

29 / 74

P.- 58.906

431524

"Phthalazine
Diuretics II"
Case 548

Int. Cl. CO7D, A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar 1^{er} CERTIFICADO DE ADICION

a nombre de THE BOOTS COMPANY LIMITED

entidad británica

establecida en 1 Thane Road West, Nottingham, NG2 3AA,
Inglaterra.

por: "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 420.241, solicitada el día 3 de Noviembre de 1973, por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE FTALAZINA"

(Clase Internacional CO7d)

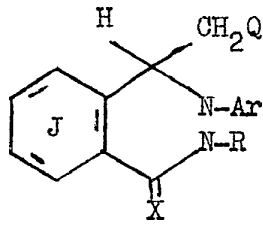
29 NOV 1974

Este invento se refiere a nuevos compuestos que tienen propiedades terapéuticas y a composiciones terapéuticas que contienen dichos compuestos.

5 NUEVOS COMPUESTOS

El presente invento proporciona compuestos de la fórmula I

10

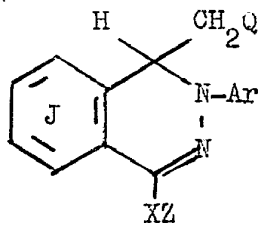


I

15

o sus formas enólicas o antiólicas de la fórmula Ia

20



25

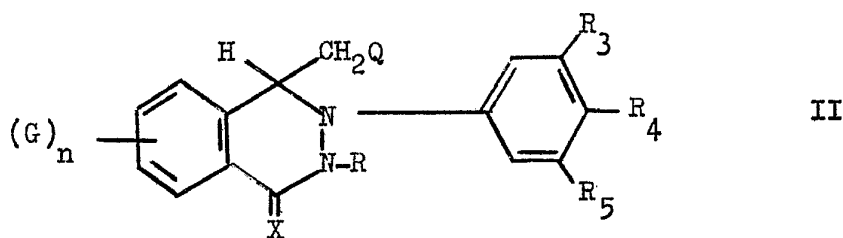
Ia

en la cual Q es COOH, CH₂OH o COOR_G, en donde R_G es un grupo que forma éster; X es oxígeno o azufre; R es hidrógeno o alcohol; Z es hidrógeno o acilo; Ar es un grupo arilo y el anillo J está sustituido, o las sales farmacéuticamente
 5 aceptables con bases inorgánicas y orgánicas de aquellos compuestos que sean ácidos. Ar preferiblemente está sin sustituir en las posiciones orto con respecto al punto de unión del anillo de ftalazina.

El anillo J está preferiblemente sustituido por
 10 (G)_n, tal como se define más adelante.

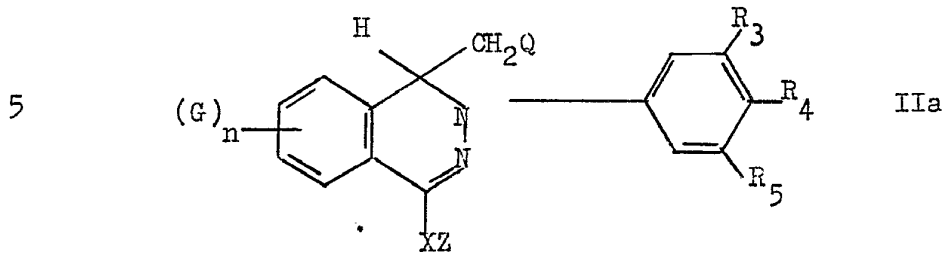
Los compuestos del invento poseen valiosas propiedades diuréticas y saluréticas en mamíferos. Por consiguiente, el invento también proporciona un método de inducir diuresis y saluresis en mamíferos que comprende administrar al
 15 mamífero una cantidad farmacéuticamente aceptable y eficaz de un compuesto descrito anteriormente. El invento también proporciona además una composición terapéutica que comprende un compuesto del invento mezclado con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Los compuestos preferidos son los de fórmula II



29 MAR 1974

o sus formas enólicas o entiólicas de fórmula IIa



10 en la cual Q, X, R y Z son tal como se han definido anterior-
 mente; n es 1 a 4; cada uno de los G puede ser igual o dife-
 rente y se selecciona de flúor, cloro, bromo, yodo, nitro,
 amino, amino sustituido, por ejemplo dialcoholamino y espe-
 cialmente dimetilamino; ciano, alcoholo, por ejemplo de 1 a
 15 4 átomos de carbono y especialmente metilo, etilo e isopro-
 pilo; alcoholo sustituido, por ejemplo haloalcoholo, espe-
 cialmente trifluorometilo; alcoxí, por ejemplo de 1 a 4 áto-
 mos de carbono y especialmente metoxi; alcoxí sustituido, por
 ejemplo aralcoxí, especialmente benciloxi; alcoholitio, por
 20 ejemplo de 1 a 4 átomos de carbono y especialmente metiltio;
 alcoholisulfonilo, por ejemplo mesilo; alcoholisulfínilo, por
 ejemplo metilsulfínilo; hidroxí; arilo, por ejemplo fenilo
 y aroilo, como por ejemplo benzoilo; y R₃, R₄ y R₅ que pue-
 den ser iguales o diferentes se seleccionan de hidrógeno;
 25 flúor; cloro; bromo; yodo; nitro; nitroso; ciano; isociano;



amino; amino sustituido por ejemplo alcoholamino, dialcoholamino, arilamino, acilamino, hidroxiamino, arilidenamino, alcoholidenamino, ureido, carbazoilamino, hidrazino, tioureido, tiocarbazoilamino, alcohol-sulfinilamino, alcocarbonilamino, sulfamoilamino y sulfonamido, por ejemplo alcohol-aril-sulfonamido y alcohol-arilsulfonamido sustituido; alcoholo, por ejemplo de 1 a 7 átomos de carbono y especialmente metilo, etilo, propilo, isopropilo y t-butilo; alcoholo sustituido, por ejemplo haloalcoholo, especialmente trifluorometilo, aralcoholo, por ejemplo bencilo, hidroxialcoholo, por ejemplo hidroxipropilo y alcocialcoholo, por ejemplo metoximetilo; cicloalcoholo, por ejemplo ciclohexilo y cicloalcoholo sustituido; alquenilo por ejemplo alilo; arilo por ejemplo fenilo y fenilo sustituido por ejemplo tolilo, alcocifenilo y halofenilo; cicloalquenilo, por ejemplo ciclohexenilo; alcoksi, por ejemplo de 1 a 4 átomos de carbono y especialmente metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y butoxi; alcoksi sustituido, por ejemplo dialcoholaminoalcoksi y aralcoxi, alqueniloxi, por ejemplo aliloxi y buteniloxi; cicloalcoholoxi, por ejemplo ciclohexiloxi, cicloalqueniloxi, por ejemplo ciclohexeniloxi; aciloxi, por ejemplo acetoxi; alcoholtilio, por ejemplo de 1 a 4 átomos de carbono y especialmente metiltio, etiltio y propiltio; alcoholtilio sustituido por ejemplo haloalcoholtilio, especialmente trifluorometiltio y aralcoholtilio; alqueniltio; cicloalcoholtilio; cicloalqueniltio; ariltio,



1974

por ejemplo feniltio; alcohol sulfonilo, por ejemplo mesilo; alcohol sunfinilo, por ejemplo metil sulfinilo; acilo por ejemplo acetilo y propionilo; acilo sustituido, especialmente haloacilo, por ejemplo trifluoroacetilo; aroilo, por ejemplo benzoilo; h eteroarilo, por ejemplo 2-tenoilo; hidroxi; mercapto; carbamoilo; tiocarbamoilo; sulfamoilo; sulfamoilo sustituido, por ejemplo dialcohol sulfamoilo, especialmente dimetil sulfamoilo y dietil sulfamoilo; anillos heterocíclicos sustituidos y no sustituidos, por ejemplo 2-,3- y 4-piridilo, piperidino, morfolino, tiamorfolino, pirrolin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1-pirrolilo, 2-tienilo, 2-tiazolilo, 2-oxopiperidino, 5-oxopirazolidinilo, opcionalmente, N-alcoholado, y 2-oxopirrolidin-1-ilo. R_3 y R_4 también pueden formar juntos una parte de un anillo carbocíclico o heterocíclico condensado con el anillo bencénico, pudiendo estar dicho anillo sustituido, por ejemplo con uno o más grupos alcohol inferior.

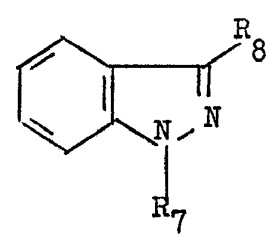
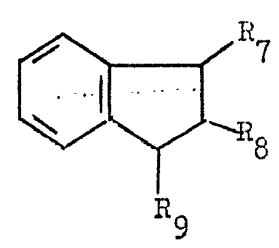
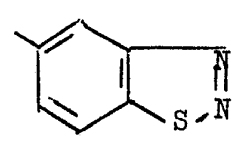
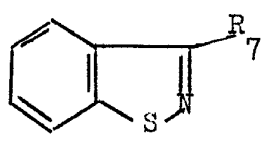
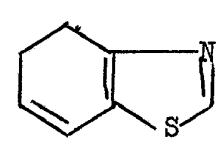
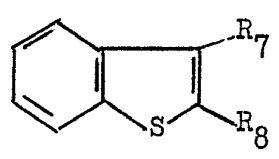
Quando G, R_3 , R_4 o R_5 es amino sustituido, pudiendo estar el nitrógeno del grupo amino mono o disustituido, siendo al menos uno de los sustituyentes preferiblemente un grupo alcohol, por ejemplo metilo, etilo o isopropilo, o un grupo alcoxi por ejemplo metoxi. Cuando el sustituyente en el grupo amino sustituido es por sí mismo un grupo amino o es uno que contiene grupos amino adicionales, por ejemplo ureido, pudiendo estar también estos grupos amino adicionales



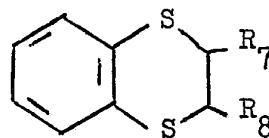
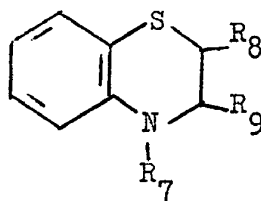
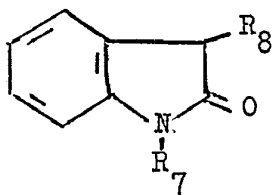
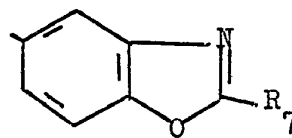
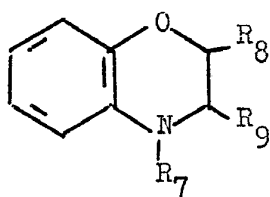
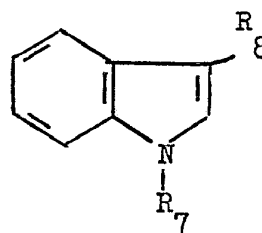
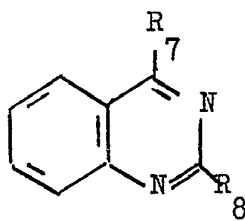
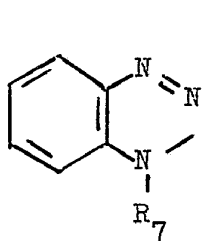
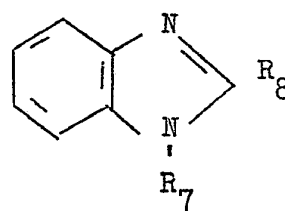
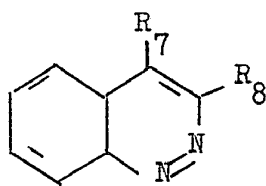
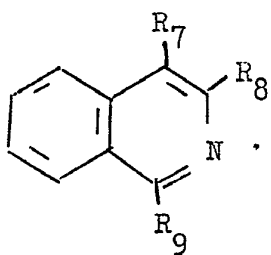
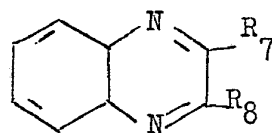
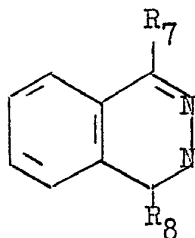
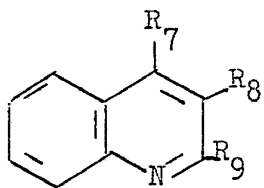
les monosustituídos o disustituídos, usualmente sustituidos por alcoholo, por ejemplo metilo.

