

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de la Propiedad Industrial
con los datos siguientes:
Fecha de presentación
Contenido de la invención

ES

11

NUMERO

A1

21

22

FECHA DE PRESENTACION

29 DIC. 1978

1979

PATENTE DE INVENCION

90 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
54142/77	29 de diciembre de 1.977	Inglaterra.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DESIGNARIA
	CO7D; A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ACIDO FTALAZIN-4-ILACETICO.

71 SOLICITANTE (ES)
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Imperial Chemical House, Millbank, Londres SW1P 3JF, Inglaterra.

72 INVENTOR (ES)
DAVID ROBERT BRITAIN, ROBIN WOOD.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de ácido ftalazin-4-ilacético que poseen la propiedad de inhibir la enzima aldosa reductasa en vivo.

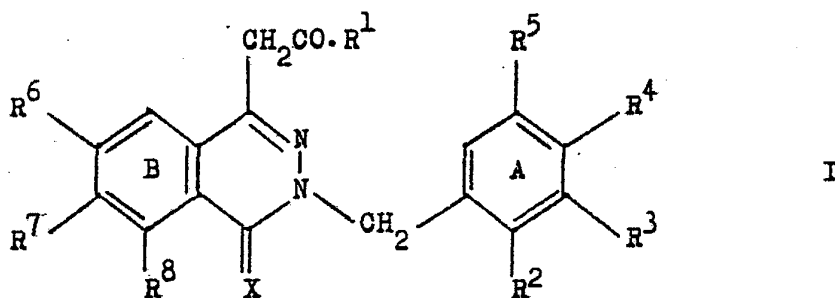
5 La enzima aldosa reductasa es la responsable de la conversión catalítica de aldosas, por ejemplo glucosa y galactosa, en los correspondientes aditoles, por ejemplo sorbitol y galactitol, respectivamente. Los aditoles penetran mal en las membranas celulares y, una vez formadas,
10 tienden a ser eliminadas únicamente por un nuevo metabolismo. En consecuencia, los aditoles tienden a acumularse dentro de las células donde se forman, causando un aumento de la presión osmótica interna que, a su vez, puede ser suficiente para destruir o perjudicar la función de
15 las células en sí. Además, el aumento de los niveles de alditol puede producir niveles anormales de sus metabolitos que, en sí, perjudiquen o dañen la función celular. Sin embargo, la enzima aldosa reductasa tiene una afinidad relativamente baja con el sustrato, es decir, que solo es
20 eficaz en presencia de concentraciones relativamente altas de aldosa. Estas altas concentraciones de aldosa están presentes en las condiciones clínicas de la diabetes (glucosa excesiva) y la galactosemia (galactosa excesiva). En consecuencia, los inhibidores de la enzima aldosa reductasa son útiles en la reducción o prevención del desarrollo
25

de estos efectos periféricos de la diabetes o la galactosemia que pueden ser debidos, en parte, a la acumulación de sorbitol o galactitol, respectivamente. Estos efectos periféricos son, por ejemplo, edema macular, catarata, retinopatía o una deficiencia en la conducción neural.

Ya sabemos, por nuestros trabajos anteriores, que los derivados de ácido l-bencil-2-oxoquinol-4-ilalcanoico son inhibidores de la enzima aldosa reductasa (Memoria de patente del Reino Unido Serie N° 1.502.312).

Ahora hemos descubierto que ciertos derivados de ácido 2-bencil-1-oxoftalazin-4-ilacético definidos más adelante también son, inesperadamente, inhibidores de la enzima aldosa reductasa. Este descubrimiento es especialmente sorprendente por las muchas diferencias que existen entre los sistemas anulares de 2-oxoquinolina y 1-oxoftalazina. Se conocen los derivados de ftalazina relacionados, ácido 2-bencil- y 2-(2-pirid-2-iletíl)-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacético, junto con sus ésteres metílico y etílico, y ya se ha informado sobre sus efectos sobre el sistema de coagulación sanguínea (Sh. Feldeak y otros, Khim. Farn. Zh., 1970, 4, 22-26; Chemical Abstracts, 1970, 73, 77173); pero, a diferencia de los compuestos de la presente invención definidos más adelante, ninguno de estos derivados de ftalazina son inhibidores de aldosa reductasa en vivo a dosis orales de 100 mg/kg o inferiores.

