

40 5555



P.- 51.642

K-5 (BP)/MS

Nº 72-C60

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.²: C07D // A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de MICHIRO INOUE, MASAYUKI ISHIKAWA, TAKASEI
TSUCHIYA y TAKIO SHIMAMOTO

todos de nacionalidad japonesa

residentes en 26-3, 6-chome, Kokuryo-cho, Chofu-shi; 14-13,3-
-chome, Akazutsumi, Setagayaku; 17-25, 5-cho-
me, Minamikoiba, Edogawa-ku y 13, Kitamachi,
Shinjuku-ku, respectivamente, todos en Tokyo,
Japón.

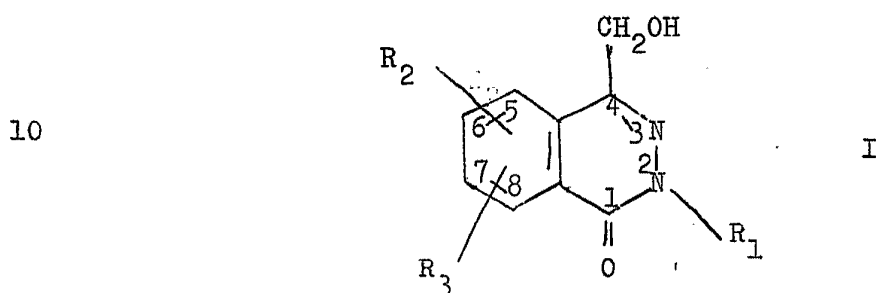
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
FTALAZONA" (Clase Internacional C07d)

405555



El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ftalazona que son valiosos para empleo farmacéutico.

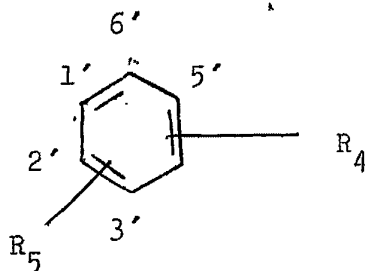
Más particularmente, el invento consiste en el procedimiento para la preparación de derivados de 1-ftalazona que se representa por la fórmula general:



15 en donde R_1 es un miembro seleccionado del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol, preferiblemente un grupo alcohol $C_1 - C_3$, un grupo alcohol sulfonilo, preferiblemente un grupo alcohol sulfonilo que tiene un grupo alcohol $C_1 - C_3$, un grupo arilsulfonilo, preferiblemente grupos bencenosulfonilo y toluensulfonilo y un grupo
20 o arilo que se representa por la fórmula general:

405555

24



5

en donde R_4 es un miembro seleccionado del grupo que consis-
 te en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno tal como
 10 Cl, Br, I y F preferiblemente Cl y Br, un grupo alcoholo
 preferiblemente un grupo alcoholo C_1-C_3 , y un grupo alcoxi,
 preferiblemente un grupo alcoxi C_1-C_3 ; R_5 es un miembro se-
 leccionado del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno,
 un átomo de halógeno tal como Cl, Br, I y F, preferiblemen-
 15 te Cl y Br, un grupo alcoholo, preferiblemente un grupo al-
 cohilo C_1-C_3 , un grupo alcoxi, preferiblemente un grupo al-
 coxi C_1-C_3 , y un grupo alcoxycarbonilo, preferiblemente un
 grupo alcoxycarbonilo que tiene un grupo alcoxi C_1-C_3 ; R_2
 es un miembro seleccionado del grupo que consiste en un áto-
 20 mo de hidrógeno, un átomo de halógeno tal como Cl, Br, I y
 F, preferiblemente Cl y Br, un grupo alcoholo, preferible-
 mente un grupo alcoholo C_1-C_3 , y un grupo alcoxi, preferi-
 blemente un grupo alcoxi C_1-C_3 ; R_3 es un miembro seleccio-
 nado del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un
 25 átomo de halógeno tal como Cl, Br, I y F, preferiblemente

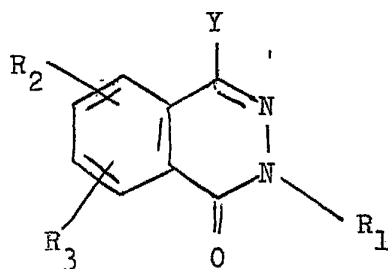
405555



Cl y Br, un grupo alcoholo, preferiblemente un grupo alcoholo C_1-C_3 , un grupo alcoxi, preferiblemente un grupo alcoxi C_1-C_3 , un grupo alcoxycarbonilo, preferiblemente un grupo alcoxycarbonilo que tiene un grupo alcoxi C_1-C_5 , un grupo amino, y un grupo acilamino, preferiblemente un grupo acilamino que tiene un grupo acilo C_1-C_3 ; con la condición de que R_1 , R_2 y R_3 no sean un átomo de hidrógeno al mismo tiempo.

Los compuestos anteriores pueden ser preparados por:

Un compuesto de la fórmula general:



II

en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los mismos significados que en la fórmula (I) e Y es un grupo alcoxycarbonilo, preferiblemente un grupo alcoxycarbonilo que tiene un grupo alcoxi C_1-C_3 , o un grupo halógenocarbonilo que tiene un átomo de halógeno tal como Cl ó Br, se hace reaccionar con un borohidruro de metal alcalino en presencia o ausencia de un halogenuro metálico.

