

346452



PATENTE DE INVENCION

Case 6097/III.37/KU/MK.

346452

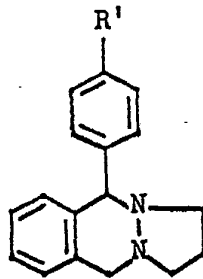
Memoria Descriptiva

sobre:

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

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

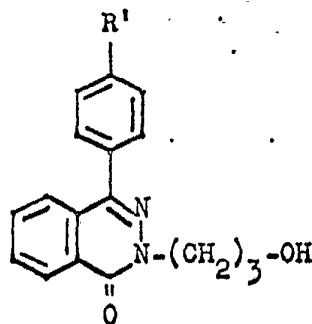
La presente invención se relaciona con
un procedimiento para preparar derivados de
ftalazina, de fórmula general I,



346452_I

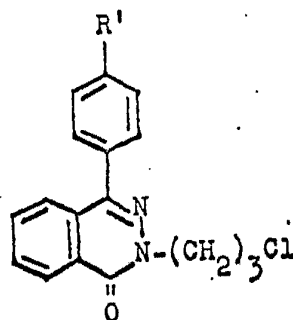
en la que R' significa un átomo de hidrógeno o cloro
o un radical alcoxi inferior,
y sus sales de adición de ácido.

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,
tratando primero el compuesto de fórmula II con un agente de halogenación
10 para producir un compuesto de fórmula general III,



III



346452

en la que R' tiene el significado arriba indicado,
y reduciendo luego el compuesto de fórmula III para dar un compuesto de
fórmula I, 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 I con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

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 III para dar un compuesto de fórmula I, se
efectúa ventajosamente usando un hidruro complejo,
10 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
15 temperatura de 25 a 75°C, preferentemente a la temperatura de ebullición
de la solución.

El tratamiento con un agente de halogenación, es decir para
convertir un compuesto de fórmula II a un compuesto de fórmula III,
se efectúa ventajosamente a una temperatura de 25 a 100°C, preferente-
20 mente 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, cloro-
formo o tetracloruro de carbono.

- 4 -
346452



26 OCT. 1909/III

Para la conversión de un compuesto de fórmula II en un compuesto de fórmula III, según lo indica la práctica, sólo es realmente adecuado usar un agente de cloración si se ha de obtener seguidamente un compuesto de fórmula I del compuesto de fórmula III. Pueden usarse
5 cualesquiera agentes de cloración que sean adecuados para reemplazar el radical hidroxilo de un alcohol primario por un átomo de cloro, siendo el agente de cloración preferido el cloruro tionílico.

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

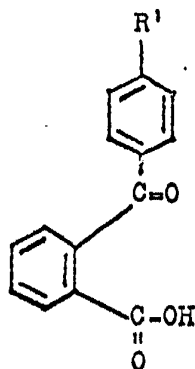
Los compuestos de fórmula general I tienen átomos de carbono asimétricos y por lo tanto también pueden obtenerse en formas ópticamente activas en forma de por sí conocida. Si se desea las formas
15 ópticamente activas separadas de los compuestos de fórmula general I resultantes pueden seguidamente convertirse 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 I y sus sales de adición de ácido pueden obtenerse haciendo reaccionar
20 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.

25 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,

346452



6097/III



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 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.

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.

346452



Los compuestos de las fórmulas generales II y III también son compuestos nuevos. La preparación de los compuestos de fórmula III forma parte de la presente invención.

5 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 la formación de sales: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, succínico, benzoico, acético, maleico, p-tolueno-
10 sulfónico y bencenosulfónico.

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.

15 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.

20 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:



346452

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.

5

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

10

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:

15

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 %.

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.

20

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



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

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

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 recristalizar 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°.



346452

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

26 OCT. 1961

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
5 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
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
10 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-
pora 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°.

15 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 filtra-
ción y se recrystaliza de una mezcla de cloruro metilénico y éter
20 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°.



346452

26 OCT. 1961

reflujo mientras se agita durante 20 horas. Seguidamente se añade una solución fría acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta que se obtiene una reacción neutra y se lava la mezcla con 100 cc de solución acuosa saturada de cloruro sódico. Seguidamente se separa la fase de cloroformo, se seca con sulfato sódico, se filtra y se evapora en un evaporador rotatorio. Después de recrystalizar el residuo resultante de una mezcla de cloroformo y pentano (1:2) se obtiene la 1-oxo-2-(3'-cloropropil)-4-p-metoxifenil-1,2-dihidro-ftalazina con un P.F. de 95-96.5°.

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

Se colocan 45 g (0.137 moléculas-gramo) de 1-oxo-2-(3'-cloropropil)-4-p-metoxifenil-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 13 g (0.34 moléculas-gramo) de hidruro de litio-aluminio y 1500 cc de éter dietílico seco en una atmósfera de nitrógeno. Se calienta el contenido del matraz al reflujo mientras se agita durante 4 días y seguidamente se enfría en un baño de hielo/sal común. Se trata la mezola enfriada con 26 cc de una solución acuosa de hidróxido sódico 2 normal y 39 cc de agua, se filtra y se evapora el filtrado en un evaporador rotatorio. Se recrystaliza el residuo resultante de una mezcla de éter dietílico, cloruro metilénico y pentano (2:1:1), con lo cual se obtiene la 5-p-metoxifenil-2,3,5,10-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-b]ftalazina con un P.F. de 107-109°.