5 Ejemplos de grupos aminos sustituidos incluyen metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, trimetilamonio, anilino, bencilamino, N-metilformamido, N-metilacetamido, metanosulfonamido, N-metilmetanosulfonamido, N-metil-p-toluensulfonamido y N-acetil-N',N'-dimetilhidrazino.

10 Ejemplos de sistemas con anillos condensados incluyen los siguientes. A no ser que se represente otra cosa, están unidos al nitrógeno de la posición 2 del anillo de ftalazina en cualquiera de las posiciones 5 ó 6 (en el caso de sistemas de anillos bicíclicos de 9 miembros y usualmente en la posición 5) o en la posición 6 ó la 7 (en el caso de sistemas de anillos bicíclicos de 10 miembros). Los cuatro
15 primeros miembros de estos sistemas son particularmente preferidos.

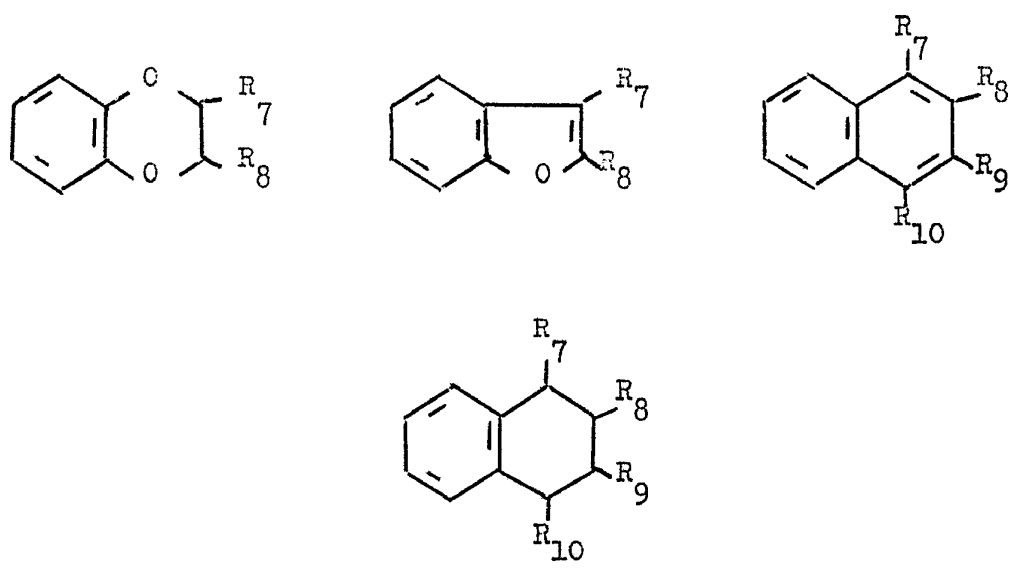


29 NOV 1974



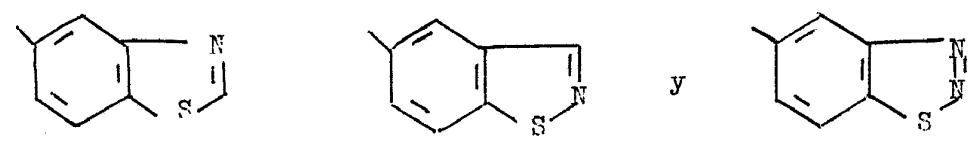


29 NOV 1974



siendo R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} iguales o diferentes y siendo hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, por ejemplo metilo.

Los sistemas especialmente preferidos son los siguientes:





29 NOV 1974

R_5 preferiblemente es hidrógeno. R_3 preferiblemente es distinto de hidrógeno, R puede ser alcohol de, por ejemplo 1 a 7 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono y especialmente metilo o etilo. Sin embargo generalmente se prefiere que R sea hidrógeno excepto cuando uno o más de R_3 , R_4 , y R_5 sea un grupo amino sustituido o no sustituido. Q usualmente es COOH, pero cuando es COOR₆, R₆ preferidamente es un grupo alcohol, por ejemplo metilo o etilo, aunque pueden ser adecuados otros grupos formadores de éster, por ejemplo alcoholoxialcohol, aciloxialcohol, por ejemplo pivaloiloximetilo y 6-indanilo. X preferiblemente es oxígeno. Preferiblemente, n es 1 o 2, y más preferiblemente 1, en cuyo caso G está preferiblemente en la posición 7.

Los grupos particularmente preferidos que puede incluir G son metilo, etilo y metoxi, así como isopropilo, flúor, cloro y bromo.

Un grupo particularmente preferido de compuestos son aquellos en los cuales R_5 es hidrógeno, n es 1 y G está en la posición 7, Q es carboxi, X es hidrógeno, n es 1 y G está en la posición 7, Q es carboxi, X es oxígeno, R_4 es hidrógeno y R_3 es distinto de hidrógeno o R_3 y R_4 juntos forman una parte de anillo heterocíclico condensado con el anillo bencénico, así como sus sales.

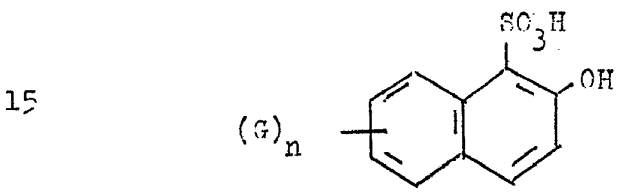
Los compuestos especialmente preferidos de este grupo son aquellos en los cuales G es cloro, flúor, metilo,

29 NOV 1974

5 etilo, isopropilo o metoxi y cuando R (o Z) es hidrógeno, R₃ es nitro, trifluorometilo, metiltio, cloro o bromo o R₃ y R₄ junto con el anillo bencénico al que están unidos son benzotiazol-5-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-5-ilo o 1,2-benzoisotiazol-5-ilo y cuando R es metilo, R₃ es N,N-dimetilamino.

PREPARACION DE LOS COMPUESTOS

10 Los compuestos preferidos del invento pueden prepararse por un procedimiento que comprende las etapas de:
(a) hacer reaccionar un ácido 2-naftol-1-sulfónico de la fórmula III

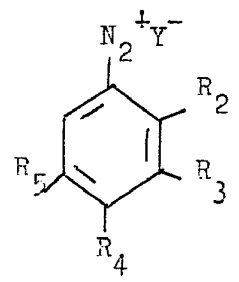


III

20 o una de sus sales en donde G y n son como se han definido anteriormente con un compuesto de la fórmula IIIa

25

29 NOV 1974



5

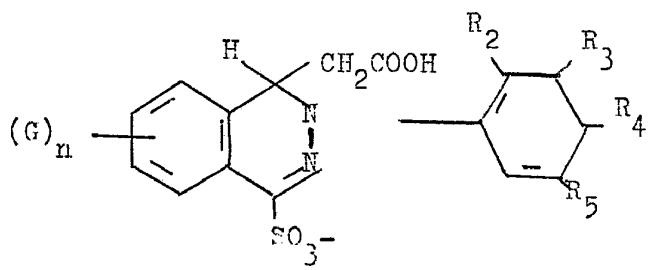
IIIa

en donde R_3 , R_4 y R_5 son tal como se han definido anteriormente, R_2 es hidrógeno, yodo, bromo o cloro e Y es el anión de un ácido mineral,

(b) tratar el producto de (a) con una base suave,

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

15



20

IV

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

25 (e) tratar el producto de (c) o (d) con un ácido acuoso o

29 NOV 1974

un ácido alcohólico para dar un compuesto de fórmula II en la cual R es hidrógeno y X es oxígeno.

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

- 5 (g) si se desea, modificar al menos uno de los grupos Q, X, Z, G, R, R_3 , R_4 o R_5 en el producto obtenido de (e) ó (f), y (h) si se desea, formar una sal farmacéuticamente aceptable con una base inorgánica u orgánica de cualquier compuesto que sea un ácido.

- 10 Las etapas (e) a (h) no siempre necesitan ser efectuadas en el orden dado. Así, por ejemplo, cuando el grupo R_2 es un halógeno, en algunos casos puede ser convertido en hidrógeno después de la modificación de uno o más de los grupos G, R_3 , R_4 , R_5 o Q, o incluso simultáneamente,
- 15 cuando, por ejemplo, tal modificación incluye una etapa de hidrogenación. Similarmente, por ejemplo, puede ser deseable efectuar las etapas (d) y (e) simultáneamente; por ejemplo la conversión del grupo ácido l-acético en un grupo hidroxietilo puede efectuarse al mismo tiempo que la hidrólisis
- 20 del grupo 4-sulfonato.

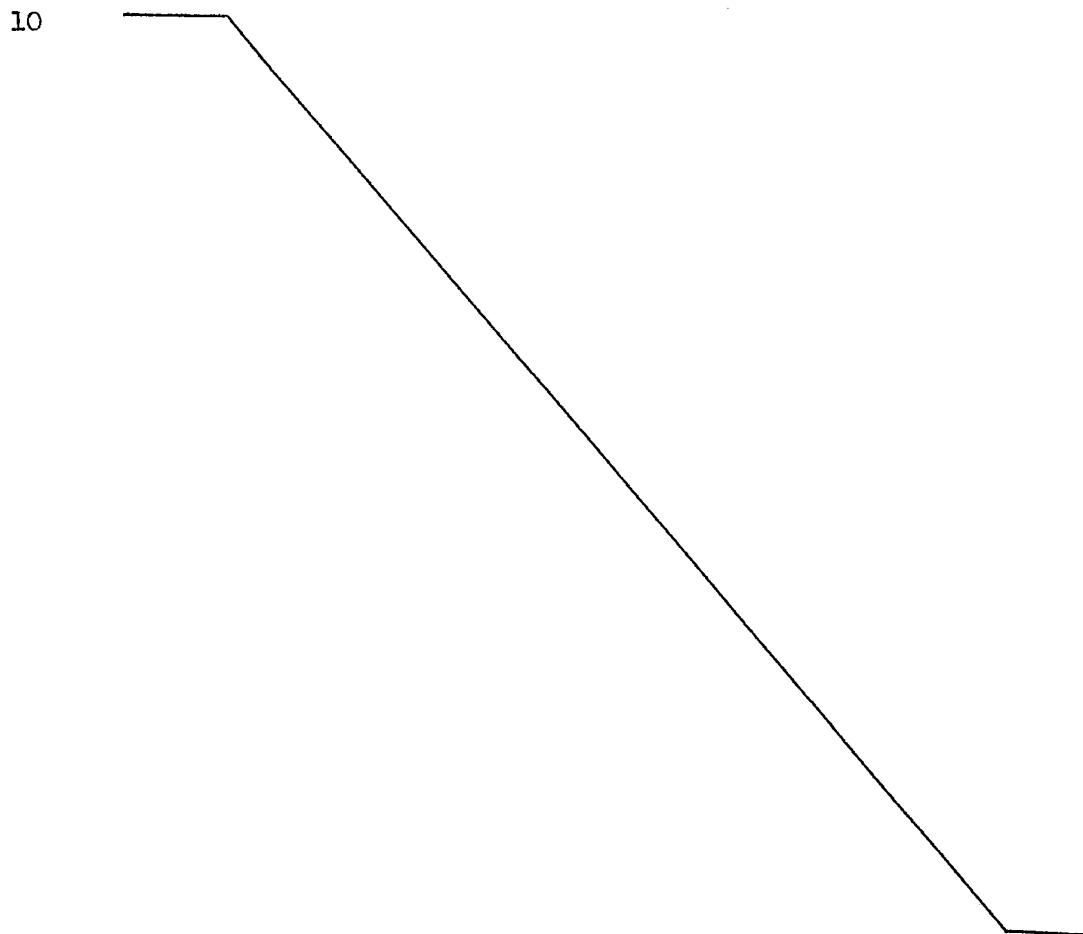
También se apreciará que no es necesario aislar los productos de una etapa antes de proceder con la etapa siguiente.

