutos a 70-80° y luego se filtra caliente. El residuo del filtro se lava con etanol y se seca en vacío. Este producto recristaliza en metil cellosolve, con lo cual precipita el 3-bencilidenedihidrazino-9-fenil-1,2,8,9-tetraazafenaleno en plaquitas rojo oscuras de punto de fusión 216-222°.



345680

- c) El derivado de bencilideno arriba obtenido (17,9 gramos) se hierven en ácido clorhídrico 6n en exceso hasta que se origina una solución clara. Esta se evapora en vacío hasta sequedad y el residuo recristaliza dos veces en metanol éter, con lo cual se obtiene el diclorhidrato de 3-hidrazino-9-fenil-1,2,8,9-tetraazafenalono, en cristales amarillos de punto de fusión 176-178°.
- 5.

E J E M P L O 21.

10.

9-fenil-3-beta-fenilhidrazino-1,2,8,9-tetraazafenalono.

- Una mezcla de 1 gramo de 3-cloro-9-fenil-1,2,8,9-tetraazafenalono y 25 cc de fenilhidrazina se agitan durante 20 horas a 150°. El exceso en fenilhidrazina se elimina en vacío. El residuo se machaca en solución acuosa de bicarbonato sódico y luego se fija en cloroformo. La capa clorofórnica se seca sobre sulfato sódico, se concentra en vacío a aproximadamente 6 cc y esta solución se cromatografía sobre una columna elaborada a partir de óxido aluminico básico (Woelm, grado de actividad III). Las fracciones iniciales se reúnen, se evapora en vacío hasta sequedad y el residuo cristaliza en dimetilformamida-agua. Se obtiene el 9-fenil-3-beta-fenilhidrazino-1,2,8,9-tetraazafenalono, como cristales teñidos de anaranjado, de punto de fusión 265-267°.
- 15.
- 20.
- 25.



345680

E J E M P L O 22.

9-metil-3-tiono-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno.

5. A una solución de 9 gramos de 9-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno en 120 cc de piridina seca se adiciona bajo agitación 12 gramos de pentasulfuro de fósforo. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 1/2 horas bajo exclusión de humedad, luego se vierte en una mezcla de
10. hielo-sal común y se agita durante 30 minutos. El precipitado amarillo se filtra, se lava con agua y se seca en vacío; El residuo viscoso recristaliza en metil cellosolve. Tras recristalizar dos veces en el mismo disolvente se obtiene
15. el 9-metil-3-tiono-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno, que se descompone entre 299 y 316°.

E J E M P L O 23.

20. Diclorhidrato de 3-hidrazino-9-metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno.

25. En un matraz con agitador de 1 litro, que está provisto de agitador, y refrigerador por reflujo se adicionan 162 cc de hidrato de hidrazina al 100% y 60 cc de agua y la solución se calienta a 90°. Luego se adiciona 6.48



345680

- gramos de 9-metil-3-tiono-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno y la mezcla se calienta a reflujo durante 20 horas. La mezcla reaccional se filtra caliente y lo filtrado se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo sólido amarillo se fija
5. en ácido clorhídrico 3n (400 cc), la solución se filtra y lo filtrado se evapora en vacío hasta sequedad. Para la purificación el diclorhidrato de 3-hidrazino-9-metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno bruto así obtenido, se transforma en la bencilidenedrazona mediante el procedimiento descrito en
10. el ejemplo 20 b), luego se separa y en analogía al ejemplo 20 c) se hidroliza con ácido clorhídrico diluido para formar el diclorhidrato puro de 3-hidrazino-9-metil-1,2,8,9-tetraazafenaleno, que tras recristalizar en metanol/éter precipita en cristales amarillo pálidos, punto de descomposición
15. aproximadamente de 160°.

E J E M P L O 24.

