RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 468 593**
(A n'utiliser que pour les commandes de reproduction).

A1

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21) **N° 80 21530**

(54) **Dérivés de 4-phénylphtalazine utilisables comme médicaments inhibiteurs de l'agrégation de plaquettes sanguines, et procédé pour leur préparation.**

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). **C 07 D 237/30 // A 61 K 31/495.**

(22) Date de dépôt ..... 8 octobre 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Japon, 9 octobre 1979, n° 130434/79 et 10 septembre 1980, n° 124644/80.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 19 du 8-5-1981.

(71) Déposant : Société dite : MITSUBISHI YUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD, résidant au Japon.

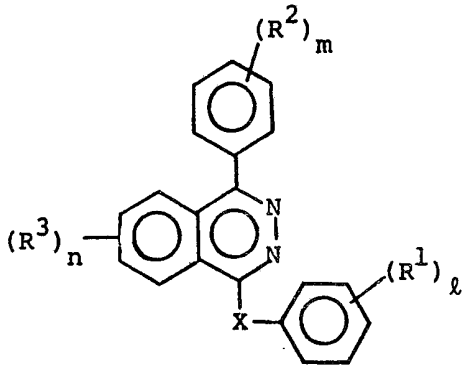
(72) Invention de : Eisaku Hayashi, Etsuo Oishi, Yasuhiro Morinaka, Motokuni Mori et Toshiji Kanayama.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Plasseraud,
84, rue d'Amsterdam, 75009 Paris.

"Dérivés de 4-phénylphtalazine utilisables comme médicaments inhibiteurs de l'agrégation de plaquettes sanguines, et procédé pour leur préparation".

L'invention concerne des dérivés de 4-phénylphtalazine représentables par la formule (I) suivante, ainsi que des sels pharmaceutiquement acceptables de ces dérivés :



[I]

dans laquelle formule X est NH ou O ; R^1 est un radical alcoyle comportant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy comportant de 1 à 5 atomes de carbone, un atome d'halogène, un radical alcoxycarbonyle comportant au total de 2 à 6 atomes de carbone, un radical carboxyle, un radical cyano, un radical alcoylcarbonyle comportant au total de 2 à 4 atomes de carbone, un radical hydroxyle ou un radical trifluorométhyle ; R^2 et R^3, qui peuvent être identiques ou différents (et qui peuvent aussi être identiques à R^1 ou différents de R^1), représentent chacun un radical alcoyle comportant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy comportant de 1 à 5 atomes de carbone, un atome d'halogène, un radical alcoxycarbonyle comportant au total de 2 à 6 atomes de carbone, un radical carboxyle, un radical alcoylcarbonyle comportant au total de 2 à 4 atomes de carbone, un radical hydroxyle ou un radical trifluorométhyle ; et chacun des symboles ℓ, m et n est un nombre entier de zéro à 3 (avec cette condition que ℓ = 1 à 3 et m = n = zéro quand X est O, et que le cas où ℓ = m = n = zéro est exclus quand X est NH), chaque nombre plural de R^1, R^2 et R^3 étant identi-

que ou différent quand les nombres entiers ℓ, m et n sont supérieurs ou au moins égaux à deux.

La portée de l'invention englobe aussi un procédé pour la préparation des dérivés de 4-phénylphtalazine en question.

Comme dérivés de 4-phénylphtalazine analogues à ceux faisant l'objet de la présente invention, on connaissait jusqu'à présent la 1-anilino-4-phénylphtalazine [Ber., 38, 3923 (1905)], la 1-phénoxy-4-phénylphtalazine [Journal of Pharmacology, 88, 83 (1968)], la 1-[2-(2-méthylallyl)phénoxy]-4-phénylphtalazine et la 1-(2-allylphénoxy)-4-phénylphtalazine [Chem. Pharm. Bull., 24, 1581-1595 (1976)]. Ces composés sont décrits comme étant simplement des produits intermédiaires et il n'est rien mentionné en ce qui concerne leurs utilisations possibles. La 1-[2-(2-méthylallyl)phénoxy]-4-phénylphtalazine et la 1-(2-allylphénoxy)-4-phénylphtalazine ont tendance à subir une réaction de fermeture de cycle ou d'autres réactions indésirables à cause de la présence de doubles liaisons dans les substituants, avec pour conséquence des changements de structure.

Par ailleurs, des études ont été faites sur un dérivé du type 1-alcoylamino-4-phénylphtalazine, sur un dérivé du type 1-alcoyloxy-4-phénylphtalazine [J. Med. Chem. 12, 555 (1969)] et sur un dérivé du type 1-(pipérazin-1-yl)-4-phénylphtalazine (Brevet Japon 39944/1973) pour leurs utilisations comme agents antiinflammatoires. Mais il n'y a pas de description concernant les dérivés 1-anilino- et les dérivés 1-phénoxy-.

En résumé, les inventeurs travaillant pour le compte de la Demanderesse sont parvenus à réaliser la synthèse des nouveaux composés représentables par la formule (I) ci-dessus et qui n'ont été décrits dans aucune littérature. Ils ont poursuivi leurs recherches et ont ainsi découvert que ces composés possèdent une puissante activité inhibitrice à l'encontre de l'agrégation des plaquettes sanguines. Par conséquent, les composés faisant l'objet de l'invention sont considérés comme applicables en vue de la prévention ou du traitement curatif des maladies provoquées par une tendance accrue à l'agrégation des plaquettes sanguines, maladies

telles que la thrombose cérébrale, l'infarctus cérébral, l'infarctus du myocarde et les troubles artériosclérotiques. Le but essentiel de l'invention est donc de fournir de nouveaux composés représentables par la formule (I) et possédant une puissante activité inhibitrice à l'encontre de l'agrégation des plaquettes sanguines.

Un composé selon l'invention est représentable par la formule (I) dans laquelle tous les symboles possèdent les significations définies ci-dessus.

Dans la formule (I), les radicaux alcoyle représentés par R^1, R^2 et R^3 peuvent être, par exemple, des radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, tert.-butyle et amyle. Des exemples typiques des radicaux alcoxy sont les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, butoxy et amyloxy. Comme exemples d'atome d'halogène, on peut mentionner fluor, chlore, brome et iode. Les radicaux alcoxycarbonyle peuvent être, par exemple, des radicaux méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, butoxycarbonyle, amyloxycarbonyle, etc. Comme radical alcoylcarbonyle, on peut utiliser un radical acétyle, propionyle, butylyle ou d'autres radicaux analogues.

Dans les composés en question R^1 peut être de préférence un radical alcoyle, un radical alcoxy, un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle. D'autre part, R^2 peut être de préférence un radical alcoyle, un radical alcoxy ou un atome d'halogène, cependant que R^3 peut être un radical alcoyle.

Dans la formule (I) ci-dessus, chacun des nombres entiers représentés par ℓ, m et n peut varier de zéro à 3. Mais il existe quelques restrictions en ce qui concerne l'espèce que représente X. Quand X représente O (un atome d'oxygène), il est nécessaire que m et n soient tous deux égaux à zéro cependant que ℓ peut varier de 1 à 3. D'autre part, quand X représente un radical NH, le cas où tous les nombres entiers sont égaux à zéro est exclus ; autrement dit, il doit y avoir au moins un substituant sur les noyaux aromatiques. Par conséquent, lorsque X est NH, il existe de très nombreuses combinaisons possibles en ce qui concer-

ne le nombre des substituants sur les noyaux aromatiques. Les quatre combinaisons suivantes se sont révélées plus particulièrement favorables :

(1) ℓ = 1 à 3 ; m = n = zéro ;

(2) ℓ = 1 à 2 ; m = 1 à 2 ; n = zéro ;

(3) ℓ = 1 à 2 ; m = zéro ; n = 1 à 2 ; et

(4) ℓ = m = zéro ; n = 1 à 2.

Aussi, quand X est O, il est considéré comme préférable que ℓ soit égal à 1 ou 2, cependant que m = n = zéro.

Le composé représenté par la formule (I) peut aussi former un sel pharmaceutiquement acceptable par la réaction de son azote basique avec un acide. Par exemple, on peut mentionner des sels avec des acides minéraux tels que chlorure d'hydrogène, acide sulfurique, acide bromhydrique, acide phosphorique, etc., ou avec des acides organiques tels qu'acide méthanesulfonique, acide toluènesulfonique, acide benzènesulfonique, acide acétique, acide glycolique, acide glucuronique, acide maléique, acide oxalique, acide ascorbique, acide citrique, acide salicylique, etc.

Ci-après sont énumérés des exemples concrets des composés représentables par la formule (I).