- 25 Los compuestos de fórmula III y sus sales son nuevos y pueden prepararse sulfonando el 2-naftol sustituido,

29 11 1974

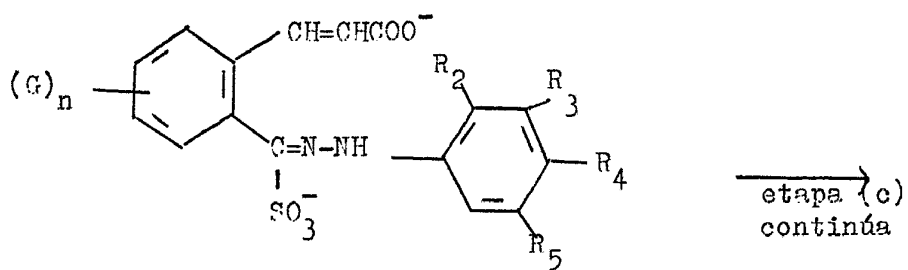
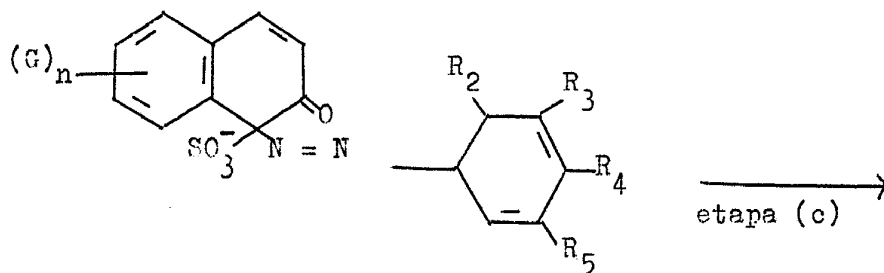
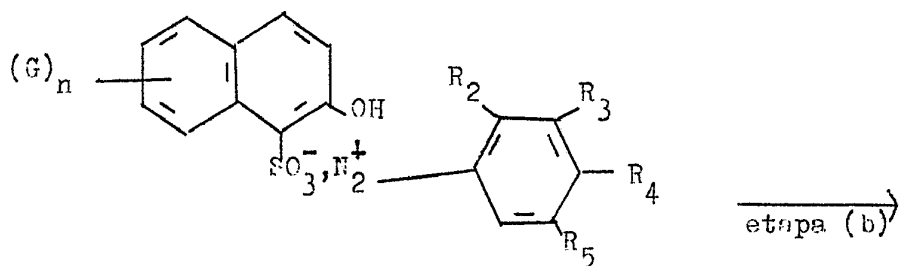
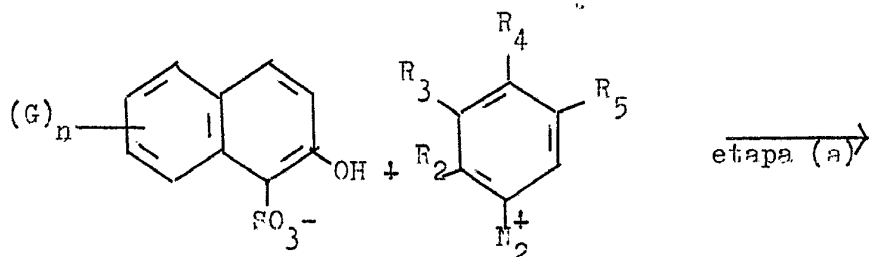
5 por ejemplo por tratamiento con ácido sulfúrico concentrado, usualmente a baja temperatura, preferiblemente -10 a $+10^{\circ}\text{C}$. Las sales de sulfonato pueden luego obtenerse tratando el ácido sulfónico así obtenido con una sal inorgánica, por ejemplo cloruro sódico.

Sin desear vincularse a ninguna teoría se cree que la reacción para preparar los compuestos de fórmula II transcurre por la secuencia siguiente:

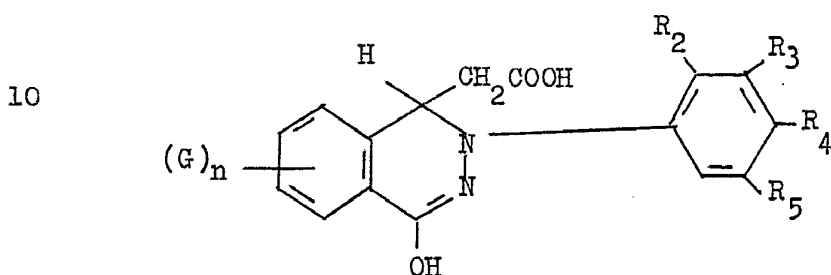
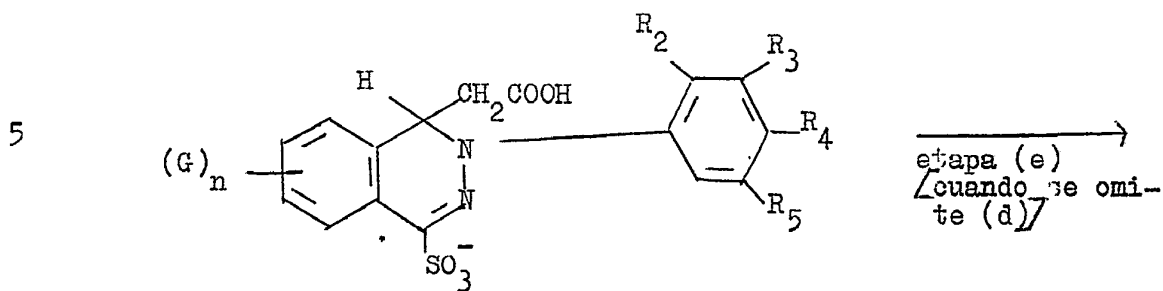




29 NOV 1974



29 NOV 1974



15

La etapa (a) se efectúa generalmente a una temperatura inferior a 60°C, preferiblemente desde -20 a +50°C, por ejemplo -10 a +10°C. Preferiblemente la sal es una sal de metal alcalino, por ejemplo la sal sódica e Y es preferiblemente Cl.

20

La etapa (b) se efectúa generalmente a una temperatura de -20 a +20°C, por ejemplo -10 a +10°C. La base suave generalmente es un carbonato de metal alcalino o carbonato de amonio y preferiblemente carbonato de sodio. El período de la reacción depende principalmente de la naturaleza

25

29 NOV 1974

de los sustituyentes en los compuestos de la fórmula III. Aquellos compuestos en los cuales al menos uno de los grupos R_2 , R_3 , R_4 o R_5 es un grupo sustituyente atraedor de electrones, por ejemplo halógeno y trifluorometilo, generalmente solo requieren un tiempo de reacción corto, por ejemplo 1 a 30 minutos. Estos compuestos en los cuales al menos uno de los grupos R_2 , R_3 , R_4 o R_5 es un sustituyente donante de electrones, por ejemplo alcohol, generalmente requieren un tiempo de reacción más largo, por ejemplo 1/2 a 24, preferiblemente 1 a 6 horas.

La etapa (c) se efectúa generalmente a una temperatura de -20 a $+50^\circ\text{C}$, por ejemplo -5 a $+30^\circ\text{C}$. El hidróxido de metal alcalino generalmente es hidróxido sódico. El período de reacción generalmente está comprendido entre 1 y 24 horas.

La etapa (e) generalmente se efectúa a una temperatura por ejemplo, de 20 a 200°C ., preferiblemente 50 a 120°C ., y si se desea, bajo reflujo. El ácido usualmente es un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico. El tiempo de reacción usualmente es al menos media hora, por ejemplo 1 a 6 horas. Cuando se emplea el ácido en unión con un alcohol, el ácido usualmente es anhidro, por ejemplo ácido clorhídrico gaseoso, que se disuelve en el alcohol, por ejemplo metanol o etanol. El producto obtenido es entonces uno en el cual q es COOR_6 .



29 NOV 1974

Los compuestos en los cuales R es alcoholo se obtienen generalmente por alcoholación de los compuestos en los cuales R es hidrógeno. Los agentes de alcoholación adecuados incluyen haluros de alcoholo, por ejemplo yoduro de metilo o de etilo o bromuro de propilo, y sulfatos de dialcoholo, por ejemplo sulfato de dimetilo o dietilo. La alcoholación se realiza preferiblemente en presencia de una base, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino, en cuyo caso cuando se desea obtener el ácido, puede realizarse la acidificación, por ejemplo con ácido clorhídrico. Cuando se emplea un haluro de alcoholo la reacción se efectúa generalmente sobre un derivado metálico el cual puede formarse previamente por ejemplo mediante el empleo de un hidruro metálico, por ejemplo hidruro sódico. La alcoholación puede efectuarse a una temperatura de, por ejemplo 0 a 200°C., preferiblemente en presencia de un disolvente, por ejemplo tetrahidrofurano o diglimes.

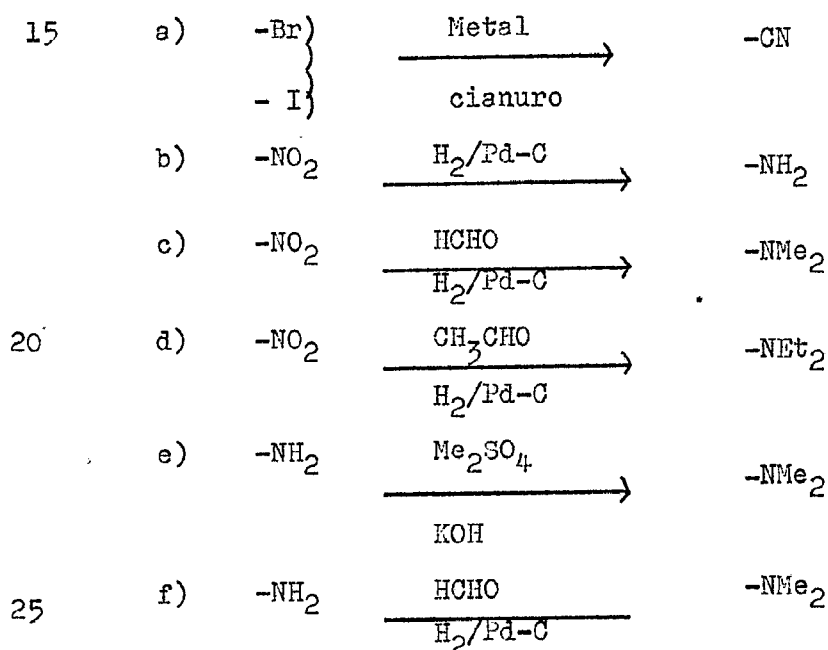
Para obtener los compuestos en los cuales X es azufre, usualmente es necesario sulfurar el compuesto en el cual X es oxígeno. Esto puede efectuarse con un agente de sulfuración, por ejemplo pentasulfuro fosforoso. Esta reacción puede efectuarse, por ejemplo a una temperatura de 20 a 100°C. Generalmente el compuesto de fórmula II se convierte en un éster antes de la sulfuración. Si se requiere el ácido libre este puede obtenerse a partir de los ésteres sul-



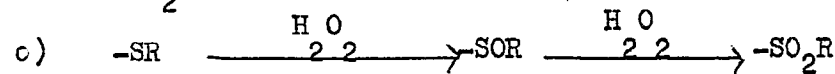
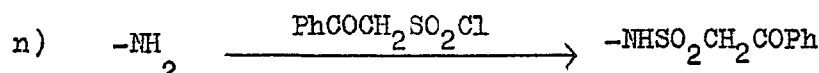
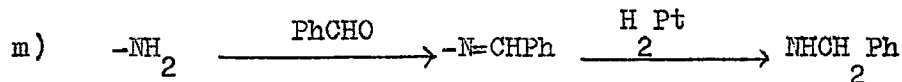
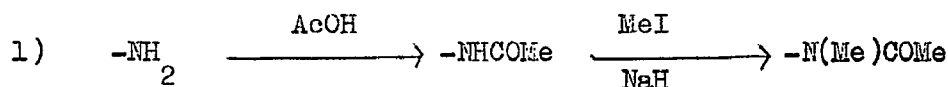
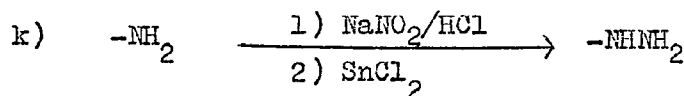
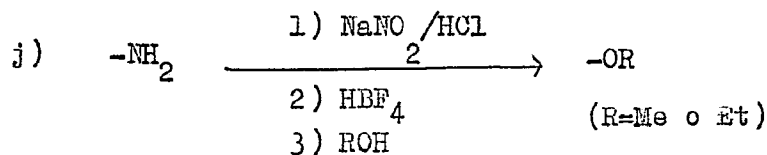
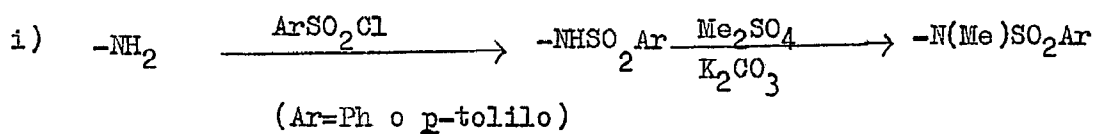
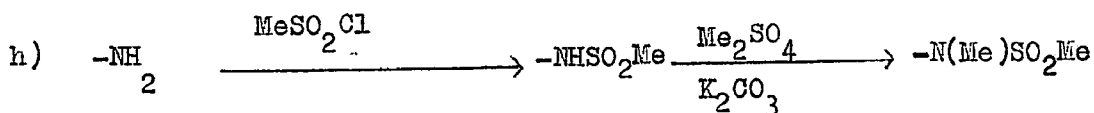
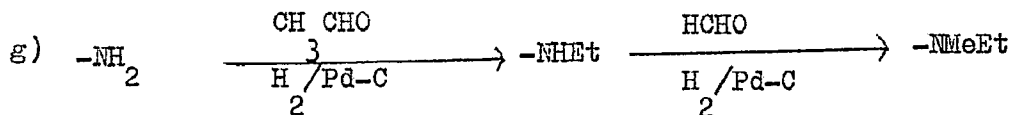
furados por hidrólisis.

