

17 DIC. 1973

42 02 41

P.- 55.850

"Phthalazine
Diuretics"
Case 528

Int. Cl.	Co7D
MEMORIA DESCRIPTIVA	

para solicitar
PATENTE DE INVENCION
en ESPAÑA

Por VEINTE años

A nombre de THE BOOTS COMPANY LIMITED, entidad británica establecida en 1 Thane Road West, Nottingham NG2 3AA, Inglaterra,

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE FTALAZINA"

(Clase Internacional CO7d)

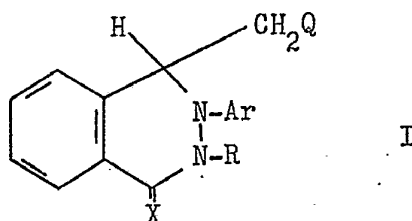
1-12-73

- 1 -

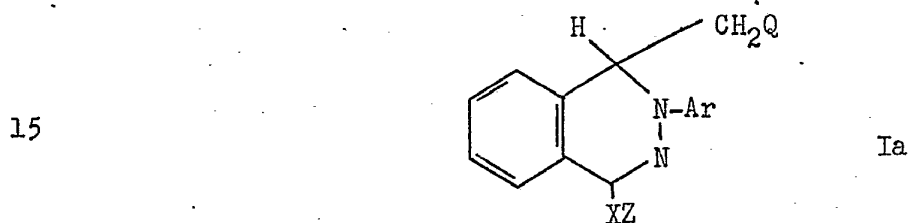
Esta invención se refiere a composiciones terapéuticas y en particular a composiciones que comprenden derivados de ftalazina.

COMPOSICIONES TERAPEUTICAS NUEVAS

5 La presente invención proporciona composiciones terapéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I



o su forma enólica o entiolica de fórmula Ia



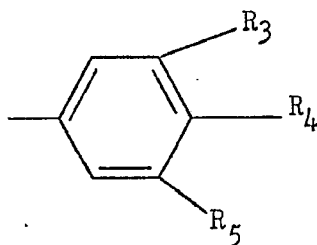
20 en las cuales Q es COOH, CH₂OH ó COOR₆, donde R₆ es un grupo formador de éster; X es oxígeno o azufre; R es hidrógeno o alcohol; Z es hidrógeno o acilo, y Ar es un grupo arilo, o sales farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas de aquellos compuestos que son ácidos, en mezcla con un diluyente farmacéuticamente aceptable. Ar está, preferiblemente, sin sustituir en las posiciones orto.

25

Los compuestos de las composiciones de la invención poseen propiedades valiosas diuréticas y saluréticas en los mamíferos. De acuerdo con ello, la invención proporciona también un método para inducir diuresis y saluresis en los mamíferos que comprende administrar al mamífero una cantidad farmacéuticamente aceptable y efectiva de un compuesto arriba descrito.

Ar es, preferiblemente, un grupo fenilo sustituido de fórmula

10



15

20

25

en la cual R₃, R₄ y R₅ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de entre hidrógeno; flúor; cloro; bromo; yodo; nitro; nitroso; ciano; isociano; carboxilo; amino; amino sustituido, p. ej., alcoholamino, dialcoholamino, arilamino, acilamino, hidroxilamino, arilidenamino, alcoholidilamino, ureido, carbazoilamino, hidrazino, tioureido, tiocarbazoilamino, alcohol-sulfinilamino, alcoxycarbonilamino, sulfamoylamino y sulfonamido, p.ej., alcohol-, alcoholo sustituido- y aril-sulfonamido; alcoholo, p.ej., de 1 a 7 átomos de carbono y en especial metilo, etilo, propilo, isopropilo y t-butilo; alcohol sustituido,

1-12-73

p.ej., haloalcoholo, en especial trifluorometilo; aralcoholo, p.ej., bencilo; hidroxialcoholo, p.ej., hidroxipropilo, y alcoxialcoholo, p.ej., metoximetilo; cicloalcoholo, p.ej., ciclohexilo y cicloalcoholo sustituido; alqueno, p.ej., alilo; arilo, p.ej., fenilo, y fenilo sustituido, p.ej., toliilo, alcoxifenilo y halofenilo; cicloalqueno, p.ej., ciclohexeno; alcoxi, p.ej., de 1 a 4 átomos de carbono y en especial metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y butoxi; alcoxi sustituido, p.ej., dialcoholaminoalcoxi y aralcoxi; alquenoilo, p.ej., aliloilo y butenoilo; cicloalcoholoilo, p. ej., ciclohexiloilo; cicloalquenoilo, p.ej. ciclohexenoilo; acilo, p.ej., acetoxi; alcoholo, p.ej., de 1 a 4 átomos de carbono y en especial metilo, etilo y propilo; alcoholo sustituido, p.ej., haloalcoholo, especialmente trifluorometilo, y aralcoholo; alquenoilo; cicloalcoholo; cicloalquenoilo; arilo, p.ej., fenilo; alcoholosulfonilo, p.ej., mesilo; alcoholosulfinilo, p.ej., metilsulfinilo; acilo, p.ej., cetilo y propionilo; acilo sustituido, en especial haloacilo, p.ej. trifluoroacetilo; aroilo, p.ej. benzilo; heteroarilo, p. ej. 2-tenoilo; hidroxilo; mercapto; carbamilo; tiocarbamilo; sulfamilo; sulfamilo sustituido, p.ej. dialcoholosulfamilo, especialmente dimetilsulfamilo y dietilsulfamilo; anillos heterocíclicos sustituidos y no sustituidos, p. ej. 2-, 3- y 4-piridilo, piperidino, morfolino, tiamorfo

lino, pirrolin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1-pirrolilo, 2-tienilo, 2-tiazolilo, 2-oxopiperidino, 5-oxopirazolidinilo, opcionalmente alcoholado en N, y 2-oxopirrolidin-1-ilo; o bien R₃ y R₄ forman juntos una porción de un anillo carbocíclico o heterocíclico condensado con el anillo de benceno, anillos que pueden estar sustituidos, p.ej. con uno o más grupos alcoholo inferiores.

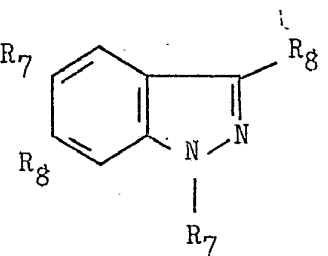
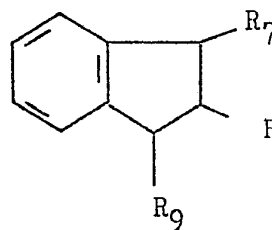
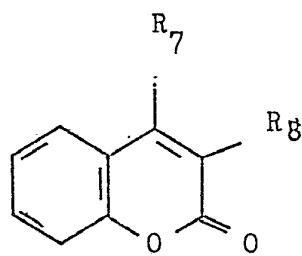
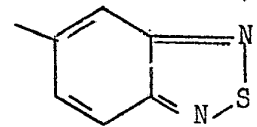
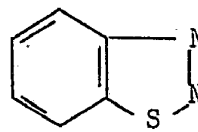
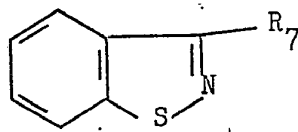
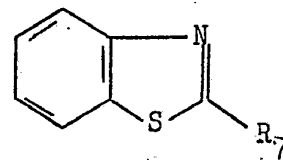
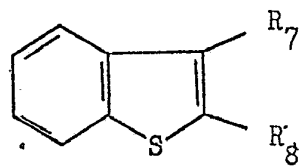
El nitrógeno de los grupos amino puede estar mono- o di-sustituido, siendo al menos uno de los sustituyentes preferiblemente un grupo alcoholo, p.ej. metilo, etilo o isopropilo, o un grupo alcoxi, p.ej. metoxi. En los casos en que el sustituyente existente en el grupo amino sustituido es por sí mismo un grupo amino o es un grupo que contiene grupos amino adicionales, p.ej. ureido, estos grupos amino adicionales pueden estar también mono- o di-sustituidos, usualmente sustituidos con alcoholo, p.ej. metilo.

Ejemplos de grupos amino sustituidos incluyen metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metil-etilamino, trimetilammonio, anilino, bencilamino, N-metil-formamido, N-metilacetamido, metanosulfonamido, N-metilmeta-nosulfonamido, N-metil-p-toluensulfonamido y N-acetil-N',N'-dimetilhidrazino.

Ejemplos de sistemas de anillos condensados incluyen los siguientes. A no ser que se indique otra cosa, estos sistemas están unidos al átomo de nitrógeno que ocupa la

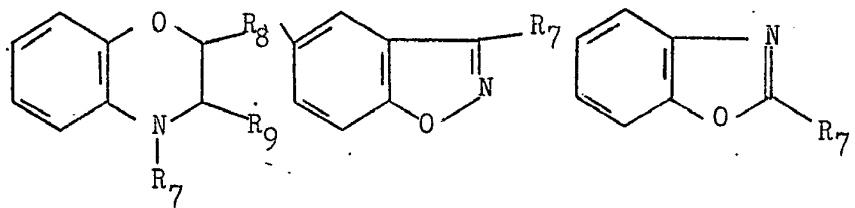
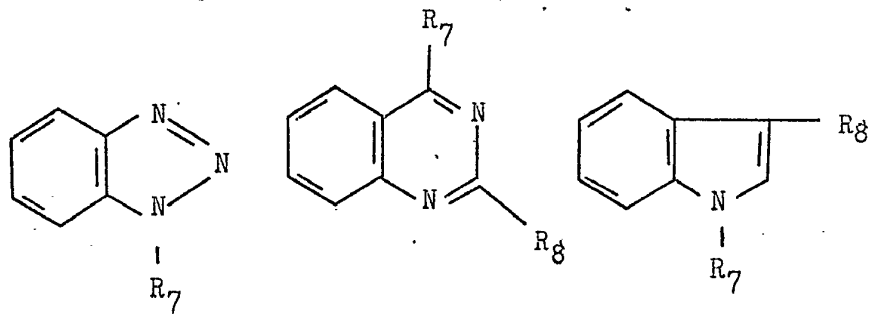
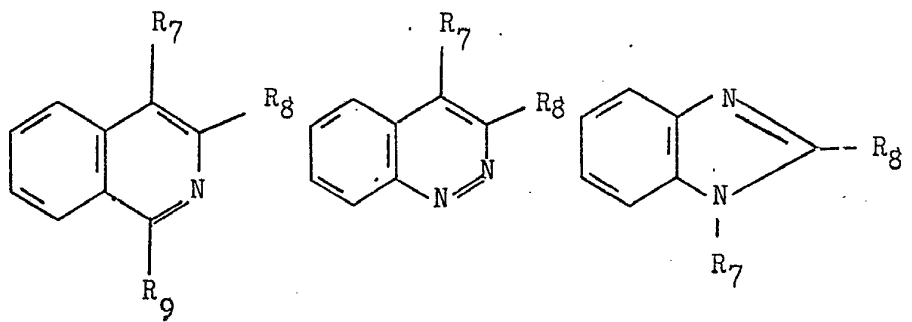
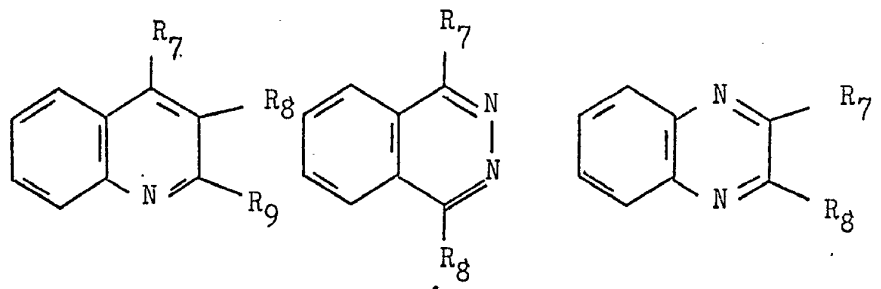
5

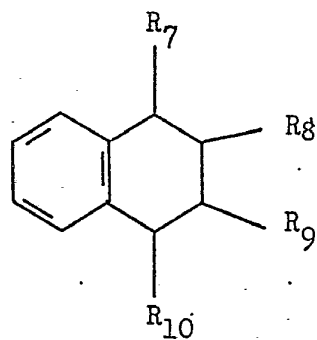
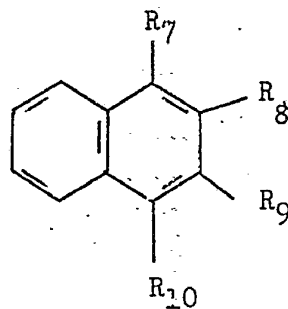
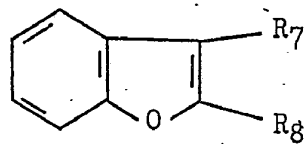
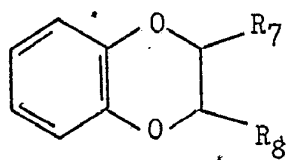
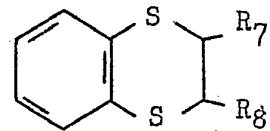
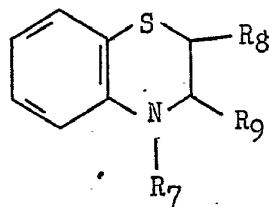
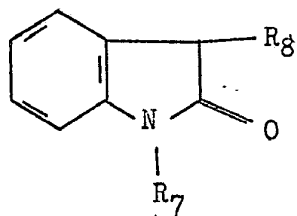
posición 2 del anillo de ftalizina, bien sea en las posiciones 5 ó 6 (en el caso de sistemas de anillos bicíclicos de 9 miembros) o bien en las posiciones 6 ó 7 (en el caso de los sistemas de anillos bicíclicos de 10 miembros). Se prefieren particularmente los siete primeros de estos sistemas.



1-12-73

- 6 -





1-12-73

R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son iguales o diferentes y son hidrógeno o alcoholo inferior, p. ej. metilo.

5 R₅ es preferiblemente hidrógeno. R₃ es preferiblemente distinto de hidrógeno. R puede ser alcoholo de, por ejemplo, 1 a 7 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, y especialmente metilo o etilo. Generalmente se prefiere, sin embargo, que R sea hidrógeno excepto cuando uno o más de R₃, R₄ y R₅ es un grupo amino sustituido o no sustituido. Q es usualmente COOH, pero
10 cuando es COOR₆, R₆ es preferiblemente un grupo alcoholo, p. ej. metilo o etilo, aunque pueden ser adecuados otros grupos formadores de ésteres, por ejemplo alcoholoxialcoholo, aciloxialcoholo, p. ej. pivaloiloximetilo, y 6-indanilo. X es preferiblemente oxígeno.