405555

24



Los compuestos del presente invento que pueden ser preparados por el procedimiento antes descrito son nuevos y en la aterosclerosis experimental inducida por alimentación con colesterol, muestran un efecto muy neto para impedir la aterosclerosis, inhibiendo la deposición sobre las paredes de las arterias. También impiden el acrecentamiento de la susceptibilidad de coagulación y la trombogenicidad inducidas por un tratamiento de inyección a un animal con colesterol o adrenalina. Es decir impiden la disminución de los tiempos de coagulación de la sangre así como el acrecentamiento de la aglomeración de las plaquetas en el animal inducida por el adenosín-difosfato. Los compuestos de este invento son útiles para el tratamiento de las enfermedades ateroscleróticas y trombóticas tales como la trombosis cerebral, la trombosis coronaria, la trombosis periférica, la aterosclerosis cerebral, la aterosclerosis coronaria, la arterioesclerosis obliterante, la tromboangitis obliterante, la tromboflebitis, la angiopatía de la diabetes común, y la nefropatía de la diabetes común.

Los compuestos de partida empleados en este invento, que se representan por las fórmulas (II) pueden ser preparados por los métodos análogos conocidos en la técnica o los nuevos métodos descritos más adelante.

1) Los compuestos de fórmula (II) pueden ser preparados por métodos conocidos [por ejemplo, J. of Am. Chem.

405555



Soc., 68, 1316 (1946)] a partir de derivados de naftaleno. Ejemplos de los compuestos incluyen: 4-etoxicarbonil-2-fenil-1-ftalazona, 4-metoxicarbonil-2-metil-1-ftalazona, 4-
5 -etoxicarbonil-2-metanosulfonil-1-ftalazona, 4-metoxicarbonil-2-bencenosulfonil-1-ftalazona, 4-etoxicarbonil-2-toluensulfonil-1-ftalazona, 4-etoxicarbonil-2-tolil-1-ftalazona, 4-metoxicarbonil-2-(p-metoxifenil)-1-ftalazona, 4-etoxicarbonil-2-(p-clorofenil)-1-ftalazona, 4-etoxicarbonil-2-(p-bromofenil)-1-ftalazona, 4-etoxicarbonil-2-(p-etoxicarbonil-fenil)-1-ftalazona, y 4-clorocarbonil-2-fenil-1-ftalazona. Además pueden ser usados los derivados de 4-alcoxicarbonil- ó 4-clorocarbonil-1-ftalazona que tienen uno o dos sustituyentes tales como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alcohol, alcoxi, amino, acetilamino, y
10 -alcoxicarbonilo en cualquiera de las posiciones C-5, C-6, C-7 y C-8 del núcleo de ftalazona. Por ejemplo se pueden citar: 7-cloro-4-etoxicarbonil-1-ftalazona, 7-bromo-4-metoxicarbonil-1-ftalazona, 4-etoxicarbonil-7-metoxi-1-ftalazona, 4-etoxicarbonil-7-metoxi-2-fenil-1-ftalazona, 5-acetilamino-4-etoxicarbonil-1-ftalazona, 8-acetilamino-4-etoxicarbonil-7-metoxi-1-ftalazona, 8-amino-7-cloro-4-etoxicarbonil-1-ftalazona, 6,7-dimetil-4-etoxicarbonil-1-ftalazona, 4-metoxicarbonil-2,6,7-trimetil-1-ftalazona, 2-bencenosulfonil-4-etoxicarbonil-7-metoxi-1-ftalazona, y 7-bromo-4-etoxicarbonil-2-(p-toluensulfonil)-1-ftalazona.
15
20
25

