

437040

25 JUN. 1975

P.- 60.218

K-8 (BP)/MS

Div

MEMORIA DESCRIPTIVA

Inici Cl. COLO

para solicitar PATENTE DE INVENCION en España
por VEINTE años

a nombre de 1) MICHIRO INOUE, 2) MASAYUKI ISHIKAWA,
3) TAKASHI TSUCHIYA y 4) TAKIO SHIMAMOTO

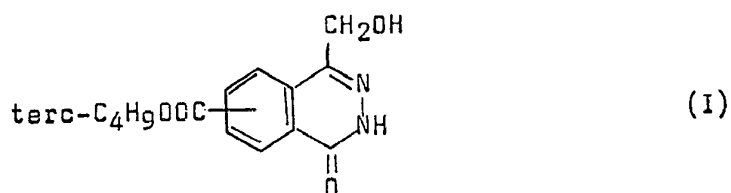
de nacionalidad japonesa

residentes en 1) 6-26-3, Kokuryo-cho, Chofu-shi;
2) 3-14-13, Akatsutsumi, Setagaya-ku;
3) 5-17-25, Minamikoiba, Edogawa-ku y
4) 13, Kitamachi, Shinjuku-ku, respectivamente,
todos en Tokyo, Japon.

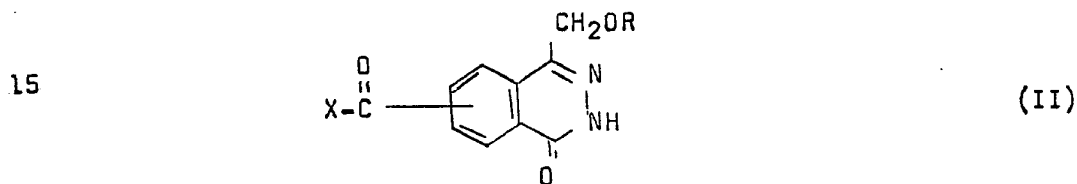
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN DERIVADO DE FTA-
LAZONA"

La presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de un nuevo derivado de 1-ftalazona farmacéuticamente valioso.

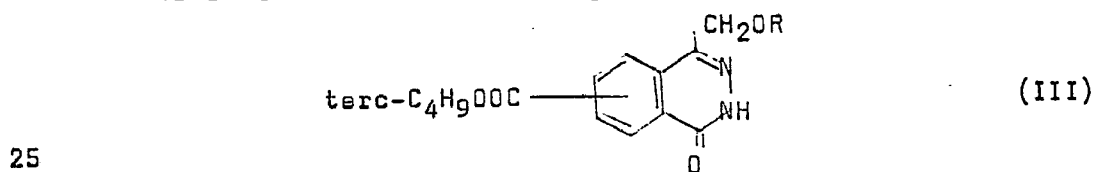
5 Mas particularmente, la invención proporciona un procedimiento para la fabricación de un derivado de 1-ftalazona representado por la fórmula general (I):



El procedimiento para la fabricación de derivado de 1-ftalazona de la fórmula (I) se caracteriza porque un compuesto de la fórmula general (II):



20 en la que R es un grupo acilo, preferiblemente un grupo acetilo, propil-benzoílo ó 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, y X es un átomo de halógeno, se hace reaccionar con terc.butanol en presencia de un catalizador, y después de ello el producto obtenido de la fórmula general (III):

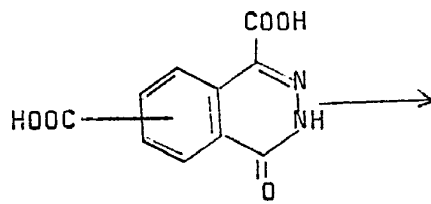


en la que R es como se ha definido arriba, se hidroliza -
para dar el compuesto de la fórmula (I).