Composé n°	Nom du composé
(1)	1-(4-Méthylanilino)-4-phénylphtalazine
(2)	1-(3-Méthylanilino)-4-phénylphtalazine
(3)	1-(2-Méthylanilino)-4-phénylphtalazine
(4)	1-(4-Éthylanilino)-4-phénylphtalazine
(5)	1-(2-Éthylanilino)-4-phénylphtalazine
(6)	1-(4-n-Butylanilino)-4-phénylphtalazine
(7)	1-(3-n-Butylanilino)-4-phénylphtalazine
(8)	1-(4-t-Butylanilino)-4-phénylphtalazine
(9)	1-(4-Méthoxyanilino)-4-phénylphtalazine
(10)	1-(3-Méthoxyanilino)-4-phénylphtalazine
(11)	1-(3-Propoxyanilino)-4-phénylphtalazine
(12)	1-(4-n-Butoxyanilino)-4-phénylphtalazine
(13)	1-(4-Fluoroanilino)-4-phénylphtalazine
(14)	1-(3-Fluoroanilino)-4-phénylphtalazine
(15)	1-(2-Fluoroanilino)-4-phénylphtalazine
(16)	1-(4-Chloroanilino)-4-phénylphtalazine
(17)	1-(3-Chloroanilino)-4-phénylphtalazine
(18)	1-(2-Chloroanilino)-4-phénylphtalazine
(19)	1-(4-Bromoanilino)-4-phénylphtalazine
(20)	1-(3-Bromoanilino)-4-phénylphtalazine
(21)	1-(4-Iodoanilino)-4-phénylphtalazine

(22) 1-(3-Iodoanilino)-4-phénylphtalazine
(23) 1-(4-Éthoxycarbonylanilino)-4-phénylphtalazine
(24) 1-(4-Carboxylanilino)-4-phénylphtalazine
(25) 1-(4-Cyanoanilino)-4-phénylphtalazine
(26) 1-(4-Acétylanilino)-4-phénylphtalazine
(27) 1-(4-Trifluorométhylanilino)-4-phénylphtalazine
(28) 1-(3-Trifluorométhylanilino)-4-phénylphtalazine
(29) 1-(2-Trifluorométhylanilino)-4-phénylphtalazine
(30) 1-(3-Hydroxylanilino)-4-phénylphtalazine
(31) 1-(2,3-Diméthylanilino)-4-phénylphtalazine
(32) 1-(2,4-Diméthylanilino)-4-phénylphtalazine
(33) 1-(2,5-Diméthylanilino)-4-phénylphtalazine
(34) 1-(3,4-Diméthylanilino)-4-phénylphtalazine
(35) 1-(2,5-Diéthylanilino)-4-phénylphtalazine
(36) 1-(2,5-Dipropylanilino)-4-phénylphtalazine
(37) 1-(2,5-Diméthoxyanilino)-4-phénylphtalazine
(38) 1-(3,4-Diméthoxyanilino)-4-phénylphtalazine
(39) 1-(2,5-Dichloroanilino)-4-phénylphtalazine
(40) 1-(3,4-Dichloroanilino)-4-phénylphtalazine
(41) 1-(2,5-Difluoroanilino)-4-phénylphtalazine
(42) 1-(3-Chloro-4-méthylanilino)-4-phénylphtalazine
(43) 1-(2-Méthyl-3-chloroanilino)-4-phénylphtalazine
(44) 1-(2-Méthyl-4-chloroanilino)-4-phénylphtalazine
(45) 1-(3-Méthyl-4-chloroanilino)-4-phénylphtalazine
(46) 1-(3-Fluoro-4-méthylanilino)-4-phénylphtalazine
(47) 1-(2-Méthoxy-5-méthylanilino)-4-phényl-