25 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

346452

26 OCT 1951



dietílico (1:2). El clorhidrato de 5-p-metoxifenil-2,3,5,10-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-b]ftalazina resultante es muy higroscópico y tiene un P.F. indefinido.

EJEMPLO 3: 5-fenil-2,3,5,10-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-b]ftalazina.

5

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

Se colocan 45.2 g (0.2 moléculas-gramo) de ácido 2-benzoilbenzoico, 22.5 g (0.25 moléculas-gramo) de 3-hidracina-propanol, 500 cc de tolueno y 1 g de ácido p-toluenosulfónico en un matraz provisto de un agitador y un separador de agua según Dean-Stark. 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 añade el residuo resultante a 200 cc de metanol. Se vierte la mezcla en agua mientras se agita, y se separa la precipitación resultante por filtración. La 1-oxo-2-(3'-hidroxipropil)-4-fenil-1,2-dihidroftalazina obtenida como residuo tiene un P.F. de 138-139°.

10

15

(ii) 1-oxo-2-(3'-cloropropil)-4-fenil-1,2-dihidro-ftalazina.

Se colocan 49 g (0.18 moléculas-gramo) de 1-oxo-2-(3'-hidroxipropil)-4-fenil-1,2-dihidro-ftalazina, 25 g (0.2 moléculas-gramo) (15.2 cc) de cloruro tionílico y 250 cc de cloroformo en un matraz provisto de un agitador y se calienta la mezcla resultante al reflujo mientras se agita durante 20 horas. Se añade seguidamente una solución fría acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta que se obtiene una reacción neutra y se lava la mezcla con 100 cc de solución acuosa saturada de cloruro sódico. Seguidamente se separa la fase de cloroformo, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra mediante

20

25

346452



6097/III

26 OCT. 1951

evaporación en un evaporador rotatorio. Se recristaliza el residuo resultante de una mezcla de cloruro metilénico/éter dietílico/pentano (1:2:1). La 1-oxo-2-(3'-cloropropil)-4-fenil-1,2-dihidro-ftalazina resultante tiene un P.F. de 127-128°.

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

Se colocan 35 g (0.12 moléculas-gramo) de 1-oxo-2-(3'-cloropropil)-4-fenil-1,2-dihidro-ftalazina en un matraz provisto de un agitador, embudo gotero, tubo de entrada de gas y aparato de extracción Soxhlet y se añaden 11.2 g (0.3 moléculas-gramo) de hidruro de litio-aluminio y 1500 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 22 cc de una solución acuosa de hidróxido sódico 2 normal y 34 cc de agua, se filtra y se evapora el filtrado en un evaporador rotatorio, con lo cual se obtiene la 5-fenil-2,3,5,10-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-b]ftalazina en forma de aceite.

15 Clorhidrato: Se disuelve el aceite 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 seca. El clorhidrato de 5-fenil-2,3,5,10-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-b]ftalazina resultante tiene un P.F. de 197-199°.



346452 26 OCT. 1967

EJEMPLO 4: Descripción de una composición de tabletas.

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

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

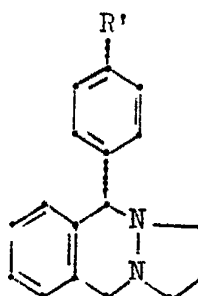


26 OCT. 1966

N O T A

- 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 FTA-LAZINA; caracterizándose por lo siguiente:
- 5.
- 10.
- 15.

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

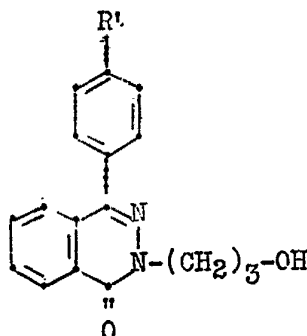


I

346452

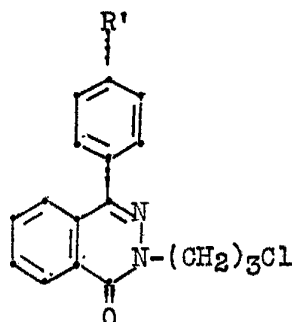


en la que R' significa un átomo de hidrógeno o cloro o un radical alcoxi inferior, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula general II,



II

5. en la que R' tiene el significado arriba indicado, con un agente halogenante para producir un compuesto de fórmula general III,



III

10. en la que R' tiene el significado arriba indicado, y se reduce luego el compuesto de fórmula III para dar un compuesto de fórmula I, a través de la formación de anillo espontánea.

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

Esta Memoria consta de 16 hojas impresas a máquina por una sola cara.

26 OCT. 1957

Madrid,
SANDOZ A.G.

RECEIVED BY SANDOZ
OCT 26 1957