15 COMPUESTO NUEVOS

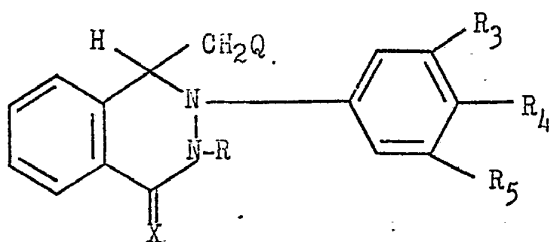
Muchos de los compuestos de la invención son nuevos. La invención proporciona también, así pues, compuestos de las fórmulas I ó Ia en las cuales Q, X, R y Z son como se ha definido anteriormente, y Ar. es un
20 grupo fenilo no sustituido en las posiciones orto y puede tener uno ó más sustituyentes, o con el cual está condensado un anillo mono- o policíclico sustituido o no sustituido, los cuales anillo o anillos pueden contener uno o más heteroátomos, con la condición de que (i) cuando Q
25 es COOH, COOMe ó COOEt, X es oxígeno, y R es hidrógeno o

metilo, entonces Ar no es fenilo, m- ó p-clorofenilo, m- ó p-nitrofenilo, p-(p-nitrofenilazo)fenilo ó p-fenilazofenilo, ó (ii) cuando Q es COOH, X es oxígeno y R es hidrógeno, entonces Ar no es m- ó p-anilino ó m- ó p-acetamidofenilo.

5

Compuestos preferidos son los de la fórmula

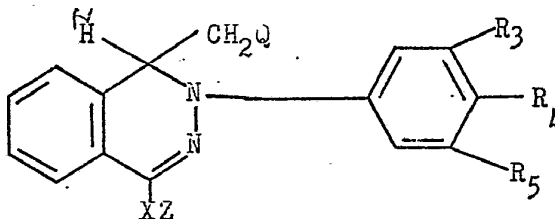
la II



II

10

o sus formas enólica o entiólica de fórmula IIa



IIa

15

en las cuales Q, X, Z, R₃, R₄ y R₅ son como se ha definido en esta memoria, con la condición de que (i) cuando Q es COOH, COOMe ó COOEt, X es oxígeno, R es hidrógeno o metilo y uno de entre R₃ y R₄ es H, Cl ó NO₂ ó R₄ es fenilazo ó p-nitrofenilazo, ó (ii) cuando Q es COOH, X es oxígeno, R es hidrógeno y uno de entre R₃ y R₄ es amino o acetamido, entonces al menos dos de entre R₃, R₄ y R₅ son grupos tales como se han definido para R₃, R₄ y R₅ distintos de hidrógeno, junto con sales farmacéuticamente aceptables con bases

25

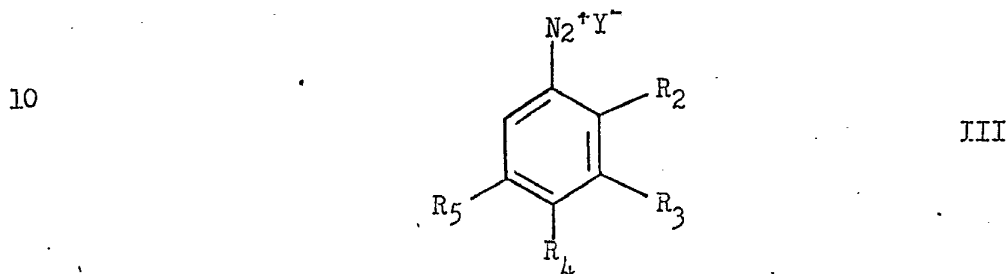
1-12-73

inorgánicas y orgánicas de aquellos compuestos que son ácidos.

PREPARACION DE LOS COMPUESTOS

5 Los compuestos preferidos de la invención se pueden preparar por un procedimiento que comprende las etapas de

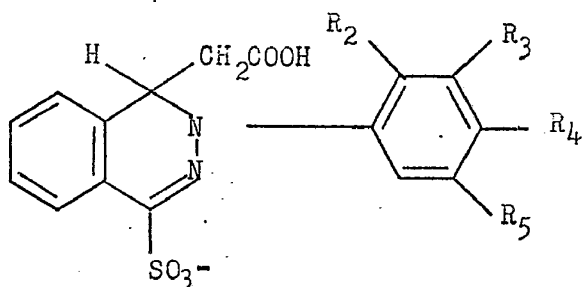
(a) hacer reaccionar una sal del ácido 2-naftol-1-sulfónico con un compuesto de fórmula III



15 en la cual R₃, R₄ y R₅ son como se ha definido anteriormente, R₂ es hidrógeno, yodo, bromo o cloro, e Y es el anión de un ácido mineral;

(b) tratar el producto de (a) con una base moderadamente fuerte;

20 (c) tratar el producto de (b) con un hidróxido de metal alcalino, seguido por acidificación para dar un compuesto de fórmula IV,



5

(d) si se desea, modificar al menos uno de los grupos R_3 , R_4 ó R_5 y/o, si R_2 es yodo, bromo o cloro, convertirlo en hidrógeno, y/o convertir el grupo ácido acético de la posición 1 en un grupo hidroxietilo;

10

(e) tratar el producto de (c) ó (d) con un ácido acuoso o un ácido alcohólico para dar un compuesto de fórmula II en el cual R es hidrógeno y X es oxígeno;

(f) en el caso de que R_2 sea yodo, bromo o cloro, convertirlo en hidrógeno;

15

(g) en el caso de que el compuesto obtenido en (d), (e) ó (f) sea uno que esté comprendido dentro de la condición arriba mencionada, modificar al menos uno de los grupos Q, X, Z, R, R_3 , R_4 ó R_5 para dar un compuesto que no esté comprendido dentro de dicha condición;

20

(h) si se desea, modificar al menos uno de los grupos Q, X, Z, R, R_3 , R_4 ó R_5 en el producto obtenido de acuerdo con (e), (f) ó (g); e

(i) si se desea, formar una sal farmacéuticamente aceptable con una base inorgánica u orgánica de cualquier compuesto que sea un ácido.

25

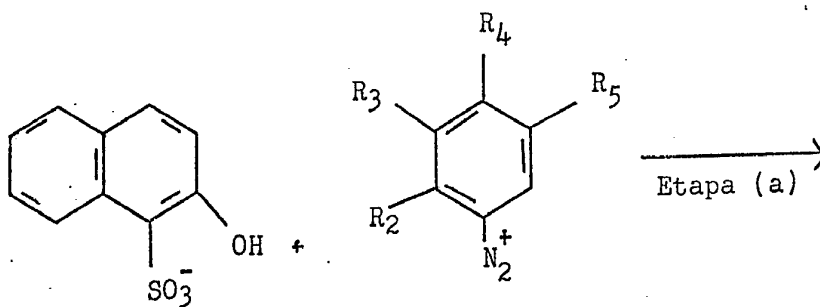
1-12-73

Las etapas (e) a (i) no es preciso que se realicen siempre en el orden indicado. Así, por ejemplo, cuando el grupo R_2 es halógeno, dicho grupo puede convertirse en algunos casos en hidrógeno después de la modificación de uno o más de los grupos R_3 , R_4 , R_5 ó Q , o incluso simultáneamente, cuando, por ejemplo, una tal modificación incluye una etapa de hidrogenación. Análogamente, por ejemplo, puede ser deseable realizar las etapas (d) y (e) al mismo tiempo; por ejemplo, la conversión del grupo ácido acético de la posición 1 en un grupo hidroxietilo se puede efectuar al mismo tiempo que la hidrólisis del grupo sulfonato de la posición 4.

Se apreciará también que no es necesario aislar los productos procedentes de una etapa antes de llevar a cabo la etapa siguiente.

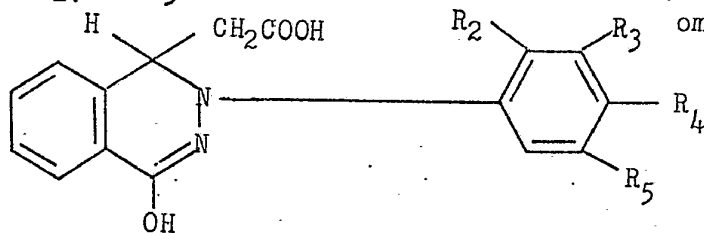
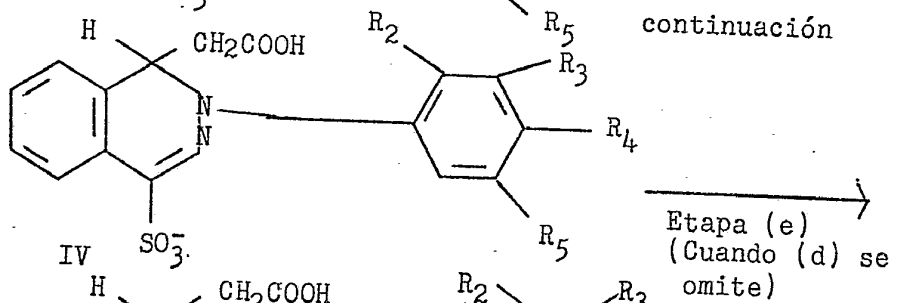
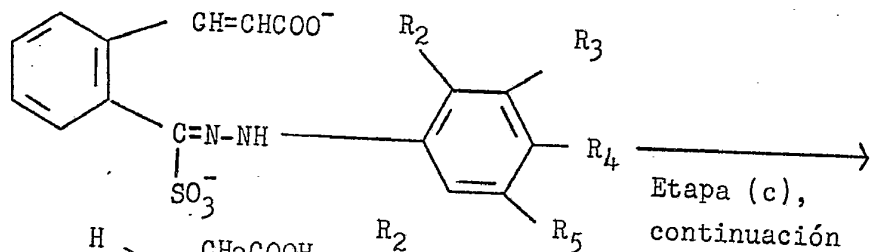
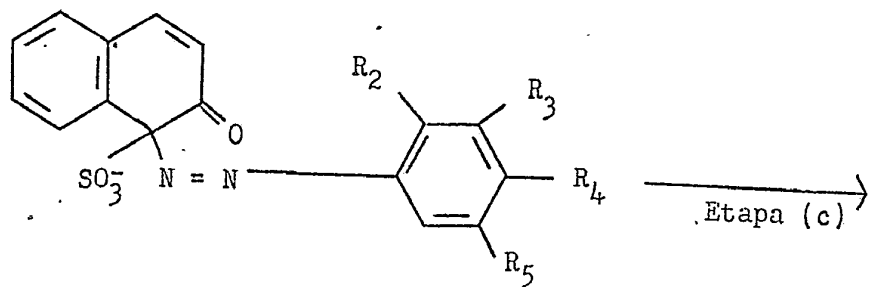
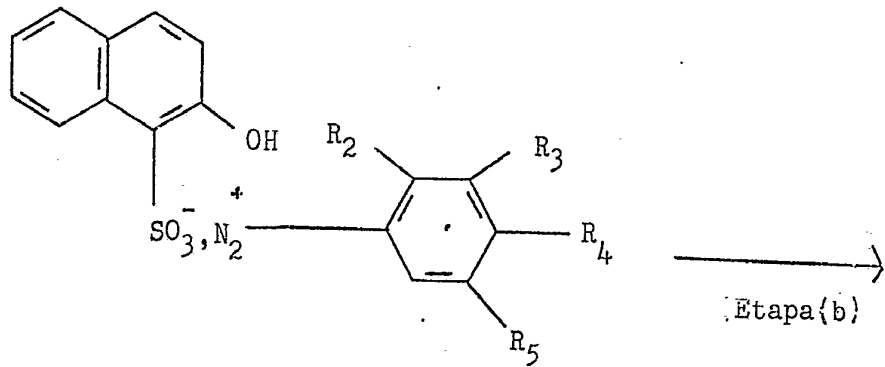
Sin que sea deseo de los autores de la invención ligarse a teoría alguna, se cree que la reacción transcurre conforme a la secuencia que sigue:

20



1-12-73

-13 -



La etapa (a) se lleva a cabo por regla general a una temperatura inferior a 60°C, preferiblemente entre -20 y +50°C, p.ej. de -10 a +10°C. La sal es preferiblemente una sal de metal alcalino, p.ej. la sal de sodio, e Y es preferiblemente Cl.

La etapa (b) se lleva a cabo por regla general a una temperatura comprendida entre -20 y +20°C, p.ej. entre -10 y +10°C. La base moderadamente fuerte es generalmente un carbonato de metal alcalino o carbonato de amonio, y preferiblemente es carbonato de sodio. El período de la reacción depende principalmente de la naturaleza de los sustituyentes en los compuestos de fórmula III. Aquellos compuestos que contienen un sustituyente que retira electrones, p.ej. halógeno y trifluorometilo, por regla general requieren solamente un tiempo de reacción corto, p.ej. de 1 a 30 minutos. Aquellos compuestos, que tienen un sustituyente donante de electrones, p.ej. alcoholo, requieren por lo general un tiempo de reacción más largo, p.ej. de media hora a 24 horas, preferiblemente de 1 a 6 horas.

La etapa (c) se lleva a cabo por regla general a una temperatura comprendida entre -20 y +50°C, p.ej. entre -5 y +30°C. El hidróxido de metal alcalino es generalmente hidróxido de sodio. El período de reacción está comprendido por lo general entre 1 y 24 horas.

La etapa (e) se lleva a cabo generalmente a una temperatura comprendida, por ejemplo, entre 20 y 200°C, preferiblemente entre 50 y 120°C, y si se desea, a reflujo. El ácido es usualmente un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico. El tiempo de reacción es usualmente al menos de media hora, p.ej. de 1 a 6 horas. Cuando se utiliza el ácido en conjunción con un alcohol, el ácido es usualmente anhidro, p.ej. ácido clorhídrico gaseoso, el cual se disuelve en el alcohol, p.ej. metanol o etanol. El producto obtenido es entonces uno en el que Q es COOR₆.

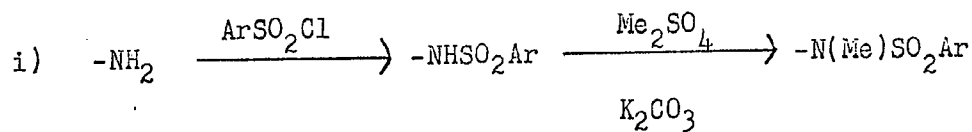
Los compuestos en los que R es alcoholo se obtienen generalmente por alcoholación de los compuestos en los que R es hidrógeno. Agentes de alcoholación adecuados incluyen haluros de alcoholo, p.ej. yoduro de metilo o etilo o bromuro de propilo, y sulfatos de dialcoholo, p.ej. sulfato de dimetilo o de dietilo. La alcoholación se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base, p.ej. un hidróxido de metal alcalino, en cuyo caso, cuando se desea obtener el ácido, puede efectuarse una acidificación, p.ej. con ácido clorhídrico. Cuando se emplea un haluro de alcoholo, la reacción se lleva a cabo generalmente sobre un derivado metálico que puede formarse previamente, por ejemplo mediante el empleo de un hidruro metálico, p.ej. hidruro de sodio. La alcoholación se puede realizar a una temperatura comprendida,

por ejemplo, entre 0 y 200°C, preferiblemente en presencia de un disolvente, p.ej. tetrahidrofurano o diglima.

