

342420

PATENTE DE INVENCION

Case 6097/E-37/KU/MK.

342420



*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS DERIVADOS DE  
LA FTALAZINA".

-----

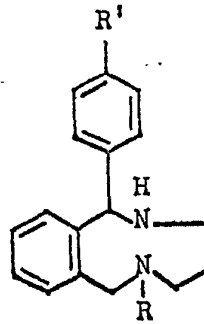
*Solicitante:* SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea,  
Suiza.

-----

La presente invención se relaciona con un  
procedimiento para la preparación de derivados de  
la ftalazina, de fórmula general I,



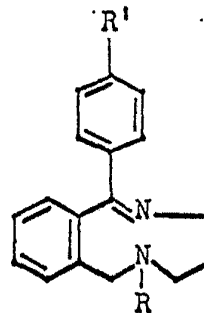
342420 I



en la que R significa un radical alquilo inferior, y  
 R' significa un átomo de hidrógeno o cloro  
 o un radical alcoxi inferior,  
 y sus sales de adición de ácido.

5

La presente invención proporciona además un procedimiento  
 para la producción de compuestos de fórmula general I y sus sales de  
 adición de ácido, caracterizado porque se reduce un compuesto de  
 fórmula general II,



II

en la que R y R' tienen los significados arriba indicados,  
 y luego se convierte opcionalmente el compuesto resultante de fórmula  
 general I en una sal de adición de ácido del mismo mediante reacción  
 con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

Los compuestos de fórmula general I tienen átomos de carbono  
 asimétricos y, por lo tanto, también pueden ser obtenidos en forma  
 ópticamente activa. Los compuestos ópticamente activos de fórmula

15

342420

- 3 -



6097/I

general I y sus sales de adición de ácido pueden obtenerse separando los compuestos de fórmula general I en sus formas ópticamente activas y luego convirtiendo opcionalmente los compuestos ópticamente activos de fórmula general I resultantes en sus sales de adición de ácido mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados.

La reducción de los compuestos de fórmula general II se efectúa ventajosamente con hidruro complejo, preferentemente un hidruro de aluminio, por ejemplo hidruro de litio-aluminio, hidruro de butilo-aluminio o hidruro de tri-isobutilo-aluminio, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo un éter de cadena abierta, por ejemplo éter dietílico, o un éter cíclico, por ejemplo tetrahidrofurano, a una temperatura entre 25 y 75°C, preferentemente al punto de ebullición de la solución. Alternativamente, puede efectuarse convenientemente la reducción con hidrógeno catalíticamente activado, en un disolvente ácido adecuado, por ejemplo ácido acético o ácido propiónico, usando óxido de platino o de paladio como catalizador, a una temperatura entre 25 y 50°C, preferentemente, sin embargo, a la temperatura ambiente, y a una presión de hidrógeno entre 0.5 y 3.5 atmósferas.

Los compuestos resultantes de fórmula general I pueden aislarse de la mezcla de la reacción en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante la adición de agua cuando se ha usado un hidruro de aluminio como agente de reducción, o alcalinizando la solución cuando se ha usado la hidrogenación catalítica, separando el material inorgánico por filtración, extrayendo el filtrado con un disolvente orgánico inerte, por ejemplo cloroformo, y concentrando el extracto mediante evaporación. Los compuestos de fórmula general I pueden ser purificados

342420



6097/I

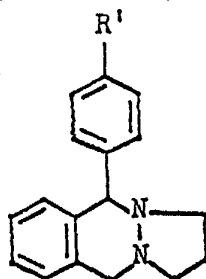
- 4 -  
en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante cristalización o formación de sales. Los compuestos de fórmula general I pueden liberarse de las sales resultantes en forma de por sí conocida.

5 Los compuestos resultantes de fórmula general I pueden luego convertirse opcionalmente en sus sales de adición de ácido mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados.

