

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria solicitada DE
DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE
PATENTE nº 470.470 del 2-6-1978

NÚMERO	478.200
FECHA DE PRESENTACION	1-MARZO-1979

AI

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES: 61 NÚMERO 23582/77		62 FECHA 3-6-1977	63 PAIS GRAN BRETAÑA
67 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 401/04; A61M 31/395	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 470.470 del 2-6-1978 31/435, 31/445	
64 TITULO DE LA INVENCION " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE FTALAZINAS "			
67 SOLICITANTE (S) PFIZER CORPORATION			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel - Colon - REPUBLICA DE PANAMA, cuya sociedad tiene un establecimiento comer- cial en: 102 Rue Leon Theodor, 1090 - BRUSELAS - Bélgica			
68 INVENTOR (ES) JOHN CHRISTOPHER DANILEWICZ; ANTHONY GARTH EVANS; ALLAN LESLIE HAM y SIMON FRASER CAMPBELL			
69 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU			

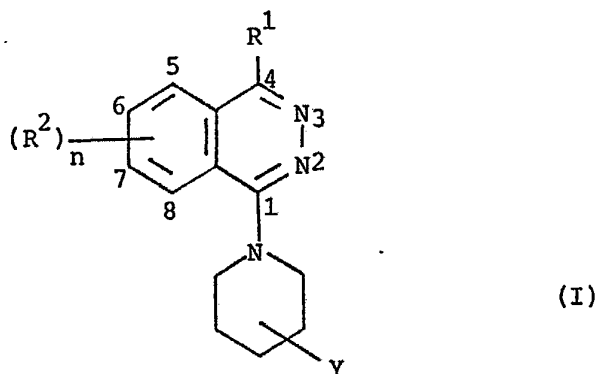
CM.-
UNE A - 4 MOD. 3106

UTILICISE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

1 Esta invención se refiere a agentes terapéuticos,
que son nuevos derivados de la ftalazina, y especialmente
se refiere a estos derivados con un grupo piperidino susti-
tuido en la posición 1.

5 Los compuestos de la invención son inhibidores
de la fosfodiesterasa y estimulantes cardiacos, de los que
una clase preferida aumenta selectivamente la fuerza de la
contracción miocárdial sin producir aumentos significativos
del ritmo cardíaco. Los compuestos son útiles en el trata-
10 miento curativo o profiláctico de las condiciones cardia-
cas, como fallo cardíaco congestivo, angina de pecho, arrit-
mias cardíacas y fallo cardíaco agudo.

De acuerdo con la invención, se proporcionan
nuevos compuestos de ftalazina de fórmula:



20 donde (i) R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alqui-
lo inferior,
25 (ii) $(R^2)_n$ representa de 1 a 3 sustituyentes, siendo
cada radical R^2 un grupo hidroxí o alcoxi
inferior y siendo n un número de 1 a 3 o
bien dos cualesquiera de los radicales R^2
constituyen un grupo metilendioxi o etilen-
30 dioxi unido a posiciones adyacentes del
anillo bencénico y

1
5
10
15
20
25
30

(iii) Y está unido a la posición 3 o 4 del anillo de piperidina y representa un grupo de fórmula NR^4CONER^6 , donde R^6 es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo amino (definido anteriormente), alcoxi inferior, hidroxilo, arilo o heteroarilo; un grupo alquenoil(inferior)metilo o alquinil(inferior)metilo; un grupo arilo o un grupo heteroarilo; R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo amino, alcoxi inferior, hidroxilo, arilo o heteroarilo, un grupo alquenoil(inferior)metilo o alquinil(inferior)metilo; un grupo arilo o heteroarilo; y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

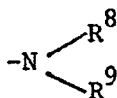
La invención también incluye los bioprecusores farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I).

El término "inferior" aplicado a un grupo alquilo, alquenoil, alquinilo, alcoxi o alcanofilo indica que dicho grupo contiene hasta 6 átomos de carbono, preferiblemente hasta 4 átomos de carbono, en cadena lineal o, cuando sea apropiado, ramificada, con la condición de que cuando cualquier grupo alquilo inferior o alcoxi inferior está sustituido con un sustituyente amino (definido más adelante), alcoxi inferior o hidroxilo, entonces cualquier átomo de oxígeno o nitrógeno en dicho sustituyente está separado por lo menos por dos átomos de carbono de cualquier otro átomo de oxígeno o

1 de nitrógeno.