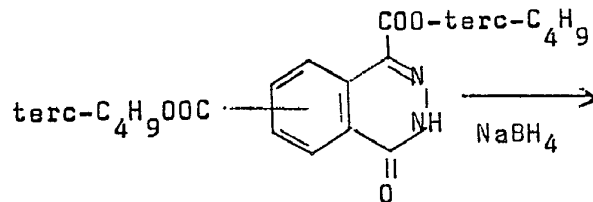
5 De acuerdo con la Memoria Descriptiva de la -
Patente de Bélgica Nº 787.139, se ha descrito que las al-
coxicarbonil-4-hidroximetil-1-ftalazonas exhiben efectos
valiosos en el tratamiento de las hemorragias, la trombo-
sis y la aterosclerosis. Investigaciones subsiguientes -
acerca de los mecanismos metabólicos en animales y ensayos
clínicos de la 7-etoxicarbonil-4-hidroximetil-1-ftalazona
10 revelaron que, cuando se administra a animales o a seres
húmanos, el compuesto se metaboliza para formar el corres-
pondiente compuesto que tiene la función carboxilo en la
posición 7, con el resultado de que el tiempo de duración
de la acción biológica del compuesto es relativamente cor-
15 to. Además, se ha encontrado que la terc. butoxicarbonil-
4-hidroximetil-1-ftalazona es resistente a la degradación
metabólica y exhibe actividades biológicas prolongadas, -
comparada con los correspondientes compuestos de tipo alco-
xicarbonilo de cadena recta.

20 El derivado de terc. butoxicarbonil-4-hidroxime-
til-1-ftalazona se puede preparar por la reacción descrita
en la memoria descriptiva arriba citada, la cual se repre-
senta esquemáticamente como sigue:

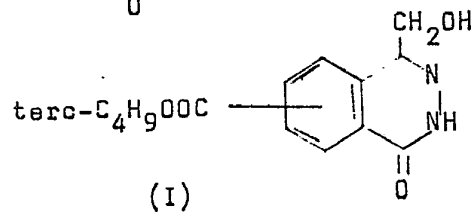
5



10



15



20

De acuerdo con este procedimiento de fabricación, el grupo carboxilo de la posición 4 que ha de convertirse en un grupo hidroximetilo se esterifica inevitablemente a un grupo terc. butoxicarbonilo, el cual se separa finalmente. Teniendo presente el hecho de que la preparación comercial de los ésteres de terc. butilo es complicada y costosa, el procedimiento descrito en la memoria descriptiva antes indicada es comercialmente desventajoso por lo que se refiere a la preparación de acuerdo con el esquema (I) anterior.

25

Se ha encontrado ahora que el compuesto de fórmula (I) se puede preparar comercialmente de un modo más ventajoso que en la técnica anterior, preparando en primer lugar la etoxicarbonil-4-hidroximetil-1-ftalazona por el procedimiento descrito en la memoria descriptiva arriba citada, hidrolizando y acilando la misma luego para formar un compuesto de fórmula (II), y convirtiéndola después en su éster de butilo terciario por el procedimiento de la presente invención.

Se encontró que los compuestos de la presente invención son sumamente activos en la prevención de la aterosclerosis y en la inhibición de la deposición de colesterol sobre la pared de las arterias en el ensayo de aterosclerosis experimental inducida por la ingestión de colesterol; su potencia es aproximadamente tres veces mayor que la del correspondiente derivado de etoxicarbonilo. Los presentes compuestos previenen también el aumento de la coagulabilidad y la trombogenicidad de la sangre inducidas por el colesterol o la adrenalina; su potencia es también aproximadamente cinco veces mayor que la del correspondiente derivado de etoxicarbonilo. Es decir, que los presentes compuestos previenen de un modo más eficaz el acortamiento del tiempo de coagulación de la sangre así como el aumento de la agregación de las plaquetas inducida por el difosfato de adenosina en los seres humanos.

Adicionalmente, se encontró que los presentes compuestos son activos para rebajar y normalizar la presión sanguínea elevada en el ensayo de hipertensión de las ratas espontáneamente hipertensas, mientras que el correspondiente derivado de etoxicarbonilo no presenta actividad importante alguna sobre la presión sanguínea elevada de las ratas. Esta actividad de los presentes compuestos puede estar relacionada con su efecto inhibitor de la fosfodiesterasa del AMP cíclico, que se ilustra en los Ensayos Biológicos.

Los compuestos de la presente invención son, - por lo tanto, útiles para el tratamiento de enfermedades de hipertensión, así como para el tratamiento de enfermedades de aterosclerosis y trombosis. Dichos compuestos tienen - también utilidad potencial para el tratamiento de las enfermedades debidas al comportamiento anormal del AMP cíclico, tales como el cáncer, los trastornos mentales y neurológicos, las alteraciones hormonales y los fallos cardíacos.