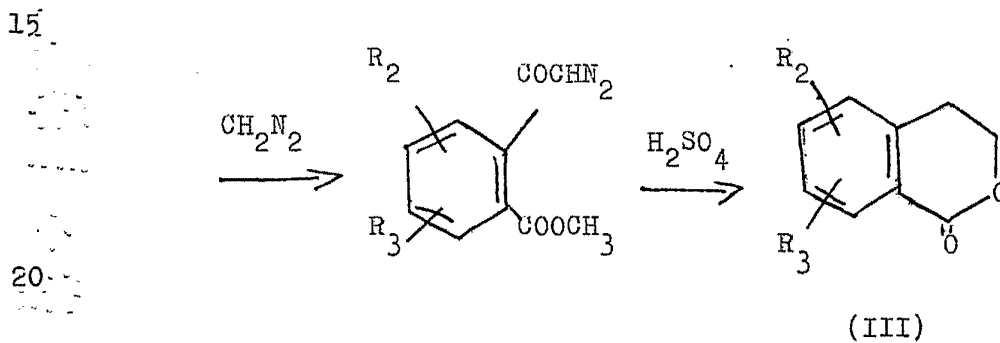
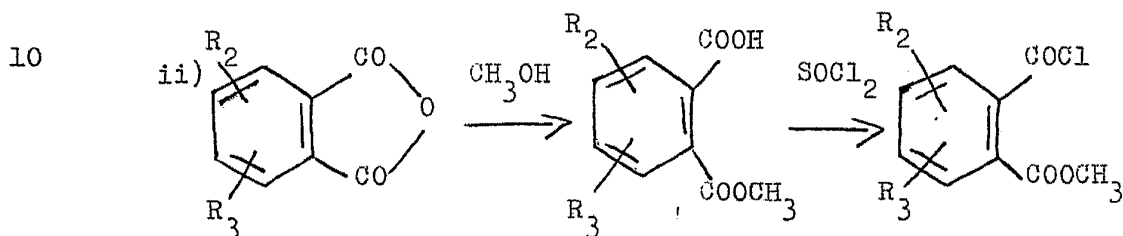
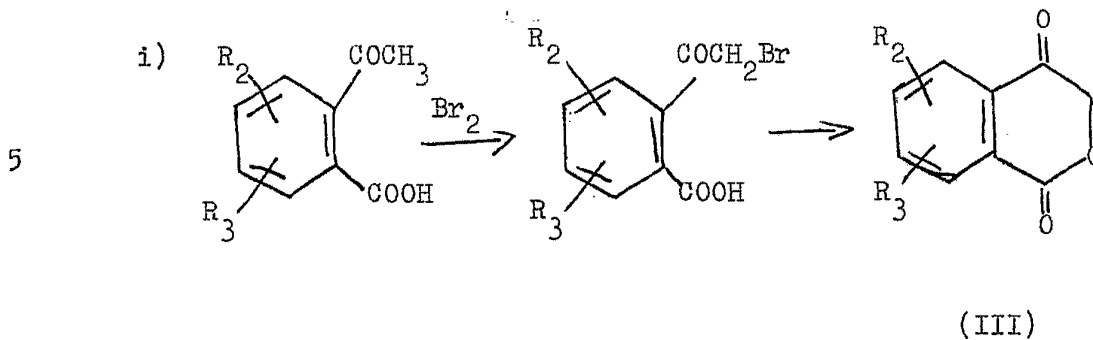
405555



En realización del procedimiento, el compuesto de fórmula (II), se hace reaccionar con una cantidad equimolecular o un exceso, preferiblemente entre 1,5 y 10 moles por cada mol de compuesto (II), de un borohidruro de metal alcalino tal como borohidruro de sodio, borohidruro de potasio o borohidruro de litio. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un halogenuro metálico, tal como cloruro de calcio, bromuro de magnesio, cloruro de litio, bromuro de litio, o yoduro de litio. También se puede emplear el trimetoxiborohidruro de sodio. Cuando el compuesto de fórmula (II) es el derivado 4-alcoxycarbonil-1-ftalazona, es decir, Y en la fórmula (II) es un grupo alcoxycarbonilo, pueden emplearse preferiblemente como disolvente los alcoholes alifáticos inferiores, tal como metanol, etanol o propanol y la reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura comprendida entre 0°C y 150°C, especialmente entre 0°C y 100°C. Cuando el compuesto de fórmula (II) es el derivado 4-clorocarbonil-1-ftalazona, es decir, Y en la fórmula (II) es un grupo clorocarbonilo se puede emplear preferiblemente un disolvente tal como dioxano, tetrahydrofurano o benceno, y la reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C, especialmente entre 0°C y 50°C.

Algunos de los compuestos del presente invento pueden también ser preparados por los siguientes esquemas

de reacción: i) ii) y iii)



25

En los esquemas de reacción anteriores (i) e (ii), R_2 y R_3 tienen los mismos significados que en la fórmula (I).

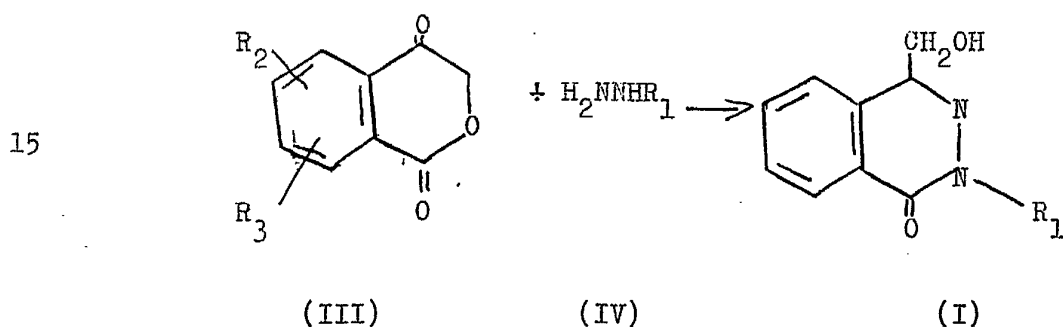
405555

24



Los autores de Ber. 40, 72 (1907) y Annual Report
of Department of Pharmacy, Kanazawa University (Japón), Vol.
12, 1 - 6 (1961) reivindicaron que habían obtenido metilfenita
5 lida de ácido w-o-hidroxiacetilbenzoico por hidrólisis del
ácido o-w-bromoacetilbenzoico. Los inventores de la presente
solicitud han encontrado que este debe ser la 4-oxo-3,4-dihidri
droisocumarina.

Los derivados de 4-oxo-3,4-dihidroisocumarina de
fórmula (III) se hacen luego reaccionar con un derivado de
10 hidrazina como se muestra en el siguiente esquema de reac-
ción.