5 Cuando R_2 es un grupo halógeno se reemplaza por hidrógeno, generalmente por hidrogenación de un modo convencional, por ejemplo utilizando un catalizador de paladio y carbón vegetal preferiblemente en presencia de una sal de un ácido débil, por ejemplo acetato sódico.

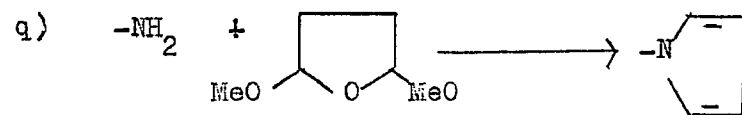
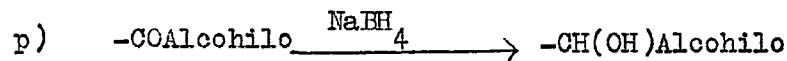
10 Ejemplos de modificaciones para uno o más de G , R_3 , R_4 y R_5 que pueden efectuarse incluyen las siguientes, en las que los radicales representados pueden ser ejemplos de G , cuando sea aplicable y de R_3 , R_4 y R_5 . Una modificación particularmente útil es la alcoholación reductora de un grupo nitro o amino, ejemplos de los cuales se muestran a continuación en c, d, f, y g.



29 NOV 1976



(R=Me o Et)

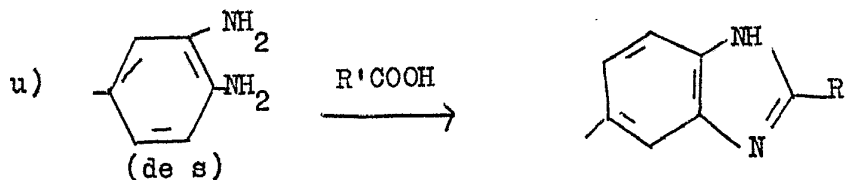
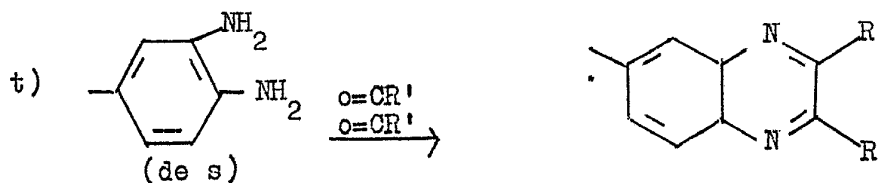
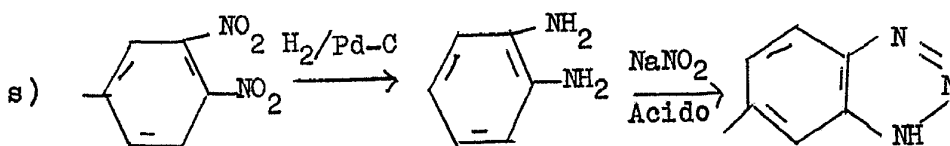
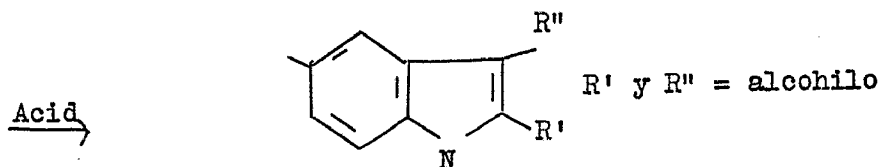
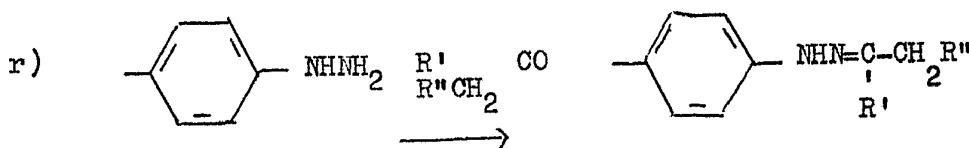




29 NOV 1974

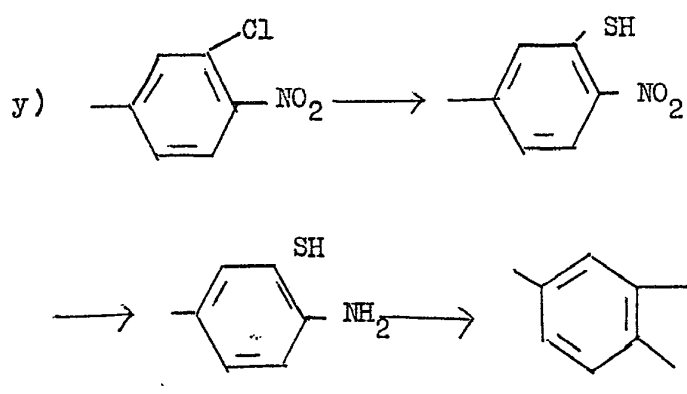
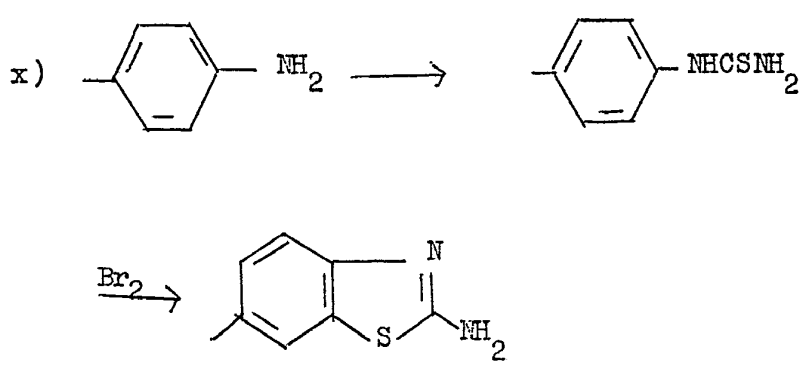
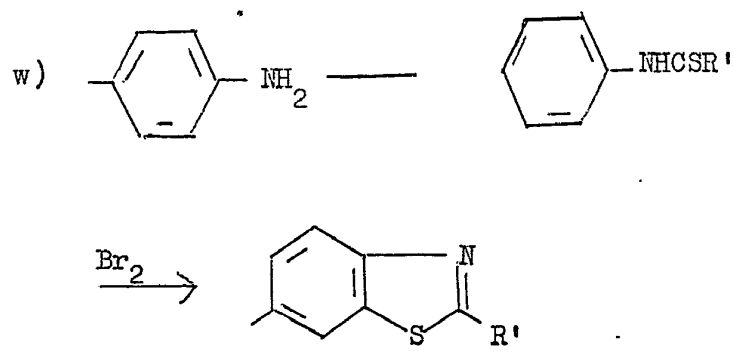
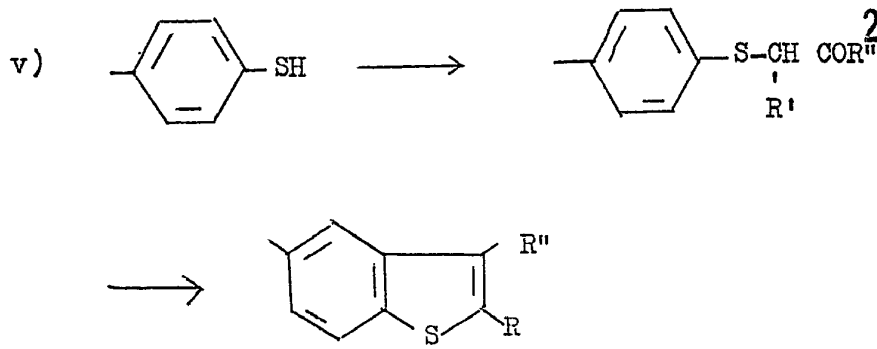
En algunos casos los anillos condensados pueden obtenerse por modificación adecuada de R_3 y R_4 de modo que se ciclisen para formar el anillo condensado. Ejemplos de tales reacciones incluyen las siguientes:

5

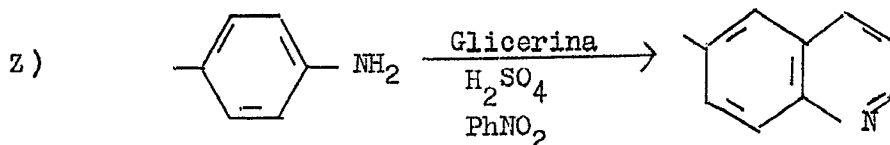




29 NOV 1974



29 NOV 1974



5 La conversión de los compuestos en los cuales Q es COOH en aquellos en los cuales Q es CH₂OH puede efectuarse por diversos métodos. Cuando R es alcoholo, el compuesto puede convertirse en el anhídrido mixto, por ejemplo por

10 reacción con un éster de un ácido halofórmico, usualmente cloroformiato de etilo, en presencia de una amina terciaria, por ejemplo trietilamina. El anhídrido mixto se reduce luego con, por ejemplo borohidruro sódico. Cuando el grupo de la posición 4 del núcleo de ftalazina es un grupo hidroxilo

15 o mercapto puede ser necesario primeramente protegerlo antes de efectuar este método, por ejemplo por acilación, usualmente acetilación, o por tratamiento con un agente tal como cloroformiato de bencilo para formar el compuesto de 4-benciloxicarboniloxi. El grupo protector puede luego ser eliminado por medios convencionales, por ejemplo por hidrólisis

20 en el caso del grupo acetilo o hidrogenación en el caso del grupo benciloxicarbonilo. Alternativamente cuando R es hidrógeno o alcoholo los ácidos pueden convertirse en el cloruro de ácido correspondiente, por reacción con cloruro de tionilo, los cuales cloruros de ácido luego pueden reducirse,

25 por ejemplo utilizando tri-t-butoxihidruro de litio y alu-



29 NOV. 1974

minio. Cuando se convierten compuestos en los cuales el grupo de la posición 4 del núcleo de ftalazina es un sulfonato, es decir compuestos de fórmula IV, el procedimiento utilizado generalmente es la formación y reducción del anhídrido mixto.

5

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

Los derivados O- ó S-acilados pueden obtenerse tratando los compuestos en los cuales R es hidrógeno con un agente de acilación, por ejemplo cloruro de acetilo o anhídrido acético.

10

Si se desea, los compuestos en los cuales Q es CH_2OH pueden oxidarse, del modo convencional, para dar compuestos en los cuales Q es COOH . También pueden hidrolizarse compuestos en los cuales Q es COOR_G , del modo convencional, para dar compuestos en los cuales Q es COOH o sales de tales compuestos.