Los compuestos de partida de la presente invención se pueden preparar a partir de los compuestos descritos en la memoria descriptiva de la Patente de Bélgica Nº 787.139. Por ejemplo, la hidrólisis de la 7-etoxicarbonil-4-hidroximetil-1-ftalazona descrita en la memoria descriptiva antes indicada y la acilación subsiguiente con un anhídrido de acilo o cloruro de acilo por un método conocido - produce una 4-aciloximetil-7-carboxil-1-ftalazona correspon

diente al compuesto de la fórmula (II). Un grupo acilo ventajoso de la fórmula (II) es un grupo acetilo ó 2,2,2-tri cloroetoxicarbonilo.

5 En una realización del procedimiento de la invención, la reacción entre el compuesto de la fórmula general (II) y el terc. butanol se puede llevar a cabo en ausencia de disolvente, utilizando un exceso de terc.butanol absoluto. Se puede añadir ventajosamente a la mezcla de reacción un catalizador o agente de deshidrocloración, por ejemplo, dimetilanilina, dietilanilina, piridina, colidina, o magnesio. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 0°C a 150°C, en especial a aproximadamente el punto de ebullición del terc. butanol.

10 El grupo acilo del compuesto de la fórmula (III) así obtenido por el procedimiento se separa por hidrólisis parcial con un ligero exceso de base tal como hidróxido de potasio o carbonato de potasio por un método conocido para dar el compuesto de la fórmula (I).

15 En el procedimiento arriba indicado, los productos pueden separarse y purificarse fácilmente por métodos convencionales, tal como se ilustra en los Ejemplos que siguen.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o incorporados en composiciones farmacéuticas tales como polvos, tabletas, gránulos, cápsulas,

trociscos, suspensiones y otras formas de dosificación para administración oral, así como soluciones, suspensiones y - otras formas de dosificación para administración parenteral, La cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) puede cambiarse libremente de acuerdo con una dosis particular - deseada, pero usualmente está comprendida entre aproximadamente 0,1 y 80% basada en la cantidad combinada del vehículo o diluyente y el compuesto de la fórmula (I). En resumen, puede ser cualquier concentración deseada requerida para la administración en dosis comprendidas entre 1 y 100 mg/kg de peso corporal por día.

El vehículo o diluyente puede ser un líquido o sólido farmacéuticamente aceptable, y el término "vehículo" se utiliza en esta invención para denotar también los coadyuvantes. Como ejemplos del vehículo líquido pueden citarse agua destilada para inyecciones, solución, isotónica de cloruro de sodio, solución de Ringer, solución de Locke, polietilenglicol, alcohol etílico, propilenglicol, glicerina, y aceite vegetal. El vehículo sólido incluye, por ejemplo, - cloruro de sodio, glucosa, lactosa, almidón, sacarosa, alcohol cetílico, manteca de cacao y espermaceti.

Los Ejemplos que siguen ilustran la invención, pero no limitan el alcance de la misma.

Ejemplo 1

Preparación de 4-acetoximetil-7-terc.butoxicarbonil-1-ftalazona

Una mezcla de 4-acetoximetil-7-carboxi-1-ftalazona (2 g) y cloruro de tionilo destilado (20 ml) se calentó suavemente a reflujo a una temperatura comprendida entre 70 y 80°C durante tres horas. El exceso de cloruro de tionilo se separó a presión reducida, y después de ello se añadió al residuo benceno absoluto (10 ml). Se separó también el benceno a presión reducida, y el residuo se disolvió en terc.butanol absoluto (30 ml), A la disolución se añadió dimetilanilina (2,2 ml) con agitación, y la mezcla se sometió a reflujo durante 30 horas en un estado exento de humedad. El disolvente se extrajo bajo presión reducida, y el residuo resultante se hizo básico con disolución acuosa de carbonato de sodio. La mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo, y el extracto se secó y se extrajo el disolvente. El residuo se recristalizó a partir de etanol, dando 4-acetoximetil-7-terc-butoxicarbonil-1-ftalazona (1,2g), que fundía a 202-203°C. El espectro infrarrojo era superponible sobre el de la muestra obtenida en 1).