Los términos "arilo" y "heteroarilo" en el sentido utilizado aquí incluyen los grupos arilo y heteroarilo no sustituidos y los grupos arilo y heteroarilo sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí y halógeno. Los grupos arilo preferidos son fenilo o dialcoxi (C₁-C₄) fenilo y los grupos heteroarilo preferidos son 2-, 3- o 4-piridilo. El grupo ariloxi preferido es un grupo fenoxi. Los grupos alqueni-
5 lo y alquinilo preferidos son, respectivamente, -CH=CH₂ y
10 -C≡CH. El grupo alcanóilo preferido es acetilo.

Por el término "amino" en el sentido utilizado aquí, se entiende un grupo de fórmula:



donde R⁸ es hidrógeno o alquilo inferior y

R⁹ es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con arilo, o bien

R⁸ y R⁹ unidos forman junto con el átomo de nitrógeno
20 al que están enlazados un grupo heterocíclico monocíclico saturado de 5 a 7 átomos de carbono (v.g. piperidino).

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

25 Los compuestos de la invención que contienen uno o más centros asimétricos existen en forma de una o más parejas de enantiómeros y estas parejas o isómeros individuales pueden ser separables por métodos físicos, por ejemplo por cristalización fraccionada de las bases libres o de sales adecuadas o por cromatografía de las bases libres. La invención
30

1

incluye tanto las parejas separadas como las mezclas de las mismas, como mezclas racémicas o como formas isoméricas D y L ópticamente activas³ separadas.

5

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención son las formadas con ácidos que forman sales de adición no tóxicas que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, como hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, sacarato y p-toluensulfonato.

10

15

El término "bioprecursor farmacéuticamente aceptable" utilizado anteriormente requiere alguna explicación. Naturalmente, es práctica común en química farmacéutica superar alguna propiedad física o química indeseable de una droga convirtiéndola en un derivado químico que no presente dicha propiedad indeseable pero que, por administración a un animal o al hombre, se convierte de nuevo en la droga original. Por ejemplo, si la droga no es bien absorbida cuando se administra al animal o paciente por la vía oral, puede ser posible convertir la droga en un derivado químico que sea bien absorbido y que en el suero o en los tejidos se convierta de nuevo en la droga original. Asimismo, si la droga es inestable en solución, puede ser posible preparar un derivado químico de la misma que sea estable y pueda ser administrado en solución pero que se convierta de nuevo en el organismo formando la droga original. El químico farmacéutico conoce bien la posibilidad de superar las deficiencias intrínsecas de una droga por modificaciones químicas que son solo temporales y son reversibles por administración al animal o al paciente.

20

25

30

1 Para los fines de esta memoria, el término "bioprecursor farmacéuticamente aceptable" de un compuesto de fórmula (I) significa un compuesto con una fórmula estructural diferente de la de los compuestos de fórmula (I) pero que, 5 no obstante, por administración a un animal o al hombre, se convierte en el organismo del paciente en un compuesto de fórmula (I).

10 La actividad estimulante cardiaca de los compuestos de esta invención se pone de manifiesto por su eficacia en uno o más de los siguientes ensayos: (a) aumento de la fuerza de contracción en una preparación de atrio doble de cobaya aislado, que late espontáneamente; (b) aumento de la contractilidad miocárdial (ventricular izquierda $dp/dt_{max.}$) en el perro anestesiado con un catéter ventricular izquierdo implantado; (c) aumento de la contractilidad miocárdial en 15 el perro consciente con un transductor ventricular izquierdo implantado.

20 En el ensayo (a), las respuestas inotrópicas y cronotrópicas positivas del atrio al compuesto de ensayo son medidas a diversas dosis y comparadas con las respuestas desencadenadas por la isoprenalina. La comparación de las curvas de respuesta a la dosis obtenidas da una medida de la selectividad de la fuerza frente al ritmo del compuesto de ensayo.

