

341905



341905

MEMORIA DESCRIPTIVA

DE

PATENTE DE INVENCION

EN

..
ESPAÑA

por veinte años

a favor de VANTOREX LIMITED

con domicilio en LOUGHBOROUGH, LEICESTERSHIRE, Inglaterra

de nacionalidad Inglesa

por "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE FTALAZINAS SUBSTITUIDAS"

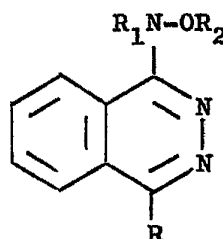
de la que es inventor, los Sres. David Gordon Parsons y Allan Frederick Turner, de Profesión Químicos.

341905



Esta invención se refiere a un procedimiento de preparación de ftalazinas substituídas de la fórmula general:

5



I

en las que R es hidrógeno, alquilo bajo, alcoxilo bajo, di-alkilamino bajo-alcóxilo bajo, fenilo, fenil-alquilo bajo, piridil-alquilo bajo, carbo-alcóxi bajo-alquilo bajo, carboxi-alquilo bajo, carbo-hidrazino-alquilo bajo, carbamil-alquilo bajo, anilino, alcóxi bajo-alquilo bajo, fenóxilo, hidróxi-alcóxilo bajo, alcóxi-bajo-alcóxilo bajo, amino-alquilo bajo o amino terciario; R₁ es hidrógeno, alquilo bajo, fenilo, o fenil-alquilo bajo; R₂ es hidrógeno, alquilo bajo o carbo-alquilo bajo; y en las que la porción bencenoide del núcleo de ftalazina y/o el grupo fenilo de los substituyentes R y/o R₁ donde es
15
20
25
30

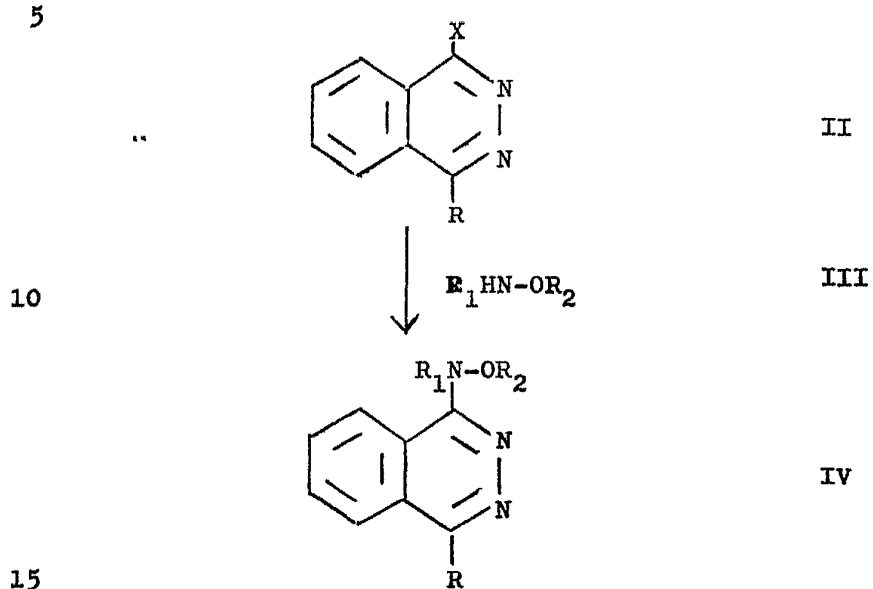
Los compuestos de esta invención tienen actividad farmacológica significativa como antipiréticos, anti-inflamatorios, hipotensivos, bronquodilatadores y agentes estimulantes de la respiración, determinada por pruebas farmacológicas reconocidas y aceptadas. Estos compuestos se preparan como sigue:

30 Donde R es hidrógeno, alquilo bajo, fenilo, fenil-

341905



alquilo bajo, piridil-alquilo bajo, carbo-alcoxi bajo-
alquilo bajo, carbamil-alquilo bajo, anilino, alcoxi-
bajo-alquilo bajo, o amino-alquilo bajo, el procedi-
miento usado es el siguiente:



en el que X es alógeno y R es hidrógeno, alquilo bajo,
amino-alquilo bajo, alcoxi bajo-alquilo bajo, fenilo,
fenil-alquilo bajo, piridil-alquilo bajo, carbo-alcoxi
bajo-alquilo bajo, carbamil-alquilo bajo y anilino; R₁
es hidrógeno, alquilo bajo, fenilo y fenil-alquilo bajo;
y R₂ es hidrógeno y alquilo bajo.

La haloftalazina que sirve de materia prima para
la fórmula II se refunde con hidroxilamina o una hidro-
xilamina substituída de la fórmula III en presencia de
un solvente inerte, no reactivo, como el metanol, eta-
nol o similares. El producto de la fórmula IV se recu-
pera de la mezcla de reacción por medio de técnicas
convencionales de aislamiento y cristalización.

Las materias primas de la fórmula II se preparan
facilmente según se describe por A. Leick, Ber. 38:

341905

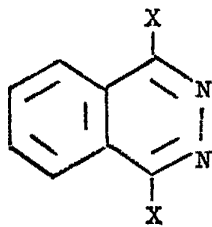
16 JUN. 1957



3918(1905) y J. Druey, et al, Helv. Chim. Acta. 34:195-210(1951).

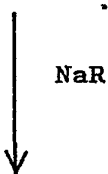
Donde el sustituyente R contiene un átomo de oxígeno por el cual está unido al núcleo de ftalazina, tal como alcoxilo bajo, di-alquilo bajo-amino-alcoxilo bajo, o una base orgánica cíclica saturada-alcoxilo bajo equivalente, fenoxilo, hidroxilo-alcoxilo bajo, o alcoxilo bajo-alcoxilo bajo, la preparación es como sigue:

10

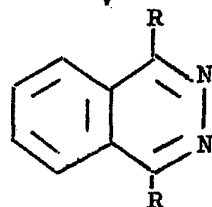


V

15

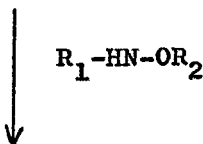


VI



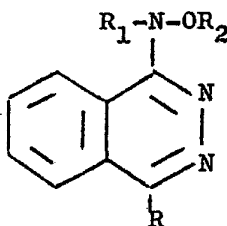
VII

20



III

25



IV

30 en que X es halógeno; R₁ es hidrógeno, alquilo bajo,

341905

16



fenilo y fenil-alquilo bajo; R_2 es hidrógeno y alquilo bajo; y R es alcoxilo bajo, di-alquilamino bajo-alcoxilo bajo, fenoxilo, hidroxil-alcoxilo bajo, y alcoxi bajo-alcoxilo bajo.

5 La dihaloftalazina que sirve de materia prima de la Fórmula V se refunde con un alcoholato o fenolato de sodio apropiado de la fórmula VI para obtener la ftalazina di-R-substituida de la fórmula VII, que puede, si se desea, recuperarse y purificarse por medio de técnicas convencionales de aislamiento y cristalización, o puede usarse en el próximo paso de la secuencia de reacción sin purificarla previamente. Productos intermedios específicos como la 1,4-dimetoxi-ftalazina y la 1,4-difenoxi-ftalazina, junto con su preparación, quedan descritos por Elvidge y Redman, J. Chem. Soc. 1710(1965). El intermediario di-R-substituido se refunde con hidroxilamina o una hidroxilamina substituida de la fórmula III en presencia de un solvente inerte, no reactivo, como metanol, etanol o similares, para dar un producto de la fórmula IV, en el que R, según arriba definido, representa, de acuerdo con esta secuencia de reacción, un substituyente que contiene un átomo de oxígeno por el cual está unido al núcleo de ftalazina. El producto se recupera de la mezcla de reacción mediante técnicas convencionales de aislamiento y purificación.