pht-alazine

(48) 1-(5-Chloro-2-méthoxyanilino)-4-phényl-pht-alazine

(49) 1-(2-Méthyl-5-trifluorométhylanilino)-4-phénylpht-alazine

(50) 1-(2-Méthoxy-5-trifluorométhylanilino)-4-phénylpht-alazine

(51) 1-(2,4,6-Triméthylanilino)-4-phényl-pht-alazine

(52) 1-(3,4,5-Triméthoxyanilino)-4-phényl-pht-alazine

(53) 1-Anilino-4-(4-méthylphényl)pht-alazine

(54) 1-(4-Méthylanilino)-4-(4-méthylphényl)-pht-alazine

(55) 1-(4-Butylanilino)-4-(4-méthylphényl)-pht-alazine

(56) 1-(2,5-Diméthylanilino)-4-(4-méthyl-phényl)pht-alazine

(57) 1-(3-Méthoxyanilino)-4-(4-méthylphényl)-pht-alazine

(58) 1-(4-Butoxyanilino)-4-(4-méthylphényl)-pht-alazine

(59) 1-(2,5-Diméthoxyanilino)-4-(4-méthyl-phényl)pht-alazine

(60) 1-(3-Chloroanilino)-4-(4-méthylphényl)-pht-alazine

(61) 1-(3-Bromoanilino)-4-(4-méthylphényl)-pht-alazine

(62) 1-(3-Fluoroanilino)-4-(4-méthylphényl)-pht-alazine

(63) 4-(4-Méthylphényl)-1-(3-trifluorométhyl-anilino)pht-alazine

(64) 1-(5-Chloro-2-méthoxyanilino)-4-(4-méthyl-phényl)pht-alazine

(65) 1-(3-Chloro-4-méthylanilino)-4-(4-méthyl-phényl)pht-alazine

(66) 1-(4-Éthoxycarbonylanilino)-4-(4-méthyl-

phényl)phtalazine

(67) 1-Anilino-4-(4-butylphényl)phtalazine

(68) 4-(4-Butylphényl)-1-(2,5-diméthylanilino)phtalazine

(69) 4-(4-Butylphényl)-1-(2,5-diméthoxyanilino)phtalazine

(70) 4-(4-Butylphényl)-1-(3-chloroanilino)-phtalazine

(71) 4-(4-Butylphényl)-1-(3-trifluorométhylanilino)phtalazine

(72) 4-(4-Butylphényl)-1-(5-chloro-2-méthoxyanilino)phtalazine

(73) 1-Anilino-4-(2,4-diméthylphényl)-phtalazine

(74) 1-Anilino-4-(4-méthoxyphényl)phtalazine

(75) 1-(4-Butylanilino)-4-(4-méthoxyphényl)-phtalazine

(76) 1-(2,5-Diméthylanilino)-4-(4-méthoxyphényl)phtalazine

(77) 1-(2,5-Diméthoxyanilino)-4-(4-méthoxyphényl)phtalazine

(78) 1-(3-Chloroanilino)-4-(4-méthoxyphényl)-phtalazine

(79) 4-(4-Méthoxyphényl)-1-(3-trifluorométhylanilino)phtalazine

(80) 1-(5-Chloro-2-méthoxyanilino)-4-(4-méthoxyphényl)phtalazine

(81) 1-(4-éthoxycarbonylanilino)-4-(4-méthoxyphényl)phtalazine

(82) 1-Anilino-4-(4-butoxyphényl)phtalazine

(83) 4-(4-Butoxyphényl)-1-(2,5-diméthylanilino)phtalazine

(84) 4-(4-Butoxyphényl)-1-(2,5-diméthoxyanilino)phtalazine

(85) 4-(4-Butoxyphényl)-1-(3-chloroanilino)-phtalazine

(86) 4-(4-Butoxyphényl)-1-(3-trifluorométhyl-

anilino)pht-alazine

(87) 4-(4-Butoxyphényl)-1-(5-chloro-2-méthoxy-anilino)pht-alazine

(88) 1-Anilino-4-(2,4-diméthoxyphényl)-pht-alazine

(89) 1-(2,5-Diméthylanilino)-4-(2,4-diméthoxy-phényl)pht-alazine

(90) 1-(2,5-Diméthoxyanilino)-4-(2,4-diméthoxy-phényl)pht-alazine

(91) 1-(3-Chloroanilino)-4-(2,4-diméthoxy-phényl)pht-alazine

(92) 4-(2,4-Diméthoxyphényl)-1-(3-trifluoro-méthylanilino)-pht-alazine

(93) 1-(5-Chloro-2-méthoxyanilino)-4-(2,4-diméthoxyphényl)-pht-alazine

(94) 1-Anilino-4-(4-chlorophényl)pht-alazine

(95) 4-(4-Chlorophényl)-1-(2,5-diméthyl-anilino)pht-alazine

(96) 4-(4-Chlorophényl)-1-(2,5-diméthoxy-anilino)pht-alazine

(97) 1-(3-Chloroanilino)-4-(4-chlorophényl)-pht-alazine

(98) 4-(4-Chlorophényl)-1-(3-trifluorométhyl-anilino)pht-alazine

(99) 1-(5-Chloro-2-méthoxyanilino)-4-(4-chlorophényl)pht-alazine

(100) 1-Anilino-4-(4-bromophényl)pht-alazine

(101) 1-Anilino-4-(4-fluorophényl)pht-alazine

(102) 1-(2,5-Diméthylanilino)-4-(4-fluoro-phényl)pht-alazine

(103) 1-(2,5-Diméthoxyanilino)-4-(4-fluoro-phényl)pht-alazine

(104) 1-(3-Chloroanilino)-4-(4-fluorophényl)-pht-alazine

(105) 4-(4-Fluorophényl)-1-(3-trifluorométhyl-anilino)pht-alazine

(106) 1-(5-Chloro-2-méthoxyanilino)-4-(4-

fluorophényl)pht-alazine

(107) 1-Anilino-4-(4-éthoxycarbonylphényl)-pht-alazine

(108) 1-(2,5-Diméthylanilino)-4-(4-éthoxycarbonylphényl)pht-alazine

(109) 1-(2,5-Diméthoxyanilino)-4-(4-éthoxycarbonylphényl)pht-alazine

(110) 1-(3-Chloroanilino)-4-(4-éthoxycarbonylphényl)pht-alazine

(111) 4-(4-Éthoxycarbonylphényl)-1-(3-trifluorométhylanilino)pht-alazine

(112) 1-(5-Chloro-2-méthoxyanilino)-4-(4-éthoxycarbonylphényl)pht-alazine

(113) 1-Anilino-6-méthyl-4-phénylpht-alazine

(114) 1-Anilino-7-méthyl-4-phénylpht-alazine

(115) 1-(2,5-Diméthylanilino)-6-méthyl-4-phénylpht-alazine

(116) 1-(2,5-Diméthylanilino)-7-méthyl-4-phénylpht-alazine

(117) 1-(2,5-Diméthoxyanilino)-6-méthyl-4-phénylpht-alazine

(118) 1-(2,5-Diméthoxyanilino)-7-méthyl-4-phénylpht-alazine

(119) 1-(3-Chloroanilino)-6-méthyl-4-phényl-pht-alazine

(120) 1-(3-Chloroanilino)-7-méthyl-4-phényl-pht-alazine

(121) 6-Méthyl-4-phényl-1-(3-trifluorométhylanilino)pht-alazine

(122) 7-Méthyl-4-phényl-1-(3-trifluorométhylanilino)pht-alazine

(123) 1-(5-Chloro-2-méthoxyanilino)-6-méthyl-4-phénylpht-alazine

(124) 1-(5-Chloro-2-méthoxyanilino)-7-méthyl-4-phénylpht-alazine

(125) 1-Anilino-6,7-diméthyl-4-phénylpht-alazine

(126) 1-(4-Butylanilino)-6,7-diméthyl-4-phénylpht-alazine

(127) 1-(2,5-Diméthylanilino)-6,7-diméthyl-4-phénylpht-alazine

(128) 1-(2,5-Diméthoxyanilino)-6,7-diméthyl-4-phénylpht-alazine

(129) 1-(4-Butoxyanilino)-6,7-diméthyl-4-phénylpht-alazine

(130) 1-(3-Chloroanilino)-6,7-diméthyl-4-phénylpht-alazine

(131) 6,7-Diméthyl-4-phényl-1-(3-trifluoro-méthylanilino)pht-alazine

(132) 1-(5-Chloro-2-méthoxyanilino)-6,7-diméthyl-4-phénylpht-alazine

(133) 1-(3-Chloro-4-méthylanilino)-6,7-diméthyl-4-phénylpht-alazine

(134) 6,7-Diméthyl-1-(4-éthoxycarbonylanilino)-4-phénylpht-alazine

(135) 1-Anilino-5,8-diméthyl-4-phénylpht-alazine

(136) 1-(3-Chloroanilino)-5,8-diméthyl-4-phénylpht-alazine

(137) 1-Anilino-6,7-dibutyl-4-phénylpht-alazine

(138) 1-Anilino-6,7-diméthoxy-4-phénylpht-alazine

(139) 6,7-Diméthoxy-1-(2,5-diméthylanilino)-4-phénylpht-alazine

(140) 6,7-Diméthoxy-1-(2,5-diméthoxyanilino)-4-phénylpht-alazine

(141) 1-(3-Chloroanilino)-6,7-diméthoxy-4-phénylpht-alazine

(142) 6,7-Diméthoxy-4-phényl-1-(3-trifluoro-méthylanilino)pht-alazine

(143) 1-(5-Chloro-2-méthoxyanilino)-6,7-diméthoxy-4-phénylpht-alazine

(144) 1-(4-Butylanilino)-6,7-diméthoxy-4-phénylpht-alazine

(145) 1-(4-Butoxyanilino)-6,7-diméthoxy-4-phénylpht-alazine

(146) 1-Anilino-5,8-diméthoxy-4-phényl-pht-alazine

(147) 1-Anilino-6,7-dibutoxy-4-phénylpht-alazine

(148) 1-Anilino-6,7-dichloro-4-phénylpht-alazine

(149) 6,7-Dichloro-1-(2,5-diméthylanilino)-4-phénylpht-alazine

(150) 6,7-Dichloro-1-(2,5-diméthoxyanilino)-4-phénylpht-alazine

(151) 1-(3-Chloroanilino)-6,7-dichloro-4-phénylpht-alazine

(152) 6,7-Dichloro-4-phényl-1-(3-trifluoro-méthylanilino)pht-alazine

(153) 1-(4-Chloro-2-méthoxyanilino)-6,7-dichloro-4-phénylpht-alazine

(154) 1-Anilino-5,8-dichloro-4-phénylpht-alazine

(155) 1-Anilino-6-éthoxycarbonyl-4-phényl-pht-alazine

(156) 1-Anilino-6,7-diméthyl-4-(4-méthyl-phényl)pht-alazine

(157) 1-(4-Butylanilino)-6,7-diméthyl-4-(4-méthylphényl)pht-alazine

(158) 6,7-Diméthyl-1-(2,5-diméthylanilino)-4-(4-méthylphényl)pht-alazine

(159) 6,7-Diméthyl-1-(3-méthoxyanilino)-4-(4-méthylphényl)pht-alazine