20

En el esquema de reacción anterior R_1 , R_2 y R_3
tienen los mismos significados que en la fórmula (I), excep
to que R_1 no es un grupo arilo. El derivado de hidrazina
representado por la fórmula (IV) puede ser hidrazina, me-
25 tilhidrazina, metanosulfonilhidrazina, bencenosulfonilhi-

405555

24



drazina, y p-toluensulfonilhidrazina.

La reacción (iii) puede ser llevada a cabo en ausencia de disolvente, pero se efectúa preferiblemente en presencia de un disolvente tal como agua, alcoholes alifáticos inferiores, por ejemplo metanol, etanol o propanol, y a una temperatura comprendida entre 0°C y 150°C, especialmente entre 50°C y 100°C.

Comparados con el procedimiento del presente invento, estos procedimientos representados por los esquemas de reacción (i) o (ii) y (iii) tienen muchas desventajas; es decir: (a) son necesarias muchas etapas desde el material de partida, tal como ácido o-acetilbenzoico o anhídrido de ácido ftálico, hasta el producto final; (b) en muchos casos, los materiales de partida sustituidos son extremadamente inaccesibles; (c) los rendimientos globales desde los materiales de partida hasta los productos finales son muy bajos.

En el procedimiento del presente invento, el producto de fórmula (I) puede ser separado y purificado por métodos usuales que se describen más adelante.

Los productos del presente invento pueden formar sales estables con un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, y un ácido orgánico tal como ácido oxálico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido tar

405555



térico, ácido nicotínico, ácido salicílico, y ácido acetil-salicílico. Estas sales son solubles en agua, y por lo tanto pueden ser administradas en forma de inyecciones.

5 El invento se ilustra pero no está limitado por los siguientes Ejemplos. Todos los espectros UV descritos en los Ejemplos fueron medidos en etanol al 95%.

Ejemplo 1

10 A una suspensión agitada de 2 g. de 7-metoxi-4-etoxicarbonil-1-ftalazona en 100 ml de metanol, se añadieron en porciones 3 g. de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción fué calentada a reflujo durante 1,5 horas en un baño de agua. El borohidruro en exceso fué destruído por adición de acetona, y luego el disolvente fue separado por destilación. El residuo fue disuelto en agua, y la solución fue
15 ajustada a pH 6-7 con ácido acético y secada bajo presión reducida. El residuo fue extraído continuamente con cloroformo utilizando un aparato Soxlet. El cloroformo fue separado del extracto por destilación y el residuo así obtenido fue recristalizado en metanol proporcionando 1,5 g. de 4-hidroximetil-7-metoxi-1-ftalazona que fundía a 229-230°C.
20

Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado (%) para $C_{10}H_{10}O_3N_2$:	58,25	4,89	13,58
Encontrado (%):	58,42	4,82	13,60

25

405555

24



Espectro UV: $\lambda_{\text{máx}}$ 222 $m\mu$ ($\epsilon=20.700$), 280 $m\mu$
 ($\epsilon=9.800$), 286 $m\mu$ ($\epsilon=9.800$),
 302 $m\mu$ ($\epsilon=4.800$), 314 $m\mu$ ($\epsilon=5.000$)
 327 $m\mu$ ($\epsilon=3.600$)

5 Ejemplo 2

A una solución de 3 g. de 4-etoxicarbonil-2-fenil-
 -1-ftalazona en 150 ml. de netanol, se añadieron en proporcio-
 nes 1,2 g. de borohidruro de sodio y 100 mg. de cloruro de
 calcio con agitación. La mezcla de reacción fue calentada
 a reflujo durante 1,5 horas en un baño de agua. Después de
 enfriar, fué añadida acetona para destruir el borohidruro en
 exceso, y luego el disolvente fué separado por destilación.
 El residuo fue disuelto en agua, y la solución fue ajusta-
 da a pH 6-7. La solución fue extraída luego con cloroformo.
 El extracto de cloroformo fue secado sobre $MgSO_4$ y separa-
 do por destilación. El residuo fue recristalizado en aceto-
 na proporcionando 2,5 g. de 4-hidroximetil-2-fenil-1-ftala-
 zona que fundía a 160^a-162^aC.

Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado (%) para $C_{15}H_{12}O_2N_2$:	71,41	4,80	11,11
Encontrado (%):	71,43	4,70	11,50
Espectro UV: $\lambda_{\text{máx}}$	220 $m\mu$ ($\epsilon=35.200$),	256 $m\mu$	
	($\epsilon= 6.700$),	295 $m\mu$ ($\epsilon=7.800$)	