20. Diclorhidrato de 3-hidrazino-9-fenil-1,2,8,9-tetraazafenaleno.
- a) A una solución de 54 cc de hidrato de hidrazina al 100% en 10 cc de agua se adiciona a 80-90o en pequeñas porciones y baja agitación, 5,6 gramos de 9-fenil-3-tiono-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno, punto de fusión 233-234°.
25. La mezcla reaccional se calienta luego a reflujo durante



345680

- 18 horas y se filtra caliente. El precipitado originado se filtra, se lava repetidas veces con agua destilada y se fija en ácido clorhídrico 3n, se lava dos veces con cloroformo y la fase acuoso-ácida se trata con carbón animal y se filtra, lo filtrado se concentra fuertemente a 60°, con lo cual se efectúa la cristalización, que se completa mediante refrigeración, después de lo cual se filtra el cristalizado amarillo-claro. El agua madre se evapora hasta sequedad y da otra dosis del mismo producto.
- 5.
10. El diclorhidrato de 3-hidrazino-9-fenil-1,2,8,9-tetraazafenaleno bruto así obtenido, recrystaliza en metanol-éter y produce el diclorhidrato puro, que es idéntico con la sal obtenida en el ejemplo 20.
- El derivado tiene utilizado como material de partida,
15. se obtiene como sigue:
- b) Una mezcla de 2,6-gramos de 3-oxo-9-fenil-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno, 2,5 gramos de pentasulfuro de fósforo y 15 cc de piridina seca se hierven a reflujo bajo agitación durante 2 1/2 horas, se enfría ligeramente y se vierte en una mezcla de hielo-sal común. Esta mezcla se agita durante 1 1/2 horas y el precipitado amarillo originado se filtra, se lava con agua y se seca. El 9-fenil-3-tioho-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno recrystaliza en etanol-éter y produce plaquitas amarillo decradas de punto de fusión
- 20.
25. 233-234°.



345680

E J E M P L O 25/26.

Clorhidrato de 9-bencil-3-hidrazino-1,2,8,9-tetra-
azafenaleno.

5. a) Una mezcla de 5,4 gramos de 9-bencil-3-tiono-1,2,8,9-tetraazafenaleno (punto de fusión 278-279,5°), 230 cc de hidrato de hidrazina y 60 cc de agua se hierven a reflujo durante 18 horas bajo agitación, la mezcla reacciona se enfría y el precipitado amarillo se filtra y seca. Se le disuelve en ácido clorhídrico 6n, se filtra y lo filtrado se seca en vacío hasta sequedad. El residuo recristaliza una vez en metanol-éter y dos veces en metanol. Se obtiene el clorhidrato de 9-bencil-3-hidrazino-1,2,8,9-tetraazafenaleno como agujas amarillo pálidas de punto de fusión 266-267°.
- 10.
- 15.

El material de partida, el 9-bencil-3-tiono-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno se prepara como sigue:

- b) 9-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno
20. A una suspensión de 7 gramos de metilato sódico en 500 cc de sulfóxido dimetílico seco se adicionan 18,6 gramos de 3-hidroxi-1,2,8,9-tetraazafenaleno y la mezcla se calienta a 60°. Luego se adiciona a gotas bajo agitación 14 cc de bromuro bencílico y la reacción se deja transcurrir a 60° durante 2 horas. La mezcla oscura se vierte en agua
- 25.



345680

helada, se agita durante 20 minutos y el precipitado pardo oscuro se filtra, se lava con agua, se seca y luego se suspende en 400 cc de etanol. El material insoluble pardo claro se filtra y recristaliza con ayuda de carbón animal

5. en metil cellosolve. Los cristalizados obtenidos se reúnen y recristalizan tres veces en etanol, con lo cual se obtiene 31 9-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno de punto de fusión 239-243°.

10. c) 9-bencil-3-tiono-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno

Se suspende 2,75 gramos de 9-bencil-3-ceto-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno en 25 cc de piridina seca y se adiciona bajo agitación 2,5 gramos de pentasulfuro de fósforo y se agita a reflujo durante 3 horas bajo exclusión

15. de humedad. La solución oscura se adiciona luego a agua helada, con lo cual se separa un precipitado teñido de anaranjado. La mezcla se agita durante 30 minutos, se filtra luego y se lava el precipitado con agua y se le seca.

El producto bruto recristaliza en metil cellosolve y da

20. el 9-bencil-3-tiono-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno como agujas amarillas de punto de fusión 278-279,5°.

E J E M P L O 27.

Diclorhidrato de 3-hidrazino-7-fenil-1,2,8,9-tetra-

25. azafenaleno.