Conforme a la presente invención, se provee un derivado de ácido ftalazin-4-ilacético de la siguiente fórmula:



5 donde R^1 es un radical hidroxilo o benciloxi, o un radical alcoxi C_{1-4} que porta opcionalmente un radical N-morfolino o dialquilamino C_{1-4} ; los sustituyentes R^2 , R^3 , R^4 y R^5 en el anillo de benceno A se seleccionan entre cualquiera de las siguientes combinaciones:

10 a) R^2 es un radical flúor o metoxi; R^3 es hidrógeno, R^4 es un radical cloro, bromo o yodo, y R^5 es hidrógeno o un radical halógeno;

b) R^2 , R^3 y R^5 son hidrógeno, y R^4 es un radical bromo o yodo;

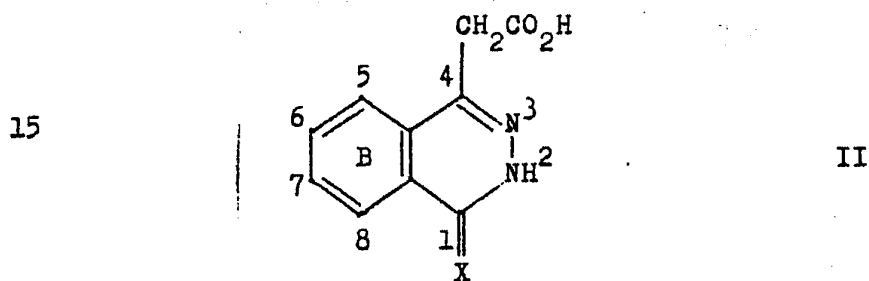
15 c) R^2 es hidrógeno o un radical flúor, R^3 y R^5 son radicales halógeno iguales o distintos, y R^4 es hidrógeno;

d) R^2 es un radical hidrógeno o flúor, R^3 y R^4 son radicales halógeno iguales o distintos, y R^5 es hidrógeno; y

20 e) R^2 es hidrógeno, R^3 y R^5 son, independientemente, radicales flúor o cloro, y R^4 es un radical cloro, bromo o

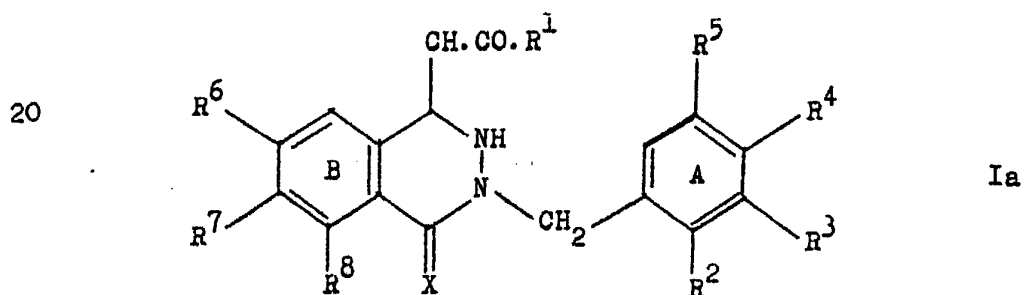
5 yodo; y donde, en el anillo de benceno B, R⁶, R⁷ y R⁸ son independientemente elegidos entre radicales hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄; o R⁶ y R⁷ juntos constituyen un radical bivalente alquilenodioxo C₁₋₄; a condición de que por lo menos uno de R⁶, R⁷ y R⁸ sea hidrógeno; y X es oxígeno o azufre; o una sal básica de adición farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I donde R¹ es un radical hidroxilo; o una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I donde R¹ es un radical alcoxi C₁₋₄ que porta un radical N-morfolino o dialquilamino C₁₋₄.

Los compuestos de la fórmula I son derivados de ácido 1,2-dihidro-1-oxo-(o tioxo)-ftalazin-4-ilacético, cuya numeración en la presente memoria es la siguiente:



donde X es oxígeno o azufre.

Se apreciará que los compuestos de la fórmula I son capaces de tautomerismo, para dar una estructura de la siguiente fórmula:



y queda entendido que la presente invención comprende los tautómeros de la fórmula I (endotautómero) o de la fórmula Ia (exotautómero), o mezclas de los mismos.

5 Un valor especial de R^3 o R^5 cuando es un radical halógeno es, por ejemplo, un radical flúor, cloro, bromo o yodo, y especialmente un radical cloro o bromo.

10 Un valor especial de R^6 , R^7 o R^8 , cuando es un radical halógeno, es, por ejemplo, un radical flúor, cloro, bromo o yodo; cuando es un radical alquilo C_{1-4} es, por ejemplo, un radical metilo; y cuando es un radical alcoxi C_{1-4} es, por ejemplo, un radical metoxi o etoxi.