Preparación de 7-terc-butoxicarbonil-4-hidroximetil-1-ftalazona.

A una disolución de hidróxido de potasio (1,8g) en etanol (150 ml) se le añadió 4-acetoximetil-7-terc-butg

5 xicarbonil-1-ftalazona (3,4 g). La mezcla de reacción se -
agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se
saturó con dióxido de carbono. La mezcla se concentró bajo
presión reducida, y el contenido del matraz se vertió en -
10 agua y se sometió a extracción con acetato de etilo. El ex-
tracto se secó y se extrajo el disolvente. El residuo se re-
cristalizó a partir de etanol-n-hexano produciendo 7-terc-
butoxicarbonil-4-hidroximetil-1-ftalazona (2,8 g). Sus pro-
piedades físicas eran las siguientes: p. de f. 270-272°C;
espectro IR (KBr, cm^{-1}), 3500 (ancha), 1730, 1660, 1370,
1310, 1270, 1162, 1130, 1030; espectro de masa, m/e 276 (M^+)
220, 203, 191.

Ensayos biológicos

15 1) Efectos de los compuestos de la presente in-
vención en la prevención de la agregación de
plaquetas humanas in vitro.

Los compuestos de la presente invención mostra-
ron un efecto profundo en la prevención de la agregación -
de plaquetas humanas inducida por el ADP (difosfato de ade-
20 nosina) o adrenalina, in vitro.

Muestras de CPRP humano (plasma rico en plaque-
tas tratado con citrato) se incubaron a 37°C durante 200 seg.
con disolución salina en proporción de 1/10 en volumen, -
que contenía diversas cantidades de los compuestos a ensa-
25 yar. Se le añadieron después a la mezcla ADP (3 moles) o

adrenalina (1 microgramo/ml). Se midió la intensidad de la agregación primaria y secundaria con un aparato de medida de la agregación de plaquetas (Chrono-Log, modelo 300).

5 La intensidad de agregación de cada muestra inducida por ADP- o por adrenalina, muestra que se incubó con el compuesto, se comparó con la de la muestra incubada con disolución salina. La proporción se expresó en forma de tanto por ciento de intensidad de agregación con el
10 compuesto frente a la intensidad con disolución salina. - Los resultados se muestran en la Tabla I siguiente.

 La intensidad de la agregación primaria y secundaria de plaquetas se midió por el procedimiento descrito por H. Yamazaki, T. Sano y otros en "Funciones de las -
15 plaquetas en los desórdenes tromboembólicos", Trombosis et Diatheses Halmorrhagica, en prensa y las referencias citadas en la misma obra.

 Como se muestra en la Tabla I, el compuesto de la presente invención inhibía la agregación primaria inducida por ADP o adrenalina con una actividad aproximadamente semejante a la de la 4-hidroximetil-1-ftalazona (el compuesto de la patente Belga nº 787.138) y a la 7-stoxicarbo
20 nil-4-hidroximetil-1-ftalazona (el compuesto de la patente belga nº 787.139). Sin embargo, el compuesto de la presente
25 invención inhibía mucho más efectivamente la agregación se-

cundaria, en comparación con los anteriores compuestos.

Es decir, los compuestos de la presente invención inhibían la agregación secundaria inducida por ADP o adrenalina, en una concentración de 1 a 2,5 microgramos/ml. con una significancia estadística, mientras que la 7-etoxicarbonil-4-hidroximetil-1-ftalazona inhibía la agregación secundaria en una concentración de 5 a 10 microgramos/ml.