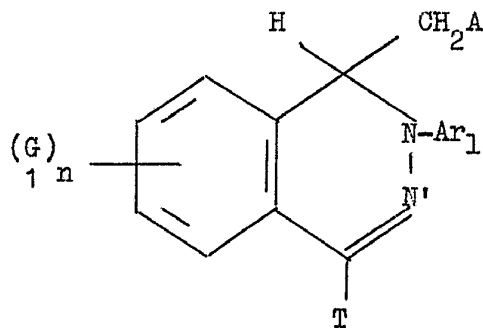
15

Se apreciará que los compuestos del invento pueden prepararse mediante un procedimiento en el cual un compuesto de la fórmula VI o VIa

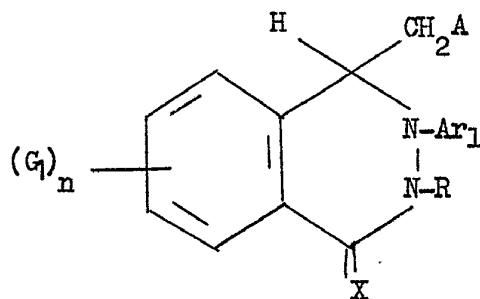
20

25

29 NOV 1976



o



5 en la cual A es el grupo Q tal como se ha definido anteriormente o un grupo convertible en Q; G_1 es el grupo G que se ha definido anteriormente o un grupo convertible en G; Ar_1 es arilo; T es el grupo X Z tal como se ha definido anteriormente, o es SO_3^- , y R y Z son tal como se han definido anteriormente; se trata para modificar al menos uno de los grupos A, G_1 , Ar_1 , R, X, T ó Z para dar un nuevo compuesto del invento.

29 NOV 1974

Ejemplos de grupos convertibles en Q incluyen un grupo aldehído que puede ser oxidado para dar un grupo COOH o un grupo ciano o carbamoilo, que puede hidrolizarse para dar COOH.

5 Se apreciará que puesto que los compuestos del invento poseen un átomo de carbono asimétrico, ordinariamente se presentarán en la forma de una mezcla racémica. La resolución o desdoblamiento de tales racematos puede efectuarse por medios convencionales y los estereoisómeros ópticamente
10 te activos separados forman parte del presente invento.

DETERMINACION DE LA ACTIVIDAD FARMACOLOGICA

La actividad terapéutica de los compuestos del invento pueden ensayarse en diversas especies, administrando
15 el fármaco al animal y midiendo la cantidad de iones sodio en la orina expulsada después de un tiempo dado (usualmente expresada como miliequivalentes de iones sodio/kilo de peso corporal del animal). En ratas, el fármaco fue administrado por vía oral en suspensión en agua destilada que contenía
20 0,25% de hidroxietil-celulosa y la cantidad de iones sodio en la orina fue comparada con la cantidad en ratas testigos a las que se había administrado la misma cantidad de líquido sin fármaco. En este ensayo el ácido 4-hidroxi-7-metil-2-(3-metiltiofenil)-1,2-dihidroftalazin-1-acético (o en su forma
25 "ceto" el ácido 7-metil-2-(3-metiltiofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroftalazin-1-acéticos) promovía la pérdida del ión



sodio y tenía una potencia basada en la diuresis del ion sodio mejor que la de la frusemida.

MÉTODOS DE ADMINISTRACION

5 Los compuestos pueden administrarse del modo convencional por ejemplo, por via oral, rectal o parenteral, preferiblemente por via oral. El régimen de dosis óptima varía entre otras cosas con la ruta de administración y el estado que se trata, pero normalmente está comprendido dentro del intervalo de 0,003-100, por ejemplo 0,1-100 mg/kg/día. 10 La dosis unitaria puede variar de 0,1 mg a 500 mg, por ejemplo 3 mg a 500 mg; para administración oral el régimen de dosis es preferiblemente 0,1 mg 2 g, por ejemplo 3 mg-2 g por individuo y por día.

15 Para facilidad de administración los compuestos se formulan preferiblemente en forma de composiciones terapéuticas que comprenden el compuesto activo en asociación con excipientes farmacéuticos para la producción de composiciones para administración oral, rectal o parenteral. Estas 20 composiciones contienen preferiblemente 0,1-90% en peso de un compuesto del invento.

Las composiciones preferidas del invento son composiciones para administración oral, y éstas son las formas farmacéuticas convencionales para tal administración, tal 25 como por ejemplo tabletas, cápsulas, pastillas, polvos, grá-



29 NOV. 1974

nulos efervescentes, jarabes y suspensiones acuosas y oleo-
sas. Los excipientes utilizados en la preparación de estas
composiciones son los excipientes de la técnica farmacéutica.
Por consiguiente en la preparación de tabletas, los excipien-
5 tes típicos incluyen agentes desintegrantes, por ejemplo
almidón de maíz y agentes lubricantes, por ejemplo esteara-
to de magnesio. En la preparación de cápsulas, pueden emplear-
se cápsulas de gelatina típicas que contienen el ingrediente
activo solo o mezclado con un diluyente. Las composiciones
10 líquidas pueden comprender en calidad de excipientes agua
y sacarosa para proporcionar jarabes, agua, agentes disper-
santes y agentes de suspensión por ejemplo carboximetilcelu-
losa sódica para proporcionar suspensiones acuosas, y un
aceite no tóxico, por ejemplo un aceite vegetal tal como
15 aceite de cacahuete y un agente de puesta en suspensión para
proporcionar suspensiones oleosas.

Otras composiciones del invento son composiciones
para administración por vía rectal, y éstas son las formas
farmacéuticas convencionales para tal administración, tales
20 como por ejemplo supositorios con bases de glicéridos grasos
o de polietilenglicol.

Las composiciones para administración parenteral
son las formas farmacéuticas convencionales para tal admi-
nistración, por ejemplo una solución estéril de la sal sódica
25 en agua.



En algunas formulaciones puede ser beneficioso emplear los compuestos del invento en forma de partículas de tamaño muy pequeño, tal como por ejemplo, el que se obtiene por molienda con energía hidraulica, por ejemplo por micro-
5 nización.

Los compuestos activos pueden mezclarse o emplearse en asociación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo otros agentes diuréticos, especialmente los que reducen la secreción del ion potasio por ejemplo amilorida, espirono-
10 lactona o triamtereno; y agentes antihipertensores, tales como reserpina o agentes adrenérgicos bloqueadores de las neuronas tales como guanetidina o metildopa. Los compuestos pueden mezclarse adicional o alternativamente en unión con una sal potásica, tal como cloruro potásico, para reempla-
15 zar la pérdida del potasio en exceso que pueda resultar del empleo del compuesto diurético. Generalmente la sal potásica está recubierta entéricamente.

El invento se ilustra en los siguientes Ejemplos en los cuales las "partes" y los "porcentajes" son en peso
20 a no ser que se indique otra cosa. En los ejemplos se emplean las siguientes abreviaturas:

"TPA" = ácido 1,2,3,4-tetrahidroftalazin-1-acético

"TPAE" = 1,2,3,4-tetrahidroftalazin-1-acetato

"DPA" = ácido 1,2-dihidroftalazin-1-acético

25 "DPAE" = 1,2-dihidroftalazin-1-acetato

"IMS" = disolvente metilados industriales.

29 NOV 1974

Los productos de los ejemplos dieron análisis elementales satisfactorios.

Ejemplo 1.

5 6-Bromo-2-naftol (44 g) fue añadido en porciones, con agitación, a ácido sulfúrico concentrado, enfriado a 0°C. Cuando la mezcla hubo solidificado, se dejó reposar durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (250 ml) y la mezcla se agitó y filtró. Se añadió cloruro

10 sódico (40 g) al filtrado con agitación, la mezcla se dejó reposar durante una noche y luego se filtró. El sólido que se recogió fue lavado con salmuera saturada (350 ml), se secó, y se extrajo con etanol absoluto a ebullición. El extracto se filtró, el etanol se evaporó y el residuo se

15 agitó con éter (500 ml) durante dos horas. La mezcla fue filtrada dejando 6-bromo-2-naftol-1-sulfonato sódico. Una parte (6,3 g) de éste fue disuelta en agua (250 ml) filtrada y enfriada. Esta fue luego añadida lentamente a una sal de diazonio, obtenido añadiendo lentamente nitrito sódico

20 acuoso enfriado con hielo (1,7 g en 5 ml de agua) a una solución enfriada de m-trifluorometilanilina (3,22 g) en ácido clorhídrico concentrado (8 ml) y agua (30 ml). Se formó un precipitado amarillo que fue separado por filtración, lavado con salmuera saturada fría (250 ml) y se transformó

25 en una pasta con agua fría (100 ml). La pasta fue enfriada



29 NOV. 1974

a 0°C y se añadió con agitación carbonato sódico (6 g).
Después de 1,5 minutos se añadió hidróxido sódico acuoso
frio (12 g en 30 ml de agua) y después de que se hubo forma-
do una solución roja, la mezcla fue agitada en un baño de
5 hielo durante 3 horas y luego a temperatura ambiente duran-
te una noche. La mezcla fue acidificada a pH 2-3 con ácido
clorhídrico concentrado y luego se llevó a pH 8 con carbona-
to sódico acuoso saturado. La mezcla fue filtrada y el fil-
trado se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado,
10 mientras se agitaba. El sólido fue separado por filtración
y disuelto en agua caliente (250 ml) y la solución se llevó
a reflujo durante dos horas tiempo durante el cual se añadió
ácido clorhídrico concentrado (15 ml). La mezcla fue luego
enfriada, el sólido se separó por filtración y se recrista-
lizó en una mezcla 2:1 de ácido acético y agua dando 7-bromo-
15 -4-hidroxi-2-(3-trifluorometilfenil)-DPA, p. de f. 217-219°C.

Ejemplos 2-36

De un modo similar al que se ha descrito en el
20 Ejemplo 1 se obtuvo a partir del 2-naftol y la anilina apro-
piados, el ácido acético correspondiente. Los compuestos
obtenidos se exponen en la Tabla 1. En algunos casos la mez-
cla de reacción diluída procedente de la sulfonación del
2-naftol o una solución del naftolsulfonato sódico crudo
25 fue hecha reaccionar con la solución de sal de diazonio sin

10
29 NOV 1974

purificación. También en algún caso, fueron separadas impurezas neutras o fenólicas del ácido acético final por reparto entre un disolvente inmiscible con el agua, usualmente éter, e hidrogenocarbonato sódico acuoso. El producto fue
5 luego recuperado de la fase acuosa por acidificación.