15 Un valor especial de R^1 cuando es un radical alcoxi C_{1-4} es, por ejemplo, un radical metoxi o etoxi; y cuando es un radical alcoxi C_{1-4} portando un radical N-morfolino o dialquilamino C_{1-4} es, por ejemplo, un radical 2-(N-morfolino)etoxi ó 2-(N,N-dimetilamino)etoxi.

20 Un valor especial de R^6 y R^7 , cuando juntos constituyen un radical bivalente alquilenodioxi C_{1-4} es, por ejemplo, un radical bivalente metilenodioxi, etilendioxi o isopropilidenodioxi.

25 Las combinaciones especiales de R^2 , R^3 , R^4 y R^5 que son de especial interés son aquellas en que el anillo de benceno A es, por ejemplo, un radical 2-fluoro-4-bromo-, 2-fluoro-4-cloro-, 2-fluoro-4-yodo-, 2-fluoro-4,5-dibromo-, 2-metoxi-4-cloro-, 4-bromo-, 4-yodo-, 3,5-dicloro-, 3-cloro-4-bromo-, 3,4-dicloro-, 3,4-dibromo- ó 3,5-dicloro-4-bromo-fenilo.

Las combinaciones especiales de R^6 , R^7 y R^8 que

son de interés especial son, por ejemplo, aquellas en que el anillo de benceno B no es sustituido o porta un radical 6-fluoro, 6-cloro, 6-metilo, 7-fluoro, 7-cloro, 7-metilo, 7-metoxi, 8-fluoro, 8-metilo ó 8-etoxi, o un radical bivalente 6,7-dicloro ó 6,7-metilenodioxi.

5

Una sal básica de adición particular de un compuesto de la fórmula I, en que R^1 es un radical hidroxilo, por ejemplo, una sal metálica alcalina o sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de sodio, potasio, calcio o magnesio, una sal de aluminio o amonio, o una sal de una base orgánica que ofrezca un catión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una sal de trietanolamina.

10

Una sal ácida de adición en particular, de un compuesto de la fórmula I, en que R^1 es un radical alcoxi C_{1-4} que porta un radical N-morfolino o dialquilamino- C_{1-4} es, por ejemplo, un hidroháluro, tal como un clorhidrato o bromhidrato, o un sulfato.

15

Los grupos específicos de compuestos que son especialmente preferidos comprenden los compuestos de la fórmula I donde:

20

- i) R^1 es un radical hidroxilo;
- ii) R^2 es un radical flúor, R^3 y R^5 son hidrógeno, y R^4 es un radical cloro, bromo o yodo;

iii) R^3 y R^4 son ambos, independientemente, radicales cloro, bromo o yodo, y R^2 y R^5 son hidrógeno;

iv) R^6 , R^7 y R^8 son hidrógeno; o bien,

v) X es oxígeno;

5 y en cada uno de los grupos i) a v), los restantes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y X tienen cualquiera de los valores arriba definidos, o los definidos en cualquier otro grupo; junto con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, dependiendo de la naturaleza de R^1 .

10 Los compuestos específicos de la invención se describen en los ejemplos que siguen, y entre ellos se prefieren los siguientes:

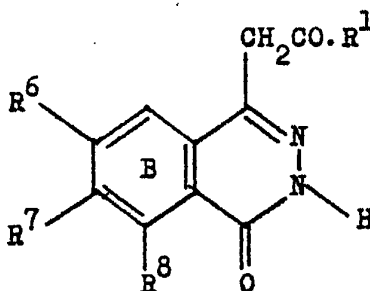
15 Acido 2-(2-fluoro-4-bromobencil)-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacético; ácido 2-(2-fluoro-4-yodobencil)-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacético; y ácido 2-(3-cloro-4-bromobencil)-1,2-dihidro-1-oxo-ftalazin-4-ilacético; junto con las sales básicas de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Los compuestos de la invención pueden fabricarse por los procedimientos generales de química orgánica bien conocidos en el ramo para la preparación de compuestos químicamente análogos. Dichos procesos se proveen como una característica adicional de la presente invención, y se ilustran como sigue, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 ,

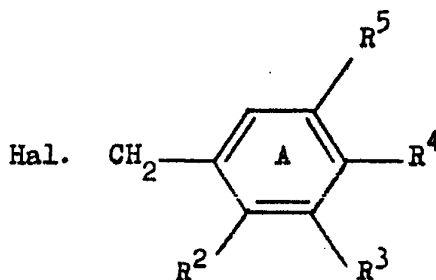
R^8 , X y los anillos de benceno A y B tienen cualquiera de los significados mencionados precedentemente, salvo indicación en contrario:

5

a) Para un compuesto de la fórmula I donde X es oxígeno, haciendo reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula:



con un haluro de la siguiente fórmula:



donde Hal es un radical cloro, bromo o yodo, en presencia de una base apropiada.