25

405555

24

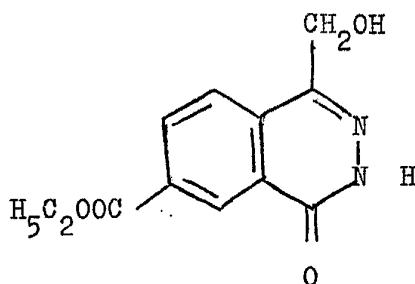


Ejemplo 3

A una suspensión de 2 g. de 4,7-dietoxicarbonil-
-1-ftalazona en 120 ml. de etanol calentada a 70°C-80°C se
añadió en porciones 1 g. de borohidruro de sodio y 100 mg.
5 de bromuro de magnesio con agitación. Después de completar
la adición del borohidruro, la mezcla de reacción fue calen-
tada a reflujo durante 1,5 horas. El borohidruro en exceso
fue destruido por adición de acetona y el disolvente fue se-
parado por destilación. El residuo fue disuelto en agua. El
10 pH de la solución fue ajustado a 6-7 y la solución fue seca-
da bajo presión reducida. El residuo fue extraído continua-
mente con cloroformo utilizando un aparato Soxlet. El cloro-
formo fue separado del extracto por destilación, y el resí-
duo fue recristalizado en metanol proporcionando 1,4 g. de
15 7-metoxicarbonil-4-hidroximetil-1-ftalazona que fundía a
206-207°C.

El producto tiene la estructura siguiente:

20



25

405555



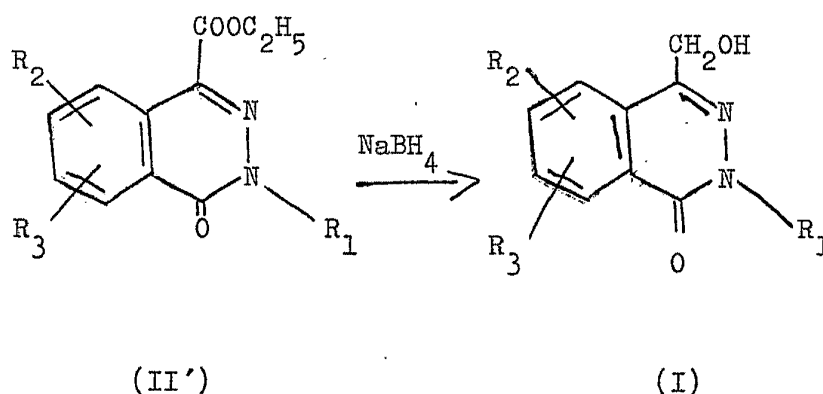
Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado (%) para $C_{12}H_{12}O_4N_2$:	58,06	4,87	11,29
Encontrado(%):	58,25	4,58	11,46
5 Espectro UV: $\lambda_{\text{máx}}$ 215 $m\mu$ ($\epsilon=29.100$), 230 $m\mu$ ($\epsilon=22.700$), 252 $m\mu$ ($\epsilon=10.600$), 262 $m\mu$ ($\epsilon=11.000$), 305 $m\mu$ ($\epsilon=10.300$), 317 $m\mu$ ($\epsilon=8.500$)			

Ejemplos 4 a 14

10 De un modo similar al de los Ejemplo 1-3, se obtuvieron los siguientes productos de fórmula (I) a partir de los compuestos de fórmula (II') con un rendimiento de 60-90%, como se muestra en la Tabla I siguiente.

15



20

25

405555



Tabla I

Ejem- plos Nos.	R ₁	R ₂	R ₃	Producto	
				p.de f. (disolven- te de re- cristali- zación)	Espectro U.V. λ _{máx} (extinción molecular)
5	CH ₃	H	H	147-148°C (acetato de etilo)	227m μ (19000) 246m μ (6900) 225m μ (7400) 287m μ (8400) 302m μ (6500) 313m μ (3600)
10	CH ₃	H	7-CH ₃ O	181-182°C (acetato de etilo)	223m μ (23600) 283m μ (10700) 289m μ (11300) 314m μ (5500) 325m μ (3500)
	H	H	7-Cl	213-214°C (metanol)	215m μ (41200) 247m μ (8300) 257m μ (7200) 280m μ (7900) 286m μ (8300) 310m μ (4600) 321m μ (3000)
15	CH ₃	H	7-Cl	185-186°C (acetato de etilo)	215m μ (38900) 219m μ (39400) 231m μ (17100) 257m μ (5100) 291m μ (7700)
	H	H	7-Br	222-223°C (metanol)	217m μ (34000) 220m μ (35900) 255m μ (6500) 287m μ (8300) 310m μ (4100) 320m μ (2400)
20	C ₆ H ₅	H	7-CH ₃ O	206-207°C (etanol)	228m μ (33000) 281m μ (10200) 320m μ (4300)
	H	H	5-CH ₃ CONH	206-207°C (metanol)	222m μ (28000) 255m μ (9000) 270m μ (9000) 296m μ (11800)
25	H 7-CH ₃ O	8-CH ₃ CONH		232-234°C (metanol)	230m μ (14000) 295m μ (4200) 328m μ (2900)

Tabla I (Continuación)

Ejemplos Nos.	R ₁	R ₂	R ₃	Producto	
				p.de f. (disolvente de recristalización)	Espectro U.V. λ _{máx} (extinción molecular)
12	CH ₃	H	7-Br	192-193°C (metanol)	222mμ (38600) 242mμ (13800) 259mμ (5800) 292mμ (8800) 323mμ (2800)
13	CH ₃ SO ₂	H	H	176-177°C (etanol-hexano)	223mμ (12500) 260mμ (7800) 290mμ (9300) 307mμ (9700)
14	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ SO ₂	H	H	160-162°C (etanol-hexano)	222mμ (20800) 262mμ (7600) 295mμ (9100) 310mμ (9500)

Ejemplo 15

A una solución agitada de 1 g. de 4-etoxicarbonil-2-(p-etoxicarbonifenil)-1-ftalazona en 50 ml. de etanol, se añadió en porciones 1 g. de borohidruro de sodio a 60-70°C. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante una hora en un baño de agua, y luego el etanol fue separado por destilación. El residuo fue recristalizado en metanol, proporcionando 800 mg. de 4-hidroximetil-2-(p-etoxicarbonifenil)-1-ftalazona que fundía a 147-153°C.