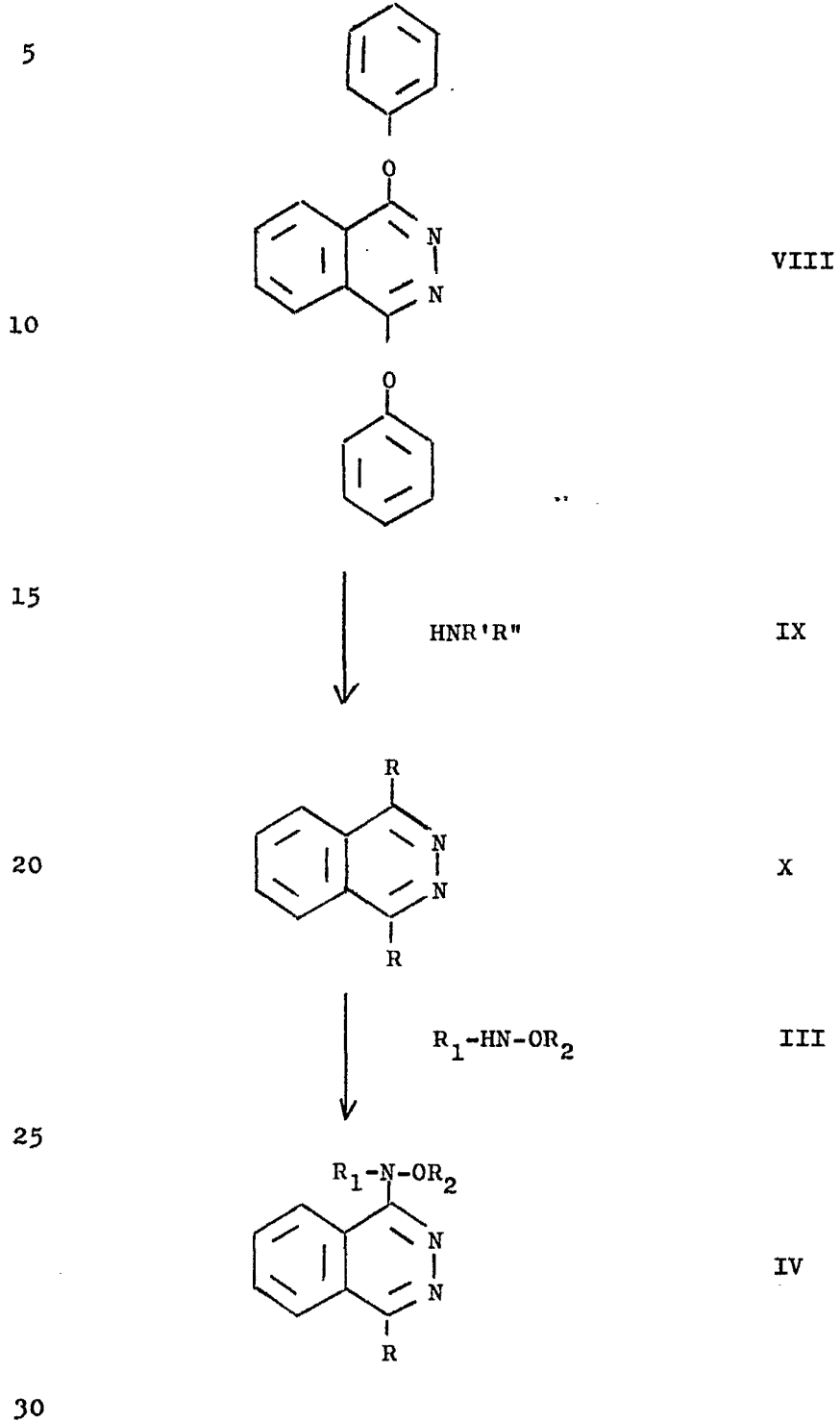
Las materias primas de la fórmula V se preparan fácilmente según se describe por Hirsch y Orphanos, Can. J. Chem. 43:2708-10 (1965).