10 Los compuestos ópticamente activos de fórmula general I y sus sales de adición de ácido pueden, por ejemplo, obtenerse haciendo reaccionar los compuestos de fórmula general I producidos de acuerdo con el invento con un ácido ópticamente activo, separando los pares de sales diaestereoméricas resultantes y tratando los pares de sales separados con bases inorgánicas acuosas diluidas para dar los compuestos ópticamente activos de fórmula general I. Estos se convierten luego  
15 opcionalmente en sus sales de adición de ácido mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados.

Los compuestos de fórmula general II usados como materiales iniciales también son compuestos nuevos y estos compuestos y su producción también forman parte de la presente invención.

20 Los compuestos de fórmula general II pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general IV,



IV

en la que R' tiene el significado arriba indicado,  
con un compuesto de fórmula general IX,

342420

R - Hal

16

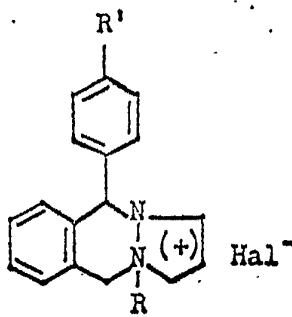


6097/I

IX

en la que R tiene el significado arriba indicado, y

Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo,  
y tratando el compuesto resultante de fórmula general III,



III

5 en la que R, R' y Hal tienen los significados arriba indicados,  
con un alcoholato de metal alcalino inferior para dar el compuesto  
deseado de fórmula general II.

Según un método preferido para producir los compuestos de  
fórmula general II, se disuelve un compuesto de fórmula general IV en  
un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la re-  
10 acción, por ejemplo un éter de cadena abierta, por ejemplo éter  
dietílico, o un éter cíclico, por ejemplo tetrahidrofurano, un hidro-  
carburo alifático, por ejemplo pentano o hexano, o un benceno alquílico,  
por ejemplo tolueno o xileno, se añade un compuesto de fórmula  
general IX a la solución resultante y se dejan reaccionar los componen-  
15 tes de la reacción a una temperatura entre 25 y 50°C, preferentemente  
a la temperatura ambiente, durante 6 a 48 horas. Luego se tratan los  
compuestos resultantes de fórmula general III en un disolvente orgánico  
que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo  
un alcohol alifático, por ejemplo metanol, etanol o propanol, a una  
20 temperatura entre 45 y 100°C, preferentemente a la temperatura de

342420

- 6 -

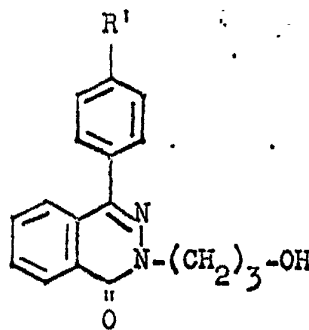


6097/I

ebullición de la solución, con un alcoholato de metal alcalino, por ejemplo metilato o etilato de sodio, de litio o de potasio, con lo cual se produce sorprendentemente la apertura del anillo pirazólico para dar un compuesto de fórmula general II.

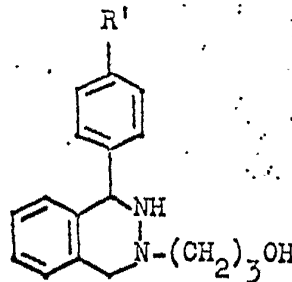
5 Los compuestos de fórmula general IV también son compuestos nuevos.