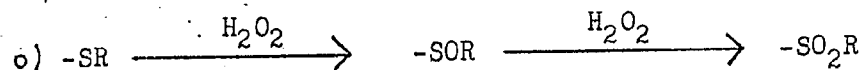
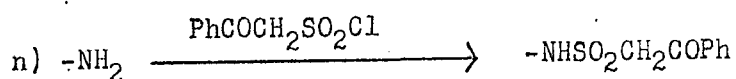
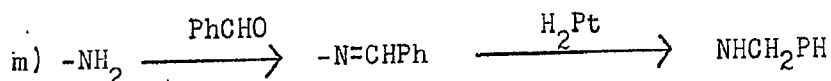
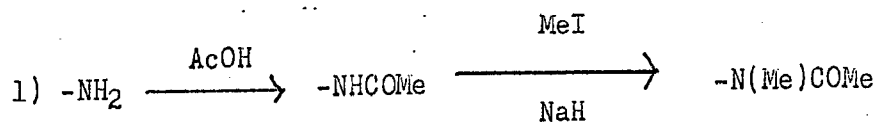
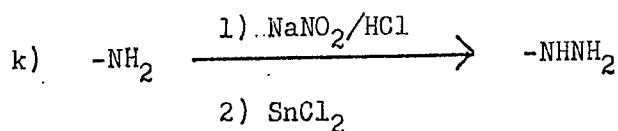
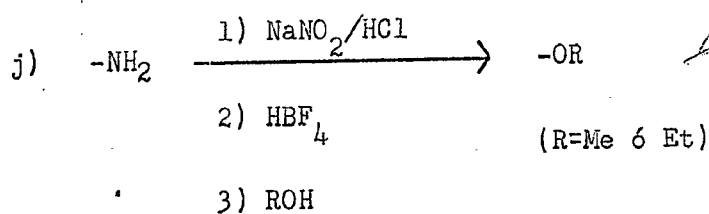
5 Para la obtención de compuestos en los que X es azufre, usualmente es necesario sulfurizar el compuesto en el que X es oxígeno. Esto se puede hacer con un agente de sulfuración, por ejemplo pentasulfuro de fósforo. Esta reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, a una temperatura comprendida entre 20 y 100°C. Por regla general, el compuesto de fórmula II se convierte en un es-
10 ter antes de la sulfuración. Si se requiere el ácido libre, éste puede obtenerse a partir de los ésteres sulfurados por hidrólisis.

15 Cuando R₂ es un grupo halógeno, se reemplaza éste con hidrógeno, generalmente por hidrogenación de modo convencional, por ejemplo utilizando un catalizador de paladio-carbón vegetal, preferiblemente en presencia de una sal de un ácido débil, p.ej. acetato de sodio.

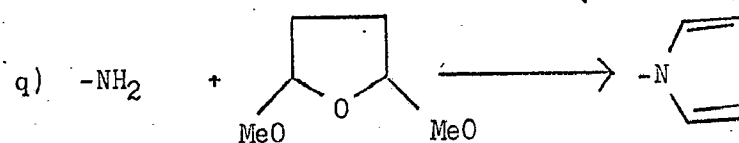
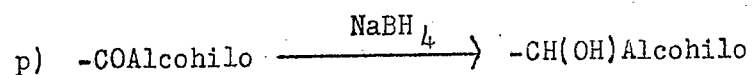
20 Ejemplos de modificaciones de uno o más de R₃, R₄ y R₅ que pueden efectuarse incluyen las siguientes, en las cuales los radicales que se muestran son ejemplos de R₃, R₄ y R₅. Una modificación particularmente útil es la alcoholación reductora de un grupo nitro o amino, ejemplos de lo cual se muestra en c, d, f y g.



(Ar = Ph ó p-tolilo)

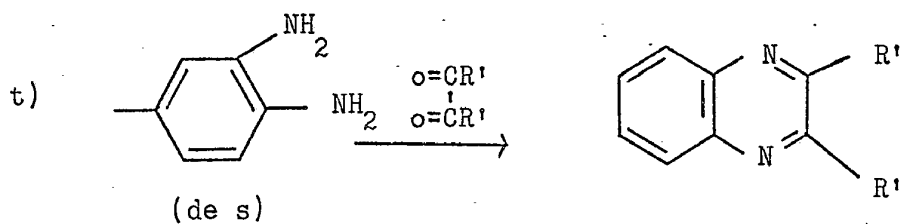
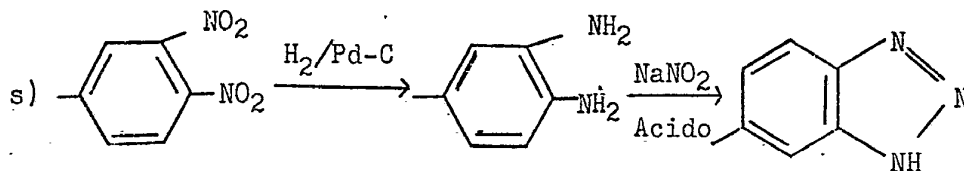
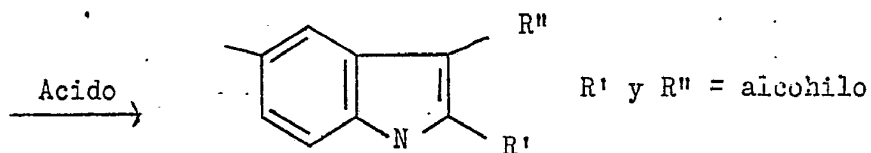
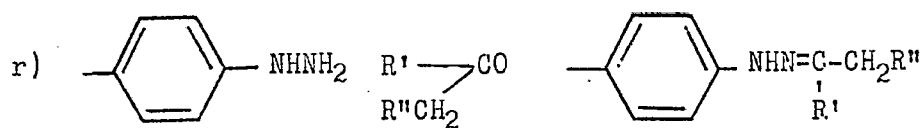


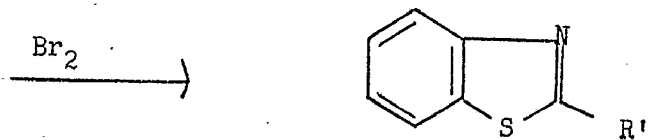
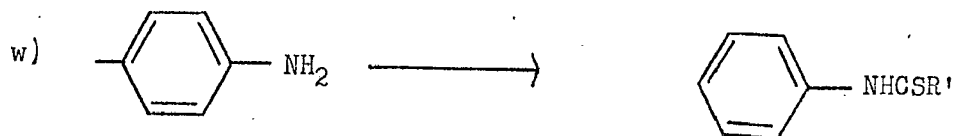
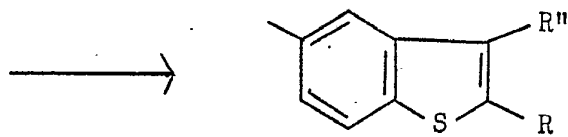
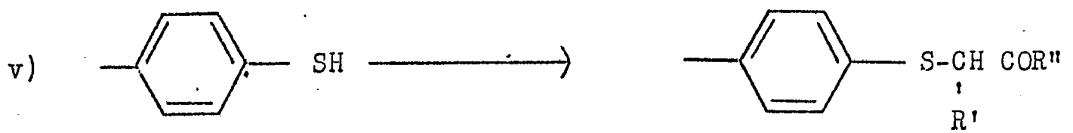
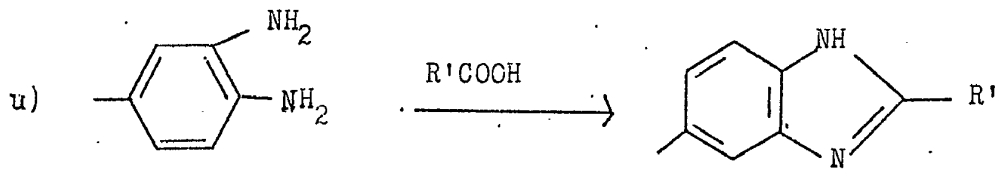
(R=Me ó Et)



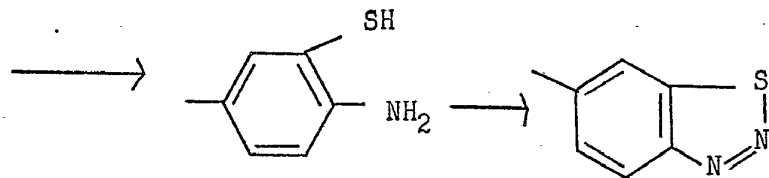
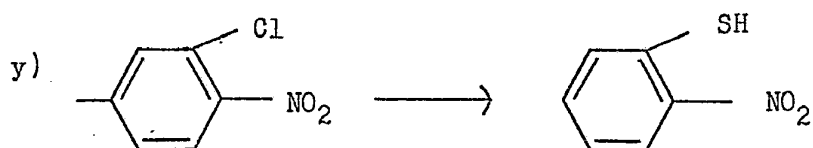
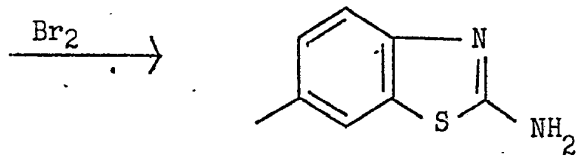
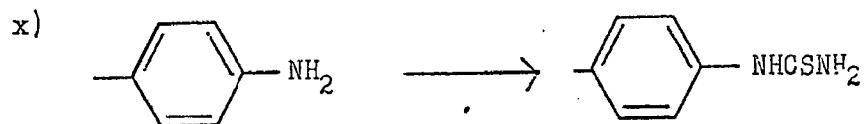
En algunos casos se pueden obtener anillos condensados por modificación adecuada de R_3 y R_4 de tal modo que los mismos se ciclisen para formar el anillo condensado. Ejemplos de tales reacciones incluyen las siguientes:

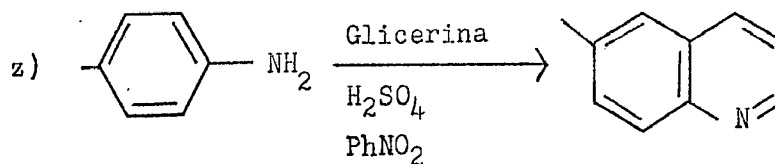
5





1-12-73





5

La conversión de los compuestos en los que Q es COOH en aquéllos en los que Q es CH₂OH se puede realizar por diversos procedimientos. Cuando R es alcohilo, el compuesto se puede convertir en un anhídrido mixto, p.ej. por reacción con un éster de un ácido haloformico, usualmente cloroformiato de etilo, en presencia de una amina terciaria, p.ej. trietilamina. El anhídrido mixto se reduce luego con, por ejemplo, borohidruro de sodio. Cuando el grupo que se halla en la posición 4 del núcleo de la ftalazina es un grupo hidroxilo o mercapto, puede ser necesario primeramente protegerlo antes de llevar a cabo este procedimiento, p.ej. por acilación, usualmente acetilación, o por tratamiento con un agente tal como cloroformiato de bencilo para formar el compuesto 4-benciloxi-carboniloxi. El grupo protector se puede eliminar después por medios convencionales, p.ej. por hidrólisis en el caso del grupo acetilo o por hidrogenación en el caso del grupo benciloxi-carbonilo. Alternativamente, cuando R es hidrógeno o alcohilo, los ácidos se pueden

25

1-12-73

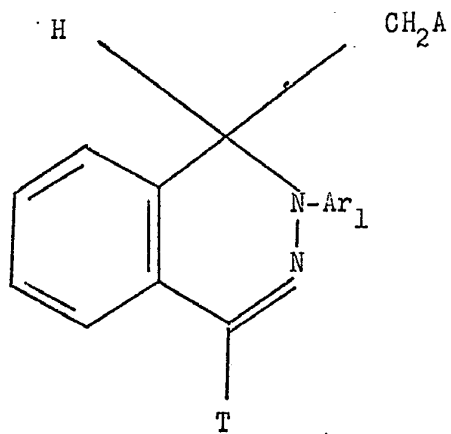
convertir en el cloruro de ácido correspondiente, p.ej. por reacción con cloruro de tionilo, el cual puede reducirse después, utilizando por ejemplo tri-t-butoxi-hidruro de aluminio y litio. Para la conversión de aquellos compuestos en los que el grupo que se halla en la posición 4 del núcleo de la ftalazina es un sulfonato, es decir, los compuestos de fórmula IV, el procedimiento utilizado es generalmente la formación y reducción del anhídrido mixto.

Las sales de los ácidos se pueden obtener haciendo reaccionar los ácidos con bases orgánicas o inorgánicas.

Se pueden obtener derivados acilados en Q- ó en S- por tratamiento de los compuestos en los que R es hidrógeno con un agente de acilación, p.ej. cloruro de acetilo o anhídrido acético.

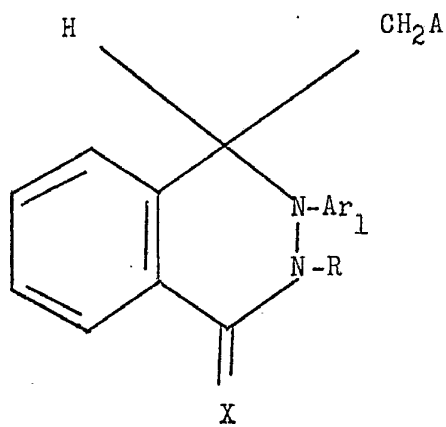
Si se desea, los compuestos en los que Q es CH₂OH pueden oxidarse, de manera convencional, para dar compuestos en los que Q es COOH. Asimismo, los compuestos en los que Q es COOR₆ se pueden hidrolizar, de modo convencional, para dar compuestos en los que Q es COOH o sales de tales compuestos.

Se apreciará, por tanto, que los compuestos de la invención se pueden preparar por un procedimiento en el que un compuesto de fórmula VI ó VIa



VI

6



VIa

1-12-73

en las cuales A es el grupo Q como se ha definido previamente o un grupo convertible en Q; T es el grupo XZ tal como se ha definido previamente, o es SO_3^- , y R y Z son como se ha definido previamente; se trata para modificar
5 al menos uno de los grupos A, Ar_1 , R, X, T ó Z a fin de dar un compuesto nuevo de la invención.

Ejemplos de grupos convertibles en Q incluyen un grupo aldehído que se puede oxidar para dar COOH o un grupo nitrilo o amido que puede hidrolizarse para dar COOH.

10 Se apreciará que, puesto que los compuestos de la invención poseen un átomo de carbono asimétrico, dichos compuestos estarán ordinariamente presentes en forma de una mezcla racémica. La resolución de tales racematos puede llevarse a cabo por medios convencionales, y los estereoisó-
15 meros ópticamente activos separados forman parte de la presente invención.