30 Donde el sustituyente R contiene un átomo de ni

341905



trógeno terciario por el que está unido al núcleo de ftalazina, la preparación se efectúa como sigue:



341905

16 JUN 1954



en que R_1 es hidrógeno, alquilo bajo, fenilo y fenil-
alquilo bajo; R_2 es hidrógeno y alquilo bajo, y R es
un sustituyente que contiene un átomo de nitrógeno
terciario por el que está unido al núcleo de ftala-
5 zina; R está representado por $-NR^1R^2$, donde R^1 y R^2
son alquilos bajos unidos por un puente de metileno
o un átomo de hetero-nitrógeno o de oxígeno, y los
derivados de alquilo bajo substituído de los mismos,
como pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino,
10 N-metil-piperazino y similares.

La 1,4-difenoxi-ftalazina que sirve de materia
prima de la fórmula VIII se prepara según descrito
en el primer paso de la secuencia para preparar fta-
lazinazinas substituídas de unión de oxígeno. Al llevar
15 a cabo la secuencia, la 1,4-difenoxi-ftalazina que
sirve de materia prima se transforma en el interme-
diario de tipo 1,4-di- $-NR^1R^2$ -ftalazina de la fórmula
X por tratamiento a temperatura de refusión con una
base orgánica apropiada de fórmula IX, en que la ba-
20 se sirve también de solvente para la reacción. Esta
conversión está también descrita en la referencia
de Elvidge y Redman arriba mencionada. El interme-
diario de 1,4-di- $-NR^1R^2$ -ftalazina se refunde con hidro-
xilamina o una hidroxilamina substituída de la fór-
25 mula III en presencia de un solvente inerte, no reac-
tivo, como metanol, etanol o similares, para dar un
producto de la fórmula IV donde R, según arriba des-
crito, representa, de acuerdo a esta secuencia de reac-
ción, un sustituyente que contiene un átomo de nitró-
30 geno terciario por el que está unido al núcleo de fta

341905



lazina. El producto se recupera de la mezcla de reacción mediante técnicas convencionales de aislamiento y purificación.

5 Ciertos compuestos de esta invención de la fórmula IV, preparados según arriba descrito, se convierten en otros compuestos de esta invención por los procedimientos siguientes:

10 a) Compuestos de la fórmula I donde R es carboxialquilo bajo se preparan por hidrólisis con ácidos minerales diluïdos de compuestos de la fórmula IV donde R es carbo-alcoxi bajo-alquilo bajo.

15 b) Compuestos de la fórmula I donde R es carbohidrazino-alquilo bajo se preparan por tratamiento de compuestos de la fórmula IV donde R es carboalcoxi bajo-alquilo bajo con hidrato de hidrazina.

20 c) Compuestos de la fórmula I donde R_2 es carboalquilo bajo se preparan por esterificación de compuestos de la fórmula IV donde R_2 es hidrógeno por tratamiento con un anhídrido carboxílico de alquilo bajo.

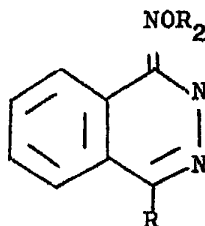
25 Los compuestos preparados por los procedimientos de esta invención pueden, si se desea, convertirse en sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de adición de ácido y de amonio cuaternario por procedimientos convencionales. Sales típicas de adición
30 ácida son los clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, propionatos, citratos, tartratos, maleatos, malatos y similares. Cuaternarios típicos son los derivados formados con haluros de alquilo como el yoduro de metilo, bromuro de n-

341905



hexilo, y similares.