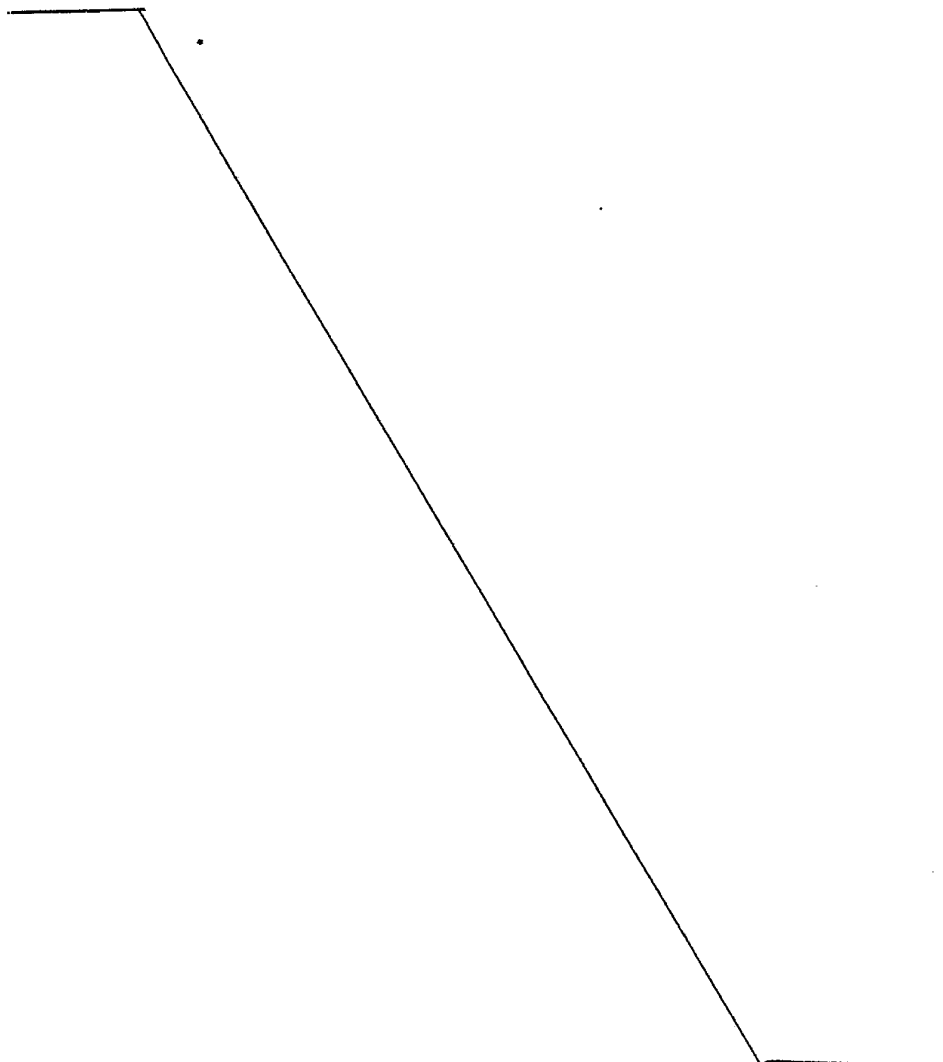




TABLA 1

Ejem plo. NR	Anilina	2-naftol	Compuestos obtenidos						P. de f. (°C)
			R ₃	R ₄	G ₁	G ₂	G ₃		
2	3-metiltio	6-bromo	MeS	H	H	Br	H	232-233	
3	3-nitro	6-bromo	NO ₂	H	H	Br	H	228-230	
4	3-cloro	6-bromo	Cl	H	H	Br	H	155-159	
5	3-nitro	6-metoxi	NO ₂	H	H	MeO	H	217-218	
6	3-metiltio	6-metoxi	MeS	H	H	MeO	H	233-235	
7	3-nitro	6-t-butilo	NO ₂	H	H	Bu ^t	H	244-245	
8	3-trifluorometilo	6-etilo	CF ₃	H	H	Et	H	202-206	
9	3-nitro	6-etilo	NO ₂	H	H	Et	H	220-222	
10	3-metiltio	6-etilo	MeS	H	H	Et	H	195-196	

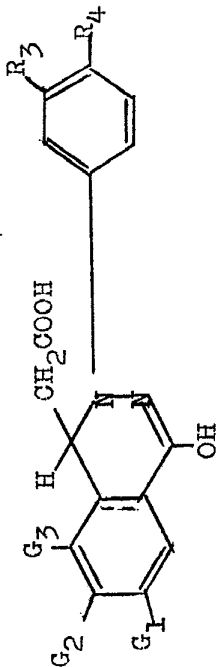


TABLA 1 (continuación)

Ejemplo Nº	Anilina	2-naftol	Compuestos obtenidos						P. de f. (°C)
			R ₃	R ₄	G ₁	G ₂	G ₃		
11	3-trifluorometilo	6-metilo	CF ₃	H	H	Me	H	219	
12	3-nitro	6-metilo	NO ₂	H	H	Me	H	233-233,5	
13	3-cloro	6-metilo	Cl	H	H	Me	H	210-211	
14	4-cloro	6-metilo	H	Cl	H	Me	H	215-216	
15	3-metiltio	6-metilo	MeS	H	H	Me	H	208-209	
16	3-bromo	6-metilo	Br	H	H	Me	H	231-232	
17	3-nitro	6-cloro	NO ₂	H	H	Cl	H	227-229	
18	3-metiltio	6-cloro	MeS	H	H	Cl	H	218	
19	3-nitro	6-flúor	NO ₂	H	H	F	H	242-243	
20	3-nitro	7-flúor	NO ₂	H	F	H	H	232-235	
21	3-nitro	6,7-dicloro	NO ₂	H	Cl	Cl	H	234-235	
22	3-cloro	6-etilo	Cl	H	H	Et	H	215-220	
23	3-trifluorometilo	6-cloro	CF ₃	H	H	Cl	H	197-198	
24	3-nitro	6-isopropilo	NO ₂	H	H	Pr ⁱ	H	226-227	

29 NOV. 1974



continuación



29 NOV. 1974

Tabla 1 (continuación)

Ejemplo Nº	Anilina	2-naftol	Compuestos obtenidos					
			R ₃	R ₄	G ₁	G ₂	G ₃	P. (de) f.
25	3-trifluorometilo	6-flúor	CF ₃	H	H	F	H	123-124
26	3-trifluorometilo	7-flúor	CF ₃	H	F	H	H	228-229
27	4-metiltio	6-metilo	H	MeS	H	Me	H	182-186
28	3-nitro	5-cloro	NO ₂	H	H	H	Cl	230-231
29	3-nitro	5,6-dimetilo	NO ₂	H	H	Me	Me	268-270
30	3-nitro	7-etilo	NO ₂	H	Et	H	H	138-140
31	3-nitro	5-flúor	NO ₂	H	H	H	F	211-213
32	3-flúor	6-metilo	F	H	H	Me	H	207-209
33	3-yodo	6-metilo	I	H	H	Me	H	228-230
34	3-acetilo	6-metilo	CH ₃ CO	H	H	Me	H	195-196
35	3-nitro	6-metiltio	NO ₂	H	H	MeS	H	238
36	4-metil-3-nitro	6-metil	NO ₂	Me	H	Me	H	138-140
37	3-trifluoroacetilo	6-cloro	CF ₃ CO	H	H	H	Cl	130-140



29 NOV. 1974

Ejemplos 38-47

De un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1 partiendo de 1,2,3-benzotiadiazol-5-ilamina y el naftol apropiado, se obtuvieron los ácidos que se exponen en la Tabla II

Ejemplo No	2-naftol	Compuestos obtenidos			
		G ₁	G ₂	G ₃	p. de f. (°C)
38	6-metilo	H	Me	H	234
39	6-cloro	H	Cl	H	⁺ 233
40	6-flúor	H	F	H	254-255
41	7-flúor	F	H	H	274-275
42	6-isopropilo	H	Pr ⁱ	H	230-231
43	5,6-dimetilo	H	Me	Me	210-212
44	6- <u>t</u> -butilo	H	Bu ^t	H	232-234
45	6-etilo	H	Et	H	235
46	7-cloro	Cl	H	H	265
47	6-benzoilo	H	PhCO	H	164-166

29 NOV 1974



*Este producto se obtiene en dos formas, que tiene diferentes espectros infrarrojos. La recrystalización en ácido acético da un producto que tiene ν_{\max} 1710, 1680 cm^{-1} , mientras que la recrystalización en acetato de etilo da un producto que tiene ν_{\max} 1700, 1635 cm^{-1} (disco de KBr).

Ejemplos 48-50

El producto del Ejemplo 12 (2,8 g) fue disuelto en hidróxido potásico acuoso (6,3 g en 63 ml de agua). Se añadió sulfato de dimetilo (3,2 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante media hora. La solución fue enfriada a 0°C y acidificada con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado amarillo, que se formó, fue separado por filtración y recrystalizado en una mezcla de ácido acético y agua (2:1) para dar 3,7-dimetil-2-(3-nitrofenil)-4-oxo-TPA, p. de f. 217-219°C. (Ejemplo 48).

De un modo similar, el producto del Ejemplo 39 dio 2-(1,2,3-benzotiadiazol-5-il)-7-cloro-3-metil-4-oxo-TPA. p. de f. 260-261°C, (Ejemplo 49) y el producto del Ejemplo 36 dio 3,7-dimetil-2-(4-metil-3-nitrofenil)-4-oxo-TPA, p. de f. 201-202°C (Ejemplo 50).

Ejemplos 51-56

El producto del Ejemplo 48 (19 g) fue esterificado llevándolo a reflujo con metanol (700 ml) que contenía ácido



sulfúrico concentrado (15 ml) durante 6 horas. La mezcla fue evaporada hasta 150 ml, enfriada y vertida en agua-hielo. El sólido fue recogido, lavado con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, seguido por agua, secado y recristalizado en metanol dando 3,7-dimetil-2-(3-nitrofenil)-4-oxo-TPAE de metilo, p. de f. 179-180°C (Ejemplo 51).

De un modo similar el producto del Ejemplo 33 dio 2-(1,2,3-benzotiadiazol-5-il)-4-hidroxi-7-metil-DPAE de metilo, p. de f. 202-203°C (Ejemplo 52); el producto del ejemplo 38 dio 2-(1,2,3-benzotiadiazol-5-il)-7-cloro-4-hidroxi-DPAE de metilo, p. de f. 220-222°C (Ejemplo 53); el producto del Ejemplo 50 dio 3,7-dimetil-2-(4-metil-3-nitrofenil)-4-oxo-TPAE de metilo, p. de f. 177-178°C (Ejemplo 54); El producto del Ejemplo 45 dio 2-(1,2-benzoisotiazol-5-il)-4-hidroxi-7-metil-DPAE de metilo, p. de f. 120°C (Ejemplo 55) y el producto del Ejemplo 36 dio 4-hidroxi-7-metil-2-(4-metil-3-nitrofenil)-DPAE, p. de f. 188-189°C (Ejemplo 56).

EJEMPLO 57

El producto del Ejemplo 48 (1,4 g) fue disuelto en IMS (200 ml), mezclado con paladio-carbón vegetal (10% de paladio; 0,5 g) y formaldehído (40%; 1,0 ml) y la mezcla se hidrogenó con hidrógeno (440 ml) con vibración. La mezcla se filtró, se evaporó bajo presión reducida y el residuo se dejó reposar a 0°C. Los cristales blancos, que se forma-



29 NOV. 1974

ron, fueron separados por filtración, lavados y recristalizados en IMS y secados a vacío dando 2-(3-N,N-dimetilamino-fenil)-3,7-dimetil-4-oxo-TPA, p. de f. 202-204°C.

5 Ejemplos 58-60

El producto del Ejemplo 51 (14 g) fue disuelto en metanol (1 litro) y se hidrogenó a temperatura ambiente empleando un catalizador de paladio-carbón vegetal (10%; 1 g). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró dando cristales de 2-(3-aminofenil)-3,7-dimetil-4-oxo-TPAE de metilo, p. de f. 184-185°C (Ejemplo 58).

De un modo similar el producto del Ejemplo 12 dio 2-(3-aminofenil)-4-hidroxil-7-metil-DPA, p. de f. 191°C (Ejemplo 59) y el producto del Ejemplo 48 dio 2-(3-aminofenil)-3,7-dimetil-4-oxo-TPA, p. de f. 216-217°C (Ejemplo 60).

Ejemplo 61

Una solución de cloruro de p-toluensulfonilo (3,1 g) en piridina (11 ml) fue añadida a una solución del producto del Ejemplo 58 (5,6 g) en piridina (33 ml). La mezcla fue llevada a reflujo durante 1 hora enfriada y vertida en hielo-agua. La capa acuosa se separó y la goma restante se agitó con petróleo ligero (punto de ebullición 80-100°C). El producto sólido se filtró y recristalizó en IMS dando 3,7-dimetil-4-oxo-2-(3-p-toluensulfonamidofenil)-

29 NOV 1974

-TPAE de metilo, p. de f. 205-206°C. Este se mezcló con carbonato sódico (3,65 g), sulfato de dimetilo (2,5 ml) y acetona y la mezcla se agitó y llevó a reflujo durante 2 horas. La acetona se evaporó y el residuo se trató con una mezcla
5 de acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó y el producto se recrystalizó en IMS dando 3,7-dimetil-2-(3-N-metil-p-toluensulfonamidofenil)-4-oxo-TPAE de metilo, p. de f. 172-173°C. Este se disolvió en IMS y se hidrolizó por tratamiento con hidróxido sódico
10 acuoso, seguido por evaporación. El residuo se disolvió en agua, se filtró y se acidificó y el producto se filtró, lavó con agua y recrystalizó en ácido acético acuoso dando 3,7-dimetil-2-(3-N-metil-p-toluensulfonamidofenil)-4-oxo-TPA, p. de f. 214-215°C.

15

Ejemplo 62

El producto del Ejemplo 58 (11 g) fue puesto a reflujo con ácido acético glacial (100 ml) durante 18 horas. La mezcla se evaporó luego dando un aceite que se trituró
20 con metanol. El producto sólido se recrystalizó en metanol dando 2-(3-acetamidofenil)-3,7-dimetil-4-oxo-TPAE de metilo, p. de f. 224-225°C. 3 g de este producto se disolvieron en dioxano (75 ml), se añadió hidruro sódico (0,6 g) y la mezcla se llevó a reflujo durante 2 horas. Luego se enfrió y
25 se añadió sulfato de dimetilo (1,2 ml) y se llevó a reflujo

29 NOV. 1974

durante 4 horas más. La mezcla se evaporó y la goma restante se lavó con agua y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso y agua, se secó, se evaporó y el residuo se recristalizó en acetato de etilo dando 3,7-dimetil-2- γ -(n-metilacetamido)fenil-4-oxo-TPAE de metilo, p. de f. 190°C.