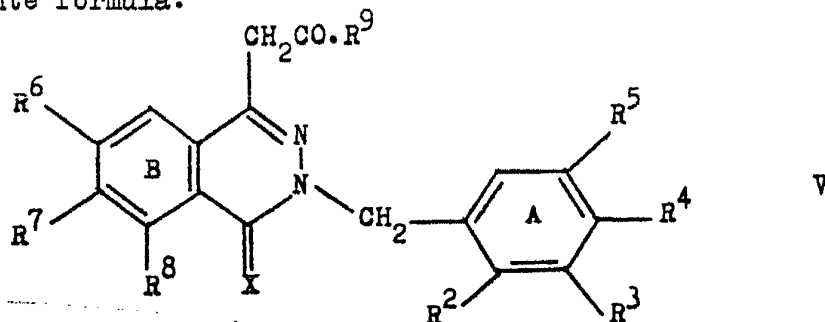
De preferencia, el proceso se efectúa en un solvente o diluyente, por ejemplo etanol, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o agua, y es convenientemente acelerado por calentamiento, por ejemplo, a temperaturas entre los 40° y los 110°C.

Una base especialmente adecuada es, por ejemplo, un hidruro, carbonato, hidróxido o alcóxido C₁₋₄ de metal alcalino, tales como hidruro, carbonato, hidróxido, metóxido o etóxido de sodio o potasio, entendiéndose que cuando se usa un hidruro es necesario un solvente no acuoso, tal como dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, y cuando se emplea un alcóxido, de preferencia se usa como solvente un alcohol C₁₋₄, por ejemplo metanol o etanol.

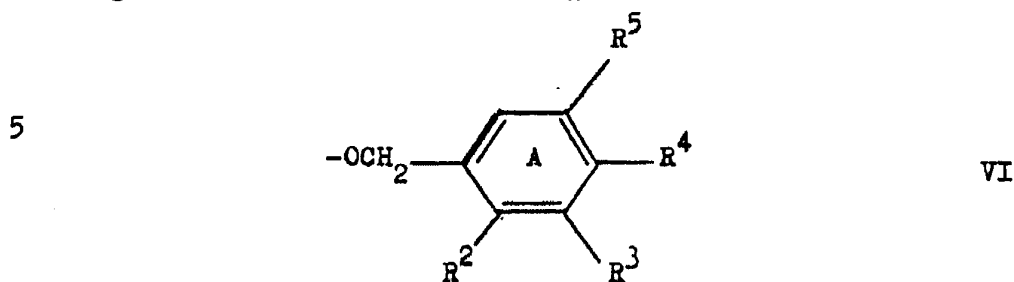
Resultará evidente que cuando se usa en el proceso un compuesto de la fórmula III donde R¹ es un radical hidroxilo, es necesaria la presencia de por lo menos dos equivalentes molares de la base, ya que el primer equivalente molar reacciona con el radical ácido carboxílico de dicho compuesto. Además, para dicho compuesto de la fórmula III, es preferible emplear un solvente hidroxílico en el proceso a fin de minimizar la producción concomitante del éster correspondiente.

b) Para un compuesto de la fórmula I donde R¹ es un radical hidroxilo, la hidrólisis de un éster de la si-

guiente fórmula:



donde R⁹ es un radical alcoxi C₁₋₄ o un radical de la siguiente fórmula:



Un valor especialmente apropiado para un radical alcoxi C₁₋₄ es, por ejemplo, un radical metoxi o etoxi, y para un radical de la fórmula VI, es cualquier valor del anillo de benceno A definido precedentemente, por ejemplo, un radical bencilo sustituido opcionalmente.