405555

24



Análisis elemental:

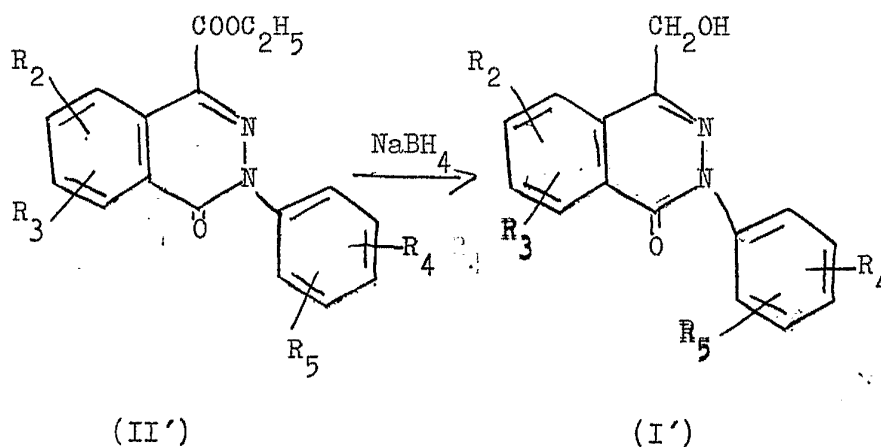
	C	H	N
Calculado (%) para $C_{18}H_{16}O_4N_2$:	66,66	4,97	8,64
Encontrado (%):	66,15	4,65	8,87

5 Ejemplos 16 a 24

De un modo similar al de los Ejemplos 1 y 15, se obtuvieron los siguientes productos de la fórmula (I') a partir de los compuestos de la fórmula (II') con un rendimiento de 60-90%, como se muestra en la Tabla II siguiente.

10

15



20



405555

Tabla II

Ejemplos Nos.	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Producto
					P. de f. (recrist. en metanol)
16	H	H	H	p-Br	180 - 182°C
17	H	H	H	p-CH ₃ O	150 - 152°C
18	H	H	3'-Cl	5'-Cl	204 - 206°C
19	H	7-CH ₃ O	H	p-CH ₃ O	191 - 192°C
20	H	7-Cl	H	p-CH ₃ O	192 - 194°C
21	H	7-Cl	H	p-Br	198 - 200°C
22	H	7-Br	3'-Cl	5'-Cl	211 - 213°C
23	H	7-Br	H	p-Br	197 - 199°C
24	H	7-CH ₃ O	H	p-Br	220 - 224°C

Ejemplo 25

Una mezcla de 3 g. de 7-bromo-4-carboxi-2-metil-1-ftalazona y 30 ml. de cloruro de tionilo fue calentada suavemente a reflujo 70°C-80°C durante 50 minutos en un baño de agua. El cloruro de tionilo en exceso fue separado luego por destilación, y el residuo fue disuelto en 30 ml. de dioxano. A la solución de dioxano se le añadieron 2 g. de NaBH₄ en porciones a 0°C-10°C con agitación. La mezcla de reacción fue agitada durante una hora más y luego el di-

405555

24



5 solvente se separó por destilación. El residuo fue disuelto en agua y la solución fue extraída con cloroformo. El cloroformo fue separado del extracto por destilación, y el residuo fue recristalizado en metanol-acetato de etilo, proporcionando 1,2 g. de 7-bromo-4-hidroximetil-2-metil-1-ftalazona que fundía a 192°-193°C.

Ejemplo 26

10 Una solución de 3 g. de 6,7-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroisocumarina y 3 g. de hidrato de hidrazina en 30 ml. de etanol fue calentada a reflujo durante 2 horas en un baño de agua. Después de enfriar, los cristales precipitados fueron filtrados y recristalizados en metanol proporcionando 2,6 g. de 6,7-dimetil-4-hidroximetil-1-ftalazona que fundía a 253°-255°C.

15 Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado (%) para $C_{11}H_{12}O_2N_2$:	64,69	5,92	13,72
Encontrado (%):	64,42	5,86	13,90

20 Ejemplo 27

25 De un modo similar al del Ejemplo 26, las 6,7-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroisocumarina fue hecha reaccionar con metilhidrazina para obtener 2,6,7-trimetil-4-hidroximetil-1-ftalazona que fundía a 152°-153°C (recristalizada en acetato de etilo/éter de petróleo).

405555



Ejemplo 28

Una solución de 3 g. de 4-oxo-3,4-dihidroisocumarina y 3 g. de p-toluensulfonil-hidrazina en 50 ml. de etanol fue calentada a reflujo durante 5 horas en un baño de agua. El etanol fue separado por destilación, y el residuo fue recristalizado en etanol-n-hexano, proporcionando 4-hidroximetil-2-(p-toluensulfonil)-1-ftalazona que fundía a 160°-162°C.

Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado para $C_{16}H_{14}O_4N_2S$:	58,18	4,27	8,48
Encontrado (%):	57,87	4,43	8,65

Ejemplo 29

De un modo similar al del Ejemplo 26, la 7-cloro-8-amino-4-oxo-3,4-dihidroisocumarina fue hecha reaccionar con hidrazina para proporcionar la 7-cloro-8-amino-4-hidroximetil-1-ftalazona que fundía a 232°-234°C (recristalizada en metanol) con rendimiento de 67%.

Espectro UV: $\lambda_{\text{máx}}$ 220 m μ (24.800), 255 m μ (9.000),
270 m μ (9.000), 296 m μ (11.800)

Ejemplo 30

Los compuestos del presente invento mostraron un

405555



efecto preventivo para el aumento de coagulabilidad y trombogenicidad por un tratamiento por inyección con colesterol o adrenalina a un animal, como se muestra a continuación.

5 Después de administración por vía oral de 10 mg/kg del compuesto del presente invento a un conejo, la intensidad de aglomeración de plaquetas inducida por adenosin-difosfato fue medida por el método de Born (Born, J. B. Physiol. 162, 67 (1962), O'Brien, J. Clin. Path. 15, 452 (1962),
10 Lancet, 1, 779 (1968).

 Un conejo fue inyectado con adrenalina ($1 \mu\text{g}/\text{kg}$) 3 horas después de la administración oral de la muestra. Cinco minutos después de la inyección, se tomaron 4,5 ml. de sangre de la arteria carótida y fueron diluidos con 0,5 ml. de una solución de citrato de sodio al 3,8%. Después de cen
15 trifugar la sangre a 1.000 g. durante 30 minutos, fueron tomadas 0,9 ml. de partes alicuotas del líquido sobrenadante. A cada una de las partes alicuotas fueron añadidos 0,1 ml. de soluciones de adenosin-difosfato 3×10^{-5} molar y 10^{-4}
20 molar. Por lo tanto las concentraciones molares de ADP en el suero fueron 3×10^{-6} y 10^{-5} respectivamente. La intensidad de aglomeración de las plaquetas fue medida utilizando un medidor de aglomeración de plaquetas (Modelo 169, de Evans Elect. Ltd. Inglaterra). Las intensidades de la aglo-
25 meración de plaquetas inducida por ADP fueron mostradas co



mo tanto por ciento del valor de la inyección previa. Como se muestra en la siguiente Tabla IV, los compuestos de este invento mostraron valores más bajos de la aglomeración de plaquetas inducida por ADP, impidiendo así el aumento de la coagulabilidad y la trombogenicidad. En la Tabla siguiente, se muestran también los valores de la DL_{50} de los compuestos del invento.

Tabla III

10	Compuesto	Aumento de la intensidad de aglomeración de plaquetas inducida por ADP		DL_{50} (mg/kg)
		$3 \times 10^{-6} M$	$10^{-5} M$	
	Salina (testigo)	$121,8 \pm 7,8 \%$	$115,1 \pm 4,9 \%$	
	Dibencilina (testigo)	$101,7 \pm 8,7 \%$	$106,7 \pm 7,3 \%$	
15	Piridonolcarbamato (testigo)	$109,0 \pm 5,9 \%$	$100,8 \pm 6,5 \%$	
	Aspirina (testigo)	$106,0 \pm 3,0 \%$	$111,5 \pm 2,6 \%$	
	4-hidroximetil-2-fenil-1-ftalazona	$79,3 \pm 4,3 \%$	$77,0 \pm 3,3 \%$	4.000
20	4-(α -hidroxietil)-1-ftalazona	$82,0 \pm 5,2 \%$	$79,3 \pm 3,1 \%$	3.500
	4-(α -hidroxiisopropil)-1-ftalazona	$78,5 \pm 2,8 \%$	$76,9 \pm 4,2 \%$	3.500
25	4-hidroximetil-2-(p-toluensulfonil)-1-ftalazona	$84,1 \pm 4,2 \%$	$82,5 \pm 3,6 \%$	3.000

405555

24



Tabla III (continuación)

Compuesto	Aumento de la intensidad de aglomeración de plaquetas inducida por ADP		DL ₅₀ (mg/kg)
	3 x 10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁵ M	
4-hidroximetil-7-metoxi-1-ftalazona	83,5 ± 3,5 %	81,0 ± 3,6 %	3.500
4-hidroximetil-2-metanosulfonil-1-ftalazona	78,4 ± 5,1 %	75,4 ± 3,9 %	3.000

Ejemplo 31

Efecto de los compuestos para impedir la aterosclerosis experimental.

Los compuestos del presente invento mostraron un efecto muy neto para impedir la aterosclerosis, inhibiendo la deposición del colesterol en las paredes de las arterias en la aterosclerosis experimental.