5

Tabla I. Proposición de inhibición contra la agregación de plaquetas humanas in vitro

Incubado con /ug/ml Casos	ADP 3 /uM		Casos	Adrenalina 1 /ug/ml	
	Primario	Secundario		Primaria	Secundaria
Acido acetil-salicílico (testigo)	300 80 40	10 10 10	10 10 10	107,5 ± 2,6 95,6 ± 5,2 105,7 ± 3,3	62,7 ± 10,7 * 46,6 ± 7,9 * 45,0 ± 7,8 *
4-hidroximetil-1-ftalazona (testigo)	300 80 40	10 10 10	10 10 10	85,4 ± 3,1 * 92,3 ± 6,0 98,8 ± 5,9	60,2 ± 8,0 * 69,2 ± 7,2 85,9 ± 10,1
7-etoxicarbo-nil-4-hidroxime-til-1-ftalazona (testigo)	80 20 10 5	10 14 14 14	10 10 10 10	81,9 ± 6,5 * 92,9 ± 16,9 97,0 ± 4,1 105,8 ± 6,9	33,0 ± 7,1 * 71,7 ± 13,5 * 82,1 ± 9,5 80,8 ± 13,9
7-terc-butoxicar-bonil-4-hidroxime-til-1-ftalazona (compuesto de esta invención)	40 20 10 5 2,5	10 10 10 12 10	10 10 10 10 10	72,3 ± 5,4 88,6 ± 7,6 87,2 ± 5,8 90,1 ± 7,8 92,5 ± 8,0	102,2 ± 12,4 * 63,6 ± 13,2 * 65,5 ± 6,8 * 69,2 ± 7,2 * 102,2 ± 12,4 * 63,6 ± 13,2 * 65,5 ± 6,8 * 69,2 ± 7,2 *

* : B < 0,05 * * : P < 0,01

Proporción de inhibición = Intensidad de agregación de CPRP incubado con el compuesto

Intensidad de agregación de CPRP incubado con disolución salina

Tabla I. Proposición de inhibición contra la agregación de plaquetas humanas in vitro

Incubado con	/ug/ml	Casos	ADP 3 /uM		Casos
			Primario	Secundario	
Acido acetil-salicílico (testigo)	300	10	108,9 ± 3,6	75,5 ± 5,9*	10
	80	10	95,7 ± 1,8	70,2 ± 10,1*	10
	40	10	98,9 ± 3,4	78,0 ± 9,9*	10
4-hidroxi-metil-1-ftalazona (testigo)	300	10	84,5 ± 2,0*	68,3 ± 3,8*	10
	80	10	82,4 ± 3,2	64,9 ± 6,7	10
	40	10	86,2 ± 2,5	72,0 ± 6,8	10
7-etoxicarbo-nil-4-hidroxi-metil-1-ftalazona (testigo)	80	10	62,9 ± 5,0**	15,7 ± 0,4**	10
	20	14	77,0 ± 5,1**	58,6 ± 7,6**	10
	10	14	81,9 ± 5,2**	67,1 ± 6,3	10
	5	14	90,5 ± 5,6	84,9 ± 6,3*	10
7-terc-butoxicar-bonil-4-hidroxi-metil-1-ftalazona (compuesto de esta invención)	40	10	72,3 ± 5,4	57,5 ± 3,0	10
	20	10	88,6 ± 7,6	57,0 ± 5,9**	10
	10	10	87,2 ± 5,8	51,4 ± 6,1	10
	5	12	90,1 ± 7,8	62,3 ± 5,8**	10
	2,5	10	92,5 ± 8,0	98,1 ± 8,3	10

* : $B < 0,05$

** : $P < 0,01$

Proporción de inhibición = $\frac{\text{Intensidad de agregación de CPRP incubado con el compuesto}}{\text{Intensidad de agregación de CPRP incubado con disolución salina}}$

la agregación de

3 /uM	Casos	Adrenalina 1 /ug/ml	
		Primaria	Secundaria
Secundario			
75,5 ± 5,9*	10	107,5 ± 2,6	62,7 ± 10,7**
70,2 ± 10,1*	10	95,6 ± 5,2	46,6 ± 7,9**
78,0 ± 9,9*	10	105,7 ± 3,3	45,0 ± 7,8**
* 68,3 ± 3,8*	10	85,4 ± 3,1*	60,2 ± 8,0*
64,9 ± 6,7	10	92,3 ± 6,0	69,2 ± 7,2
72,0 ± 6,8	10	98,8 ± 5,9	85,9 ± 10,1
** 15,7 ± 0,4**	10	81,9 ± 6,5*	33,0 ± 7,1**
** 58,6 ± 7,6**	10	92,9 ± 16,9	71,7 ± 13,5*
** 67,1 ± 6,3	10	97,0 ± 4,1	82,1 ± 9,5
** 84,9 ± 6,3*	10	105,8 ± 6,9	80,8 ± 13,9
57,5 ± 3,0	10	-	-
57,0 ± 5,9*	10	102,8 ± 7,9	102,2 ± 12,4
51,4 ± 6,1	10	96,5 ± 8,2	63,6 ± 13,2**
62,3 ± 5,8*	10	94,6 ± 4,5	65,5 ± 6,8
98,1 ± 8,3	10	98,8 ± 4,7**	69,2 ± 7,2**

