

PATENTE DE INVENCION

Case 6097/II.37/KU/MK.

346451 346451

Memoria Descriptiva

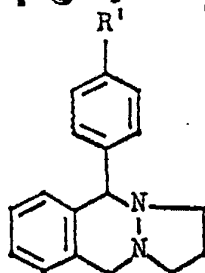
sobre:

"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 de obtención de derivados
de la ftalazina, de fórmula general I,

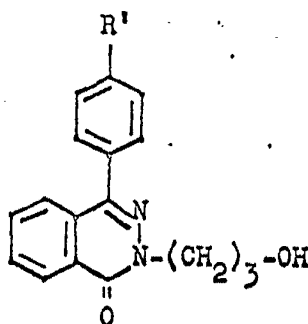
346451



I

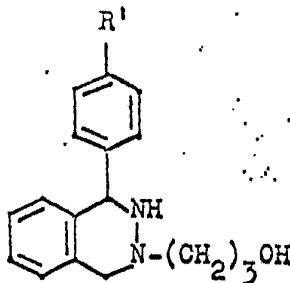
en la que R' significa un átomo de hidrógeno o cloro
o un radical alcoxi inferior,
y sus sales de adición de ácido.

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



II

en la que R' tiene el significado arriba indicado,
reduciendo primero el compuesto de fórmula II y tratando luego
10 el compuesto resultante de fórmula general III,



III

en la que R' tiene el significado arriba indicado,
con un agente de halogenación para formar un compuesto de fórmula I
a través de la formación de anillo espontánea,

- 3 -
346451 26



6097/II

y cuando se requiere una sal de adición de ácido, se hace reaccionar el compuesto resultante de fórmula I con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

5 La etapa de reducción en el método arriba indicado para la preparación de los compuestos de fórmula general I, es decir la reducción de un compuesto de fórmula II para dar un compuesto de fórmula III

10 se efectúa ventajosamente usando un hidruro complejo, por ejemplo 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 de 25 a 75°C, preferentemente a la temperatura de ebullición de la solución.

15 El tratamiento con un agente de halogenación, es decir

20 para convertir un compuesto de fórmula IIIa un compuesto de fórmula I, se efectúa 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, cloroformo o tetracloruro de carbono.



346451

Para la conversión de un compuesto de fórmula III a uno de fórmula I, es conveniente usar un agente de cloración o bromación, prefiriéndose un agente de cloración.

5 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.

10 Los compuestos resultantes de fórmula general I 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.

15 Los compuestos de fórmula general I 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 I

- 5 -
346451

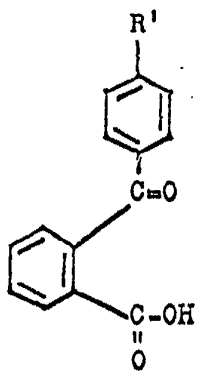


6097/II

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 I y sus sales de adición de ácido pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general I 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 I resultantes en sus sales de adición de ácido.

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



IV

en la que R' tiene el significado arriba indicado,

con 3-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



346451

28 OCT. 1961

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

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
10 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.

Los compuestos de las fórmulas generales II y III también
son compuestos nuevos, y éstos y su preparación también forman parte de
15 la presente invención.

Los compuestos de la fórmula general 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 la
20 fórmula general I en sus formas ópticamente activas.

Los compuestos de la fórmula general I 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
25 la formación de sales: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico,
fosfórico, succínico, benzoico, acético, maleico, p-tolueno-
sulfónico y bencenosulfónico.

346451



6097/II

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.

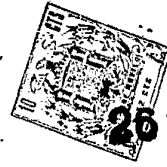
5 Una dosificación diaria adecuada de los compuestos de la fórmula general I es entre 25 y 150 mg; esta cantidad se aplica preferentemente en varias dosis entre 7 y 75 mg distribuidas a través de todo el día o se aplica en forma retard.

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, sustancias 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:



25 OCT. 1981

346451

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.

346451 - 9 -



6097/II

EJEMPLC 1: 5-p-clorofenil-2,3,5,10-tetrahidro-
1H-pirazolo[1,2-b]ftalazina.