Ejemplo 63

El producto del Ejemplo 62 se hidrolizó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 61 para dar 3,7-dimetil-2- γ -(N-metilacetamido) fenil-4-oxo-TPA, p. de f. 228-230°C.

Ejemplo 64

A una solución enfriada del producto del Ejemplo 48 (5 g) en tetrahidrofurano seco (25 ml) y trietilamina (2 ml) se añadió, gota a gota, una solución de cloroformiato de metilo (1,1 ml) en tetrahidrofurano seco (5 ml). La mezcla se agitó a -5°C durante 30 minutos y luego se filtró. El filtrado se añadió gota a gota con agitación a una solución de borohidruro sódico (1,6 g) en agua. La mezcla se agitó durante 3 horas y luego se acidificó con ácido clorhídrico (2 N: 50 ml). El sólido se extrajo con diclorometano y el extracto se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso, se secó y se evaporó dando una goma que se trituró con éter.

29 NOV 1974

El sólido, que se separó, se recristalizó en metanol dando 3,7-dimetil-1-(2-hidroxietil)-2-(3-nitrofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroftalazina, p. de f. 169-170°C.

5 Ejemplo 65

El producto del Ejemplo 58 (3 g) se diazotó empleando nitrito sódico y ácido clorhídrico. Se añadió ácido fluorobórico acuoso (42 %; 24 ml) y el precipitado amarillo de fluoroborato de diazonio se filtró, se lavó con una mezcla
10 de éter/metanol (4:1) y luego se mezcló con metanol (50 ml). La mezcla se calentó a 50°C. Se desprendió nitrógeno y se disolvió el sólido. La solución roja se vertió en agua (200 ml) y el sólido que se separó se extrajo con cloroformo. El extracto se secó y evaporó y el residuo se recristalizó
15 en metanol dando 2-(3-metoxifenil)-3,7-dimetil-4-oxo-TPAE de metilo, p. de f. 120-121°C.

Ejemplo 66

El producto del Ejemplo 58 (1 g) se diazotó y trató con ácido fluorobórico tal como se ha descrito en el
20 Ejemplo 65 dando fluoroborato de diazonio que se filtró, lavó con ácido fluorobórico acuoso enfriado con hielo (10%, 5 ml), metanol enfriado con hielo (10 ml), una mezcla de metanol/éter enfriado con hielo (1:1; 10 ml) y éter enfriado
25 con hielo (10 ml). El sólido se secó a vacío y luego se añadió



a una solución enfriada con hielo de carbonato potásico (205 mg) en ácido trifluoroacético (6,3 ml). La mezcla se llevó a reflujo durante 45 minutos, se enfrió y se vertió en agua (30 ml). El sólido se disolvió en trifluorometano y la solución se extrajo con hidróxido sódico acuoso (2 N; 30 ml). El extracto se trató con carbón vegetal, se filtró y el filtrado se acidificó con ácido clorhídrico (5 N). El precipitado se filtró, se secó a vacío y se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo y petróleo ligero (punto de ebullición: 60-80°C) dando 2-(3-hidroxifenil)-3,7-dimetil-4-oxo-TPA, p. de f. 150-152°C.

Ejemplo 67

De un modo similar al descrito en el Ejemplo 48 pero reemplazando el sulfato de dimetilo por sulfato de dietilo el producto del Ejemplo 12 dió 3-etil-7-metil-2-(3-nitrofenil)-4-oxo-TPA, p. de f. 232-233°C.

Ejemplo 68

El producto del Ejemplo 12 (1 g) fue mezclado con anhídrido acético (5 ml) y la mezcla se calentó en un baño de vapor durante 1 hora. El anhídrido acético en exceso fue evaporado bajo presión reducida y el residuo se trituró con petróleo ligero (punto de ebullición 40-60°C) para dar un sólido amarillo que se recristalizó en una mezcla de éter


29 NOV. 1974

y petróleo ligero (punto de ebullición 40-60°C) dando 4-acetoxi-7-metil-2-(3-nitrofenil)-DPA, p. de f. 204-205°C.

Ejemplo 69

5 El producto del Ejemplo 51 (1,5 g) disuelto en xileno (65 ml) fue mezclado con pentasulfuro de fósforo (0,81 g) y la mezcla se hirvió bajo reflujo durante 1 hora y se filtró. El filtrado se evaporó bajo presión reducida y el residuo se recristalizó en petróleo ligero (punto de ebullición 80-100°C) dando 3,7-dimetil-2-(3-nitrofenil)-4-tioxo-TPAE de metilo, p. de f. 160-161°C.

Ejemplo 70

15 El producto del Ejemplo 59 (5 g) se diazotó empleando nitrito sódico y ácido clorhídrico. Se añadió bromuro mercuríco (2,3 g) y el precipitado rojo recogido, se lavó con agua enfriada con hielo y acetona, se secó y se añadió a triamida hexametilfosfórica (40 ml). La mezcla se calentó a 40°C hasta que cesó el desprendimiento de gases, se enfrió, se vertió en agua y el sólido producido se recogió, lavó con agua y se recristalizó en IMS acuoso dando 4-hidroxi-7-metil-2-fenil-DPA, p. de f. 223-224°C.

Ejemplos 71-74

25 De un modo similar al que se ha descrito en el

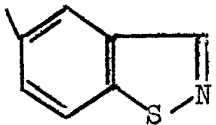
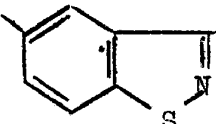
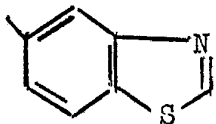
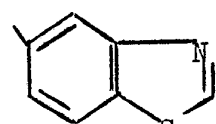


29 NOV. 1974

Ejemplo 1 partiendo del naftol y la amina aromática apropiados se obtuvieron los ácidos que se describen en la tabla

III

TABLA III

Ejemplo No	Amina	2- Naftol	Compuestos obtenidos		
			Ar	G ₂	p. de f. (°C)
71	1,2-benzoisotiazol-5-ilamina	6-metil		Me	150-200
72	1,2-benzoisotiazol-5-ilamina	6-cloro		Cl	165-170
73	benzotiazol-5-ilamina	6-etil		Et	229-231
74	benzotiazol-5-ilamina	6-metil		Me	251-253

29 NOV 1974

Ejemplo 75

5 El producto del Ejemplo 15 (2 g) se disolvió en ácido acético glacial y se añadió peróxido de hidrógeno acuoso (1,4 ml de 100 volúmenes diluido hasta 5 ml). La mezcla se agitó a 30°C durante 30 minutos, luego se concentró por evaporación y se diluyó con agua, se filtró y el filtrado se dejó reposar dando 4-hidroxi-7-metil-2-(3-metilsulfinilfenil)-DPA, p. de f. 188-191°C.

10 Ejemplo 76

De un modo similar al del Ejemplo 75 el producto del Ejemplo 35 dió 4-hidroxi-7-metilsulfinil-2-(3-nitrofenil)-DPA, p. de f. 150-153°C.

15 Ejemplo 77

20 El producto del Ejemplo 39 (100 mg) fue añadido a hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y la mezcla se evaporó a volumen reducido. El sólido que cristalizó se recrystalizó en etanol, dando 2-(1,2,3-benzotiazol-5-il)-7-cloro-4-hidroxi-TPAE sódico, p. de f. superior a 300°C.

Ejemplo 78

25 La mezcla siguiente se conformó en tabletas del modo convencional conteniendo cada tableta 2 mg de ingre-



diente activo.

		<u>Partes</u>
	Acido 4-hidroxi-7-metil-2-(3-metiltiofenil)- 1,2-dihidroftalazin-1-acético	50
5	Almidón de maíz	30
	Lactosa	163
	Acido esteárico	1

Se preparan composiciones similares a las descri-
tas anteriormente conteniendo como ingrediente activo los
10 productos finales de los Ejemplos 1-14 y 16-77.

Los ácidos 2-naftol-1-sulfónicos sustituidos y
sus sales sódicas que son productos intermedios en los
Ejemplos son compuestos nuevos.

15 Ejemplo 79

El producto del Ejemplo 75 se oxidó con peróxido
de hidrógeno adicional a 100°C dando 4-hidroxi-7-metil-2-(3-
metilsulfonilfenil)-DPA, p. de f. 139-145°C.

20 Ejemplos 80-81

De un modo similar al que se ha descrito en el
Ejemplo 51, el producto del Ejemplo 15 dió 4-hidroxi-7-me-
til-2-(3-metiltiofenil)-DPAE de metilo, p. de f. 148,5-
149°C; y el producto del Ejemplo 71 dió 2-(1,2-benzoisotia-
zol-5-il)-DPAE, p. de f. 120-127°C.

25



29 NOV. 1974

5 Esta solicitud, que corresponde a las presentadas en Gran Bretaña el 31 de Octubre de 1973, con el número 50623/73 y en Dinamarca el 26 de Abril de 1974, con el nº 2297/74, se scope a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

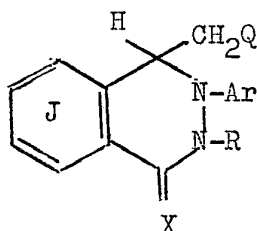
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de ler. CERTIFICADO DE ADICION en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 420.241 solicitada el día 3 de Noviembre de 1973, por: "Un procedimiento para preparar derivados de ftelazina" según las cuales cuando dichos derivados tienen la fórmula general I

20



I

25

18-11-74

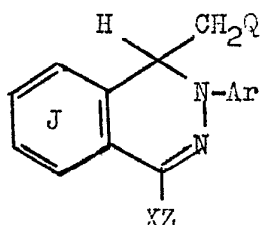
-48-



29 NOV. 1974

o sus formas enólicas o entiólicas de la fórmula Ia

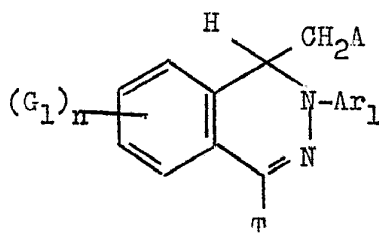
5



Ia

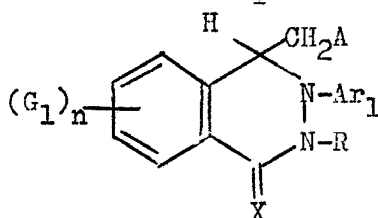
10 en las que Q es COOH, CH₂OH ó COOR_G en donde R_G es un grupo formador de éster; X es oxígeno o azufre; R es hidrógeno o alcoholo; Z es hidrógeno o acilo; Ar es un grupo arilo no sustituido en las posiciones orto con respecto al punto de unión del anillo de ftalazina, y el anillo J está sustituido,
15 o una sal farmacéuticamente aceptable con una base inorgánica u orgánica de cualquier compuesto que sea un ácido, dichas mejoras están caracterizadas porque un compuesto de la fórmula VI o VIa

20



VI

25



VIa

18-11-74

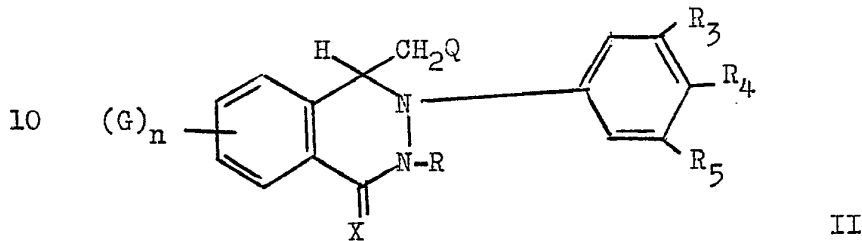
-49-



29 NOV 1974

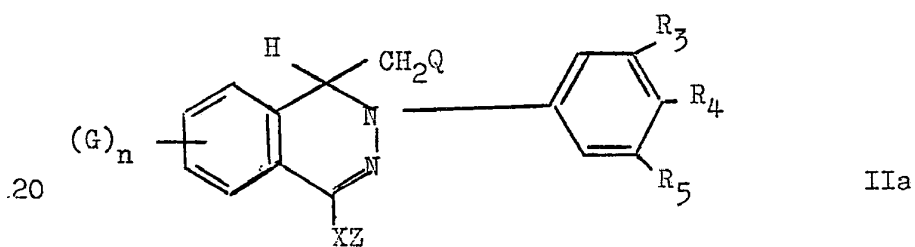
en la cual A es Q o un grupo convertible en Q, G_1 es G o un grupo convertible en G, Ar_1 es arilo y T es XZ o SO_3^- , se trata para modificar al menos uno de los grupos A, G_1 , Ar_1 , R, X, T o Z para dar el compuesto deseado.