25 En el ensayo (b), se mide en el perro anestesiado la acción inotrópica positiva del compuesto de ensayo después de su administración intravenosa. Se obtienen la potencia del agente inotrópico, la selectividad para aumentar la fuerza frente a la potencia de la contracción y la duración de la acción del efecto inotrópico positivo, así como sus efectos periféricos, v.g el efecto sobre la presión sanguínea. 30

1 En el ensayo (c), se mide la acción inotrópica positiva
del compuesto de ensayo después de su administración intra-
venosa u oral a un perro consciente con un transductor ven-
tricular izquierdo implantado. Se obtienen la potencia del
5 agente inotrópico, la selectividad para aumentar la fuerza
frente a la frecuencia de contracción y la duración de ac-
ción del efecto inotrópico del compuesto de ensayo, así como
sus efectos periféricos, v.g. su efecto sobre la presión
sanguínea.

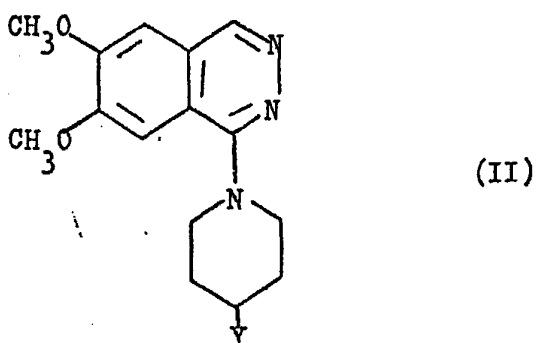
10 Debido al comportamiento de los compuestos de esta inven-
ción en los ensayos anteriores, se ha encontrado que los gru-
pos preferidos son los siguientes:

R^1 es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

15 $(R^2)_n$ preferiblemente representa 6,7-di-alcoxi (C_1-C_4) y
todavía mejor 6,7-dimetoxi.

Y está preferiblemente en la posición 4 del grupo pipe-
ridino.

20 Así, los compuestos más preferidos de esta invención,
responden a la fórmula:



donde Y es el definido para la fórmula (I).

30 Los compuestos de la invención pueden ser adminis-
trados solos pero generalmente se administran en mezcla con
un vehículo farmacéutico seleccionado teniendo en cuenta la

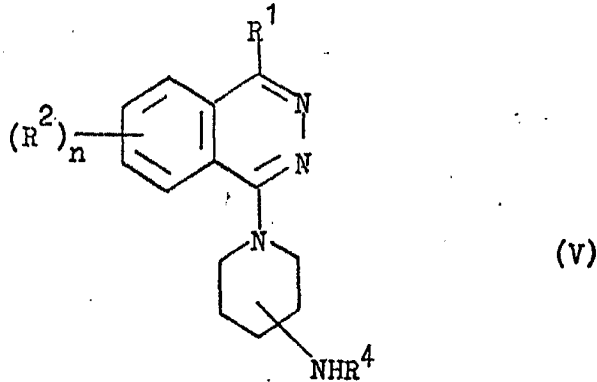
1 vía de administración pretendida y la práctica farmacéutica
habitual. Por ejemplo, pueden ser administrados por vía oral
en forma de tabletas que contienen excipientes tales como al-
midón o lactosa; en forma de cápsulas solos o en mezcla con
5 excipientes o en forma de elixires o suspensiones que contie-
nen agentes aromatizantes o colorantes. Pueden ser inyectados
parenteralmente, por ejemplo por vía intravenosa, intramuscu-
lar o subcutánea. Para la administración parenteral, lo mejor
es utilizarlos en forma de solución acuosa estéril que puede
10 contener otros solutos, por ejemplo sales o glucosa en canti-
dad suficiente para que la solución resulte isotónica.

Para la administración al hombre en el tratamiento
curativo o profiláctico de los estados cardiacos como fallo
cardíaco congestivo, se espera que las dosis orales de los
15 compuestos más activos de esta invención estén comprendidas
entre 20 mg y 1 g diarios, tomados en dos a cuatro dosis
fraccionadas al día, para un paciente adulto medio (70 kg).
La dosis para administración intravenosa debe estar compren-
dida entre 1 y 300 mg por cada dosis individual requerida,
20 por ejemplo en el tratamiento del ataque cardíaco agudo.
Así, para un paciente adulto típico, las tabletas o cápsu-
las individuales pueden contener de 5 a 500 mg de compuesto
activo, en un vehículo o excipiente farmacéuticamente acepta-
ble adecuado.