345680

- a) Una mezcla de 8,3 gramos de 3-cloro-7-fenil-1,2,8,9-tetraazafenaleno, 71 cc de hidrato de hidrazina y 15 cc de agua se calientan a reflujo durante 24 horas. La mezcla enfriada se filtra, la torta del filtro se lava a fondo con agua y a continuación se fija en ácido clorhídrico diluido. La solución turbia se filtra, el filtrado se concentra hasta sequedad, el residuo se fija en agua, se filtra de nuevo y lo filtrado se concentra nuevamente. El residuo se machaca con una mezcla de etanol/éter y el diclorhidrato se filtra. Funde a 210-215° bajo descomposición.
- 5.
- 10.

El material de partida, el 3-cloro-7-fenil-1,2,8,9-tetraazafenaleno se prepara como sigue:

- b) Una mezcla de 5 gramos de 3-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno, 27 cc de cloruro fosfórico y 4 gramos de pentacloruro de fósforo se calienta a reflujo bajo exclusión de humedad. La mezcla reacciona se concentra fuertemente en vacío, el residuo se fija en acetona y se vierte en agua helada. El precipitado originado, se lava con agua fría y se seca. El 3-cloro-7-fenil-1,2,8,9-tetraazafenaleno muestra el punto de fusión 278-288°.
- 15.
- 20.

El conjunto 3-oxo utilizado como material de partida, se prepara según el Ejemplo 28.



345680

EJEMPLO 28.

3-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno.

5. a) Una mezcla de 18,6 gramos de 8-carbometoxi-4-fenil-1(2H)ftalazinona, 400 cc de hidrato de hidrazina y 100 cc de agua se calienta a reflujo durante 20 horas. Tras el enfriado se filtra el precipitado originado, se lava con agua y recristaliza en metil cellosolve, con lo cual se obtiene
10. el 3-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1,2,8,9-tetraazafenaleno, punto de fusión $>350^{\circ}$.

La 8-carbometoxi-4-fenil-1(2H)ftalazinona utilizada como material de partida se prepara como sigue:

15. b) Una mezcla de 32,5 gramos de ácido 3-benzoilftálico, 85 cc de hidrato de hidrazina y 145 cc de agua se calientan a reflujo durante 18 horas, la mezcla se enfría y se acidula con ácido clorhídrico. La 8-carboxi-4-fenil-1(2H)ftalazinona precipitada recristaliza en ácido acético glacial, punto de fusión $257-259^{\circ}$.
20. c) A una mezcla de 8-carboxi-4-fenil-1(2H)ftalazinona (19 gramos) en 115 cc de clorobenceno se adicionan 32 cc de cloruro de tionilo bajo agitación y exclusión de humedad, y la totalidad se hierve a reflujo durante 3 horas. La solución
25. se concentra en vacío, el residuo sólido blanco se fija en



345680

300 cc de metanol y se calienta a reflujo durante 18 horas. Tras el enfriado se obtiene la 8-carbometoxi-4-fenil-1(2H)-ftalazinona, punto de fusión 198-202^o, que se utiliza directamente para la reacción descrita bajo a).

5.

EJEMPLO 29.

Clorhidrato de 4-bromo-1,2,8,9-tetraazafenaleno.

10. A una solución de 10 gramos de 1,2,8,9-tetraazafenaleno en 200 cc de ácido sulfúrico al 50% se adiciona a temperatura ambiente bajo fuerte agitación, 12 gramos de N-bromosuccinimida. La mezcla se agita al baño de vapor durante 1 hora, se enfría y se vierte sobre hielo. A continuación se regula alcalinamente a 0^o con lejía de sosa

15. 5n, con lo cual se origina el precipitado, que se filtra, se lava con agua y recristaliza en ácido clorhídrico 6n. El clorhidrato de 4-bromo-1,2,8,9-tetraazafenaleno originado consta de cristales amarillo pálidos, que se descomponen entre 260-270^o.

20. Del clorhidrato se pone en libertad con lejía de sosa 2n en exceso la base y se extrae con cloroformo. La fase de cloroformo se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el filtrado se evapora en vacío hasta sequedad. En el residuo se disuelve 800 mg de isopropanol y la solución se

25. filtra sobre una columna de 50 gramos de florosil, con lo

345680



cual las fracciones se separan para formar 100 cc. Las fracciones que contienen el material deseado se reúnen, se evaporan en vacío hasta sequedad y el residuo amarillo cristaliza en ácido clorhídrico 6n. El clorhidrato puro muestra el punto de fusión 258-260° (descomposición).