Noventa y cinco conejos machos sanos fueron alimentados cada uno con 150 g. por día de píldoras que contenían 1% de colesterol, durante 15 semanas. Después de esto 5 conejos de los anteriormente mencionados fueron matados. Los 90 conejos restantes fueron divididos en seis grupos. Aunque a todos los grupos se les administró un alimento normalizado, cinco grupos fueron alimentados cada uno con 10

405555

24



5 mg. por kg. del compuesto del presente invento, y el grupo restante con placebo que consistía en fécula de patatas. Después de 6, 10 y 20 semanas, cada 5 conejos de los seis grupos fueron matados, y fue estimado por cromatografía de gases el contenido total de colesterol en la pared de las arterias. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla V.

10 1. El contenido de colesterol total al final de las primeras 15 semanas fue $48,09 \pm 11,6 \mu\text{g}/\text{mg}$ de peso seco.

2. El contenido de colesterol total de los seis grupos está indicado en la tabla siguiente. Los contenidos se muestran en unidades g por un mg. de pared arterial seca. El valor de la tabla es un valor medio de 5 conejos.

405555



Tabla IV

Grupos administrados con	Período (semanas)	Contenido de colesterol (μg)
5 placebo	6	30,4 \pm 3,2
	10	32,9 \pm 2,8
	20	26,0 \pm 6,4
4-hidroximetil-2-fenil- -1-ftalazona	6	29,4 \pm 2,2
	10	12,6 \pm 2,5
	20	5,3 \pm 3,2
10 4-(α -hidroxietil)-1- ftalazona	6	30,1 \pm 4,2
	10	12,4 \pm 2,1
	20	7,3 \pm 2,6
4-hidroxiiisopropil)-1- ftalazona	6	28,9 \pm 4,1
	10	14,6 \pm 3,5
	20	7,6 \pm 2,2
15 4-hidroximetil-2-(p-to- luensulfonil)-1-ftalazo- na	6	29,7 \pm 4,6
	10	13,9 \pm 3,8
	20	7,4 \pm 3,6
20 4-hidroximetil-7-meto- xi-1-ftalazona	6	28,7 \pm 5,1
	10	13,6 \pm 3,1
	20	8,2 \pm 2,4

Ejemplo 32

De un modo similar al del Ejemplo 3, se obtuvieron las 7-alcoxicarbonil-4-hidroximetil-1-ftalazonas siguien

405555



tes a partir de las correspondientes 4,7-dialcoxycarbonil-
-l-ftalazonas con un rendimiento de 50-80%.

5 7-isopropoxycarbonil-4-hidroxi-metil-l-ftalazona:
p. de f. 212-213°C (recristalizada en acetona/hexano); 7-n-
-butoxycarbonil-4-hidroxi-metil-l-ftalazona: p. de f.
144-146°C (recristalizada en acetato de etilo); 7-isobuto-
xycarbonil-4-hidroxi-metil-l-ftalazona: p. de f. 160-162°C
(recristalizada en acetato de etilo).

10 Esta solicitud que corresponde a la presentada en
Japón el 5 de Agosto de 1971 con el nº 58643/71, se acoge
a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre
Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

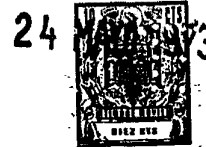
20 Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
sentan para que sean objeto de esta Patente de Invención
en España por VEINTE años, son los siguientes:

25 1ª.- Procedimiento para la preparación de deriva-
dos de ftalazona o sus sales por adición de ácido, que se
representan por la fórmula general I:

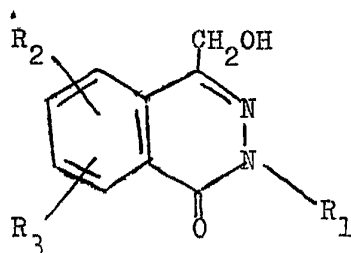
18.5.73



405555



5

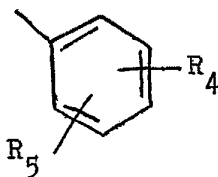


(I)

10

en donde R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo, alcohilsulfonilo, o arilsulfonilo; o un grupo arilo que se representa por la fórmula general:

15



20

en donde R_4 es un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoholo o alcoxi; R_5 es un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoholo, alcoxi, o alcoxycarbonilo; R_2 es un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoholo o alcoxi; R_3 es un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoholo, alcoxi, alcoxycarbonilo, amino o acilamino; con la condición de que R_1 , R_2 y R_3 no sean un átomo de hidrógeno al mismo tiempo, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II:

25

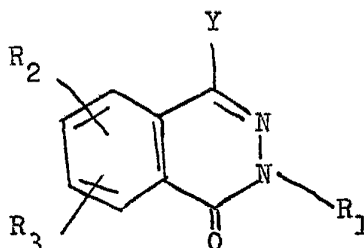


405555

24



5



II

10 en donde R₁, R₂ y R₃ tienen los mismos significados que en la fórmula (I) e Y es un grupo alcóxicarbonilo o un grupo halogenocarbonilo, se hace reaccionar con un borohidruro de metal alcalino en presencia o ausencia de un halogenuro metálico, y si se desea, el producto de reacción (I) se hace reaccionar con un ácido farmacéuticamente aceptable.

15

2ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de ftalazona.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintiocho hojas escritas por una sola cara.

20

24 MAYO 1973

Madrid,

P.A.

Alberio de Eizaburu
Per Poder

18.5.73 C.M.H.