25 Por lo tanto, esta invención proporciona una compo-
sición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula
(I) definido anteriormente, o una sal de adición de ácido
farmacéuticamente aceptable del mismo o un bioprecursor far-
macéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o
30 diluyente farmacéuticamente aceptable.

1 La invención también proporciona un método de esti-
mulación del corazón de un animal, incluido el hombre, que
consiste en administrar al animal un compuesto de fórmula
(I), una sal del mismo o un bioprecursor del mismo, según
5 se ha definido anteriormente, o una composición farmacéutica
como la definida anteriormente, en cantidad suficiente para
estimular el corazón del animal.

Los compuestos de fórmula (I) donde Y es
-NR⁴CONHR⁶ pueden ser preparados por reacción de una ftalazina de fórmula:
10 zina de fórmula:



20 con un isocianato de fórmula R⁶NCO, donde R⁶ es distinto de
hidrógeno, o, para preparar los compuestos donde R⁶ es H,
cianato sódico o potásico en presencia de un ácido. El ácido
puede ser proporcionado empleando una sal de adición de ácido
del compuesto de fórmula (V) como material de partida.

25 En un procedimiento típico, se calienta una mezcla
de ftalazina e isocianato, por ejemplo a reflujo, en un di-
solvente orgánico adecuado como cloroformo, durante 12 a 24
horas. El producto puede ser aislado y purificado por procedi-
mientos convencionales.

30 Cualquier grupo capaz de reaccionar con los grupos
isocianato o, en el caso apropiado con el cianato, naturalmen-

1 te distintos del grupo -NH- del radical -NHR⁴ del anillo pi-
peridino, debe ser protegido en general por grupos protecto-
res convencionales antes de la reacción, siendo eliminado el
5 grupo protector por procedimientos habituales una vez termi-
nada la reacción. Los grupos que puede ser necesario proteger
son los grupos hidroxilo, amino primario y amino secundario,
que pueden encontrarse presentes en los radicales R², R⁴ y R⁶.

10 Las sales de adición de ácido de los compuestos
de fórmula (I) pueden prepararse a partir de la base libre
cruda o pura por la técnica convencional de hacer reaccionar
la base libre con el ácido en un disolvente inerte, por
ejemplo mezclando soluciones alcohólicas de cada uno de los
15 reactivos y recogiendo el precipitado resultante por filtra-
ción. Después el producto puede ser recristalizado hasta
conseguirlo puro.

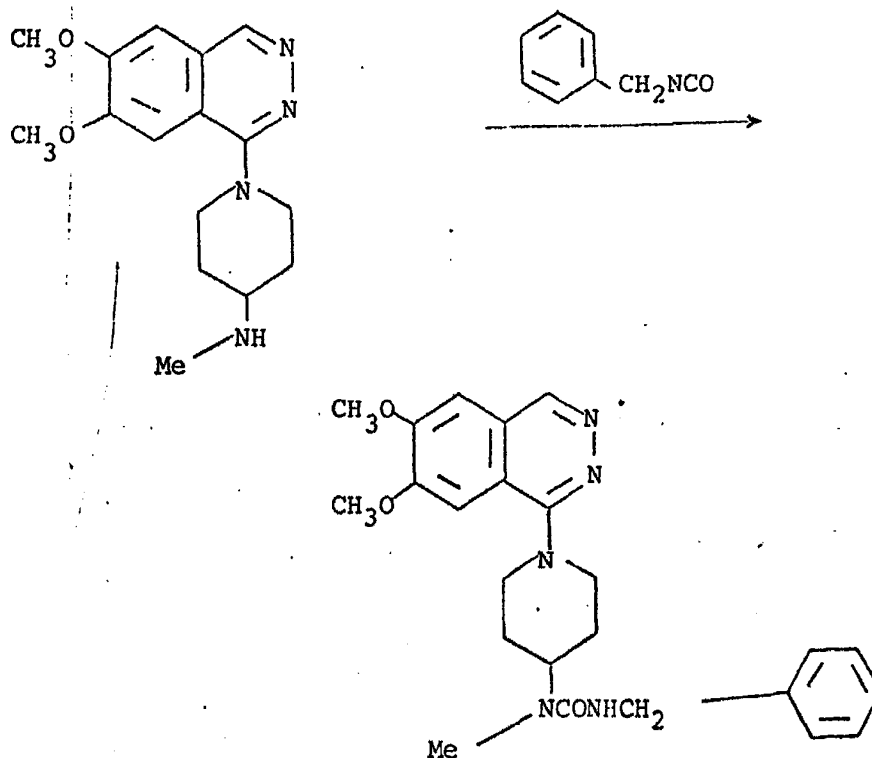
20 Las ftalazinas de partida utilizadas en los mé-
todos anteriores pueden ser preparadas por procedimientos
análogos a los descritos en la técnica anterior. Análoga-
mente, las piperidinas de partida utilizadas en el Método A
son compuestos conocidos o que pueden ser preparados por métodos
convencionales.