Los compuestos de fórmula IV y sus sales de adición de ácido pueden obtenerse de un compuesto de fórmula general VII,



VII

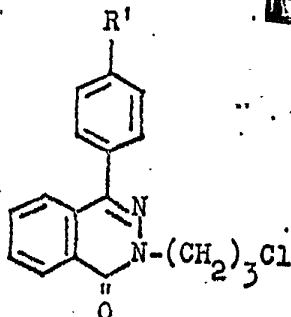
10 en la que R' tiene el significado arriba indicado, ya sea reduciendo primero el compuesto de fórmula VII y tratando luego el compuesto resultante de fórmula general V,



V

15 en la que R' tiene el significado arriba indicado, con un agente de halogenación para formar un compuesto de fórmula IV a través de la formación de anillo espontánea, o tratando primero el compuesto de fórmula VII con un agente de halogenación para producir un compuesto de fórmula general VI,

342420<sup>16</sup>



VI

on la que R' tiene el significado arriba indicado,  
y reduciendo luego el compuesto de fórmula VI para dar un compuesto de  
fórmula IV, a través de la formación de anillo espontánea, y cuando se  
requiere una sal de adición de ácido, se hace reaccionar el compuesto  
5 resultante de fórmula IV con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

Debe tenerse presente que, si se desea, los compuestos de  
fórmula general III también pueden obtenerse haciendo reaccionar el  
compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula general IX en la  
forma arriba descrita.

10 Las etapas de reducción en el método arriba indicado para la  
preparación de los compuestos de fórmula general IV, es decir la re-  
ducción de un compuesto de fórmula VII para dar un compuesto de fórmula  
V, o la reducción de un compuesto de fórmula VI para dar un compuesto  
de fórmula IV, se efectúan ventajosamente usando un hidruro complejo,  
15 por ejemplo un hidruro de aluminio, por ejemplo hidruro de litio-  
aluminio, hidruro de butilo-alumino o hidruro de tri-isobutilo-aluminio,  
en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la re-  
acción, por ejemplo un éter de cadena abierta, por ejemplo éter  
dietílico, o un éter cíclico, por ejemplo tetrahidrofurano, a una  
20 temperatura de 25 a 75°C, preferentemente a la temperatura de ebullición  
de la solución.

342420



5 Los tratamientos con un agente de halogenación, es decir para convertir un compuesto de fórmula VII a un compuesto de fórmula VI o para convertir un compuesto de fórmula V a un compuesto de fórmula IV, se efectúan ventajosamente a una temperatura de 25 a 100°C, preferentemente a la temperatura de ebullición de la solución, en presencia de un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo benceno, un hidrocarburo alifático, por ejemplo hexano, un hidrocarburo alifático halogenado, por ejemplo diclorometano, cloroforno o tetracloruro de carbono.

10 Para la conversión de un compuesto de fórmula V a uno de fórmula IV, es conveniente usar un agente de cloración o bromación, prefiriéndose un agente de cloración. Para la conversión de un compuesto de fórmula VII en un compuesto de fórmula VI, según lo indica la práctica, solo es realmente adecuado usar un agente de cloración si se  
15 ha de obtener seguidamente un compuesto de fórmula IV del compuesto de fórmula VI. Pueden usarse cualesquiera agentes de halogenación que sean adecuados para reemplazar el radical hidroxilo de un alcohol primario por un átomo de halógeno, siendo el agente de halogenación preferido el cloruro tionílico.

20 Los compuestos resultantes de fórmula general IV pueden aislarse y purificarse en forma de por sí conocida y luego convertirse opcionalmente en sus sales de adición de ácido mediante tratamiento con un ácido orgánico o inorgánico.

25 Los compuestos de fórmula general IV tienen átomos de carbono asimétricos y por lo tanto también pueden obtenerse en formas ópticamente activas en forma de por sí conocida. Si se desea las formas ópticamente activas separadas de los compuestos de fórmula general IV

342420

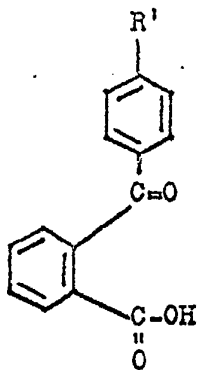


6097/I

resultantes pueden seguidamente convertirse en sus sales de adición de ácido mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados.