),01

1 de CPRP incubado

1 de CPRP incubado

2) Efecto de los compuestos de la presente invención en la inhibición de la AMP-fosfodiesterasa cíclica en la pared aórtica de conejos y en las plaquetas humanas.

5 Los compuestos de la presente invención mostraron un efecto inhibitorio definido frente a la AMP-fosfodiesterasa cíclica en la pared aórtica de conejos y en las plaquetas humanas.

10 Un líquido que sobrenadaba la media e íntima homogeneizada de la pared aórtica de conejos o de plasma humano rico en plaquetas se incubó con una mezcla reactiva que constaba de AMP cíclico marcado con tritio (monofosfato 3', 5'-cíclico de adenosina) y diversas cantidades del compuesto.

15 La mezcla incubada se purificó por cromatografía en columna, y la fracción que contenía nucleótido se analizó cuantitativamente por medio de un escintilómetro de líquido.

20 En la Tabla II se muestra el efecto inhibitorio de estos compuestos en comparación con la de AMP-fosfodiesterasa cíclica. Las cifras de la tabla muestran la cantidad de compuesto requerido para observar un 50% de inhibición de la AMP-fosfodiesterasa cíclica.

25 Como se muestra en la Tabla II, el compuesto de la presente invención es mucho más activo para inhibir la -

5

difosfoesterasa que la teofilina, cafeína o el compuesto de la técnica anterior. Esto significa que los compuestos de la presente invención son efectivos para aumentar la concentración de AMP cíclico en plaquetas y en la pared aórtica.

TABLA II

Compuesto	I ₅₀ (micromoles) Plaquetas (humanas)	Pared aórtica	
		Intima (conejo)	Media (conejo)
7-etoxicarbonil-4-hidro-			
ximetil-1-ftalazona	testigo 57	52	144
Teofilina	testigo 91	127	155
Cafeína	testigo 350	-	460
7-terc-butoxicarbo-			
nil-4-hidroximetil-			
-1-ftalazona	(compuesto de la in- vención) 22	13,4	48

10

15

20

El procedimiento del experimento se efectuó según el método descrito por H. Hidaka y M. Shibuya en "Un nuevo ensayo de determinación de fosfodiesterasa de nucleótido cíclico y su aplicación en los seres humanos", Biochemical Medicine (en prensa).

25

3) Efecto hipotensor de los compuestos de la

17-6-75

presente invención en ratas espontáneamente hipertensas.

5 Los compuestos de la presente invención tienen un efecto hipotensor único en las ratas espontáneamente hipertensas. Las ratas espontáneamente hipertensas, abrevia-
damente ratas EH, se producen por crianza selectiva de ratas espontáneamente hipertensas y cruce continuado con parejas hipertensas, y podrían considerarse como genéticamente hipertensas. Se cree que las ratas EH tienen una gran
10 similitud con la hipertensión esencial humana y se han implicado en este estado patológico.

15 La 4-hidroximetil-1-ftalazona y la 7-etoxi-carbonil-4-hidroximetil-1-ftalazona descritas en la técnica anterior no mostraban un efecto hipotensor importante en dosis intraperitoneales u orales de hasta 50 mg/kg. Por el contrario, los compuestos de la presente invención mostraron un evidente efecto hipotensor en dosis de 0,78 a 50 mg/kg, administradas intraperitonealmente u oralmente, como se muestra en la Tabla III-b.

20 En el ensayo de presión sanguínea se emplearon ratas EH que pesaban 210-250 g de una edad de 13-15 semanas, y los compuestos ensayados se administraron por vía intraperitoneal. Cada valor de la Tabla III muestra una cifra media para tres ratas.