EJEMPLO 30.

4-cloro-1,2,8,9-tetraazafenaleno y su clorhidrato.

10. Una solución de 10 gramos de 1,2,8,9-tetraazafenaleno en 200 cc de ácido sulfúrico al 50% se hace reaccionar; como se describe en el Ejemplo 29, con 8,6 gramos de N-clorosuccinimida. La mezcla reaccional se elabora como ya se ha descrito y el 4-cloro-1,2,8,9-tetraazafenaleno se obtiene a partir de la fase de cloroformo seca, punto de fusión 260-263°. El clorhidrato de esta base preparado como en el Ejemplo 29, tiene el punto de fusión 240-250° (descomposición).



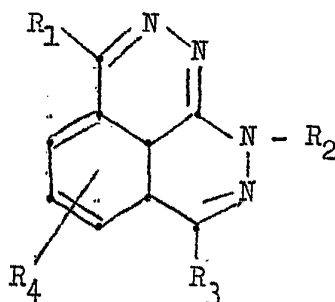
345680

NOTA

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 583.980 del 3.10.66.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de nuevos 1,2,8,9-tetraazafenalenos de la fórmula general

10.



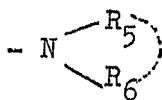
(I)

15.

en la que

R_1 significa el radical hidrazino o fenilhidrazino o un radical amino que corresponde a la fórmula

20.



(II)



345680

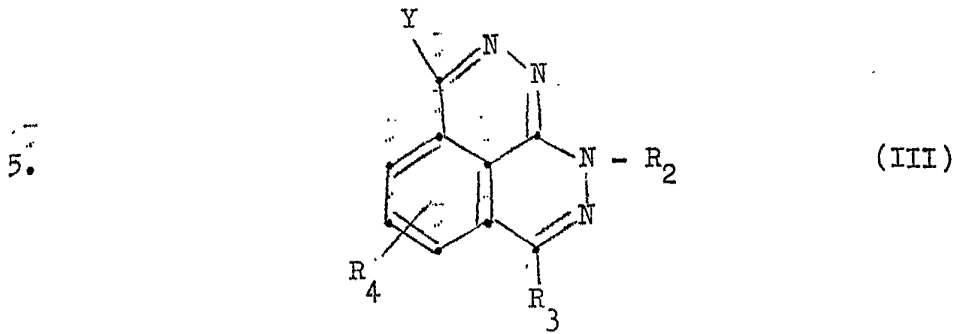
donde

5. R_5 significa hidrógeno, un grupo alquílico inferior, un radical arílico o aralquílico mononuclear, cuyos núcleos aromáticos pueden estar sustituidos por halógeno hasta el número atómico 35, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluorometilo,
- R_6 tiene la significación de R_5 con la excepción de hidrógeno, o
10. R_5 y R_6 significa junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un radical heterocíclico que contiene de 4 a 6 átomos de carbono, con 5 a 7 eslabones de anillo, que contiene en su anillo asimismo oxígeno u otra función de nitrógeno, así como puede mostrar un anillo carbocíclico, aromático, mononuclear, condensado, sustituido eventualmente por halógeno hasta el número atómico 35, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluorometilo,
- 15.
20. R_2 significa hidrógeno, un grupo alquílico inferior, el grupo fenílico o el grupo bencílico,
- R_3 significa hidrógeno o el grupo fenílico, y
- R_4 significa hidrógeno, cloro, bromo, un grupo alcoxi inferior, el grupo hidroxílico o el grupo carboxílico,
- 25.



345680

caracterizado porque un compuesto de la fórmula general



en la que

10. Y significa un átomo de cloro o de bromo o el grupo mercapto y

R₂, R₃ y R₄ tienen la significación arriba indicada,

15. se hace reaccionar en presencia de un agente ligador de ácido, con hidrazina, fenilhidrazina o una amina de la fórmula general



20. on la que



345680

R_5 y R_6 tienen la significación arriba indicada, y en caso deseado, un compuesto asínobtonido se transforma en una sal de adición de ácido o en una sal amónica cuaternaria.

5.

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 48 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid, a 1 de Octubre de 1967

p.a.

JAIMÉ ISERN

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