25 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. (To-
das las temperaturas se dan en °C):

30 _____

EJEMPLO 1

Preparación de hidrocloreto de 6,7-dimetoxi-1-(4-(3'-bencil-1'-metilureido)piperidino)ftalazina



Se trata la 6,7-dimetoxi-1-(4-(N-metilamino)piperidino)ftalazina (preparada a partir de 1,5 g de la sal oxalato) en 30 ml de cloroformo seco con 1,5 g de isocianato de bencilo y la mezcla resultante se hierve a reflujo durante 16 horas. Después el cloroformo se separa por evaporación a vacío y el residuo se redisuelve en 5 ml de acetato de etilo y se aplica a una columna de vidrio rellena con 100 g de "Florisil" (marca registrada). La elución se realiza con 1000 ml de cloroformo y se recogen fracciones de 100 ml. Las fracciones apropiadas se identifican por cromatografía en capa fina, se combinan y evaporan. El producto crudo resultante se disuelve en 5 ml de etanol y se precipita en forma

1 de su hidrocioruro mediante cloruro de hidrógeno gaseoso que
se borbotea a través de la solución. Por recristalización de
una mezcla de metanol y éter (1:5) se obtienen 0,35 g de
5 hidrocioruro de 6,7-dimetoxi-1-[4-(3'-bencil-1'-metilureido)
piperidino] ftalazina, p.f. 221°.

RMN (en ácido trifluoracético deuterado con tetra-
metilsilano como patrón de referencia interna): desplazamien-
tos químicos (δ , ppm): singlete (3H), 3,15 (NHC₃); singletes
(3H cada uno) 4,25 y 4,29 (2 x OCH₃); singlete (2H, 4,66
10 (metileno bencílico); singlete (5H) 7,35 (protones del feni-
lo bencílico); singlete (2H) 7,74 (protones de ftalazina) y
singlete (1H) 9,26 (protón de ftalazina).

EJEMPLO 2

De forma similar a la descrita en el Ejemplo 1 se
15 prepara 6,7-dimetoxi-1-[4-(3'-((3-piridil)-1'-metilureido)
piperidino] ftalazina, p.f. 75-77°, a partir de 6,7-dimetoxi-
1-[4-N-metilaminopiperidino] ftalazina y 3-isocianato-piri-
dina.

Análisis para C₂₂H₂₆N₆O₃.3/4 CHCl₃ (%):

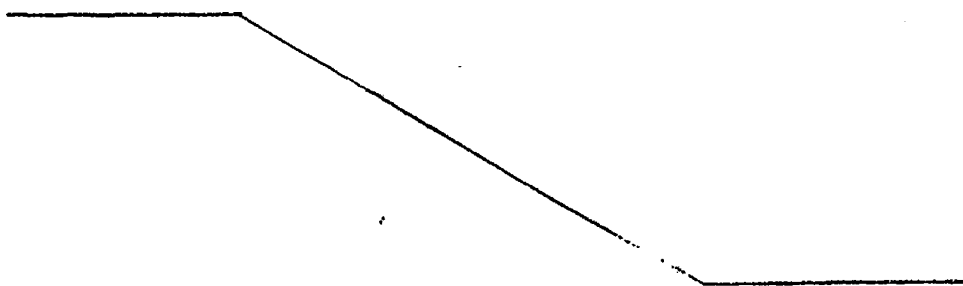
20 Encontrado: C, 53,2; H, 5,2; N, 16,7

Calculado : C, 53,4; H, 5,3; N, 16,4.