(160) 1-(2,5-Diméthoxyanilino)-6,7-diméthyl-4-(4-méthylphényl)-pht-alazine

(161) 1-(3-Chloroanilino)-6,7-diméthyl-4-(4-méthylphényl)pht-alazine

(162) 6,7-Diméthyl-4-(méthylphényl)-1-(3-trifluorométhylanilino)pht-alazine

(163) 1-(4-Chloro-2-méthoxyanilino)-6,7-diméthyl-4-(4-méthylphényl)pht-alazine

(164) 6,7-Diméthyl-1-(4-éthoxycarbonylanilino)-4-(4-méthylphényl)pht-alazine

(165) 1-Anilino-4-(4-butylphényl)-6,7-diméthylpht-alazine

(166) 1-Anilino-6,7-diméthyl-4-(4-méthoxy-phényl)pht-alazine

(167) 6,7-Diméthyl-1-(2,5-diméthylanilino)-4-(4-méthoxyphényl)pht-alazine

(168) 1-(2,5-Diméthoxyanilino)-6,7-diméthyl-4-(4-méthoxyphényl)pht-alazine

(169) 1-(3-Chloroanilino)-6,7-diméthyl-4-(4-méthoxyphényl)pht-alazine

(170) 6,7-Diméthyl-4-(4-méthoxyphényl)-1-(3-trifluorométhylanilino)pht-alazine

(171) 1-(5-Chloro-2-méthoxyanilino)-6,7-diméthyl-4-(4-méthoxyphényl)pht-alazine

(172) 1-Anilino-4-(4-butoxyphényl)-6,7-diméthylpht-alazine

(173) 1-Anilino-4-(2,4-diméthoxyphényl)-6,7-diméthylpht-alazine

(174) 1-Anilino-4-(4-chlorophényl)-6,7-diméthylpht-alazine

(175) 1-(3-Chloroanilino)-4-(4-chlorophényl)-6,7-diméthylpht-alazine

(176) 1-(3-Chloro-4-méthylanilino)-4-(4-chlorophényl)-6,7-diméthylpht-alazine

(177) 1-Anilino-6,7-diméthyl-4-(4-fluorophényl)-pht-alazine

(178) 1-Anilino-6,7-diméthyl-4-(4-éthoxy-carbonylphényl)pht-alazine

(179) 1-Anilino-6,7-diméthoxy-4-(4-méthyl-phényl)pht-alazine

(180) 6,7-Diméthoxy-1-(2,5-diméthylanilino)-4-(4-méthylphényl)pht-alazine

(181) 6,7-Diméthoxy-1-(2,5-diméthoxyanilino)-4-(4-méthylphényl)pht-alazine

(182) 1-(3-Chloroanilino)-6,7-diméthoxy-4-(4-méthylphényl)pht-alazine

(183) 1-Anilino-4-(4-butylphényl)-6,7-diméthoxypht-alazine

(184) 1-Anilino-6,7-diméthoxy-4-(4-méthoxy-phényl)pht-alazine

(185) 1-Anilino-6,7-diméthoxy-4-(2,4-diméthoxyphényl)phtalazine

(186) 1-Anilino-4-(4-chlorophényl)-6,7-diméthoxyphtalazine

(187) 1-Anilino-6,7-diméthoxy-4-(4-fluorophényl)-phtalazine

(188) 1-Anilino-6,7-diméthoxy-4-(4-éthoxycarbonylphényl)phtalazine

(189) 1-Anilino-6,7-dichloro-4-(4-méthylphényl)phtalazine

(190) 1-Anilino-4-(4-butylphényl)-6,7-dichlorophtalazine

(191) 1-Anilino-6,7-dichloro-4-(4-méthoxyphényl)phtalazine

(192) 1-Anilino-4-(4-butoxyphényl)-6,7-dichlorophtalazine

(193) 1-Anilino-6,7-dichloro-4-(2,4-diméthoxyphényl)phtalazine

(194) 1-Anilino-4-(4-chlorophényl)-6,7-dichlorophtalazine

(195) 1-Anilino-6,7-dichloro-4-(4-fluorophényl)phtalazine

(196) 1-Anilino-6,7-dichloro-4-(4-éthoxycarbonylphényl)phtalazine

(197) 1-Anilino-4-(4-carboxyphényl)phtalazine

(198) 4-(4-Carboxyphényl)-1-(2,5-diméthylanilino)phtalazine

(199) 4-(4-Carboxyphényl)-1-(2,5-diméthoxyanilino)phtalazine

(200) 4-(4-Carboxyphényl)-1-(3-chloroanilino)-phtalazine

(201) 4-(4-Carboxyphényl)-1-(3-trifluorométhylanilino)phtalazine

(202) 4-(4-Carboxyphényl)-1-(5-chloro-2-méthoxyanilino)phtalazine

(203) 1-Anilino-4-(4-hydroxyphényl)phtalazine

(204) 1-(2,5-Diméthylanilino)-4-(4-hydroxy-

phényl)pht-alazine

(205) 1-(2,5-Diméthoxyanilino)-4-(4-hydroxyphényl)pht-alazine

(206) 1-(3-Chloroanilino)-4-(4-hydroxyphényl)-pht-alazine

(207) 4-(4-Hydroxyphényl)-1-(3-trifluorométhylanilino)pht-alazine

(208) 1-(5-Chloro-2-méthoxyanilino)-4-(4-carboxyphényl)pht-alazine

(209) 1-(4-Acétylanilino)-4-(4-méthylphényl)-pht-alazine

(210) 1-(4-Acétylanilino)-6,7-diméthyl-4-phénylpht-alazine

(211) 1-(4-Méthylphénoxy)-4-phénylpht-alazine

(212) 1-(3-Méthylphénoxy)-4-phénylpht-alazine

(213) 1-(2-Méthylphénoxy)-4-phénylpht-alazine

(214) 1-(4-Éthylphénoxy)-4-phénylpht-alazine

(215) 1-(2-Éthylphénoxy)-4-phénylpht-alazine

(216) 1-(4-n-Butylphénoxy)-4-phénylpht-alazine

(217) 1-(3-n-Butylphénoxy)-4-phénylpht-alazine

(218) 1-(4-t-Butylphénoxy)-4-phénylpht-alazine

(219) 1-(4-Méthoxyphénoxy)-4-phénylpht-alazine

(220) 1-(3-Méthoxyphénoxy)-4-phénylpht-alazine

(221) 1-(3-Propoxyphénoxy)-4-phénylpht-alazine

(222) 1-(3-Butoxyphénoxy)-4-phénylpht-alazine

(223) 1-(4-Fluorophénoxy)-4-phénylpht-alazine

(224) 1-(3-Fluorophénoxy)-4-phénylpht-alazine

(225) 1-(4-Chlorophénoxy)-4-phénylpht-alazine

(226) 1-(3-Chlorophénoxy)-4-phénylpht-alazine

(227) 1-(2-Chlorophénoxy)-4-phénylpht-alazine

(228) 1-(4-Bromophénoxy)-4-phénylpht-alazine

(229) 1-(3-Bromophénoxy)-4-phénylpht-alazine

(230) 1-(3-Iodophénoxy)-4-phénylpht-alazine

(231) 1-(4-Éthoxycarbonylphénoxy)-4-phénylpht-alazine

(232) 1-(4-Carboxyphénoxy)-4-phénylpht-alazine

(233) 1-(4-Cyanophénoxy)-4-phénylpht-alazine

(234) 1-(4-Acétylphénoxy)-4-phénylpht-alazine

(235) 1-(4-Trifluorométhylphénoxy)-4-phénylpht-alazine

(236) 1-(3-Trifluorométhylphénoxy)-4-phénylpht-alazine

(237) 1-(3-Hydroxyphénoxy)-4-phénylpht-alazine

(238) 1-(2,3-Diméthylphénoxy)-4-phényl-pht-alazine

(239) 1-(2,5-Diméthylphénoxy)-4-phényl-pht-alazine

(240) 1-(2,5-Diéthylphénoxy)-4-phénylpht-alazine

(241) 1-(2,5-Dipropylphénoxy)-4-phényl-pht-alazine

(242) 1-(2,5-Diméthoxyphénoxy)-4-phényl-pht-alazine

(243) 1-(3,4-Diméthoxyphénoxy)-4-phényl-pht-alazine

(244) 1-(2,5-Dichlorophénoxy)-4-phényl-pht-alazine

(245) 1-(2,6-Dichlorophénoxy)-4-phényl-pht-alazine

(246) 1-(2,5-Difluorophénoxy)-4-phénylpht-alazine

(247) 1-(3-Chloro-4-méthylphénoxy)-4-phényl-pht-alazine

(248) 1-(3-Méthyl-4-chlorophénoxy)-4-phényl-pht-alazine

(249) 1-(3-Fluoro-4-méthylphénoxy)-4-phényl-pht-alazine

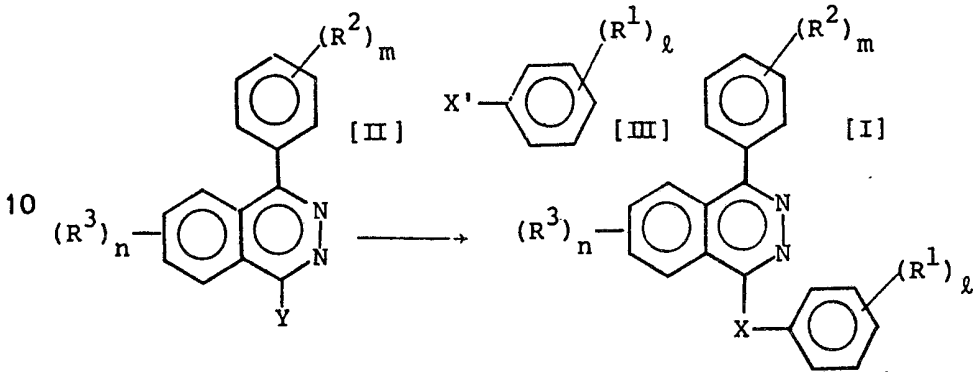
(250) 1-(2-Méthoxy-4-chlorophénoxy)-4-phényl-pht-alazine

(251) 1-(2-Méthoxy-5-méthylphénoxy)-4-phényl-pht-alazine

(252) 1-(2-Méthyl-4-trifluorométhylphénoxy)-4-phénylpht-alazine

(253) 1-(2,4,6-Triméthylphénoxy)-4-phényl-pht-alazine

On peut préparer un composé représentable par la formule (I) en ayant recours à un mode opératoire approprié quelconque et qui n'est pas particulièrement limité. De préférence, toutefois, il est possible de réaliser la synthèse d'un tel composé en mettant en oeuvre les réactions schématisées ci-dessous :



Dans les formules ci-dessus, X' représente $-NH_2$ ou -OH ; Y représente un atome d'halogène (par exemple, chlore, brome ou iode), un radical possédant la formule $-S(O)_p-R^4$ (où p est un nombre de 0 à 2, et R^4 est un radical alcoyle en C_{1-5}, phényle ou phényle substitué), ou un radical possédant la formule $-OR^5$ (où R^5 est un radical alcoyle en C_{1-5}, phényle, ou phényle substitué) ; et tous les autres symboles ont les significations spécifiées ci-dessus.

Lors de la mise en oeuvre de ce procédé, le composé servant de matière première de départ et qui est représenté par la formule (II), à savoir la 1-chloro-4-phénylphtalazine ou un de ses dérivés, est admis à réagir avec un dérivé du benzène représenté par la formule (III), soit en présence, soit en l'absence d'un catalyseur, afin de préparer un dérivé de 4-phénylphtalazine représentable par la formule (I).