DETERMINACION DE LA ACTIVIDAD FARMACOLOGICA

La actividad terapéutica de los compuestos de la invención se ha investigado en diversas especies ani-
20 males, con inclusión de ratas, administrando la droga por vía oral en suspensión en agua destilada que contiene 0,25% de metil-cellose y determinando entre otras cosas el volumen de orina excretado y los miliequivalentes de iones sodio por kilogramo de peso corpóreo del animal excretados
25 al cabo de tres horas, y comparando estos valores con cifras

obtenidas en animales testigo a los que se administra el mismo volumen de agua sin droga alguna. Por ejemplo, en las ratas, el ácido 4-oxo-2-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroftalazina-1-acético (o en su forma enólica, ácido 4-hidroxi-2-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidroftalazina-1-acético) favorece la pérdida de agua y de ion sodio y tiene una potencia basada en diuresis de ion sodio y en volumen de diuresis mejor que la de, por ejemplo, hidroclorotiazida y frusemida.

10 MÉTODOS DE ADMINISTRACION

Los compuestos se pueden administrar de manera convencional, por ejemplo por vía oral, rectal, o parenteral, preferiblemente por vía oral. La magnitud de la dosis óptima varía, entre otras cosas, con la vía de administración y con las condiciones que se estén tratando, pero normalmente está comprendida dentro del intervalo que va desde 0,1 a 15 100 mg/kg/día. La dosis unitaria puede variar desde 3 mg a 500 mg; para administración oral, la magnitud de la dosis es preferiblemente de 3 mg a 2 g por paciente y por día.

20 Para facilidad de administración, los compuestos se formulan preferiblemente en forma de composiciones terapéuticas que contienen el compuesto activo en asociación con excipientes farmacéuticos para la producción de composiciones para administración oral, rectal o parenteral. Estas composiciones contienen, preferiblemente, desde 25

0,1 a 90% en peso de un compuesto de la invención.

5 Las composiciones preferidas de la invención son composiciones para administración oral, y éstas son las formas farmacéuticas convencionales para tal administración, tales como por ejemplo tabletas, cápsulas, pastillas, polvos, gránulos efervescentes, jarabes y suspensiones acuosas y aceitosas. Los excipientes utilizados en la preparación de estas composiciones son los excipientes de la técnica farmacéutica. Así, en la preparación de tabletas, los excipientes típicos incluyen 10 agentes de desintegración, p.ej. almidón de maíz, y agentes lubricantes, p.ej. estearato de magnesio. En la preparación de cápsulas, se pueden utilizar cápsulas de gelatina normales que contienen el ingrediente activo solo o mezclado con un diluyente. Las composiciones 15 líquidas pueden contener como excipiente agua y sacarosa para proporcionar jarabes, agua, agentes dispersantes y agentes de suspensión, p.ej. carboximetilcelulosa sódica para proporcionar suspensiones acuosas, y un aceite no tóxico, p.ej. un aceite vegetal tal como aceite 20 de cacahuete y un agente de suspensión para proporcionar suspensiones aceitosas.

25 Otras composiciones de la invención son composiciones para administración rectal, y éstas son las formas farmacéuticas convencionales para tal admi-

nistración, tales como por ejemplo supositorios con bases de glicéridos grasos o bases de poli(etilén-glicol).

5 Las composiciones para administración parenteral son las formas farmacéuticas convencionales para tal administración, por ejemplo una solución estéril de la sal de sodio en agua.

10 En algunas formulaciones, puede ser beneficioso utilizar los compuestos de la invención en la forma de partículas de tamaño muy pequeño, tal como por ejemplo el que se obtiene por molienda con energía hidráulica, p.ej. por micronización.

15 Los compuestos activos pueden mezclarse con o utilizarse en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo con otros agentes diuréticos, en especial aquéllos que reducen la excreción de ion potasio, p.ej. amiloride y agentes antihipertensivos, tales como reserpina o agentes bloqueantes de la neurona adrenérgica, tales como la guanetidina. Los compuestos pueden mezclarse
20 adicionalmente o alternativamente en combinación con una sal de potasio, tal como cloruro de potasio, para reemplazar el exceso de pérdidas de potasio que puede resultar del empleo del compuesto diurético. Por regla general, la sal de potasio está provista de un recubrimiento entérico.

25

Esta invención se ilustra en los ejemplos

1-12-73

que siguen, en los cuales "partes" y "porcentajes" están expresados en peso a no ser que se indique otra cosa. En los ejemplos, se utilizan las abreviaturas siguientes:

5 "ATF" = Acido 1,2,3,4-tetrahidroftalazina-1-acético;

"TFAE" = 1,2,3,4-Tetrahidroftalazina-1-acetato;

"ADF" = Acido 1,2-dihidroftalazina-1-acético;

"DFAE" = 1,2,-Dihidroftalazina-1-acetato;

"ADI" = Alcohol desnaturalizado industrial.

10 Los productos de los ejemplos dieron análisis elementales satisfactorios.

EJEMPLO I

15 Una solución de 3-trifluorometilanilina (80,5 g; 0,5 moles) en una mezcla templada de ácido clorhídrico concentrado (200 ml) y agua (600 ml) se enfrió a 0°C, formando una masa de cristales de color rosa pálido. Se añadió una solución enfriada con hielo de nitrito de sodio (41,5 g) en agua (75 ml), durante 20 minutos con agitación y enfriando continuamente. Esto produjo una solución de color amarillo claro a la cual se añadió una solución filtrada y enfriada con hielo de 2-hidroxinaftalen-1-sulfonato de sodio (162 g, de pureza 80%) en agua (1250 ml), en el transcurso de 15 minutos. Después de otros 15 minutos, se

recogió el precipitado pardo que se formó, se lavó con salmuera saturada enfriada con hielo (3 litros) y se agitó con agua (1 litro) a 0°C. Se espolvoreó rápidamente carbonato de sodio anhidro (150 g) en la mezcla y, después de 1 a 2 minutos, se añadió una solución enfriada con hielo de hidróxido de sodio (300 g) en agua (600 ml). La solución de color rojo oscuro se mantuvo a 20°C durante 16 horas, se acidificó cuidadosamente a pH 6 con ácido clorhídrico concentrado y se llevó luego a pH 8 con carbonato de sodio acuoso saturado. Se separó por filtración una pequeña cantidad de subproducto azoico oscuro, y se precipitó el compuesto intermedio de tipo sulfonato (Compuesto Intermedio A) por acidificación a pH comprendido entre 1 y 2. Se separó éste por filtración, se disolvió en agua caliente (600 ml) y se hirvió a reflujo durante 2 horas, añadiéndose gota a gota en el transcurso de los primeros 30 minutos de las mismas ácido clorhídrico concentrado (200 ml). Después de enfriar a 0°C, se separó el sólido pardo y pegajoso que se formó, y se agitó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (600 ml) y éter (200 ml). Se desechó la capa de éter y se acidificó la capa acuosa a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado que se formó se separó y se recrystalizó en una mezcla 1:2 de ácido acético y agua, y después en éter, para dar prismas de

TABLA I

Ejemplo Núm.	Anilina	Compuestos obtenidos				p.f. (°C)
		R ₃	R ₄	R ₅		
2	4-metil-3-nitro	NO ₂	Me	H	226-229	
3	3-fluoro	F	H	H	258	
4	3-bromo	Br	H	H	193-195	
5	3-metilsulfonil	MeSO ₂	H	H	143-144	
6	4-trifluorometil	H	CF ₃	H	217-218	
7	4-metil	H	Me	H	229-231	

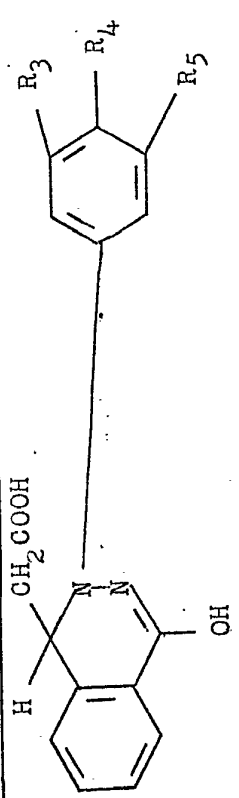


TABLA I (Continuación)

Ejemplo Núm	Anilina	Compuestos obtenidos				p.f. (°C)
		R ₃	R ₄	R ₅		
8	3-metil	Me	H	H	210-211	
9	3-yodo	I	H	H	180	
10	3-metoxi	MeO	H	H	178	
11	3,4-dimetil	Me	Me	H	168-170	
12	3-etil	Et	H	H	126-127	
13	3-etoxi	EtO	H	H	113-114	
14	3-n-propoxi	nPrO	H	H	101-103	
15	3-iso-propoxi	isoPrO	H	H	178-179	
16	3-n-butoxi	nBuO	H	H	171-172	
17	3-cloro-4-metil	Cl	Me	H	184-185	
18	4-etil	H	Et	H	177-179	

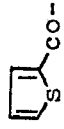
TABLA I (Continuación)

Ejemplo Núm.	Anilina	Compuestos obtenidos			
		R ₃	R ₄	R ₅	p.f. (°C)
19	3-metiltio	MeS	H	H	106-107
20	3-acetil	MeCO	H	H	129-130
21	3-ciano	-CN	H	H	241-255
22	3-dietilsulfamoil	Et ₂ NSO ₂	H	H	188
23	3-dimetilsulfamoil	Me ₂ NSO ₂	H	H	227
24	3-etiltio	EtS	H	H	87-88
25	3-fenil	Ph	H	H	75-90
26	3-benzoil	PhCO	H	H	147-150
27	3-feniltio	PhS	H	H	95-97
28	3-n-propiltio	PrS	H	H	82-84
29	3-metoximetil	MeOCH ₂	H	H	124-128

TABLA I (Continuación).

Ejemplo Núm.	Anilina	Compuestos obtenidos				p.f. (°C)
		R ₃	R ₄	R ₅		
30	3-n-propionil	EtCO	H	H	H	130
31	3-n-propil	Pr	H	H	H	173-174
32	4-yodo	H	I	H	H	231
33	3,4-dicloro	Cl	Cl	H	H	217-218
34	3-cloro-4-metoxi	Cl	MeO	H	H	227-229
35	4-bromo-3-fluoro	F	Br	H	H	140-147
36	3-metil-4-nitro	Me	NO ₂	H	H	143-144
37	4-fluoro-3-trifluoro metil	CF ₃	F	H	H	187-188
38	4-cloro-3-metil	Me	Cl	H	H	220

TABIA I (Continuación)

Ejemplo Núm.	Anilina	Compuestos obtenidos				p.f. (°C)
		R ₃	R ₄	R ₅		
39	3-metil-5-nitro	Me	H	NO ₂	251-252	
40	3,5-dicloro	Cl	H	Cl	240	
41	4-cloro-3-nitro	NO ₂	Cl	H	245-247	
42	3-(2-tenoil)		H	H	157	

EJEMPLOS 43 a 49

De manera análoga, a partir de la amina aromáti
ca apropiada, se obtuvieron los ácidos que se muestran en
la Tabla II.

5

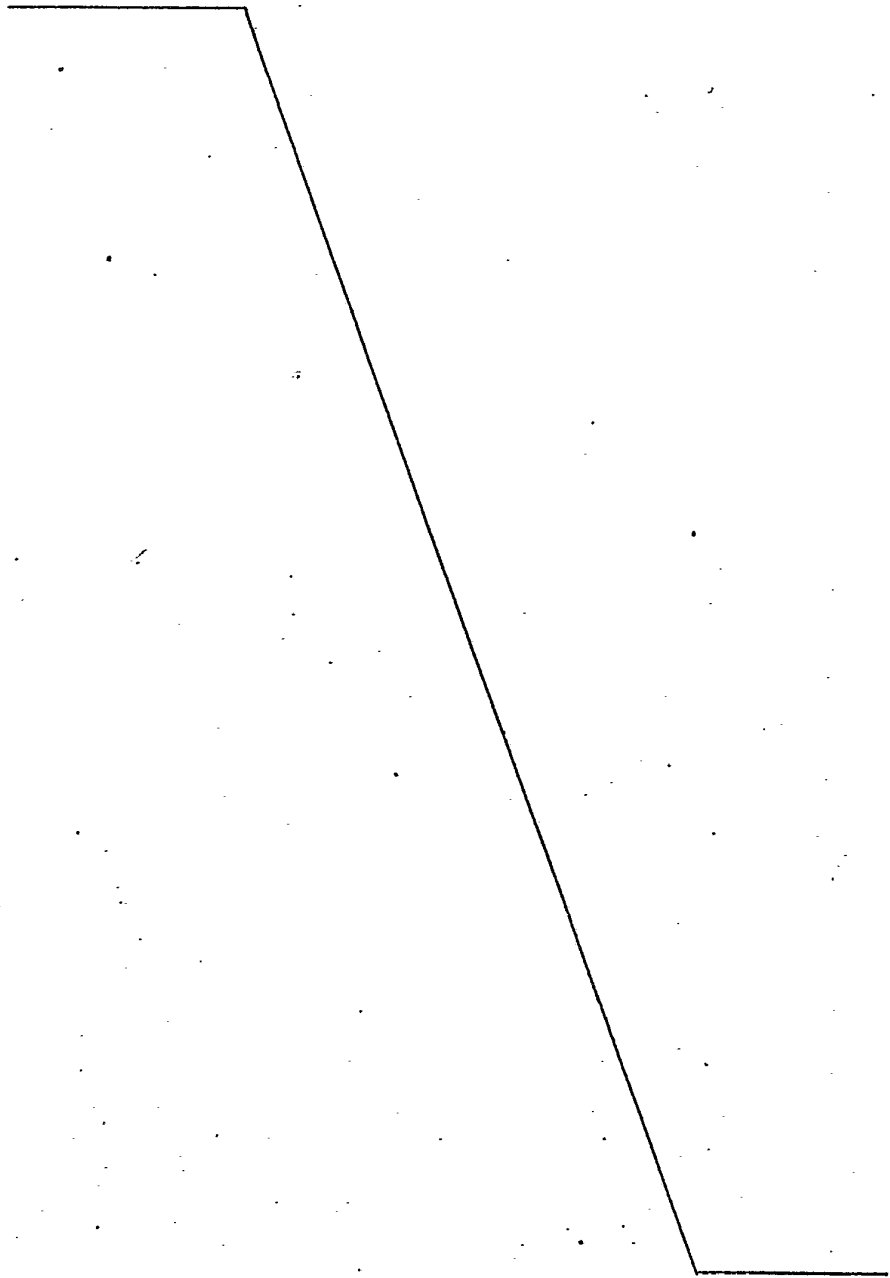


TABLA II

Ejemplo Núm.	Amina	Compuestos obtenidos	P.f. (°C)
43	benzo-1,2,3-tiadiazol-5-ilamina	Ar	250