Los compuestos preparados por el procedimiento de esta invención donde R_1 es hidrógeno y donde R_2 es hidrógeno, alquilo bajo, ócarbo-alquilo bajo pueden existir en la forma tautomérica hidroxilimino:



10

Los siguientes ejemplos ilustran la primera secuencia de reacción descrita:

EJEMPLO 1

1-HIDROXILAMINO-FTALAZINA

Se trata una solución de 1-cloro-ftalazina (16,4 g.) en metanol (600ml.) con acetato de sodio anhidro (40 g.) y clorhidrato de hidroxilamina (23 g.). Después de agitar la mezcla por seis días a temperatura ambiente, se extrae por filtración el material inorgánico presente y se mantiene la solución a 0°C. El producto se recoge en forma de agujas amarillas que se recristalizan en metanol para obtener 6,9 g. (43%) de agujas, de punto de fusión 188°-190°C.

20

Análisis:

25

Calculado para $C_8H_7N_3O$:

C: 59,6%; H: 4,4%; N: 26,1%

Obtenido:

C: 59,4%; H: 4,3%; N: 26,4%

30

De la misma manera se prepararon los siguientes compuestos de adición:

341905



- 1-hidroxilamino-4-metil-ftalazina; p.f.: 226°-228°C.
1-hidroxilamino-4-etil-ftalazina; p.f.: 204°-207°C.
1-hidroxilamino-4-n-propil-ftalazina; p.f.: 220°-224°C.
1-hidroxilamino-4-isopropil-ftalazina; p.f.: 193°-195°C.
5 1-hidroxilamino-4-n-butil-ftalazina; p.f.: 189°-191°C.
1-hidroxilamino-4-fenil-ftalazina; p.f.: 251°-253°C.
1-hidroxilamino-4-(m-nitrofenil)-ftalazina; p.f.: 237°-
239°C.
1-hidroxilamino-4-bencil-ftalazina; p.f.: 235°-236°C.
10 1-hidroxilamino-4-(p-metoxi-bencil)-ftalazina; p.f.:
211°-213°C.
1-hidroxilamino-4-(p-nitrobencil)-ftalazina; p.f.: 235°-
236°C.
1-hidroxilamino-4-(4-piridil-metil)-ftalazina; p.f.:
15 215°-218°C.
1-hidroxilamino-4-(2-piridil-metil)-ftalazina; p.f.:
205°-207°C.
1-hidroxilamino-4-anilino-ftalazina; p.f.: 195°-197°C.
1-hidroxilamino-4-(p-cloro-anilino)-ftalazina; p.f.: 190°-
194°C.
20 Acetato de metil-1-hidroxilamino-4-ftalazina; p.f.: 230°-
234°C.
1-hidroxilamino-4-ftalazina-acetamida; p.f.: 262°-263°C.
(descomposición)
25 1-N-metil-hidroxil-amino-4-metil-ftalazina; p.f.: 188°-
191°C.
1-metoxiamino-4-metil-ftalazina; p.f.: 190°-210°C. (des-
composición)
1-hidroxilamino-4-sec-butil-ftalazina; p.f.: 180°-183°C.
30 1-hidroxilamino-4-isobutil-ftalazina; p.f.: 205°-215°C.
(descomposición)

341905



1-metoxiamino-4-n-propil-ftalazina; p.f.: 94°-95°C.

1-hidroxilamino-4-metoxi-metil-ftalazina; p.f.: 268°-272°C.

1-hidroxilamino-4-(2-di-etil-amino-etil)-ftalazina; p.f.:

162°-163°C.

5 1-hidroxilamino-4-(2-di-metil-amino-etil)-ftalazina;

p.f.: 161°-162°C.

monoclorhidrato monohidrato de 1-hidroxilamino-4-(2-N-morfolino-etil)-ftalazina; p.f.: 260-261°C.

10 monoclorhidrato de 1-hidroxilamino-4-(2-N-piperidino-etil)-ftalazina; p.f.: 260°-263°C.

Los siguientes ejemplos ilustran hidroxilaminoftalazinas substituídas en las que el substituyente en la posición 4 tiene un átomo de oxígeno por el que está unido al núcleo de ftalazina.