Así, por ejemplo, los compuestos ópticamente activos de fórmula general IV y sus sales de adición de ácido pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general IV con un ácido ópticamente activo, separando los pares de sales diaestereoméricas resultantes, tratando éstas con una base inorgánica acuosa diluida después de la separación y luego convirtiendo opcionalmente los compuestos ópticamente activos de fórmula general IV resultantes en sus sales de adición de ácido.

Los compuestos de fórmula general VIII que son los materiales iniciales para la preparación de los compuestos de fórmula general IV, pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general VIII,



VIII

en la que R' tiene el significado arriba indicado,

con β-hidracinopropanol.

La reacción se efectúa ventajosamente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo benceno, un benceno alquílico, por ejemplo tolueno o xileno, un cicloalcano, por ejemplo ciclohexano o cicloheptano, a una temperatura entre 75 y 150°C. La reacción se efectúa preferentemente a la temperatura de ebullición de la solución con el fin de facilitar la

342420



5 separación del agua que resulta durante la reacción. Para facilitar más la separación de agua, se prefiere especialmente efectuar la reacción en presencia de una cantidad catalítica de iones de hidrógeno, los que se añaden a la mezcla de la reacción, por ejemplo añadiendo un ácido arilsulfónico, por ejemplo ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

10 Como se ha indicado, las reacciones que han sido descritas más arriba se efectúan normalmente en presencia de un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción. Sin embargo, si uno de los componentes de la reacción es líquido bajo las condiciones de la reacción particular, puede usarse un exceso del mismo en lugar del disolvente orgánico.

15 Los compuestos de las fórmulas generales VII, VI y V también son compuestos nuevos.

20 Los compuestos de las fórmulas generales V y III también tienen átomos de carbono asimétricos y por lo tanto pueden ser separados en sus formas ópticamente activas mediante los métodos más arriba descritos con respecto a la separación de los compuestos de las fórmulas generales I y IV en sus formas ópticamente activas.

25 Los compuestos de las fórmulas generales I y IV son bases cristalinas a la temperatura ambiente; mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos pueden convertirse éstos en sus sales de adición de ácido cristalinas. Los siguientes ácidos son adecuados para la formación de sales: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, succínico, benzoico, acético, maleico, p-toluenosulfónico y bencenosulfónico.



342420

Los compuestos de la fórmula general I y sus sales tienen un efecto estimulante sobre el sistema nervioso central y tienen un efecto represor del apetito.

5 Una dosificación diaria adecuada de los compuestos de la fórmula general I es entre 25 y 150 mg; esta cantidad se aplica preferentemente en varias dosis entre 7 y 75 mg distribuidas a través de todo el día o se aplica en forma retard.

10 Los compuestos de fórmula general I y sus sales pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo en forma oral o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean fisiológicamente inertes. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

- 15 para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
- para jarabes : soluciones de azúcar de caña, azúcar invertido y glucosa;
- para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales.

20 Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, substancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

25 Cada uno de los compuestos farmacológicamente activos arriba indicados puede, por ejemplo, usarse para aplicación oral en la forma de una tableta con la composición siguiente:

342420

- 12 -



6097/I

1 - 3 % de material aglutinante (por ejemplo tragacanto), 3 - 10 % de almidón, 2 - 10 % de talco, 0.25 - 1 % de estearato de magnesio, la cantidad correspondiente de material activo y material de relleno, por ejemplo lactosa, hasta completar el 100 %.

5

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son corregidas.

EJEMPLO 1: 1-p-clorofenil-6-metil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-2,6-benzodiazonina.



(i) 1-oxo-2-(3'-hidroxipropil)-4-p-clorofenil-1,2-dihidro-ftalazina.