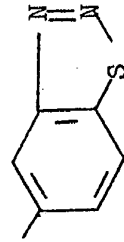
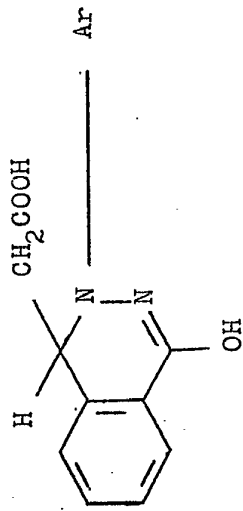


TABLA II (Continuación)

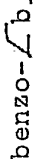
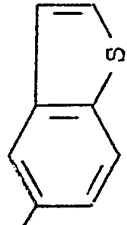
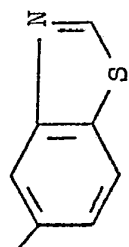
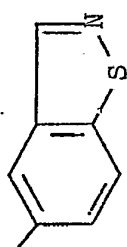
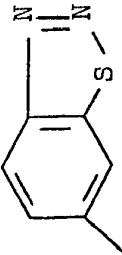
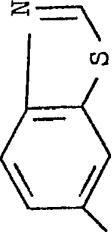
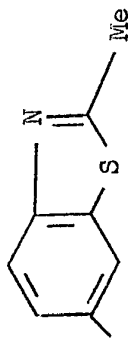
Ejemplo Núm.	Amina	Compuestos obtenidos	
		Ar	p.f. (°C)
44	benzo-  -tien-5- -ilamina		235-237
45	benzotiazol-5-ilamina		245-248
46	1,2-benzoisotiazol-5-il- amina		245-246

TABLA II (Continuación)

Ejemplo Núm.	Amina	Compuestos obtenidos	
		Ar	p.f. (°C)
47	bénzo-1,2,3-tiadiazol-6-il amina		187-189
48	benzotiazol-6-ilamina		205-206
49	2-metilbenzotiazol-6- -ilamina		243-244

EJEMPLO 50

Una solución de 3-metil-2-(3-nitrofenil)-4-oxo-ATF (10 g) en tetrahidrofurano se hidrogenó con hidrógeno (2230 ml) en presencia de carbón vegetal adicionado con paladio (10%; 2 g). La solución incolora se filtró y el filtrado se evaporó hasta cristalización para dar cristales blancos de 2-(3-aminofenil)-3-metil-4-oxo-ATF, p. f. 220°C.

10 EJEMPLO 51

De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 50, pero utilizando el éster metílico del material de partida de dicho Ejemplo, se obtuvo metil 2-(3-aminofenil)-3-metil-4-oxo-TFAE, p.f. 175°C.

15 EJEMPLO 52

Se añadió sulfato de dietilo (8,4 ml) gota a gota a una solución agitada de 2-(3-nitrofenil)-4-oxo-ATF (6,92 g) en una solución de hidróxido de potasio (11 g) en agua (60 ml). Al cabo de 1 hora a la temperatura ambiente, se añadió una porción adicional de sulfato de dietilo (8,5 ml) y se continuó la agitación durante 2 horas. Se enfrió la solución a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C, se acidificó a un pH comprendido entre 1 y

y 2 con ácido clorhídrico concentrado, y el producto gomoso se aisló y se lavó con agua por decantación. Se puso en digestión la goma con carbonato de sodio acuoso saturado y frío, se lavó la mezcla con éter, y la fase acuosa se agitó con carbón vegetal, se filtró, y se acidificó a pH comprendido entre 1 y 2 a 0-5°C. con ácido clorhídrico concentrado. El sólido de color amarillo pálido se recogió por filtración y se recristalizó en acetato de etilo para dar 3-etil-2-(3-nitrofenil)-4-oxo-ATF, p.f. 218 a 220°C.

10 EJEMPLOS 53-54

Al producto del Ejemplo 51 (5 g) disuelto en ADI (200 ml), se añadió formaldehído acuoso (40%; 3,7 ml). Se agregó catalizador de carbón vegetal paladiado (10% de Pd; 5 g), y la mezcla se hidrogenó con hidrógeno, con agitación, durante 3 horas. Se hirvió después la mezcla durante diez minutos, se filtró y el filtrado se concentró y se dejó en reposo a 0°C durante la noche. El sólido blanco que cristalizó se recristalizó en metanol después de tratamiento con carbón vegetal para dar metil-2-(3-N,N-dimetilaminofenil)-3-metil-4-oxo-TFAE, p.f. 121°C. (Ejemplo 53).

De una manera análoga, pero utilizando el producto del Ejemplo 52 como materia de partida, se obtuvo 2-(3,N,N-dimetilaminofenil)-3-etil-4-oxo-ATF, p.f. 198°C. (Ejemplo 54).

EJEMPLO 55

25 De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 50, pero utilizando el producto del Ejemplo 52 como materia de partida, se obtuvo 2-(3-aminofenil)-3-etil-4-oxo-ATF. p.f. 204 a 206°C.

EJEMPLOS 56 a 59

De un modo análogo al descrito en el Ejemplo 53, pero utilizando acetaldehído en vez de formaldehído, se trataron cuatro compuestos para dar los productos siguientes:

5 (a) El metil 3-metil-2-(3-nitrofenil)-4-oxo-TFAE dió metil-2-(3-N,N-dietilaminofenil)-3-metil-4-oxo-TFAE, p.f. 117 a 120°C. (Ejemplo 56).

10 (b) El 3-metil-2-(3-nitrofenil)-4-oxo-ATF dió 2-(3-N,N-dietilaminofenil)-3-metil-4-oxo-ATF, p.f. 177 a 178°C. (Ejemplo 57).

(c) El producto del Ejemplo 51 dió metil-2-(3-N-etilaminofenil)-3-metil-4-oxo-TFAE, p.f. 163 a 164°C. (Ejemplo 58).

15 (d) El producto del Ejemplo 55 dió 3-metil-2-(3-N-etilaminofenil)-4-oxo-ATF, p.f. 176 a 177°C. (Ejemplo 59).

EJEMPLOS 60-62

20 El producto del Ejemplo 52 se esterificó con metanol y ácido sulfúrico concentrado, y el producto se recrystalizó en metanol para dar metil-3-etil-2-(3-nitrofenil)-4-oxo-TFAE, p.f. 135 a 136°C. (Ejemplo 60).

25 Se hidrogenó este compuesto de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 50 para dar metil-2-(3-aminofenil)-3-etil-4-oxo-TFAE, p.f. 191,5 a 192°C (Ejemplo 61).

1-12-73

Se trató después este compuesto de un modo similar al descrito en el Ejemplo 53 para dar metil-2-(3-(N,N-dimetilaminofenil)-3-etil-4-oxo-TFAE, p.f. 141 a 142°C. (Ejemplo 62).

5

EJEMPLO 63

10

Al producto del Ejemplo 51 (2,0 g) en piridina (12 ml) se añadió cloruro de metano-sulfonilo (4 ml). Se hirvió a reflujo la solución durante 1 hora, y luego se vertió sobre una mezcla de agua y hielo. El alquitrán que se formó cristalizó durante la noche y se rasgó luego con acetato de etilo después de separar por decantación la fase acuosa. El sólido cristalino amarillo pálido se filtró, se lavó con acetato de etilo y se recristalizó en etanol para dar cristales blancos de metil-2-(3-metanosulfonamidofenil)-3-metil-4-oxo-TFAE, p.f. 211°C.

15

20

A una solución de este producto (2,3 g) en acetona (50 ml) se añadió carbonato de potasio (30 g) y sulfato de dimetilo (2,5 g). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante dos horas y luego se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante una noche. La suspensión se vertió en una mezcla de agua y hielo, y el sólido precipitado se extrajo con cloroformo. Los extractos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El sólido restante

25

1-12-73

se extrajo con éter, y los extractos etéreos se redujeron en volumen para dar cristales blancos de metil-3-metil-2-(3-N-metimetanosulfonamidofenil)-4-oxo-TFAE, p.f. 132 a 134°C.

5

EJEMPLO 64

10

Al producto del Ejemplo 50 (3 g), suspendido en agua (40 ml) se añadió gota a gota una mezcla de sulfato de dimetilo (8 g) e hidróxido de potasio acuoso (7 g en 25 ml de agua). La solución obtenida se agitó durante 20 minutos, se enfrió a 0°C, y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Se formó una goma amarilla que se disolvió en acetato de etilo después que el líquido sobrenadante se hubo eliminado.

15

La solución se trató con carbón vegetal y luego se añadió éter de petróleo (p. eb. 40-60°C). El precipitado se disolvió en éter caliente y se añadió éter de petróleo hasta que la solución se volvió turbia. Se dejó entonces permanecer en reposo durante la noche, con lo cual se formaron cristales blancos de 2-(3-N,N-dimetilaminofenil)-3-metil-4-oxo-ATF, p.f. 192°C.

20

EJEMPLO 65

25

El producto del Ejemplo 51 (2 g) se disolvió en ácido acético glacial (10 ml) y se calentó a

1-12-73

reflujo durante 4 horas. El líquido se vertió después en una mezcla de agua y hielo y se dejó permanecer en reposo a 0°C durante la noche. El sólido que se formó se separó por filtración y se recristalizó en ácido acético acuoso (2 partes de ácido por 1 parte de agua). El producto sólido se calentó a vacío a 100°C durante tres horas para secarlo completamente, y dió metil 2-(3-acetamidofenil)-3-metil-4-oxo-TFAE, p.f. 228°C.

Este producto (4,5 g) se disolvió en una mezcla 2:1 de tetrahidrofurano y dimetilformamida (50 ml), y se añadió yoduro de metilo (14 g) seguido por hidruro de sodio (50% en aceite; 1,8 g). La mezcla se calentó a 80°C durante 24 horas. El disolvente se evaporó luego a vacío, se añadió éter (25 ml) y se evaporó la mezcla a sequedad. El sólido se recristalizó en una mezcla 2:1 de ácido acético y agua para dar metil 3-metil-2-(3-N-metilacetamido fenil)-4-oxo-TFAE, p.f. 125 a 127°C.

EJEMPLO 66

El producto final del Ejemplo 65 se hidrolizó por adición de una mezcla de hidróxido de sodio acuoso y ADI. La mezcla se dejó en reposo durante una hora a la temperatura ambiente, y a continuación se evaporó el ADI a presión reducida. El líquido restante se neutralizó con ácido clorhídrico diluido y el precipitado

resultante se extrajo con éter. Se concentraron los extractos y se rascaron, y el sólido resultante se recrystalizó en ADI para dar 3-metil-2-(3-N-metilacetamidofenil)-4-oxo-ATF, p.f. 249 a 250°C.

5 EJEMPLO 67

El producto del Ejemplo 51 (3 g) se disolvió en piridina (18 ml) y se añadió cloruro de bencenosulfonilo (6 ml). Se calentó esta solución a reflujo durante 1 hora y se vertió sobre una mezcla de agua y hielo. Se dejó la mezcla en reposo durante la noche a 0°C, y se separó por decantación la capa acuosa. Se añadió acetato de etilo al alquitrán remanente, el cual cristalizó al rascar las paredes del recipiente. Los cristales se separaron por filtración y se recrystalizaron en etanol para dar metil-2-(3-bencenosulfonamidofenil)-3-metil-4-oxo-TFAE, p.f. 204°C.

Se hidrolizó este compuesto de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66 para dar 2-(3-bencenosulfonamidofenil)-3-metil-4-oxo-ATF, p.f. 233°C.

20 EJEMPLO 68

El producto del Ejemplo 51 (3 g) se disolvió en diclorometano (10 ml), se añadió piridina (1 ml) y se enfrió la mezcla a 0°C. Se añadió, gota a gota y con

1-12-73

agitación, una solución de cloruro de benzoilmetanosul
fonilo (2 g) en diclorometano (10 ml). Se continuó
la agitación durante una hora a 0°C y una noche a la
temperatura ambiente. Se añadió agua, y la fase orgá-
5 nica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se con-
centró. Se dejó en reposo la mezcla durante dos días,
después de lo cual los cristales que se formaron se fil-
traron y se recrystalizaron en ADI para dar metil-2-
-(3-benzoilmetanosulfonamidofenil)-3-metil-4-oxo-TFAE,
10 p.f. 188 a 189°C.

Se hidrolizó este compuesto de una
manera similar a la descrita en el Ejemplo 66 para dar
2-(3-benzoilmetanosulfonamidofenil)-3-metil-4-oxo-ATF,
p.f. 210 a 211°C.

15 EJEMPLO 69

De una manera análoga a la descrita
en el Ejemplo 67, utilizando cloruro de p-toluensul-
fonilo en lugar de cloruro de benceno-sulfonilo, se
20 obtuvo metil-3-metil-4-oxo-2-(3-p-toluensulfonamidofenil)-
-TFAE, p.f. 183°C.

Se metiló luego este compuesto con sul-
fato de dimetilo de una manera análoga a la descrita en
el Ejemplo 63 para dar metil-3-metil-2-[3-(N-metil-p-to-
25 luensulfonamido)fenil]-4-oxo-TFAE. crudo. Se hidrolizó

-(3-metoxifenil)-3-metil-4-oxo-TFAE, p.f. 133°C, el cual se hidrolizó para dar 2-(3-metoxifenil)-3-metil-4-oxo-ATF, p.f. 171 a 173°C.

EJEMPLO 72

5 El producto del Ejemplo 51 (5,7 g) se diazotó utilizando nitrito de sodio y ácido clorhídrico. La solución de diazonio se vertió en una solución de cloruro estannoso (16,8 g) en ácido clorhídrico (20 ml). El precipitado que se formó, se separó por filtración,
10 se lavó con agua y ADI, y se recristalizó en ADI para dar metil 2-(3-hidrazinofenil)-3-metil-4-oxo-TFAE, p.f. 220°C.

15 EJEMPLO 73

El producto del Ejemplo 51 (5 g) se disolvió en ADI (200 ml), se añadió benzaldehído (0,5 g) y se calentó a reflujo la solución durante una noche. Se
20 añadieron 0,5 g más de benzaldehído, y a continuación se mantuvo durante una hora a reflujo, añadiéndose luego 0,5 g más y teniéndose seguidamente dos horas a reflujo. Se dejó en reposo la solución durante la noche y se evaporó a presión reducida hasta un volumen de 50 ml. La
25 solución concentrada se dejó en reposo a 0°C para dar un

1-12-73

producto cristalino de color blanco que se recristalizó en ADI para dar metil-2-(3-bencilidenaminofenil)-3-metil-4-oxo-TFAE, p.f. 153 a 153,5°C.

5 Una solución de este producto (2 g) en tetra hidrofurano seco se hidrogenó con hidrógeno (130 ml) utilizando un catalizador de óxido de platino (0,1 g). Se filtró la solución y se evaporó a presión reducida para dar una goma que cristalizó por rascado con éter. El producto se recristalizó en ADI para dar metil-2-(3-N-bencilaminofenil)-3-metil-4-oxo-TFAE, p.f. 148 a 150°C.