Les matières premières de départ, c'est-à-dire la 1-chloro-4-phénylphtalazine (II) ou des dérivés de cette substance, sont synthétisées par mise en oeuvre de la méthode décrite dans le Journal of Pharmacology 86, 576 (1966) ou de méthodes similaires.

En ce qui concerne le dérivé benzénique (III) admis à

réagir avec le composé (II) de la manière indiquée ci-dessus, on peut utiliser des anilines convenablement substituées ou des phénols convenablement substitués.

La température de réaction peut être comprise entre -20 et 250°C, de préférence entre -10 et 180°C. La durée de la réaction peut être comprise entre 5 minutes et 24 heures, et de préférence entre 10 minutes et 10 heures.

Quand on a recours à un catalyseur, on peut utiliser une base, éventuellement organique, telle qu'ammoniaque, triéthylamine, pipéridine ou pyridine, ou une base minérale telle que carbonate de sodium, carbonate de potassium, hydroxyde de sodium, hydroxyde de potassium, hydrure de sodium ou amidure de sodium que l'on peut ajouter à raison d'un rapport molaire, par rapport au composé (II), compris entre 0,5 et 5, et de préférence entre 1 et 3. A titre de variante, il est aussi possible d'utiliser un métal tel que cuivre, magnésium, cadmium, sodium ou potassium selon un rapport molaire, par rapport au composé (II), compris entre 0,001 et 2, et de préférence entre 0,01 et 1,5.

Quand on a recours à un solvant, on peut utiliser un solvant choisi parmi des éthers tels qu'éther éthylique, tétrahydrofuranne, et dioxanne ; des alcanes halogénés tels que chloroforme, chlorure de méthylène, etc. ; des alcools tels que méthanol, éthanol, etc. ; des hydrocarbures aromatiques tels que benzène, toluène, xylène, etc. ; des amides tels que diméthylformamide, diméthylacétamide, etc. ; et du diméthylsulfoxyde, etc.

On peut utiliser le composé (III) à raison de 0,5 à 30 moles, de préférence de 1 à 20 moles, par mole du composé (II).

Après que la réaction est complètement terminée, on peut verser le mélange réactionnel dans un grand excès d'eau ou bien on peut le dissoudre dans un solvant tel que du chloroforme pour y être neutralisé. On peut, si on le désire, recueillir les cristaux (qui ont précipité) par filtration après concentration, ou bien on peut extraire le produit à l'aide d'un solvant approprié tel que du chloroforme quand il n'y a pas de précipitation, puis le purifier par

recristallisation ou par chromatographie en ayant recours à des modes opératoires connus.

Ci-après sont donnés différents exemples, bien entendu non limitatifs, destinés à illustrer des modes de réalisation de la présente invention.

Exemple 1.- Synthèse de la 1-(4-méthylanilino)-4-phénylphtalazine (Compose N° 1).-

A 2,41 g de 1-chloro-4-phénylphtalazine, on ajoute 5,35 g de para-toluidine et 70 mg de poudre de cuivre. On agite ensuite le mélange tout en chauffant pendant une heure de manière à maintenir la température de réaction à 100°C. Après avoir laissé refroidir le mélange réactionnel, on y ajoute un grand excès de chloroforme. Il se forme ainsi un précipité de substances insolubles que l'on rejette après les avoir séparées par filtration ; on lave ensuite le filtrat avec une solution aqueuse à 5 % d'hydroxyde de sodium, puis avec de l'eau. On sèche la couche organique, puis on la concentre, et on fait recristalliser le résidu à partir d'éthanol, ce qui donne 910 mg (rendement : 29 %) de cristaux jaune pâle.

P.F. : 185 - 186°C *

I.R. : 1630 cm^{-1}, 1510 cm^{-1}, 1410 cm^{-1} **

S.M. : 310 (M^+ - 1) ***

* Point de fusion.

** Nombre d'ondes des bandes d'absorption dans l'infra-rouge.

*** Spectrométrie de masse.

Exemples 2 à 30.-

On réalise la synthèse des composés énumérés dans le Tableau 1 en ayant recours à des modes opératoires analogues à celui décrit dans l'Exemple 1.

Tableau 1

Exemple	Composé n°	P.F. / °C	I R / cm^{-1}	S.M.
2	(2)	202~203	3270,1575,1520 1410,790	310 (M^+-1)
3	(3)	188	3200,1500,1400 1200,755	311 (M^+) 296
4	(4)	206~207	2990,1625,1520 1420,780	324 (M^+-1)
5	(6)	189~190	2860,1620,1520 1420,780	353 (M^+) 310
6	(9)	206~207,5	2950,1640,1510 1420,1240,785	327 (M^+) 312
7	(10)	196	3000,1610,1500 1400,1155,780	326 (M^+-1)
8	(12)	168,5~169	2950,1620,1505 1410,1240,790	369 (M^+) 312
9	(13)	206~207	3050,1620,1520 1410,1220,780	314 (M^+-1)

Tableau 1 (suite)

Exemple	Composé n°	P.F. / °C	IR / cm^{-1}	S.M.
10	(14)	239~240	3280,1620,1520 1400,1140,790	314 (M^+-1)
11	(16)	193~194	1620,1580,1500 1400,820,770	330 / 332 (M^+)
12	(17)	191~194	1600,1510,1420 1390,770	330 / 332 (M^+)
13	(18)	170~171,5	3440,1600,1520 1400,1040,760	330 / 332 (M^+)
14	(19)	219~222	3000,1625,1510 1400,820,760	376 / 374 (M^+-1)
15	(23)	236~237,5	3000,1720,1615 1520,1410,1280	369 / 368 (M^+)
16	(25)	240~242,5	3360,2210,1610 1510,1400,790	321 (M^+-1)
17	(26)	247~248,5	3400,1680,1600 1520,1400,1280	338 (M^+-1)
18	(28)	174~175,5	3040,1630,1520 1410,1340,1100	364 (M^+-1)

Tableau 1 (suite)

Exemple	Composé n°	P.F. / °C	IR / cm^{-1}	S.M.
19	(31)	240~242	3200,1520,1415 790,770	325(M^+) 310
20	(32)	206,5~207,5	3400,1500,1400 810,780	325(M^+) 310
21	(33)	202~203,5	3200,1500,1400 810,780	325(M^+) 310
22	(34)	204~204,5	3200,1510,1420 790,770	324(M^+-1)
23	(37)	215~216	3440,1610,1520 1430,790	357(M^+) 326
24	(43)	217	1590,1510,1410 780,700	347 } (M^+) 345
25	(44)	232~232,5	3400,1490,1400 820,780,700	347 } (M^+) 345
26	(42)	171~172	3000,1610,1500 1400,775,700	346 } (M^+-1) 344
27	(47)	129~132	3450,1530,1430 1230,790,710	341(M^+) 310

Tableau 1 (suite)

Exemple	Composé n°	P.F. / °C	IR / cm^{-1}	S.M.
28	(48)	74,5~75	1600,1500,1420 1220,790,780	364 } (M^+) 362
29	(51)	200~202,5	3200,1500,1400 780,700	339 (M^+)
30	(24)	250<	3360,1680,1600 1520,1410,780	340 (M^+-1)

Exemple 31.- Synthèse de la 1-(2-méthylphénoxy)-4-phénylphtalazine (Composé n° 213).-

A 1,20 g de 1-chloro-4-phénylphtalazine, on ajoute 5,40 g d'o-crésol et 360 mg d'hydroxyde de potassium. On agite le mélange résultant tout en le chauffant pendant 2 heures à une température de réaction maintenue à 100°C. On verse ensuite le mélange réactionnel dans 12 ml d'une solution aqueuse contenant 3,6 g d'hydroxyde de potassium dissous ; il en résulte la précipitation de cristaux que l'on recueille par filtration. On dissout ces cristaux bruts dans du chloroforme, on lave la solution chloroformique avec de l'eau, puis on la sèche et on la concentre. On obtient ainsi un résidu que l'on fait recristalliser à partir d'un mélange d'éthanol et de n-hexane, ce qui donne 725 mg (rendement : 46 %) de cristaux blancs.

P.F. : 136,5 - 137,5°C

I.R. : 1490 cm^{-1}, 1385 cm^{-1}, 1230 cm^{-1}, 1190 cm^{-1}, 790 cm^{-1}, 750 cm^{-1}.

S.M. : 312 (M^+)

Exemples 32 à 44.-

En ayant recours à des modes opératoires analogues à ceux décrits dans l'exemple 31, on réalise la synthèse des composés dont les caractéristiques sont présentées dans le Tableau 2 ci-après.