5 2ª.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1ª para preparar compuestos de la fórmula II



o sus formas enólicas o antiólicas de fórmula IIIa

15



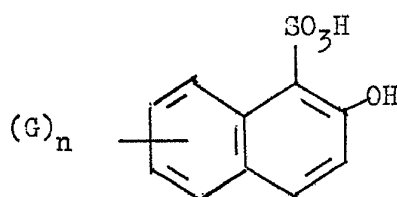
25 en las cuales Q, X, R y Z son tal como se han definido en la reivindicación 1ª; n es 1 a 4; cada uno de G puede ser

18-11-74

-50-

29 NOV 1974

igual o diferente y se selecciona de flúor; cloro; bromo; yodo; amino sustituido; nitro; ciano; alcohilo; alcohilo sustituido; alcoxi; alcoxi sustituido; alcohiltio; alcohilsulfonilo; alcohilsulfinilo; hidroxilo; aroilo; y arilo; y R_3 , R_4 y R_5 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados de entre hidrógeno; flúor; cloro; bromo; yodo; nitro; nitroso; ciano; isociano; amino; amino sustituido; alcohilo; alcohilo sustituido; cicloalcohilo; cicloalcohilo sustituido; alquenilo; arilo; cicloalquenilo; alcoxi; alcoxi sustituido; alqueniloxi; cicloalcoholoxi; cicloalqueniloxi; aciloxi; alcohiltio; alcohiltio sustituido; alqueniltio; cicloalcohiltio; cicloalqueniltio; ariltio; alcohilsulfonilo; alcohilsulfinilo; acilo; acilo sustituido; aroilo; heteroarilo; hidroxilo; mercapto; carbamoilo; tiocarbamoilo; sulfamoilo; sulfamoilo sustituido; anillos heterocíclicos sustituidos o no sustituidos; o R_3 y R_4 juntos forman una parte de un anillo carbocíclico o heterocíclico condensado con el anillo bencénico, pudiendo dichos anillos estar sustituidos, que comprenden las etapas de: (a) hacer reaccionar un ácido 2-naftol-1-sulfónico de la fórmula III



25

18-11-74

-51-

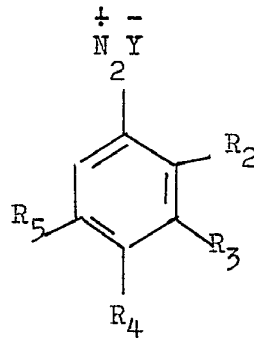




29 NOV. 1974

o una de sus sales con un compuesto de la fórmula IIIa

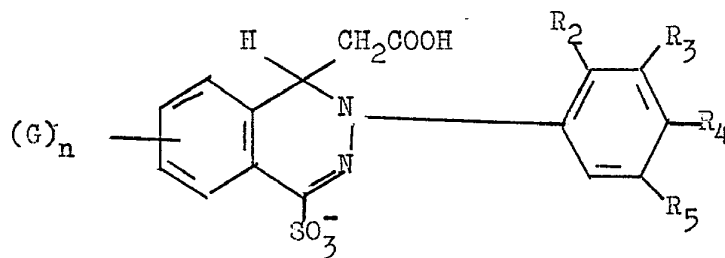
5



IIIa

10 en la cual R_2 es hidrógeno, yodo, bromo o cloro e Y es en anión de un ácido mineral, (b) tratar el producto de (a) con una base suave, (c) tratar el producto de (b) con un hidróxido de metal alcalino, seguido por acidificación para dar un compuesto de la fórmula IV

15



20

IV

(d) si se desea, modificar al menos uno de los grupos R_3 , R_4 o R_5 y/o, si R_2 es yodo, bromo o cloro, convertirlo en hidrógeno, y/o convertir el grupo ácido l-acético en un grupo hidroxietilo, (e) tratar el producto de (c) o (d) con un

25



29 NOV. 1974

5 ácido acuoso o un ácido alcohólico para dar un compuesto de fórmula II en el que R es hidrógeno y X es oxígeno; (f) en el caso que R₂ sea yodo, bromo o cloro, convertirlo en hidrógeno, (g) si se desea, modificar al menos uno de los grupos Q, X, Z, G, R, R₃, R₄, o R₅ en el producto obtenido a partir de (e) o (f) y (h) si se desea, formar una sal farmacéuticamente aceptable con una base inorgánica u orgánica de cualquier compuesto que sea un ácido.

10 3^a.- Mejoras según la reivindicación 2^a, caracterizadas porque los compuestos en los cuales R es hidrógeno se alcoholan para dar los compuestos en los cuales R es un grupo alcoholo.

15 4^a.- Mejoras de acuerdo con las reivindicaciones 2^a ó 3^a caracterizadas porque cuando uno de los grupos G, R₃, R₄ o R₅ es nitro se modifica por: (a) reduciéndolo a un grupo amino o (b) alcoholación reductora para dar un grupo N,N-dialcoholamino.

20 5^a.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 4^a, caracterizadas porque el grupo amino se modifica por: (a) alcoholación para dar un grupo N-alcoholamino o un grupo N,N-dialcoholamino, o (b) por tratamiento con un haluro de sulfonilo para dar un grupo sulfonemido, opcionalmente seguido por alcoholación para dar un grupo sulfonemido sustituido con N-alcoholo, o (c) por alcoholación o alcoholación reductora para dar un grupo N-monoalcoholamino, N,N-

25

18-11-74

-53-

29 NOV 1974



dialcoholamino o N-araalcoholo, o (d) por diazotación seguida por tratamiento con un alcanol para dar un grupo alcoxi, o (e) por diazotación seguida por reducción para dar un grupo hidrazino, o (f) por acilación seguida por alcoholilación para dar un grupo N-alcohol-N-acilamino, o (g) por reacción con 2,5-dimetoxitetrahidrofureano para dar un grupo 1-pirrolilo,

5
6^a.- Mejoras de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2^a a 5^a, caracterizadas porque la sal del ácido 2-naftol-1-sulfónico es una sal de metal alcalino, preferiblemente la sal sódica, e Y es cloro.

10
7^a.- Mejoras de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2^a a 6^a, caracterizadas porque la base suave en la etapa (b) es un carbonato de metal alcalino o carbonato amónico, preferiblemente carbonato sódico.

15
8^a.- Mejoras de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2^a a 7^a, caracterizadas porque R₅ es hidrógeno.

20
9^a.- Mejoras de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2^a a 8^a, caracterizadas porque R₃ es distinto de hidrógeno.

25
10^a.- Mejoras de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2^a a 9^a, caracterizadas porque R₃ y/o R₄ se selecciona de trifluorometilo, metiltio, etiltio, metilo, etilo, cloro, yodo, bromo, metoxi, etoxi, isopropoxi, acetilo, dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo y nitro.

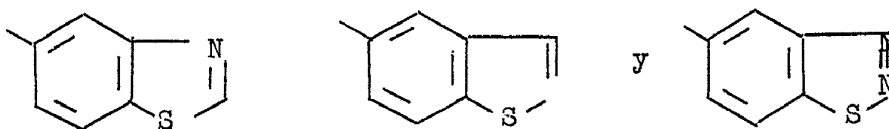
18-11-74

-54-

29 NOV 1974

11^a.- Mejoras de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2^a a 9^a, caracterizadas porque R₃ y/o R₄ junto con el anillo bencénico al que están unidos forman uno de los grupos seleccionados de

5



10

12^a.- Mejoras de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2^a a 9^a, caracterizadas porque R₃ y/o R₄ es N,N-dimetilamino, N-metil-p-toluensulfonamido o N-metil-acetamido y R es metilo o etilo.

15

13^a.- Mejoras de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2^a a 12^a, caracterizadas porque n es 1.

14^a.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 13^a, caracterizadas porque G está en la posición 7 en la fórmula II y IIa.

20

15^a.- Mejoras de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2^a a 14^a, caracterizadas porque G se selecciona de metilo, etilo y metoxi.

16^a.- Mejoras de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2^a a 14^a, caracterizadas porque G se selecciona de isopropilo, flúor, cloro y bromo.

25

18-11-74

-55-

29 NOV 1974



17^a.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 2^a, caracterizadas porque R₅ es hidrógeno, n es 1 y G está en la posición 7 de la fórmula II y IIa, Q es carboxi, X es oxígeno, R₄ es hidrógeno y R₃ es distinto de hidrógeno, o R₃ y R₄ juntos forman una parte de un anillo heterocíclico condensado con el anillo bencénico así como sus sales.

18^a.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 17^a, caracterizadas porque G es cloro, flúor, metilo, etilo, isopropilo o metoxi cuando R es hidrógeno, R₃ es nitro, trifluorometilo, metiltio, cloro o bromo o R₃ y R₄ junto con el benceno al que están unidos son benzotiazol-5-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-5-ilo o 1,2-benzoisotiazol-5-ilo y cuando R es metilo R₃ es N,N-dimetilamino.

19^a.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizadas porque el compuesto obtenido es ácido 4-hidroxi-7-metil-2-(3-metiltiofenil)-1,2-dihidroftalazin-1-acético.

20^a.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizadas porque el compuesto obtenido es ácido 4-hidroxi-7-metoxi-2-(3-metiltiofenil)-1,2-dihidroftalazin-1-acético.

21^a.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizadas porque el compuesto obtenido es ácido 2-(1,2,3-benzotiadiazol-5-il)-4-hidroxi-7-metil-1,2-tihidroftalazin-1-acético.

18-11-74

-56-

29 NOV 1974

22^a.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1^a,
caracterizadas porque el compuesto obtenido es ácido 2-(1,2-
benzoisotiazol-5-il)-4-hidroxi-7-metil-1,2-dihidroftalazin-
-1-acético.

5 23^a.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1^a,
caracterizadas porque el compuesto obtenido es ácido 2-(1,2,
3-benzotiadiazol-5-il)-7-cloro-4-hidroxi-1,2-dihidroftalazin-
-1-acético.

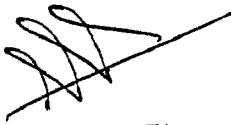
10 24^a.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1^a,
caracterizadas porque el compuesto obtenido es ácido 2-(ben-
zotiazol-5-il)-7-etil-4-hidroxi-1,2-dihidroftalazin-1-acéti-
co.

15 25^a.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1^a,
caracterizadas porque el compuesto obtenido es ácido 2-(benzo-
tiazol-5-il)-4-hidroxi-7-metil-1,2-dihidroftalazin-1-acético.

26^a.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1^a,
caracterizadas porque el compuesto obtenido es ácido 2-(1,2-
benzoisotiazol-5-il)-7-cloro-4-hidroxi-1,2-dihidroftalazin-1-
acético.

20 27^a.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1^a,
caracterizadas porque el compuesto obtenido es ácido 4-hidro-
xi-7-metil-2-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidroftalazin-1-
acético.

25 28^a.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1^a,
caracterizadas porque el compuesto obtenido es ácido 2-(3-


18-11-74



20 ENE. 1975

N,N-dimetilaminofenil)-3,7-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroftalazin-1-acético.

5 29ª.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizadas porque el compuesto obtenido es ácido 2-(1, 2,3-benzotiadiazol-5-il)-7-flúor-4-hidroxi-1,2-dihidroftalazin-1-acético.

10 30ª.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizadas porque el compuesto obtenido es ácido 2-(1, 2,3-benzotiadiazol-5-il)-4-hidroxi-7-isopropil-1,2-dihidroftalazin-1-acético.

15 31ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 420.241, solicitada el día 3 de Noviembre de 1973, por: "Un procedimiento para preparar derivados de ftalazina".

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

Esta Memoria consta de cincuenta y ocho hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

P.A.

20 ENE. 1975

Alberto de Elzaburu
Por Poder.

13.1.75
AMIC.