En resumen la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

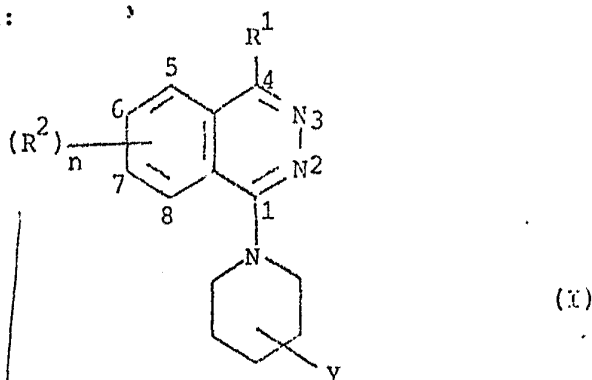
25

30



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de ftalazinas de fórmula:



10 donde (i) R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

(ii) $(R^2)_n$ representa de 1 a 3 sustituyentes, siendo cada radical R^2 un grupo hidroxilo o alcoxi inferior y siendo n un número de 1 a 3 o bien dos cualesquiera de los radicales R^2 constituyen un grupo metilendioxi o etilendioxi unido a posiciones adyacentes del anillo bencénico y

15
20 (iii) Y está unido a la posición 3 o 4 del anillo de piperidina y representa un grupo de fórmula NR^4CONHR^6 , donde R^6 es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo amino (definido anteriormente), alcoxi inferior, hidroxilo, arilo o heteroarilo; un grupo alquil(inferior)metilo o alquil(inferior)metilo; un grupo arilo o un grupo heteroarilo;

25
30 R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo amino, alcoxi inferior, hidroxilo,

1

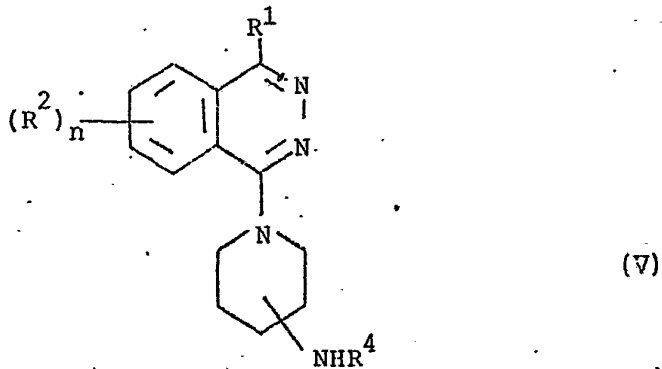
arilo o heteroarilo, un grupo alquencil
(inferior)metilo; un grupo arilo o hete-
roarilo;

5

y sus sales de adición de ácidos farma-
céuticamente aceptables,

cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una ftalazina de fórmula:

10



15

donde R^1 , R^2 , R^4 y n son los definidos para la fórmula (I),
con un isocianato de fórmula R^6NCO , donde R^6 es el definido
para la fórmula (I) distinto de hidrógeno o con cianato sódico
o potásico en presencia de un ácido; seguido opcional-
mente de la formación de una sal de adición de ácido farma-
céuticamente aceptable por reacción con un ácido no tóxico.

20

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-
de R^1 es hidrógeno, $(R^2)_n$ es 5,7-dimetoxi y el grupo $-NHR^4$
se encuentra en la posición 4 del grupo piperidino del com-
puesto de fórmula (V).

25

3. Un procedimiento según cualquiera de las prece-
dentes reivindicaciones, donde R^6 es alquilo C_1-C_4 , fenilo,
bencilo o 2-, 3- o 4-piridilo.

30

4. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE FTALAZINAS.

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de quince páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 1 de Marzo de 1979

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30