Tableau 2

Exemple	Composé n°	P.F. / °C	I R / cm^{-1}	S.M.
32	(212)	148~150	1490,1390,1250 1165,800,770	312 (M^+) 295
33	(214)	171,5~172	1510,1385,1210 850,770,700	326 (M^+) 311
34	(218)	211~212,5	2970,1500,1390 1230,790	354 (M^+) 339
35	(219)	163~164	1510,1390,1205 1030,850,700	328 (M^+) 121
36	(227)	171~172	1550,1480,1380 1230,790,780	331 297 } (M^+-1)
37	(228)	179~180	1490,1380,1220 1010,790	376 378 } (M^+)
38	(234)	139~141,5	1700,1600,1380 1220,850,800	340 325 } (M^+)
39	(236)	119~121	1450,1385,1330 1170,1120,900	366 (M^+) 365
40	(226)	149~149,5	1595,1380,1220 890,795,700	332 334 } (M^+)
41	(239)	153~155	1570,1385,1250 1120,770	326 (M^+) 309

Tableau 2 (suite)

Exemple	Composé n°	P.F. / °C	I R / cm^{-1}	S.M.
42	(248)	155,5 ~156	1480,1390,1240 1170,1050,790	346 348 } (M^+)
43	(244)	175,5 ~1765	1580,1470,1365 1220,1090,770	365 (M^+-1) 331
44	(245)	210~ 210,5	1450,1380,1360 1240,770	366 (M^+) 331

Exemple 45.- Synthèse de la 1-(3-chloroanilino)-4-(4-méthylphényl)-phtalazine (Composé n° 60).-

A 172 mg de 1-chloro-4-(méthylphényl)phtalazine, on ajoute 319 mg de m-chloroaniline, et on chauffe le mélange résultant à 100°C tout en l'agitant pendant une heure. Après avoir laissé refroidir le mélange réactionnel jusqu'à la température ambiante ordinaire, on y ajoute un grand excès de chloroforme, puis on lave avec une solution aqueuse à 5 % d'hydroxyde de sodium, puis avec de l'eau. On sépare la couche organique, on la sèche, puis on la concentre. On fait recristalliser le résidu à partir d'éthanol, ce qui donne 145 mg (rendement : 62 %) de cristaux jaune pâle.

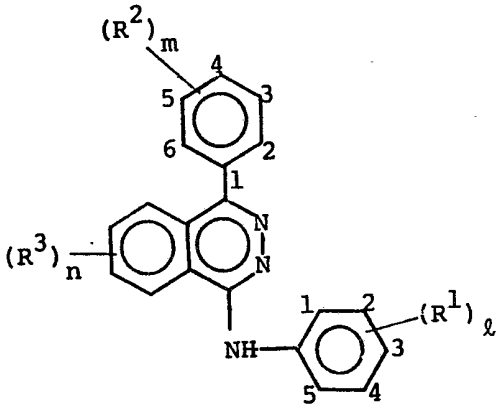
P.F. : 211,5 - 212°C

I.R. : 595 cm^{-1}, 1510 cm^{-1}, 1475 cm^{-1}, 1405 cm^{-1}, 770 cm^{-1}

S.M. : 345 (M^+), 343 (M^+), 344

Exemples 46 à 109.-

On prépare les composés possédant les caractéristiques indiquées dans le Tableau 3 ci-après, représentables par la formule suivante :



en recourant à des modes opératoires analogues à ceux décrits dans l'exemple 45.

Tableau 3

Exemple	Composé n°	R^1	R^2	R^3	P.F. / °C	I.R./ cm^{-1}	S.M.
46	(63)	3-CF_3	4-CH_3	H	179-180	3240, 1595, 1510 1400, 1330, 1160	379(M^+) 378
47	(56)	2-CH_3,5-CH_3	4-CH_3	H	184-185	3200, 1610, 1490 1405, 1020	339(M^+) 324
48	(59)	2-OCH_3, 5-OCH_3	4-CH_3	H	192,5-193	3435, 1600, 1510 1420, 1200, 1035	371(M^+) 340
49	(64)	2-OCH_3, 4-Cl	4-CH_3	H	197-197,5	3430, 1595, 1510 1420, 1240, 1010	377(M^+) 375(M^+)
50	(78)	3-Cl	4-OCH_3	H	227-228	1600, 1480, 1400 1250, 770	363(M^+) 361(M^+) 360
51	(79)	3-CF_3	4-OCH_3	H	228-229	3230, 1610, 1515 1405, 1335, 1250	395(M^+) 394
52	(76)	2-CH_3,5-CH_3	4-OCH_3	H	179-180	1610, 1490, 1400 1250, 1175	355(M^+) 340
53	(77)	2-OCH_3, 5-OCH_3	4-OCH_3	H	185-186	3435, 1610, 1515 1250, 1020	387(M^+) 356
54	(80)	2-OCH_3,4-Cl	4-OCH_3	H	206-207	3435, 1600, 1515 1420, 1250, 1020	393(M^+) 391(M^+)

2468593

Tableau 3 (suite)

Exemple	Composé n°	R^1	R^2	R^3	P.F./°C	I.R./ cm^{-1}	S.M.
55	(97)	3-Cl	4-Cl	H	222-223	1600,1480,1410 1080, 780	367(M^+) 365(M^+) 364
56	(98)	3-CF_3	4-Cl	H	180-181	3270, 1605, 1450 1415, 1340, 1120	401(M^+) 399(M^+) 398
57	(95)	2-CH_3, 5-CH_3	4-Cl	H	196-197	1580, 1500, 1410 1090, 835	361(M^+) 359(M^+) 344
58	(96)	2-OCH_3, 5-OCH_3	4-Cl	H	190-192	3440, 1600, 1510 1430, 1220, 1045	393(M^+) 391(M^+) 360
59	(99)	2-OCH_3, 4-Cl	4-Cl	H	200-201	3420, 1600, 1410 1420, 1250	397(M^+) 395(M^+) 364
60	(70)	3-Cl	4-C_4H_9	H	193-194	2920, 1600, 1410 900, 770	389(M^+) 387(M^+) 386
61	(71)	3-CF_3	4-C_4H_9	H	164-167	2920, 1610, 1410 1330, 1170, 1120	421(M^+) 420
62	(68)	2-CH_3,5-CH_3	4-C_4H_9	H	169,5-171	2920, 1610, 1490 1400, 805, 775	381(M^+) 366
63	(69)	2-OCH_3, 5-OCH_3	4-C_4H_9	H	159,5-160	2920, 1610, 1520 1430, 1205, 785	413(M^+) 382

2468593

Tableau 3 (suite)

Exemple	Composé n°	R^1	R^2	R^3	P.F./ °C	I.R./ cm^{-1}	S.M.
64	(72)	2-OCH_3,5-Cl	4-C_4H_9	H	173,5-174,5	3440, 2920, 1595 1510, 1420, 1250	419(M^+) 417(M^+) 396
65	(85)	3-Cl	4-OC_4H_9	H	184,5-185,5	2950, 1600, 1515 1420, 1250, 770	405(M^+) 403(M^+) 402
66	(86)	3-CF_3	4-OC_4H_9	H	183-184	2950, 1610, 1510 1400, 1330, 1110	437(M^+) 438
67	(83)	2-CH_3,5-CH_3	4-OC_4H_9	H	156,5-158	2950, 1610, 1500 1400, 1250	397(M^+) 382
68	(84)	2-OCH_3, 5-OCH_3	4-OC_4H_9	H	163-163,5	3440, 2950, 1605 1505, 1240	429(M^+) 398
69	(87)	2-OCH_3, 5-Cl	4-OC_4H_9	H	181,5-182,5	3420, 2950, 1600 1510, 1420, 1250	435(M^+) 433(M^+) 402
70	(104)	3-Cl	4-F	H	228,5-229,5	1600, 1515, 1420 1220, 1150, 775	351(M^+) 349(M^+) 348
71	(105)	3-CF_3	4-F	H	205-206,5	1610, 1520, 1420 1335, 1120, 800	383(M^+) 382
72	(102)	2-CH_3, 5-CH_3	4-F	H	188,5-189,5	1600, 1500, 1415 1225	343(M^+) 328

2468593

Tableau 3 (suite)

Exemple	Composé n°	R^1	R^2	R^3	P.F. / °C	I.R./ cm^{-1}	S.M.
73	(103)	2-OCH_3, 5-OCH_3	4-F	H	176-177	3445, 1600, 1510 1430, 1210, 1020	375(M^+) 344
74	(106)	2-OCH_3, 5-Cl	4-F	H	216-217	3445, 1600, 1515 1430, 1240, 1015	381(M^+) 379(M^+) 348
75	(91)	3-Cl	2-OCH_3, 4-OCH_3	H	200-201,5	1600, 1485, 1400 1215, 1160, 775	393(M^+) 391(M^+)
76	(92)	3-CF_3	2-OCH_3, 4-OCH_3	H	213-214	1620, 1500, 1400 1340, 1215, 1110	425(M^+) 394
77	(89)	2-CH_3, 5-CH_3	2-OCH_3, 4-OCH_3	H	220-221,5	1615, 1505, 1410 1215, 1160, 1040	385(M^+) 370
78	(90)	2-OCH_3, 5-OCH_3	2-OCH_3, 4-OCH_3	H	177-177,5	3440, 1615, 1515 1210, 1030	417(M^+) 386
79	(93)	2-OCH_3, 5-Cl	2-OCH_3, 4-OCH_3	H	203,5-205	3450, 1600, 1510 1420, 1210, 1030	392(M^{-1}) 390(M^{-1})
80	(110)	3-Cl	4-COOEt	H	173-174	1710, 1590, 1500 1410, 1270, 770	405(M^+) 403(M^+) 402
81	(111)	3-CF_3	4-COOEt	H	215,5-216,5	1710, 1625, 1495 1400, 1330, 1270	437(M^+) 436