5 Se colocan en un matraz provisto de agitador y un separador de agua (según Dean-Stark) 130.5 g (0.5 moléculas-gramo) de ácido 2-(4-clorobenzoil)-benzoico, 54 g (0.6 moléculas-gramo) de 3-hidracina-propanol y 2000 cc de tolueno. Seguidamente se calienta la mezcla al reflujo mientras se agita hasta que ya no se separa agua. Seguidamente  
10 se separa el disolvente en un evaporador rotatorio y se añaden 200 cc de metanol al residuo resultante. Se vierte la mezcla en agua mientras se agita y se separa la precipitación resultante por filtración. La 1-oxo-2-(3'-hidroxipropil)-4-p-clorofenil-1,2-dihidro-ftalazina resultante tiene un P.F. de 102-105°.

15 (ii) 5-p-clorofenil-2,3,5,10-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-b]ftalazina.

a) Se colocan en un matraz provisto de un agitador 15.8 g (0.05 moléculas-gramo) de 1-oxo-2-(3'-hidroxipropil)-4-p-clorofenil-1,2-dihidro-ftalazina, 8.9 g (5.4 cc) de cloruro tionílico y 250 cc de  
20 cloroformo, y se calienta la mezcla al reflujo mientras se agita durante 20 horas. Seguidamente se añade una solución de bicarbonato sódico acuosa saturada fría, hasta que se obtiene una reacción neutra, y se lava la mezcla con 100 cc de una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Seguidamente se separa la fase de cloroformo, se  
25 seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra mediante evaporación en un evaporador rotatorio. Después de recrystalizar de una mezcla de cloruro metilénico y éter dietílico (1:2) el residuo resultante proporciona 1-oxo-2-(3'-cloropropil)-4-p-clorofenil-1,2-dihidro-ftalazina con un P.F. de 108-109°.

342420



Se colocan 50 g (0.15 moléculas-gramo) de 1-oxo-2-(3'-  
cloropropil)-4-p-clorofenil-1,2-dihidro-ftalazina en un matraz provisto  
de un agitador, embudo gotero, tubo de entrada de gas y un aparato de  
extracción Soxhlet, y se añaden 7.2 g (0.19 moléculas-gramo) de hidruro  
de litio-aluminio en 2000 cc de éter dietílico seco en una atmósfera de  
5 nitrógeno. Se calienta el contenido del matraz al reflujo mientras se  
agita durante 48 horas y seguidamente se enfría en un baño de hielo/sal  
común. Se trata la mezcla enfriada con 14.4 cc de una solución acuosa  
de hidróxido sódico 2 normal y 21.6 cc de agua, se filtra, y se eva-  
10 para el filtrado en un evaporador rotatorio. Después de recrystalizar  
el residuo de éter dietílico se obtiene la 5-p-clorofenil-2,3,5,10-  
tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-b]ftalazina con un P.F. de 122-125°.

Clorhidrato: Se disuelve la base resultante en 500 cc de éter dietílico  
seco y seguidamente se enfría la solución resultante en un baño de  
15 hielo/sal común. Se pasa gas de cloruro de hidrógeno a través de la  
solución enfriada, se separa la precipitación resultante por filtra-  
ción y se recrystaliza de una mezcla de cloruro metilénico y éter  
dietílico (1:2). El clorhidrato de 5-p-clorofenil-2,3,5,10-tetra-  
hidro-1H-pirazolo[1,2-b]ftalazina resultante tiene un P.F. de 189-192°.

20 b) Se colocan 100 g (0.32 moléculas-gramo) de 1-oxo-2-(3'-  
hidroxipropil)-4-p-clorofenil-1,2-dihidro-ftalazina en un matraz pro-  
visto de un agitador, embudo gotero, tubo de entrada de gas y un  
aparato de extracción Soxhlet, y se añaden 84.5 g (2.2 moléculas-gramo)

- 15 -  
342420



6097/I

de hidruro de litio-aluminio y 2500 cc de éter dietílico seco en una atmósfera de nitrógeno. Se calienta el contenido del matraz al reflujo mientras se agita durante 48 horas y seguidamente se enfría en un baño de hielo/sal común. Se trata la mezcla enfriada con 169 cc de una  
5 solución acuosa de hidróxido sódico 2 normal y 253 cc de agua, se filtra y se evapora el filtrado en un evaporador rotatorio, con lo cual se obtiene la 1-p-clorofenil-3-(3'-hidroxipropil)-1,2,3,4-tetrahidro-ftalazina en forma de aceite viscoso.