15

EJEMPLO 2

1-HIDROXILAMINO-4-ETOXI-FTALAZINA

- a) 1,4-di-etoxi-ftalazina: A una solución enfriada de étoxido de sodio (4,5 lt) se añade poco a poco durante un periodo de 30 minutos 1,4-di-cloro-ftalazina (1.100 g.). La mezcla de reacción es refusionada durante una hora, a la que sigue un tratamiento con Dicalita y una filtración. El producto cristaliza al enfriarse, y se le recoge y lava.
- 20
- b) 1-hidroxilamino-4-etoxi-ftalazina: Se refusiona una mezcla de 1,4-di-etoxi-ftalazina (1.000 g.) preparada según descrito en el paso (a), acetato de sodio anhidro (1.800 g.), y clorhidrato de hidroxilamina (956 g.) en metanol (7,0 lt), agitando por espacio de seis horas. La mezcla de reacción se enfría y se separa el
- 25
- 30 producto por filtración, lavándolo y secándolo a con-

341905 16



1-hidroxilamino-4-fenoxi-ftalazina; p.f.: 196°-200°C.

Los ejemplos siguientes ilustran hidroxilamino ftalazinas substituídas en las que el substituyente en posición 4 contiene un átomo de nitrógeno terciario por el que está unido al núcleo de ftalazina.

EJEMPLO 3

1-HIDROXILAMINO-4-N-MORFOLINO-FTALAZINA

a) 1,4-difenoxiftalazina: Se hace reaccionar fenóxido de sodio, preparado por adición de fenol a una solución de sodio en alcohol y por evaporación hasta la sequedad, en cantidad de 58,3 g., con 1,4-di-cloro-ftalazina (50 g.) en tolueno (1.000 ml), calentándolo bajo reflujo toda una noche. Después de evaporarse el solvente, el sólido obtenido se lava con agua caliente y se cristaliza en acetato de etilo, resultando agujas incoloras de punto de fusión 220°-222°C, en cantidad de 34,5 g. (40%).

b) 1,4-dimorfolinoftalazina: Se calienta bajo reflujo por espacio de una noche una solución de 1,4-difenoxiftalazina (25 g.) preparada según descrito en el paso (a) en morfolina. El exceso de morfolina se evapora a presión reducida y el residuo se lava con agua caliente. A continuación se lo recrystaliza en dimetilformamida para obtener 12,1 g. de agujas pequeñas, p.f.: 205°-207°C.

c) 1-hidroxilamino-4-morfolinoftalazina: una solución de 1,4-dimorfolinoftalazina (20 g.) en metanol (150 ml) se trata con clorhidrato de hidroxilamina (13,9 g.) y acetato de sodio (27,3 g.) y se la ca-

341905

16 JUN.



5 lienta bajo reflujo durante una noche. Después de enfriarse, se separa el metanol por destilación al vacío y el residuo se agita con agua caliente (250 ml). Después de filtrar y lavar con agua y metanol, el productos crudo (14,8 g., 90,2%) se recrystaliza en dimetilformamida acuosa para obtener agujas de color amarillo pálido (12,1 g.), p.f.: 210°- 230°C (descomposición).

Análisis:

10

Calculado para $C_{12}H_{14}N_4O_2$:

C: 58,5; H: 5,7; N: 22,75

Obtenido: C: 58,6; H: 5,6; N: 22,6

15 De manera similar se preparó el siguiente ejemplo de adición:

1-hidroxilamino-4-N-(N-metil-piperazina)-ftalazina;
p.f.: 215°-217°C.

20 Los siguientes ejemplos ilustran hidroxilamine ftalazinas substituidas que han sido preparadas por conversión de otras hidroxilaminofthalazinas substituidas.