2468593

Tableau 3 (suite)

Exemple	Composé n°	R^1	R^2	R^3	P.F./°C	I.R./ cm^{-1}	S.M.
82	(108)	2-CH_3, 5-CH_3	4-COOEt	H	201,5-202,5	3300, 1710, 1480 1400, 1270, 1100	397(M^+) 382
83	(109)	2-OCH_3, 5-OCH_3	4-COOEt	H	198-199,5	3440, 1725, 1600 1560, 1270, 1090	429(M^+) 398
84	(112)	2-OCH_3, 5-Cl	4-COOEt	H	206-207,5	3435, 1725, 1600 1510, 1420, 1270	435(M^+) 433(M^+) 402
85	(119) (120)	3-Cl	H	6-CH_3 } mélange 7-CH_3 }	221-223	1590, 1475, 1400 1250, 770	347(M^+) 345(M^+) 344
86	(121) (122)	3-CF_3	H	6-CH_3 } mélange 7-CH_3 }	221-222,5	1600, 1440, 1400 1330, 1150, 1110	379(M^+) 378
87	(115) (116)	2-CH_3, 5-CH_3	H	6-CH_3 } mélange 7-CH_3 }	164-168	1620, 1500, 1410 800	339(M^+) 324
88	(117) (118)	2-OCH_3, 5-OCH_3	H	6-CH_3 } mélange 7-CH_3 }	192-193	3430, 1600, 1520 1450, 1210, 1035	371(M^+) 340
89	(123) (124)	2-OCH_3, 5-Cl	H	6-CH_3 } mélange 7-CH_3 }	146-147,5	3430, 1600, 1510 1420, 1240, 1210	377(M^+) 375(M^+) 344
90	(125)	H	H	6-CH_3, 7-CH_3	238-239	1605, 1500, 1410 750	325(M^+) 324

2468593

Tableau 3 (suite)

Exemple	Composé n°	R^1	R^2	R^3	P.F./°C	I.R./ cm^{-1}	S.M.
91	(130)	3-Cl	H	6-CH_3, 7-CH_3	243,5-244,5	1605, 1500, 1400 775, 765	361(M^+) 359(M^+) 358
92	(131)	3-CF_3	H	6-CH_3, 7-CH_3	255-256	1615, 1570, 1445 1420, 1330, 1170	393(M^+) 392
93	(127)	2-CH_3, 5-CH_3	H	6-CH_3, 7-CH_3	153,5-156	1600, 1575, 1440 810, 770	353 (M^+) 338
94	(128)	2-OCH_3, 5-OCH_3	H	6-CH_3, 7-CH_3	232-233	3450, 1610, 1520 1400, 1220, 1010	385(M^+) 354
95	(132)	2-OCH_3, 5-Cl	H	6-CH_3, 7-CH_3	237-238	3450, 1600, 1520 1425, 1250, 1020	391(M^+) 389(M^+) 358
96	(138)	H	H	6-OCH_3, 7-OCH_3	205,5-207	1620, 1500, 1410 1220, 1100, 750	357(M^+) 356
97	(141)	3-Cl	H	6-OCH_3, 7-OCH_3	199,5-204	1620, 1600, 1520 1410, 1220, 775	393(M^+) 391 390
98	(142)	3-CF_3	H	6-OCH_3, 7-OCH_3	223-226	1610, 1510, 1400 1330, 1155, 1115	425(M^+) 424

2468593

Tableau 3 (suite)

Exemple	Composé n°	R^1	R^2	R^3	P.F./°C	I.R./ cm^{-1}	S.M.
99	(139)	2-CH_3, 5-CH_3	H	6-OCH_3, 7-OCH_3	192-193,5	1610, 1510, 1410, 1250, 1210	385(M^+) 370
100	(140)	2-OCH_3, 5-OCH_3	H	6-OCH_3, 7-OCH_3	156-158	3440, 1610, 1510, 1410, 1215, 1080	417(M^+) 386
101	(143)	2-OCH_3, 5-Cl	H	6-OCH_3, 7-OCH_3	211,5-213	3440, 1610, 1590, 1510, 1410, 1240	423(M^+) 421(M^+) 390
102	(144)	4-C_4H_9	H	6-OCH_3, 7-OCH_3	187,5-189	2920, 1615, 1495, 1405, 1240, 1090	413(M^+) 412
103	(145)	4-OC_4H_9	H	6-OCH_3, 7-OCH_3	183,5-186	2940, 1615, 1500, 1405, 1220, 825	429(M^+) 372
104	(151)	3-Cl	H	6-Cl, 7-Cl	248-250	1600, 1480, 1405, 1090, 890, 760	403(M^+) 402(M^+) 401(M^+) 400
105	(152)	3-CF_3	H	6-Cl, 7-Cl	243-244,5	1610, 1515, 1450, 1415, 1335, 1110	435(M^+) 434(M^+) 433(M^+) 432
106	(149)	2-CH_3, 5-CH_3	H	6-Cl, 7-Cl	204-205,5	1605, 1560, 1495, 1400, 1380	395(M^+) 393(M^+)
107	(150)	2-OCH_3, 5-OCH_3	H	6-Cl, 7-Cl	199,5-201	3435, 1610, 1560, 1460, 1210	427(M^+) 425(M^+) 394

2468593

Tableau 3 (suite)

Exemple	Composé n°	R^1	R^2	R^3	P.F./ °C	I.R./ cm^{-1}	S.M.
108	(153)	2-OCH_3, 5-Cl	H	6-Cl, 7-Cl	201-202	3435, 1600, 1550, 1500, 1420, 1250	431(M^+) 429(M^+) 400
109	(202)	2-OCH_3, 5-Cl	4-COOH	H	274-275,5	3440, 1690, 1600, 1510, 1420, 1240	405(M^+) 374

2468593

Essais pharmacologiques :

On soumet du sang artériel d'un lapin à une centrifugation afin d'obtenir du plasma riche en plaquettes. A une partie aliquote de 250 microlitres du plasma, on ajoute 5 microlitres de chaque solution pharmaceutique. Après incubation pendant deux minutes, on provoque une agrégation des plaquettes par addition de 3 microgrammes de collagène au mélange. On surveille et on enregistre le changement d'agrégation des plaquettes au moyen d'un agrégomètre pendant 10 minutes.

On calcule le pourcentage d'inhibition de l'agrégation des plaquettes à l'aide de l'expression suivante :

$$\text{pourcentage d'inhibition} = \frac{T_c - T_s}{T_c} \times 100$$

dans laquelle T_c est le degré d'agrégation quand on ajoute seulement un solvant, et T_s est le degré d'agrégation quand on a ajouté une solution pharmaceutique.

Le Tableau 4 ci-après donne les pourcentages d'inhibition aux concentrations (en moles) indiquées pour chaque composé. Des résultats ainsi présentés, il ressort clairement que, parmi les composés en question, les dérivés du type anilinophtalazine possèdent une plus grande activité que les dérivés du type phénoxyphtalazine.

Sécurité

On constate que chacun des composés compris dans la portée de la présente invention ne possède qu'une très faible toxicité, à savoir pas moins de 5000 mg/kg, exprimée en DL_{50} et mesurée par administration par voie orale sur des souris.

Bien entendu, la portée de l'invention s'étend à des compositions pharmaceutiques utilisables pour inhiber l'agrégation des plaquettes sanguines et contenant, comme ingrédient actif, une proportion efficace d'au moins un des composés selon l'invention.