10 Se hidrolizó este compuesto de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 66 para dar 2-(3-N-bencilaminofenil)-3-metil-4-oxo-ATF, p.f. 192 a 193°C.

15 EJEMPLO 74

El producto del Ejemplo 2 (3,6 g) se disolvió en una solución acuosa de hidróxido de potasio (5 g en 40 ml de agua) y se agitó con sulfato de dimetilo (1,5 ml) durante 5 horas. Se añadieron nuevas cantidades de hidróxido de potasio (5 g) y sulfato de dimetilo (1,5 ml), y se continuó la agitación durante una hora. Se aisló el producto por acidificación con ácido clorhídrico y se recristalizó en metanol acuoso para dar 3-metil-2-(4-metil-3-nitrofenil)-4-oxo-ATF, p.f. 178 a 179°C.

EJEMPLOS 75 a 79

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 74, se metilaron los productos de otros diversos ejemplos anteriores para dar los derivados metilados en la posición 3 que se indican a continuación:

EJEMPLO 75

El producto del Ejemplo I dió 3-metil-4-oxo-2-(3-trifluorometilfenil)-ATF, p.f. 190 a 191°C.

EJEMPLO 76

El producto del Ejemplo 33 dió 2-(3,4-diclorofenil)-3-metil-4-oxo-ATF, p.f. 191 a 192°C.

15 EJEMPLO 77

El producto del Ejemplo 40 dió 2-(3,5-diclorofenil)-3-metil-4-oxo-ATF, p.f. 225 a 227°C.

EJEMPLO 78

20 El producto del Ejemplo 36 dió 3-metil-2-(3-metil-4-nitrofenil)-4-oxo-ATF, p.f. 191 a 193°C.

EJEMPLO 79

25 El producto del Ejemplo 43 dió 2-(benzo-1,2,3-tiadiazol-5-il)-3-metil-4-oxo-ATF, p.f. 204 a 205°C.

1-12-73

EJEMPLOS 80 a 83

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 52, se etilaron diversos compuestos para dar los derivados etilados en la posición 3, como sigue:

5 (a) 2-(3-Clorofenil)-4-hidroxi-ADF dió 2-(3-clorofenil)-3-etil-4-oxo-ATF, p.f. 178 a 179°C. (Ejemplo 80).

10 (b) El producto del Ejemplo 1 dió 3-etil-4-oxo-2-(3-trifluorometilfenil)-ATF, p.f. 176 a 178°C. (Ejemplo 81).

(c) El producto del Ejemplo 2 dió 3-etil-2-(4-metil-3-nitrofenil)-4-oxo-ATF, p.f. 253 a 255°C. (Ejemplo 82).

15 (d) El producto del Ejemplo 40 dió 2-(3,5-diclorofenil)-3-etil-4-oxo-ATF, p.f. 221-222°C. (Ejemplo 83).

EJEMPLOS 84 y 85

20 De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 50, se hidrogenaron dos compuestos para dar los productos que siguen:

25 (a) El producto del Ejemplo 74 dió 2-(3-amino-4-metilfenil)-3-metil-4-oxo-ATF, p.f. 205 a 206°C. (Ejemplo 84).

1-12-73

(b) El producto del Ejemplo 82 dió 2-(3-amino-4-metilfenil)-3-etil-4-oxo-ATF, p.f. 172 a 174°C. (Ejemplo 85).

EJEMPLOS 86 a 89

5 De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 53, se trataron cuatro compuestos con formaldehído e hidrógeno para dar los productos siguientes:

10 (a) El producto del Ejemplo 82 dió 2-(3-N,N-dimetilamino-4-metilfenil)-3-etil-4-oxo-ATF, p.f. 177 a 180°C. (Ejemplo 86).

(b) El producto del Ejemplo 78 dió 2-(4-N,N-dimetilamino-3-metilfenil)-3-metil-4-oxo-ATF, p.f. 188 a 191°C. (Ejemplo 87).

15 (c) El producto del Ejemplo 74 dió 2-(3-N,N-dimetilamino-4-metilfenil)-3-metil-4-oxo-ATF, p.f. 212 a 213°C. (Ejemplo 88).

20 (d) El producto del Ejemplo 58 dió metil-2-(3-N-etil-N-metilaminofenil)-3-metil-4-oxo-TFAE, p.f. 123 a 125°C. (Ejemplo 89).

EJEMPLO 90

25 El producto del Ejemplo 1 se esterificó con metanol de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 60 para dar metil-4-hidroxi-2-(3-trifluorometilfenil)-DFAE, p.f. 129 a 130°C.

EJEMPLO 91

Se disolvió el producto del Ejemplo 90 (1,21 g) en tetrahidrofurano seco (10 ml), y se añadió hidruro de sodio (0,16 g). Cuando cesó el desprendimiento de hidrógeno, se agitó la mezcla y se calentó a reflujo durante 15 minutos. Se enfrió la mezcla y se añadió bromuro de propilo (0,4 ml). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió y se vertió sobre agua. El producto se extrajo con diclorometano, y los extractos se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron. El residuo sólido se recristalizó en éter de petróleo (p.eb. 40 a 60°C) para dar metil-4-oxo-3-propil-2-(3-trifluorometilfenil)-TFAE, p.f. 97 a 98°C.

Se hidrolizó este compuesto de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66 para dar -4-oxo-3-propil-2-(3-trifluorometilfenil)-ATF, p.f. 185 a 186°C.

EJEMPLO 92

El producto del Ejemplo 75 se esterificó con metanol de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 60 para dar metil-3-metil-4-oxo-2-(3-trifluorometilfenil)-TFAE, p.f. 148 a 149°C.

EJEMPLO 93

El producto del Ejemplo 19 (1,5 g) se di

1-12-73

solvió en ácido acético glacial (7,5 ml) y se añadió peróxido de hidrógeno (10,5 ml al 3%) en el transcurso de 2 a 3 minutos. Al cabo de 20 horas se añadió agua (45 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Los cristales que se formaron se filtraron, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. El extracto se evaporó a sequedad, y el producto se secó. Se combinó este producto con los cristales obtenidos anteriormente, y se recrystalizó después en metanol para dar 4-hidroxi-2-(3-metilsulfinilfenil)-ADF, p.f. 252 a 253°C.

EJEMPLO 94

El producto del Ejemplo 1 (3,7 g) se mezcló con anhídrido acético (4,5 ml) y ácido acético (8 ml), y se calentó a reflujo durante 12 horas. Se enfrió la mezcla y se vertió sobre hielo, lo cual proporcionó una goma de color pálido. Se lavó ésta con agua y se disolvió seguidamente en éter. La solución se secó, se filtró y se dejó cristalizar para dar 4-acetoxi-2-(3-trifluorometilfenil)-ADF, p.f. 157 a 158°C.

EJEMPLO 95

Se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (3,05 g) a una solución agitada de 4-acetoxi-2-(3-nitrofenil)-ADF (4,25 g) y trietilamina (2,4 g) en diglima seca

(50 ml) a -5°C . Se agitó la mezcla durante 20 minutos más, se filtró para separar el clorhidrato de trietilamina, y el filtrado se añadió gota a gota a una solución agitada de borohidruro de sodio (0,444 g) en agua (25 ml), manteniéndose la temperatura por debajo de 15°C durante la adición. La solución resultante se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante la noche y se añadió luego a una mezcla de agua (250 ml) y ácido acético (30 ml). La solución se extrajo con éter, y los extractos etéreos se evaporaron para dar una goma amarilla. Se disolvió ésta en ADI (40 ml) y ácido clorhídrico concentrado (10 ml), y se calentó a reflujo durante 17 horas. Se enfrió luego la mezcla, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con cloruro de metileno. Se evaporaron los extractos, y el sólido amarillo obtenido se recrystalizó en tolueno para dar 4-hidroxi-1-(2-hidroxi-2-(3-nitrofenil)-1,2-dihidroftalazina, p.f. 164 a 165°C .

EJEMPLO 96 a 98

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 95, se convirtieron tres compuestos en los correspondientes compuestos hidroxietilados para dar los productos que siguen:

(a) 3-Metil-2-(3-nitrofenil)-4-oxo-ATF, dió 1-(2-hidroxi-2-(3-nitrofenil)-3-metil-2-(3-nitrofenil)-4-oxo-1,2,3,4-

tetrahidroftalazina, p.f. 183 a 184°C. (Ejemplo 96).

(b) El producto del Ejemplo 75 dió 1-(2-hi
droxietil)-3-metil-4-oxo-2-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,4-
-tetrahidroftalazina, p.f. 149 a 150°C. (Ejemplo 97).

5 (c) El producto del Ejemplo 81 dió 3-etil-
-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-2-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,4-
-tetrahidroftalazina, p.f. 139 a 141°C. (Ejemplo 98).

EJEMPLO 99

10 El producto del Ejemplo 1 (3,5 g) se disol-
vió en tetrahidrofurano seco (10 ml) y se añadió trietil
amina (2,8 ml). La solución se enfrió a -5°C, y se añadió
cloroformiato de bencilo (4,4 ml) en tetrahidrofurano se-
co (5 ml), gota a gota, para producir una suspensión espe-
15 sa que se agitó durante media hora. Se filtró la mezcla
y el filtrado se añadió durante tres cuartos de hora a una
solución agitada de borohidruro de sodio (1,1 g) en agua
(30 ml). Se continuó la agitación durante 15 horas, y la
mezcla se vertió después en ácido acético (30 ml) y hielo.
20 El aceite amarillo producido se extrajo con diclorometano,
y los extractos se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso
y agua, se secaron y se evaporaron, para dar un aceite que
se disolvió en etanol (50 ml) y se hidrogeno con hidrógeno
(80 ml) en presencia de carbón vegetal recubierto de pala
25 dio (10%; 60 mg). La mezcla se filtró, y el filtrado se

1-12-73

5 evaporó a presión reducida para dar un aceite amarillo que, por adición de éter de petróleo (p. eb. 40 a 60°C) dió una goma. Se separó por decantación el éter de petróleo, y se añadió acetato de etilo para dar un sólido que, por recristalización en una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (p. eb. 40 a 60°C) dió 4-hidroxi-1-(2-hidroxietil)-2-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidroftalazina, p.f. 183 a 184°C.

EJEMPLO 100

10 Se añadió pentasulfuro de fósforo (4 g) por porciones a una solución agitada de metil-3-metil-2-(3-nitrofenil)-4-oxo-TFAE (3,2 g) en xileno a ebullición. Después de calentar a reflujo durante dos horas y media, la solución caliente se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con éter para dar un sólido amarillo brillante. La recristalización en gasolina ligera (p. eb. 120°C) dió metil-3-metil-2-(3-nitrofenil)-4-tioxo-TFAE, p.f. 147,5 a 148°C.

20 El éster (1,11 g) se hidrolizó luego por suspensión en una mezcla a ebullición de etanol (20 ml) e hidróxido de sodio acuoso (2,5 N, 2,4 ml). Al cabo de 1 hora a reflujo, se acidificó la solución con ácido clorhídrico acuoso (2N, 3 ml), se enfrió y se diluyó con agua. Se extrajo la mezcla con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavaron con agua, se secaron.

1-12-73

5 con sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron para dar un residuo que se solidificó por trituración con éter. La recristalización del sólido en acetato de etilo-éter de petróleo (p.eb. 62 a 68°C) dió cristales de color amarillo-anaranjado de 3-metil-2-(3-nitrofenil)-4-tioxo-ATF, p.f. 199 a 201°C.

EJEMPLO 101

10 De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 100, el producto del Ejemplo 90 se convirtió en metil-3-metil-4-tioxo-2-(3-trifluorometilfenil)-TFAE, p.f. 140 a 141°C, el cual se hidrolizó a 3-metil-4-tioxo-2-(3-trifluorometilfenil)-ATF, p.f. 197 a 198°C.

15 EJEMPLO 102

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, a partir de 5-amino-6-bromoindano, se obtuvo 2-(6-bromoindan-5-il)-4-hidroxi-ADF, p.f. 247 a 249°C. Se hidrogenó este compuesto con hidrógeno en presencia de carbón vegetal recubierto de paladio, ácido acético y acetato de sodio acuoso a 50°C, para dar 4-hidroxi-2-(indan-5-il)-1,2-ADF, p.f. 235°C.

20

EJEMPLO 103

25 De una manera similar a la descrita en el

1-12-73

Ejemplo 102, pero partiendo de 3-bromo-4,4-dimetoxianilina, se obtuvo 2-(3-bromo-4,5-dimetoxifenil)-4-hidroxi-ADF, p.f. 100-102°C, el cual, por hidrogenación, dió 2-(4,5-dimetoxifenil)-4-hidroxi-ADF, p.f. 216 a 217°C.

5 EJEMPLO 104

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66, se hidrolizó el producto del Ejemplo 63 para dar 3-metil-2-(3-N-metilmetanosulfonamidofenil)-ATF, p.f. 203 a 204°C.

10

EJEMPLO 105

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 74, el producto del Ejemplo 19 se metiló para dar 3-metil-2-(3-metiltiofenil)-4-oxo-ATF, p.f. 178 a 179°C.

15

EJEMPLO 106

El producto del Ejemplo 1 se disolvió en una cantidad equivalente de hidróxido de sodio acuoso. La solución se evaporó a sequedad y se recristalizó en una mezcla de alcohol absoluto y éter para dar 4-hidroxi-2-(3-trifluorometilfenil)-DFAE de sodio, que se descompuso por calentamiento a temperatura superior a 250°C.

25

1-12-73

EJEMPLO 107

El producto del Ejemplo 1 (1,0 g) se mezcló con cloruro de tionilo (4 ml) y se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante la noche. Se añadió éter de petróleo seco (p.eb. 60-80°C), después de lo cual se recogió un sólido anaranjado que se formó, se lavó con éter de petróleo y se secó a vacío. Se añadió por porciones 1 gramo de este producto a una suspensión enfriada de tri-t-butoxi-hidruro de aluminio y litio preparado a partir de hidruro de aluminio y litio (0,44 g) y t-butanol (2,6 g) en diglima (5 ml). Se agitó la mezcla durante una noche, se enfrió con hielo y se descompuso después con ácido sulfúrico (5 N). Se filtró el sólido, y se lavó con diclorometano que se reunió con extractos en diclorometano del filtrado. Los extractos se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso, se secaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se recristalizó en una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo para dar 4-hidroxil-1-(2-hidroxietil)-2-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidroftalazina, p.f. 183 a 185°C.

EJEMPLO 108

El producto del Ejemplo 1 se disolvió en tetrahidrofurano seco y se mezcló con una cantidad equiva-

lente de trietilamina. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se trituró con éter. El sólido se recristalizó en una mezcla de isopropanol y éter para dar 4-hidroxi-2-(3-trifluorometilfenil)-DFAE de trietilamonio, p.f. 148 a 149°C.