25

TABLA III-a

Compuesto (Dosis: 50 mg/kg)		Presión sanguínea						
		Antes	1	3	6	24	48	
5	4-hidroximetil-1-ftalazona	Presión sanguínea	183	178	179	180	182	184
	7-etoxicarbonil-4-hidroximetil-1-ftalazona	Presión sanguínea	178	165	176	180	179	184

10

TABLA III-b

Compuesto: 7-terc-butoxicarbonil-4-hidroximetil-1-ftalazona

Dosis, mg/kg		<u>Presión sanguínea y % de descenso</u>						
		<u>Tiempo (h) tras la administración</u>						
		Antes	1	3	6	24	48	
15	50	Presión sanguínea	183	165	165	143	173	168
		Depresión, %		9,8	9,8	21,9	5,5	8,2
20	12,5	Presión sanguínea	178	177	158	140	160	167
		Depresión, %		0,6	11,2	21,4	10,1	6,2
25	3,1	Presión sanguínea	187	183	167	140	173	183
		Depresión, %		2,1	10,7	25,1	7,5	2,1
30	0,78	Presión sanguínea	190	180	163	163	180	188
		Depresión, %		5,3	14,2	14,2	5,3	1,1

25

4) Ensayo de toxicidad

Los resultados del ensayo de toxicidad (DL₅₀) de los compuestos de la presente invención y de los compuestos de la técnica anterior se muestran en la tabla siguiente. El ensayo se efectuó por administración oral usando ratones. El ensayo de toxicidad muestra que estos compuestos son relativamente no tóxicos.

		<u>DL₅₀ (mg/kg)</u>
10	4-hidroximetil-1-ftalazona	4.000
	7-etoxicarbonil-4-hidroximetil-1-ftalazona	5.000
15	7-terc-butoxicarbonil-4-hidroximetil-1-ftalazona (compuesto de la presente invención)	4.600

La presente solicitud, que corresponde a la - presentada en el Japón, el 31 de Octubre de 1973, bajo el N° 121-759/73, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

REIVINDICACIONES

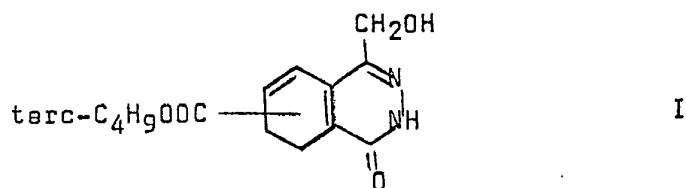
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente

17-6-75

de Invención en España, por VEINTE años, son los que se
recogen en las Reivindicaciones siguientes:

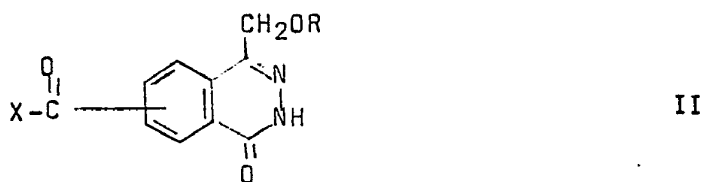
1ª.- Un procedimiento para preparar un deriva-
do de ftalazona representado por la fórmula general I:

5



caracterizado por que un compuesto de la fórmula general

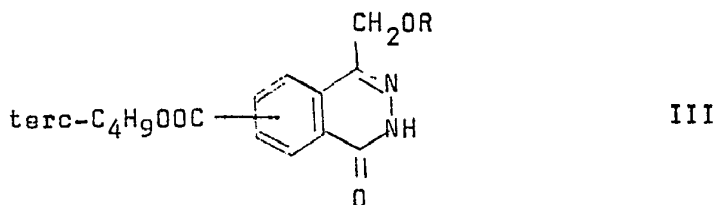
10



15

en la que R es un grupo acilo y X es un átomo de halógeno,
se hace reaccionar con *tert.*-butanol en presencia de un ca-
talizador, y después de ello el producto obtenido de la -
fórmula general III

20



en la que R es como se ha definido antes, se hidroliza pa-
ra dar el compuesto de la fórmula I.

25

2ª.- " Un procedimiento para preparar un deri-
vado de ftalazona".

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

Esta memoria consta de veinte hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid,

25 JUN. 1975

P.A.

Alberio de E.
Por Fodor.



17-6-75

- 20 -