EJEMPLO 4

ACIDO 1-HIDROXILAMINO-4-FTALAZIN-ACETICO

25

Se calienta acetato de metil-1-hidroxilamino-4-ftalazina (12,0 g.), preparado según expuesto en el Ejemplo I, bajo reflujo por una hora en ácido clorhídrico 2N (100 ml). El producto se enfría, se filtra, y se neutraliza cuidadosamente a pH 6,0 con solución de bicarbonato de sodio. El ácido precipitado se re-

30

341905

15 JUN



coge, se lava con agua, metanol y éter, y se seca a 100°C para obtener 10,9 g. de sólido. p.f.: 218°-222°C. (descomposición).

Análisis:

5 Calculado para $C_{10}H_9N_3 \cdot H_2O$:

C: 50,6%; H: 4,7%; N: 17,7%

Obtenido: C: 50,5%; H: 4,7%; N: 17,7%

EJEMPLO 5

10

ACETO-HIDRAZIDA DE 1-HIDROXILAMINO-4-FTALAZINA

Una solución de acetato de metil-1-hidroxilamino-4-ftalazina (17,5 g.), preparado según expuesto en el ejemplo 1, en dioxano (280 ml) se calienta y se agita con hidrato de hidrazina (25 g.) por tres horas a 80°-85°C. Después de permanecer a la temperatura ambiente por cuatro días, se recoge el producto, se lo lava con agua, metanol y éter, y se lo seca para obtener 17,3 g. de material sólido, de p.f.: 254°-257°C (descomposición).

20 Análisis:

Calculado para $C_{10}H_{11}N_5O_2$:

C: 51,5%; H: 4,75%; N: 30,0%

Obtenido: C: 51,5%; H: 4,6%; N: 30,0%

25

EJEMPLO 6

O-ACETIL-N(4-METIL-1-FTALAZINIL)-HIDROXILAMINA

Se sacude una suspensión de 1-hidroxilamino-4-metil-ftalazina (10 g.), según preparada en el ejemplo 2, en anhídrido acético (50 ml) por dos horas a la temperatura ambiente. El producto se enfría con hielo, se

30

341905



recoge, se lava con agua y se recristaliza en alcohol (200 ml) para obtener 10,2 g. de producto de p.f.: 179°-182°C.

Análisis:

5 Calculado para $C_{11}H_{11}N_3O_2$:

C: 60,8%; H: 5,19%; N: 19,4%

Obtenido: C: 60,5%; H: 4,9%; N: 19,6%

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6 se preparó:

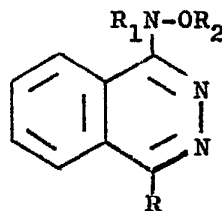
10 O-acetil-N-(4-carbo-metoxi-metil-1-ftalazinil)-hidroxilamina: p.f.: 115°-117°C.

N O T A

Se reivindican como propios y nuevos para que sean objeto de una PATENTE DE INVENCION en España, por veinte años, los puntos siguientes:

15 1.- Procedimiento de preparación de ftalazinas substituídas, caracterizado por haberse previsto que cuando el radical R de la fórmula general de dichas ftalazinas substituídas:

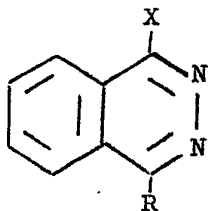
20



25 es hidrógeno, alquilo bajo, fenilo, fenil-alquilo bajo, piridil-alquilo bajo, carbo-alcoxi bajo-alquilo bajo, carbamil-alquilo bajo, anilino, alcoxi-bajo-alquilo bajo o amino-alquilo bajo, partir de la aloftalazina como materia base para el compuesto:

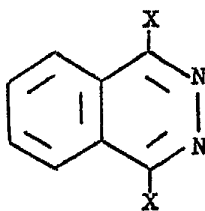
30

341905



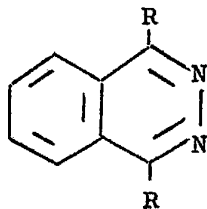
5 y refundirlo con hidroxilamina o una hidroxilamina
substituída de fórmula R_1HN-OR_2 en presencia de un
solvente inerte, no reactivo recuperando la ftalazi
na substituída de la mezcla de reacción por medios
10 convencionales de aislamiento y cristalización, ha-
biéndose previsto en la aloftalazina base que X sea
halógeno y R hidrógeno alquilo bajo, amino-alquilo
bajo, alcoxi bajo-alquilo bajo, fenilo, fenil-alquilo
bajo, piridil-alquilo bajo, carbo alcoxi bajo, alqui
15 lo bajo, carbamil-alquilo bajo y anilino; mientras
 R_1 es hidrógeno, alquilo bajo, fenilo y fenil-alquilo
bajo; y R_2 hidrógeno y alquilo bajo.

2.- Procedimiento de preparación de ftalazinas
substituídas, según reivindicación primera, caracte-
20 rizado porque cuando el radical R contiene un átomo
de oxígeno por el que se une al núcleo de ftalazina,
se parte de dihalo-ftalazina de fórmula:



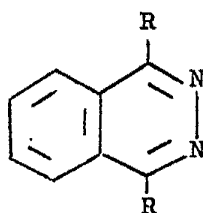
25 en la que X es halógeno, y se refunde con un alcoh-
lato o fenolato de sodio de fórmula NaR, para obtener
30 la ftalazina di-R-substituída de fórmula:

341905 16 JUN



5 la cual puede purificarse o no, para pasar al proceso siguiente de refusión con hidroxilamina o hidroxilamina substituída, obteniendo como anteriormente la ftalazina substituída y recuperándola mediante técnicas convencionales de aislamiento y purificación.

10 3.- Procedimiento de preparación de ftalazinas substituídas, según reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque cuando el sustituyente R de la fórmula general contiene un átomo de nitrógeno terciario por el que está unido al núcleo de ftalazina se procede a
15 partir de la 1,4-difenoxi-ftalazina, la cual se transforma en un intermediario de tipo 1,4-di-NR'R''-ftalazina de fórmula:



20

por previo tratamiento a temperatura de refusión con una base orgánica de fórmula HNR'R'' en la que la base
25 actúa también como solvente para la reacción, pasando a continuación al proceso de refundir el intermediario citado de 1,4-di-NR'R''-ftalazina con hidroxilamina o hidroxilamina substituída como en los casos anteriores para conseguir la ftalazina substituída de
30 la fórmula general en donde R representa un substituyente

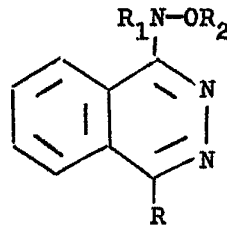
341905



yente que contiene un átomo de nitrógeno terciario por el que se une al núcleo de ftalazina.

4.- Procedimiento de preparación de ftalazinas substituídas, según reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizados por haberse previsto la ftalazina base de fórmula:

10



con R como carboxi-alquilo bajo, para obtener por hidrólisis con ácidos minerales diluídos compuestos de ftalazinas substituídas de la fórmula general en las que R es carbo-alcoxi bajo-alquilo bajo.

5.- Procedimiento de preparación de ftalazinas substituídas, según reivindicaciones 1 á 4, caracterizado porque la ftalazina base, con R como carbohidrazino-alquilo bajo se tratan y obtienen ftalazinas substituídas donde R es carbo-alcoxi bajo-alquilo bajo con hidrato de hidrazina.

6.- Procedimiento de preparación de ftalazinas substituídas, según reivindicaciones 1 á 5, caracterizado por haberse previsto compuestos de ftalazina de la fórmula general donde R₂ es carbo-alquilo bajo preparados por esterificación de compuestos de dicha fórmula en la que R₂ es hidrógeno por tratamiento con un anhídrido carboxílico de alquilo bajo.

7.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE FTALAZINAS SUBSTITUIDAS.

30

341905 1967



Todo conforme se describe en la Memoria que antecede y se reivindica en su Nota.

Esta Memoria consta de veinte hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 de Junio de 1.967

VANTOREX LIMITED

P. A.
J. J.