Se colocan 6 g (0.02 moléculas-gramo) de 1-p-clorofenil-3-  
10 (3'-hidroxipropil)-1,2,3,4-tetrahidro-ftalazina, 2.4 cc (0.01 moléculas-gramo) de cloruro tiónílico y 15 cc de cloroformo en un matraz provisto de un agitador, y se calienta la mezcla al reflujo mientras se agita durante 20 horas. Seguidamente se añade una solución de bicarbonato sódico acuosa saturada, fría, hasta que se obtiene una reacción neutra,  
15 y se lava la mezcla con 100 cc de una solución saturada acuosa de cloruro sódico. Se separa la fase de cloroformo, se seca sobre sulfato sódico, se filtra, y se evapora el disolvente en un evaporador rotatorio. Después de recrystalizar el residuo de una mezcla de éter dietílico/pentano (2:1), se obtiene la 5-p-clorofenil-2,3,5,10-tetrahidro-1H-  
20 pirazolo[1,2-b]ftalazina con un P.F. de 123-125°.

(iii) Yoduro metílico de 5-p-clorofenil-2,3,5,10-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-b]ftalazina.

Se añaden 5 g (0.017 moléculas-gramo) de 5-p-clorofenil-2,3,5,10-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-b]ftalazina a 100 cc de tetrahidro-  
25 furano. Seguidamente se añaden 5 g (0.035 moléculas-gramo) de yoduro

16 JUN 1969

- 16 -

6097/I

342420



metílico, y se agita la mezcla resultante durante 18 horas a la temperatura ambiente. Después de diluir con el mismo volumen de éter dietílico se filtra. El yoduro metílico de 5-p-clorofenil-2,3,5,10-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-b]ftalazina obtenido como residuo tiene un P.F. de 212-213°.

(iv) 1-p-clorofenil-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-2,6-benzodiazonina.

Se colocan 20 cc de metanol absoluto en un matraz provisto de un agitador y se añade 1 g de metal de sodio. Después de haber reaccionado todo el sodio, se añaden 4 g (0.01 moléculas-gramo) de yoduro metílico de 5-p-clorofenil-2,3,5,10-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-b]ftalazina en 40 cc de metanol absoluto, y se trata la mezcla al reflujo mientras se agita durante 20 horas. Seguidamente se evapora el disolvente en un evaporador rotatorio en un vacío, se extrae el residuo con 100 cc de cloruro metilénico, se filtra el extracto y se separa el cloruro metilénico en un evaporador rotatorio. La 1-p-clorofenil-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-2,6-benzodiazonina, obtenida como residuo, tiene un P.F. de 132-134°.

(v) 1-p-clorofenil-6-metil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-2,6-benzodiazonina.

Se hidrogena en un matraz de hidrogenación (según Parr) una mezcla de 5.4 g de 1-p-clorofenil-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-2,6-benzodiazonina, 0.60 g de óxido de platino y 100 cc de ácido acético a 3.4 atmósferas de presión de hidrógeno y a la temperatura ambiente durante 12 horas. Seguidamente se separa el catalizador por filtración y se evapora el disolvente en un vacío. Luego se alcaliniza el residuo (hasta aproximadamente pH 9) con una solución acuosa de carbonato sódico

342420

16



6097/I

2 normal, y se extrae con 200 cc de cloroformo. Se seca el extracto de cloroformo sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora el cloroformo en un vacío, con lo cual se obtiene un residuo aceitoso.