Tableau 4

Exemple	Composé n°	Concentration (en moles)	
		3×10^{-6}	10^{-6}
1	(1)	56,5	33,9
2	(2)	80,6	66,1
3	(3)	100	60,9
4	(4)	100	100
5	(6)	100	100
6	(9)	76,6	39,1
7	(10)	100	100
8	(12)	100	100
9	(13)	100	100
10	(14)	100	100
11	(16)	100	38,8
12	(17)	100	100
13	(18)	100	100
14	(19)	100	100
15	(23)	65,5	50,9
16	(25)	13,6	—
17	(26)	100	21,1
18	(28)	100	100
19	(31)	82,5	24,6

Tableau 4 (suite)

Exemple	Composé n°	Concentration (en moles)	
		3×10^{-6}	10^{-6}
20	(32)	100	45,3
21	(33)	100	100
22	(34)	100	100
23	(37)	100	100
24	(43)	100	100
25	(44)	85,5	56,5
26	(42)	100	100
27	(47)	100	100
28	(48)	100	100
29	(51)	100	100
30	(24)	13,4	—
31	(213)	100	100
32	(212)	100	51,3
33	(214)	100	30,4
34	(218)	63,8	9,6
35	(219)	100	100
36	(227)	73,4	23,8
37	(228)	100	28,9
38	(234)	10,4	—
39	(236)	100	100
40	(226)	100	100

Tableau 4 (suite)

Exemple	Composé n°	Concentration (en moles)	
		3×10^{-6}	10^{-6}
41	(239)	100	100
42	(248)	100	25,5
43	(244)	68,4	26,3
44	(245)	84,1	15,9
45	(60)	100	100
46	(63)	100	100
47	(56)	100	7,6
48	(59)	100	100
49	(64)	100	100
50	(78)	100	100
51	(79)	100	100
52	(76)	33,6	11,8
53	(77)	100	100
54	(80)	100	100
55	(97)	100	100
56	(98)	100	100
57	(95)	58,7	15,1
58	(96)	100	9,2
59	(99)	100	100
60	(70)	28.0	23,4
61	(71)	100	26,2
62	(68)	55,8	
63	(69)	100	100

Tableau 4 (suite)

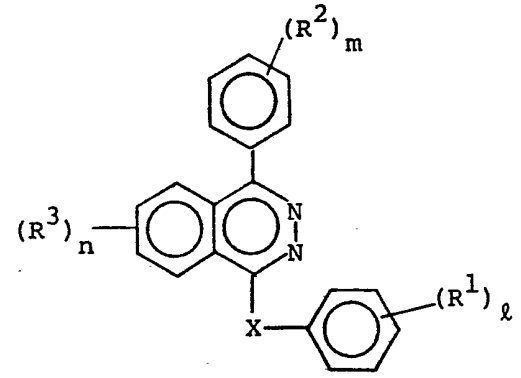
Exemple	Composé n°	Concentration (en moles)	
		3×10^{-6}	10^{-6}
64	(72)	100	54,9
65	(85)	30,5	18,3
66	(86)	48,2	25,9
67	(83)	27,9	
68	(84)	100	100
69	(87)	61,2	35,8
70	(104)	100	66,7
71	(105)	100	74,1
72	(102)	100	69,8
73	(103)	100	91,9
74	(106)	84,4	50,0
75	(91)	92,6	10,6
76	(92)	29,7	
77	(89)	100	84,9
78	(90)	30,5	11,9
79	(93)	17,7	
80	(110)	12,0	
81	(111)	48,2	36,5
82	(108)	30,5	4,3
83	(109)	100	100
84	(112)	100	100
85	(119) (120)	100	100

Tableau 4 (suite)

Exemple	Composé	Concentration (en moles)		
		10^{-5}	3×10^{-6}	10^{-6}
86	(121) (122)		93,1	34,5
87	(115) (116)		100	100
88	(117) (118)		100	100
89	(123) (124)		100	100
90	(125)			100
91	(130)			100
92	(131)			100
93	(127)		100	23,1
94	(128)			100
95	(132)			100
96	(138)			9,1
97	(141)	10,7		
98	(142)	46,3		
103	(145)			8,9
104	(151)	13,3		
105	(152)		100	15,2
107	(150)	15,8		
108	(153)	27,6		

REVENDICATIONS

1. Dérivé d'une 4-phénylphtalazine, ou sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé, caractérisé en ce qu'il est représentable par la formule (I) suivante :



(I)

dans laquelle X représente NH ou O (un atome d'oxygène) ; R^1 représente un radical alcoyle comportant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy comportant de 1 à 5 atomes de carbone, un atome d'halogène, un radical alcoxycarbonyle comportant de 2 à 6 atomes de carbone, un radical carboxyle, un radical cyano, un radical alcoylcarbonyle comportant au total de 2 à 4 atomes de carbone, un radical hydroxyle ou un radical trifluorométhyle ; R^2 et R^3, qui peuvent être identiques ou différents (et qui peuvent aussi être identiques à R^1 ou différents de R^1), représentent chacun un radical alcoyle comportant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy comportant de 1 à 5 atomes de carbone, un atome d'halogène, un radical alcoxycarbonyle comportant au total de 2 à 6 atomes de carbone, un radical carboxyle, un radical alcoylcarbonyle comportant au total de 2 à 4 atomes de carbone, un radical hydroxyle ou un radical trifluorométhyle ; et chacun des symboles ℓ, m et n est un nombre entier de zéro à 3 (avec cette condition que ℓ = 1 à 3 et m = n = zéro quand X est O, et que le cas où ℓ = m = n = zéro est exclus quand X est NH), chaque nombre plural de R^1, R^2 et R^3 étant identique ou différent quand

les nombres entiers ℓ, m et n sont supérieurs ou au moins égaux à deux.

2. Dérivé de 4-phénylphtalazine selon la revendication 1, caractérisé en ce que X est NH.

3. Dérivé de 4-phénylphtalazine selon la revendication 2, caractérisé en ce que ℓ, m et n correspondent à une combinaison choisie parmi les combinaisons (1) à (4) suivantes :

(1) ℓ = 1 à 3 ; m = n = zéro ;

(2) ℓ = 1 à 2 ; m = 1 à 2 ; n = zéro ;

(3) ℓ = 1 à 2 ; m = zéro ; n = 1 à 2 ; et

(4) ℓ = m = zéro ; n = 1 à 2.

4. Dérivé de 4-phénylphtalazine selon la revendication 3, caractérisé en ce que ℓ = 1 à 3 et m = n = zéro.

5. Dérivé de 4-phénylphtalazine selon la revendication 3, caractérisé en ce que ℓ = 1 à 2, m = 1 à 2, et n = zéro.

6. Dérivé de 4-phénylphtalazine selon la revendication 3, caractérisé en ce que ℓ = 1 à 2, m = zéro, et n = 1 à 2.

7. Dérivé de 4-phénylphtalazine selon la revendication 3, caractérisé en ce que ℓ = m = zéro, et n = 1.

8. Dérivé de 4-phénylphtalazine selon la revendication 1, caractérisé en ce que X est O (un atome d'oxygène).

9. Dérivé de 4-phénylphtalazine selon la revendication 8, caractérisé en ce que ℓ = 1 à 3, et m = n = zéro.

10. Dérivé de 4-phénylphtalazine selon la revendication 9, caractérisé en ce que ℓ = 1 à 2.

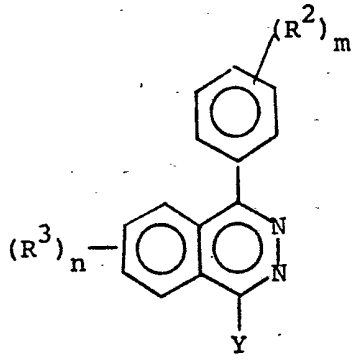
11. Dérivé de 4-phénylphtalazine selon la revendication 1, caractérisé en ce que R^1 est un radical alcoyle comportant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy comportant de 1 à 5 atomes de carbone, un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle.

12. Dérivé de 4-phénylphtalazine selon la revendication 1, caractérisé en ce que R^2 est un radical alcoyle comportant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy comportant de 1 à 5 atomes de carbone, ou un atome d'halogène.

13. Dérivé de 4-phénylphtalazine selon la revendication 1, caractérisé en ce que R^3 est un radical alcoyle.

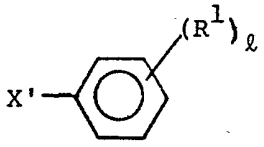
14. Procédé pour préparer un dérivé de 4-phénylphtalazine représentable par la formule (I) telle que définie dans

la revendication 1, lequel procédé est caractérisé en ce qu'il consiste essentiellement à permettre à un composé, représentable par la formule suivante :



dans laquelle Y représente un atome d'halogène, un radical possédant la formule $-S(O)_p-R^4$ où p = zéro à 2, R^4 est un radical alcoyle en C_{1-5}, un radical phényle ou un radical substitué, ou un radical possédant la formule $-OR^5$ où R^5 est un radical alcoyle en C_{1-5}, un radical phényle ou un radical phénylé substitué ; R^2, R^3, m et n ont les mêmes significations que celles spécifiées pour la formule (I) ;

de réagir avec un composé représentable par la formule suivante :



dans laquelle X' représente $-NH_2$ ou -OH, et R^1 et ℓ ont les mêmes significations que celles spécifiées ci-dessus.