5

EJEMPLOS 109 a 110

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, las aminas siguientes dieron los productos que se indican a continuación:

10

a) La 2,1,3-Benzotiadiazol-5-ilamina dió 2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-il)-4-hidroxi-ADF, p.f. 221 a 223°C. (Ejemplo 109).

b) La cumarin-6-ilamina dió 2-(cumarin-6-il)-4-hidroxi-ADF, p.f. 153 a 155°C. (Ejemplo 110).

15

EJEMPLO 111

El producto del Ejemplo 9 se esterificó con etanol de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 60 para dar etil-4-hidroxi-2-(3-yodofenil)-DFAE, p.f. 174 a 175°C.

20

EJEMPLO 112

El producto del Ejemplo 111 (2 g) se mezcló con cianuro cuproso (0,6 g) y dimetilformamida (25 ml),

25

1-12-73

y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas, se enfrió y se vertió sobre agua. Se recogió el sólido que se formó, se lavó con ácido clorhídrico diluido y con agua, y se extrajo con dicloroetano. Los extractos se evaporaron a sequedad y el sólido se recrystalizó en acetato de etilo para dar etil-2-(3-cianofenil)-4-hidroxi-DFAE, p.f. 213 a 214°C.

EJEMPLO 113

El compuesto intermedio A (5 g) del Ejemplo 1 se suspendió en metanol seco (250 ml) y se enfrió a 0-5°C. Se hizo pasar a su través ácido clorhídrico gaseoso durante una hora, y se dejó la mezcla en reposo durante 3 días a la temperatura ambiente. Se evaporó después a presión reducida y se extrajo el residuo con ciclohexano para dar metil-4-hidroxi-2-(3-trifluorometilfenil)-DFAE, p.f. 129 a 130°C.

EJEMPLO 114

El producto del Ejemplo 30 (2,5 g) se disolvió en hidróxido de sodio acuoso (1 N; 100 ml), se añadió borohidruro de sodio (2 g) y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se trató con carbón vegetal, se filtró, y se acidificó el filtrado. Se recogió el precipitado, se lavó con agua,

se secó y se recristalizó en acetato de etilo para dar 4-hidroxi-2-[3-(1-hidroxipropil)fenil]-ADF, p.f. 163 a 164°C.

EJEMPLO 115

5 De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 95, el compuesto intermedio A del Ejemplo 1 se trató hasta inclusive la adición de la mezcla de reacción a ácido acético acuoso. La solución obtenida se extrajo con diclorometano y los extractos se lavaron con bicarbo-
10 nato de sodio acuoso, se secaron y se evaporaron a presión reducida para dar 4-hidroxi-1-(2-hidroxietil)-2-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidroftalazina, p.f. 183 a 184°C.

15 EJEMPLO 116

El producto del Ejemplo 51 (0,7 g) se mezcló con 2,5-dimetoxitetrahydrofurano en ácido glacial (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Se
20 enfrió después, se vertió sobre una mezcla de agua y hielo, y se extrajo con diclorometano. Se lavó el extracto con bicarbonato de sodio acuoso, se secó y se evaporó a presión reducida para dar metil-3-metil-4-oxo-2-[3-(1-pirrolil)fenil]-TFAE, p.f. 174°C.

EJEMPLO 117

La mezcla siguiente se convierte en tabletas de la manera convencional, conteniendo cada tableta 50 mg de ingrediente activo.

	<u>Partes</u>
5	
Acido 4-hidroxi-2-(3-trifluoro fenil)-1,2-dihidroftalazin-1- -acético	50
10 Almidón de maíz	30
Lactosa	163
Acido esteárico	1

Se preparan composiciones similares a las arriba descritas, que contienen como ingrediente activo los compuestos que constituyen los productos finales de los Ejemplos 2 a 116, así como los compuestos siguientes:

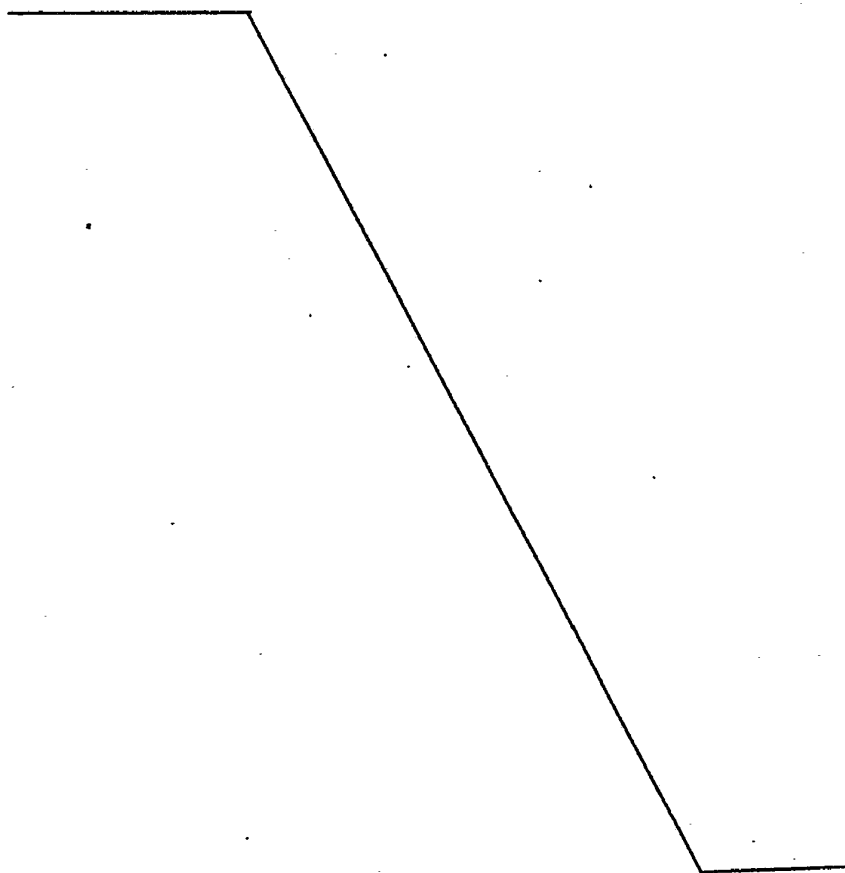
- 4-hidroxi-2-(3-nitrofenil)-ADF;
- 2-(3-clorofenil)-4-hidroxi-ADF;
- 4-hidroxi-2-fenil-ADF;
- 20 3-metil-2-(3-nitrofenil)-4-oxo-ATF;
- 4-acetoxi-2-(3-nitrofenil)-ADF;

y los ésteres metílico y etílico de 4-hidroxi-2-(3-nitrofenil)-ADF.

De una manera similar a la descrita en el

Ejemplo 1, a partir de la amina apropiada, se obtienen los productos que siguen, indicados en la Tabla III, y se incorporan en composiciones terapéuticas. En el caso de los compuestos derivados de t-butilo y de ciclohexilo, se sigue el procedimiento del Ejemplo 102.

5.



1-12-73

- 68 -

TABLA III

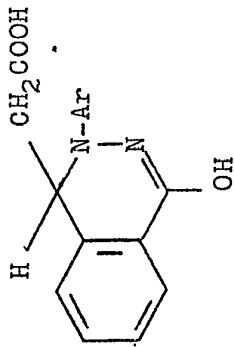
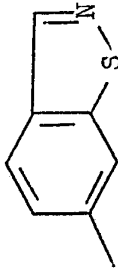
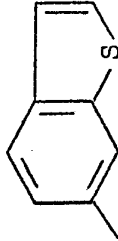
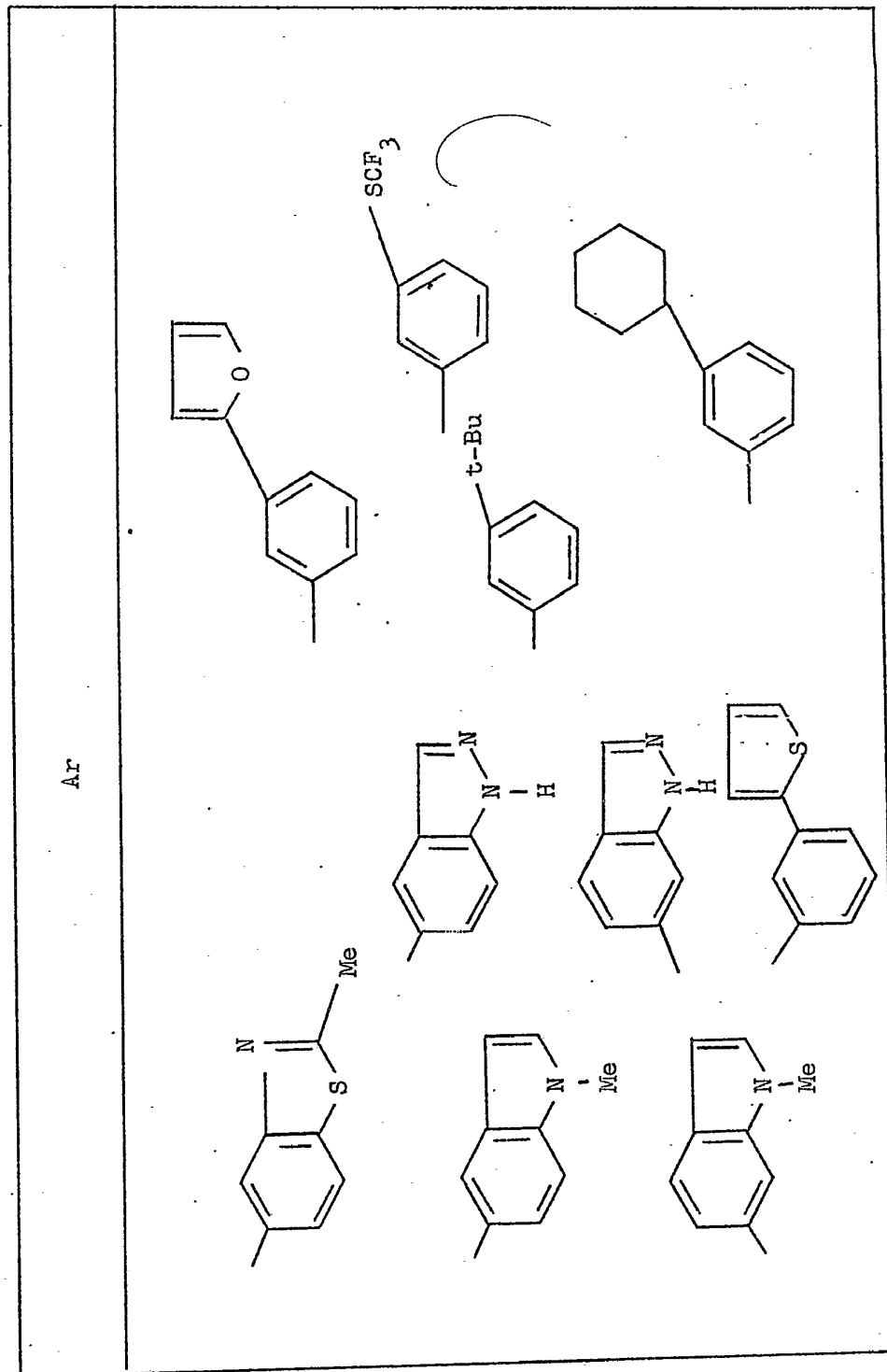
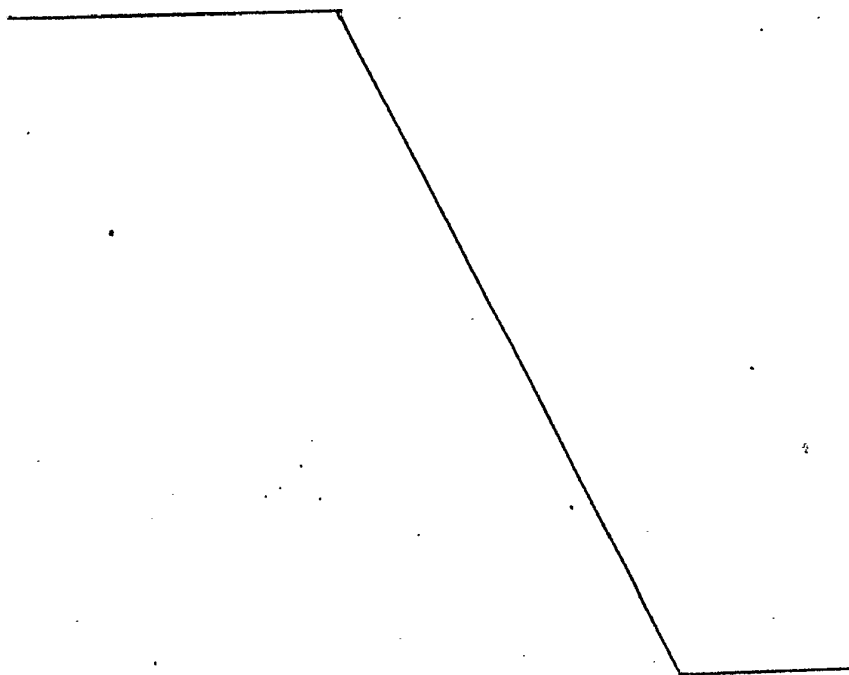
	<p>Ar</p>	 
--	-----------	---

TABLA III (Continuación)



De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 74, se someten a metilación en el nitrógeno los compuestos apropiados, y se obtienen los productos siguientes, indicados en las Tablas IV y V, los cuales se incorporan en composiciones terapéuticas.