5 Diclorhidrato: Se disuelve el residuo aceitoso resultante en 25 cc de una mezcla de diclorometano y éter dietílico (1:2) y se pasa gas de cloruro de hidrógeno seco a través de la solución resultante. El diclorhidrato de 1-p-clorofenil-6-metil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-2,6-benzodiazonina resultante tiene un P.F. de 200-204°.

EJEMPLO 2: Descripción de una composición de tabletas.

10	1-p-clorofenil-6-metil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-2,6-benzodiazonina	50 g
	tragacanto	2 g
	lactosa	39.5 g
	almidón de maíz	5 g
15	talco	3 g
	estearato magnésico	0.5 g
	alcohol SD 30 )	
	) las cantidades necesarias	
	agua destilada )	

20 El peso de las tabletas producidas depende de la dosificación de compuesto activo que se ha de aplicar.

76 JUN 1964

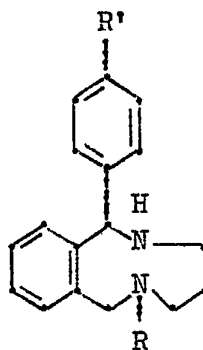
342420

NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Norteamérica con fecha y número siguientes: 30 de junio de 1966,

5. de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Norteamérica con fecha y número siguientes: 30 de junio de 1966, nº 561.718; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS DERIVADOS DE LA FTALAZINA; caracterizándose por lo siguiente:
10. nº 561.718; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS DERIVADOS DE LA FTALAZINA; caracterizándose por lo siguiente:
15. DERIVADOS DE LA FTALAZINA; caracterizándose por lo siguiente:

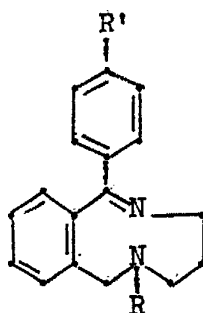
1.- Procedimiento para la producción de compuestos derivados de la ftalazina, de fórmula general I,



I

342420

en la que R significa un radical alquilo inferior, y R' significa un átomo de hidrógeno o cloro o un radical alcoxi inferior, caracterizado porque se reduce un compuesto de fórmula general II,



II

5. en la que R y R' tienen los significados arriba indicados.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la reducción usando hidruro de litio-aluminio en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, a una temperatura de 25 a 75°C.

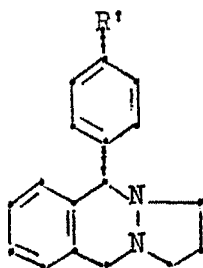
10.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se efectúa con hidrógeno catalíticamente activado en un disolvente ácido, usando óxido de platino o de paladio como catalizador, a una temperatura entre 25 y 50°C y a una presión de hidrógeno entre 0,5 y 3,5 atmósferas.

15.

4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el compuesto de fórmula II se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general IV,

20.



IV

16 JUN 1969

342420

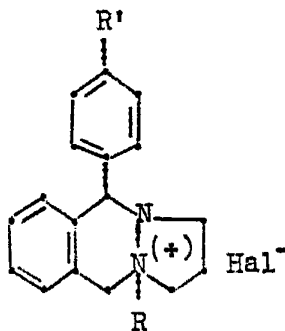
en la que R' tiene el significado indicado más arriba,  
con un compuesto de fórmula general IX,

R - Hal

IX

en la que R tiene el significado indicado anteriormente,  
y Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo, y el

5. compuesto resultante de fórmula general III,



III

en la que R, R' y Hal tienen los significados arriba  
indicados, se trata con un alcoholato de metal alcalino  
inferior.

10. 5.-Procedimiento para la producción de com-  
puestos derivados de la ftalazina; tal y como queda des-  
crito sustancialmente en la presente Memoria.

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

Madrid,

16 JUN. 1969

SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ACEDO Y MODET  
p. p. Firmador: A. GARCIA BRAVO