26 OCT. 1951

(1) 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 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) 1-p-clorofenil-3-(3'-hidroxipropil)-
1,2,3,4-tetrahidro-ftalazina.

Se colocan 100 g (0.32 moléculas-gramo) de 1-oxo-2-(3'-hidroxipropil)-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 84.5 g (2.2 moléculas-gramo) 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 solución acuosa de hidróxido sódico 2 normal y 253 cc de agua, se

25

26 OCT. 1951

346451

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.

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

Se colocan 6 g (0.02 moléculas-gramo) de 1-p-clorofenil-3-(3'-hidroxipropil)-1,2,3,4-tetrahidro-ftalazina, 2.4 cc (0.01 moléculas-gramo) de cloruro tionílico 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, 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-pirazolo[1,2-b]ftalazina con un P.F. de 123-125°.

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



346451

Los compuestos siguientes pueden producirse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1:

5-p-metoxifenil-2,3,5,10-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-b]ftalazina,
P.F. 107-109°; clorhidrato higroscópico.

5 5-fenil-2,3,5,10-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-b]ftalazina;
clorhidrato, P.F. 197-199°.

EJEMPLO 2: Descripción de una composición de tabletas.

	5-p-clorofenil-2,3,5,10-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-b]ftalazina	50 g
10	tragacanto	2 g
	lactosa	39.5 g
	almidón de maíz	5 g
	talco	3 g
	estearato magnésico	0.5 g
15	alcohol SD 30)	
) las cantidades necesarias	
	agua destilada)	

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

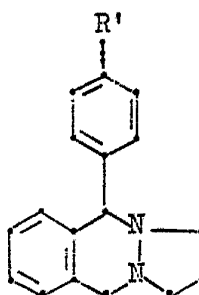


N O T A 346451

26 OCT 1966

- 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, nº 561.708; 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:
- 5.
- 10.
- 15.

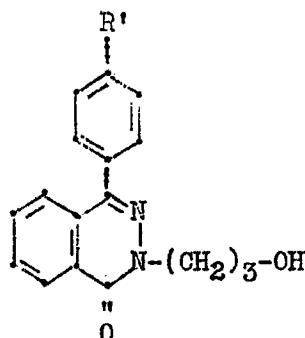
1.- Procedimiento para la producción de compuestos derivados de la ftalazina, de fórmula general I,



I

346451

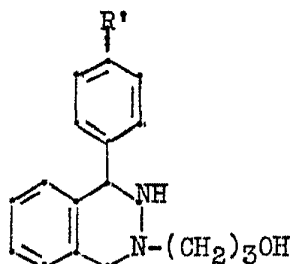
en la que R' significa un átomo de hidrógeno o cloro o un radical alcoxi inferior, caracterizado porque se reduce un compuesto de fórmula general II,



26 OCT. 1967

II

5. en la que R' tiene el significado arriba indicado, y luego se trata el compuesto resultante de fórmula general III,

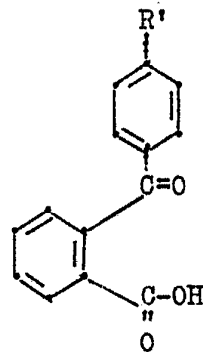
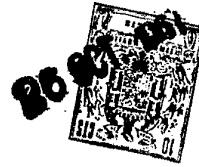


III

en la que R' tiene el significado arriba indicado, con un agente halogenante para formar un compuesto de fórmula I a través de la formación de anillo espontánea.

10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula II se obtiene mediante reacción de un compuesto de fórmula general IV,

346451



IV

en la que R' tiene el significado indicado más arriba con 3-hidracinopropanol.

- 3.- Procedimiento para la producción de compuestos derivados de la ftalazina; tal y como queda descrito sustancialmente en la presente Memoria.
- 5.

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

Madrid,
SANDOZ, A.G.

26-OCT. 1961

L. GÓMEZ AGUILO Y CA.
Firmado: F. Hernández Kuly