5



1-12-73

- 71 -

TABLA IV

R ₃	R ₄	R ₅	R ₃	R ₄	R ₅
F	H	H	Me ₂ NSO ₂	H	H
Br	H	H	EtS	H	H
MeSO ₂	H	H	Ph	H	H
H	CF ₃	H	PhCO	H	H
H	Me	H	PhS	H	H
Me	H	H	PrS	H	H
I	H	H	MeOCH ₂	H	H

TABLA IV (Continuación)

R ₃	R ₄	R ₅	R ₃	R ₄	R ₅
Me	Me	H	EtCO	H	H
Et	H	H	Pr	H	H
Cl	Me	H	H	I	H
H	Et	H	MeSO	H	H
MeCO	H	H	F	Br	H
-CN	H	H	CF ₃	F	H
Et ₂ NSO ₂	H	H	Me	Cl	H
Me	H	NO ₂	NO ₂	Cl	H
t-Bu	H	H	-SCF ₃	H	H
Cl	MeO	H	2-furil	H	H
MeO	MeO	H	2-tenoil	H	H
ciclohexil	H	H	2-tienil	H	H

TABLA V

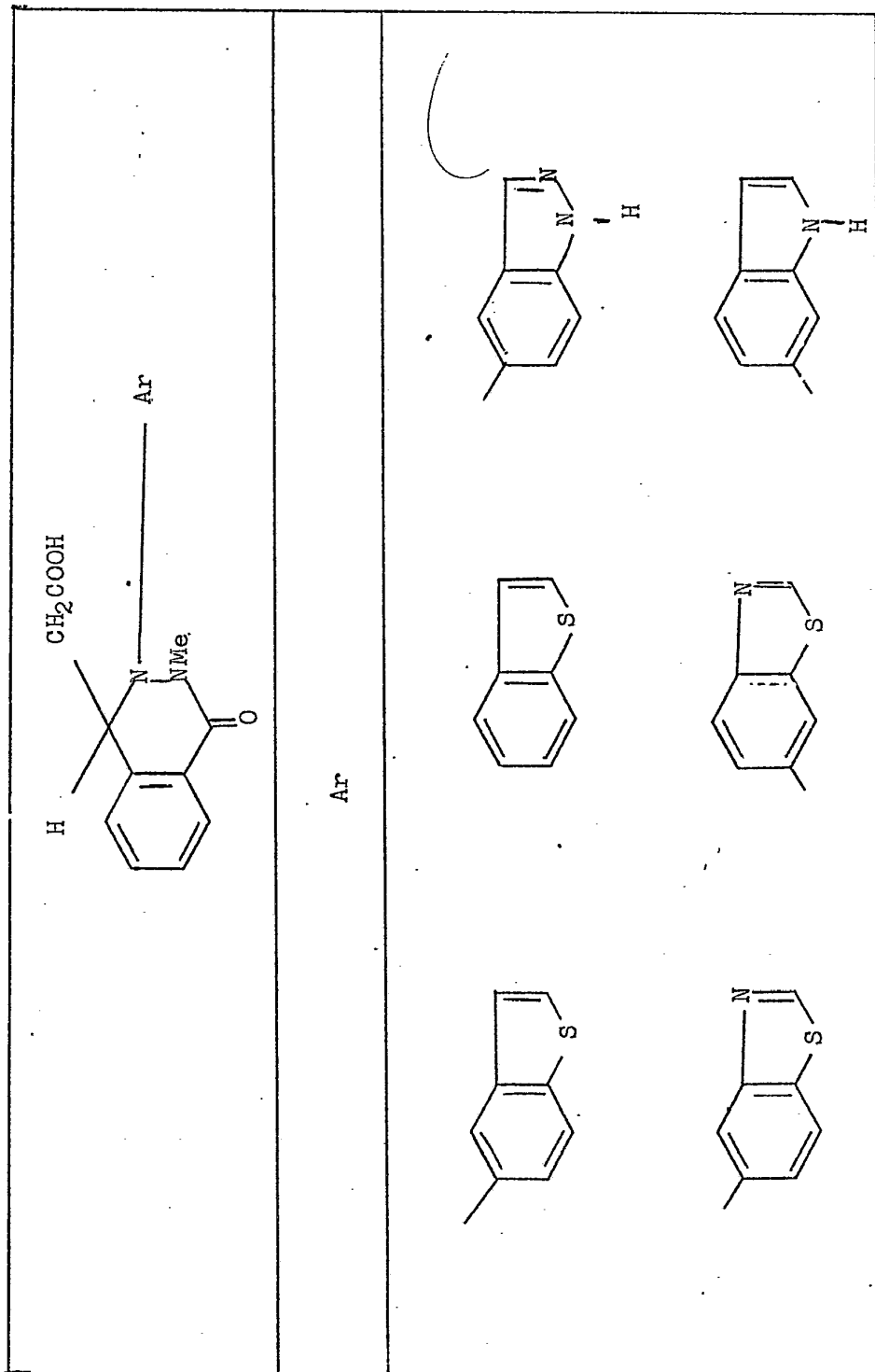
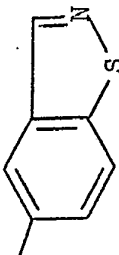
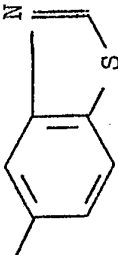
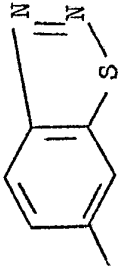
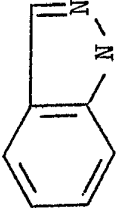
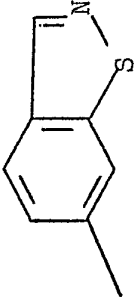
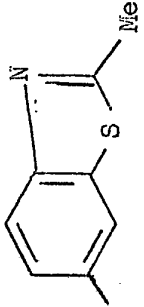
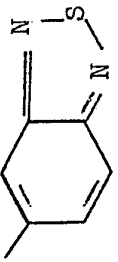
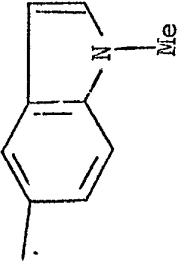

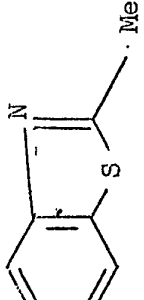
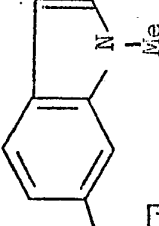


TABLA V (Continuación)

Ar			
			
			
			

De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 66, se hidrolizan los ésteres apropiados para dar los compuestos siguientes, los cuales se incorporan en composiciones terapéuticas:

- 5 2-(3-N-etil-N-metilaminofenil)-3-metil-4-oxo-ATF;
 2-(3-N-etilaminofenil)-3-metil-4-oxo-ATF;
 2-(3-hidrazinofenil)-3-metil-4-oxo-ATF;
 3-metil-4-oxo-2-[3-(1-pirrolil)fenil]-ATF.

10 De una manera similar a los métodos descritos en esta memoria, se preparan los compuestos etilados en la posición 3, análogos a los compuestos metilados en la posición 3 descritos en las Tablas III, IV y V. Se preparan también los compuestos etilados en la posición 3 siguientes, indicados en la Tabla VI.

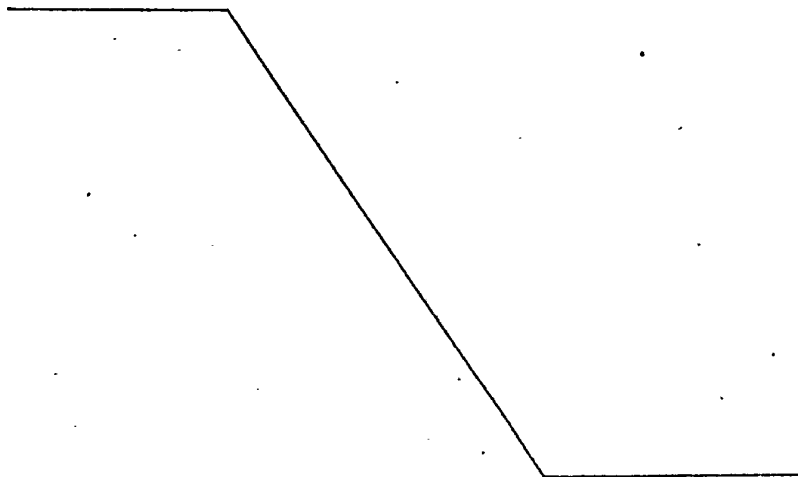


TABLA VI

		R ₃	R ₄	R ₃	R ₄
MeO		H	MeSO ₂ N(Me)	H	H
EtO		H	Me	H	H
MeS		H	Cl	H	H
PhSO ₂ NH-		H	-NMeEt	H	H
pMePhSO ₂ N(Me)-		H	-NHEt	H	H
PhSO ₂ N(Me)-		H	-NHNH ₂	H	H

TABLA VI (Continuación)

R ₃	R ₄	R ₃	R ₄
Me -NEt ₂ MeCON(Me)	-NMe ₂ H H		

Se prepara también 2-(benzo-1,2,3-tiadiazol-5-il)-3-etil-4-oxo-ATF. Este, y los restantes compuestos etilados en la posición 3 arriba mencionados, se incorporan en composiciones terapéuticas.

5 De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 107, los ácidos mencionados específicamente en esta memoria se convierten en los compuestos hidroxietilados correspondientes, los cuales se incorporan en composiciones terapéuticas.

10 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el día 6 de Noviembre de 1972, bajo el Nº 50973/72 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

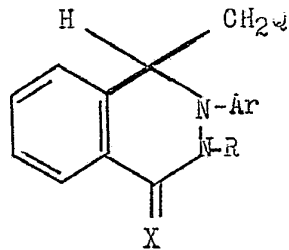
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Un procedimiento para preparar derivados de ftalazina de fórmula I

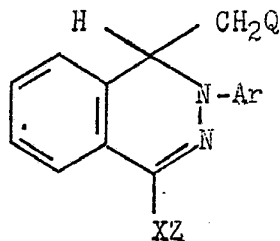
1-12-73



I

5

o sus formas enólica o antiológica de fórmula Ia



Ia

10

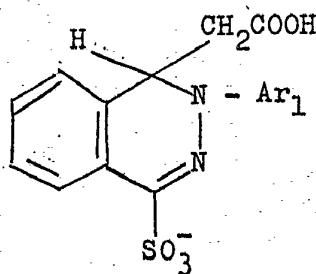
15

20

25

en las cuales Q es COOH, COOR₆, donde R₆ es un grupo formador de éster ó CH₂OH; X es oxígeno o azufre; Z es hidrógeno o acilo; R es hidrógeno o alcoholo, y Ar es un grupo fenilo no sustituido en las posiciones orto y puede tener uno o más sustituyentes, o con el cual está condensado un anillo mono- o policíclico sustituido o no sustituido, los cuales anillo o anillos pueden contener uno o más heteroátomos, con la condición de que (i) cuando Q es COOH, COOMe ó COOEt, X es oxígeno, y R es hidrógeno o metilo, entonces Ar no es fenilo, m ó p-clorofenilo, m ó p-nitrofenilo, p-(p-nitrofenilazo)fenilo o p-fenilazofenilo, ó bien (ii) cuando Q es COOH, X es oxígeno y R es hidrógeno entonces Ar no es m

5 ó p-anilino ó m ó p-acetamidofenilo, o una sal farmacéuticamente aceptable con una base inorgánica u orgánica de cualquier compuesto que sea ácido, caracterizado por el hecho de que un compuesto de fórmula VI



VI

15 en la que Ar₁ es Ar o Ar que lleva un sustituyente yodo, bromo o cloro en posición orto, se trata con un ácido acuoso o alcohólico para hidrolizar el grupo SO₃⁻ a fin de dar un grupo hidroxilo; y en el caso en que Ar₁ tiene un átomo de yodo, bromo o cloro en la posición orto, se hidrogena el compuesto para retirar este grupo halógeno, y si se desea a) cuando Ar₁ es meta- o para-nitrofenilo, se modifica el grupo nitro (i) por alcoholación reductiva para dar un grupo N,N-dialcoholamino o (ii) reduciéndolo a un grupo amino que puede modificarse él mismo adicionalmente después, si se desea, mediante alcoholación para dar un grupo N-alcohol- ó N,N-dialcoholamino; o tratamiento con un haluro de sulfonilo para

20

25

dar un grupo sulfonamido, seguido opcionalmente por
alcoholación para dar un grupo sulfonamido sustitui-
do con alcoholo en N; o bien alcoholación reductora
o aralcoholación para dar un grupo N-monoalcoholami-
5 no, N,N-dialcoholamino ó N-aralcoholo, o bien diazo-
tación seguida por tratamiento con un alcohol para
dar un grupo alcoxi; o bien diazotación seguida por
reducción para dar un grupo hidrazino, o bien acila-
ción seguida por alcoholación para dar un grupo N-
10 -alcoholacilamino, o bien reacción con 2,5-dimetoxi-
tetrahidrofurano para dar un grupo 1-pirrolilo; b)
si se desea, se alcohola un compuesto obtenido para
dar un compuesto en el que R es alcoholo; c) si se
desea, se esterifica un compuesto obtenido para dar
15 un compuesto en el que Q es un grupo éster; d) si
se desea, se convierte COOH en CH₂OH; e) si se desea,
se sulfura un compuesto obtenido para dar un compues-
to en el que X es azufre; f) si se desea, se acila
un compuesto obtenido para dar un compuesto en el
20 que Z es acilo; y g) si se desea, se forma una sal
farmacéuticamente aceptable con una base inorgánica
u orgánica de cualquier compuesto que sea un ácido.

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la
reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que
25 el compuesto obtenido es el ácido 4-hidroxi-2-(3-

-trifluorometilfenil)-1,2-dihidroftalazina-1-acético.

5 3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el compuesto obtenido es el ácido 2-(3-bromofenil)-4-hidroxi-1,2-dihidroftalazin-1-acético.

10 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el compuesto obtenido es el ácido 4-hidroxi-2-(3-yodofenil)-1,2-dihidroftalazin-1-acético.

15 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el compuesto obtenido es el ácido 2-(3-etilfenil)-4-hidroxi-1,2-dihidroftalazin-1-acético.

20 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el compuesto obtenido es el ácido 4-hidroxi-1-(3-isopropoxifenil)-1,2-dihidroftalazin-1-acético.

20 7ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el compuesto obtenido es el ácido 2-(3-N,N-dimetilaminofenil)-3-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroftalazin-1-acético, o su éster metílico.

25 8ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que

el compuesto obtenido es el ácido 3-metil-2-[3-(N-metil-p-toluensulfonamido)fenil]-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroftalazin-1-acético.

5 9ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el compuesto obtenido es el ácido 4-hidroxi-2-(3-metiltiofenil)-1,2-dihidroftalazin-1-acético.

10 10ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el compuesto obtenido es el ácido 2-(3-etiltiofenil)-4-hidroxi-1,2-dihidroftalazin-1-acético.

15 11ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el compuesto obtenido es el ácido 2-(benzo-1,2,3-tiadiazol-6-il)-4-hidroxi-1,2-dihidroftalazin-1-acético.

20 12ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el compuesto obtenido es el ácido 2-(benzo-1,2,3-tiadiazol-5-il)-4-hidroxi-1,2-dihidroftalazin-1-acético.

25 13ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el compuesto obtenido es el ácido 2-benzo[b]tiazol-5-il)-4-hidroxi-1,2-dihidroftalazin-1-acético.

14ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el compuesto obtenido es el ácido 2-(benzotiazol-6-il)-4-hidroxi-1,2-dihidroftalazin-1-acético.

5 15ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el compuesto obtenido es el ácido 2-(benzotiazol-5-il)-4-hidroxi-1,2-dihidroftalazin-1-acético.

10 16ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el compuesto obtenido es el ácido 2-(1,2-benzotiazol-5-il)-4-hidroxi-1,2-dihidroftalazin-1-acético.

15 17ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el compuesto obtenido es el ácido 4-hidroxi-2-(2-metilbenzotiazol-6-il)-1,2-dihidroftalazin-1-acético.

20 18ª.- Un procedimiento para preparar derivados de ftalazina.

tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ochenta y seis ho-
jas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

16 FEB. 1976

Alberto de Ezcurra

Por Poder