10

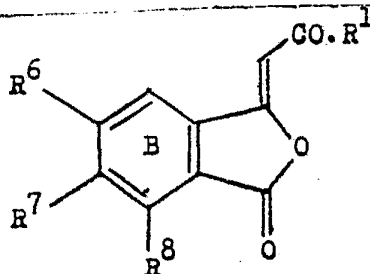
La hidrólisis puede efectuarse en presencia de ácido o base, por ejemplo en presencia de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, o de un hidróxido o carbonato metálico alcalino, tal como hidróxido o carbonato de sodio o potasio. Se prefiere un carbonato metálico alcalino cuando el anillo de benceno B porta un sustituyente lábil, por ejemplo, un radical 8-flúor. La hidrólisis se efectúa en presencia de agua y puede hallarse presente un solvente o diluyente tal como ácido acético, metanol, etanol o dioxano. La hidrólisis puede efectuarse a la temperatura

15

20

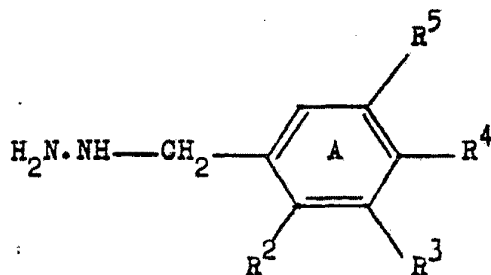
ambiente, por ejemplo, entre los 18° y los 25°C; pero se acelera convenientemente por calentamiento, por ejemplo a temperaturas entre los 35° y los 110°C.

5 c) Para un compuesto de la fórmula I donde X es oxígeno, haciendo reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula:



VII

o un isómero geométrico del mismo, con una hidrazina de la siguiente fórmula:



10

VIII

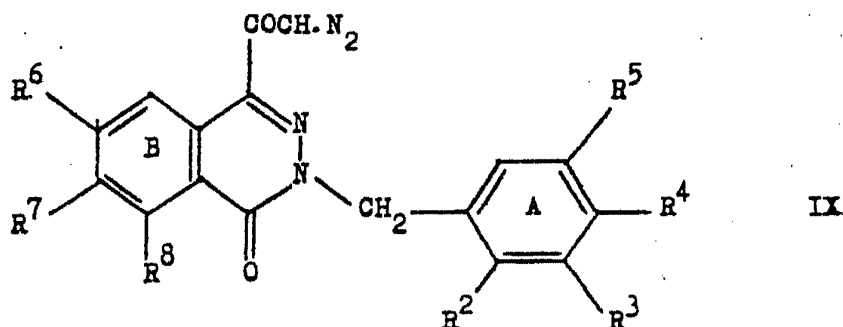
15

El proceso se efectúa, de preferencia, en un diluyente o solvente acuoso, tal como dioxano, etanol o dimetilformamida acuosos, y en presencia de una base tal como carbonato ácido de sodio o potasio. El proceso también se efectúa convenientemente con calentamiento a tempera-

turas de, por ejemplo, 40°C a 110°C.

d) Para un compuesto de la fórmula I donde X es oxígeno y R¹ es un radical hidroxilo o alcoxi C₁₋₄, mediante la descomposición por catálisis de una diazocetona de la siguiente fórmula:

5



en presencia de un compuesto de la fórmula Q.H, donde Q es un radical hidroxilo o alcoxi C₁₋₄, tal como un radical metoxi o etoxi.

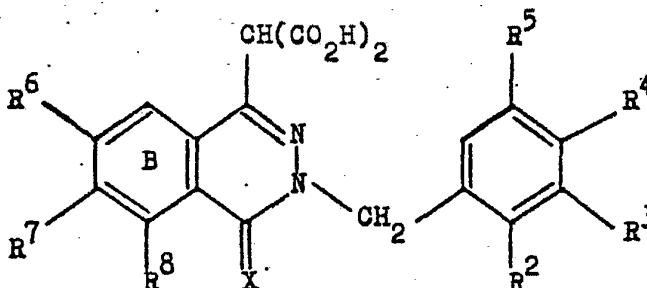
10

El catalizador necesario puede ser provisto, por ejemplo, por plata coloidal o benzoato de plata, y se usa preferiblemente en presencia de una base tal como trietilamina, piridina o s-colidina. El proceso se efectúa preferiblemente en presencia de un diluyente o solvente tal

como agua, un alcohol C₁₋₄, tal como metanol o etanol, tetrahidrofurano o dioxano, y se efectúa convenientemente usando un exceso del compuesto de la fórmula Q.H, opcionalmente junto con tetrahidrofurano o dioxano.

5 El proceso se acelera convenientemente por calentamiento, por ejemplo, a temperaturas entre los 40° y los 110°C.

e) Para un compuesto de la fórmula I donde R¹ es un radical hidroxí, descarboxilando un ácido malónico de la siguiente fórmula:



15 La descarboxilación puede efectuarse ya sea por medios térmicos únicamente, por ejemplo, calentando a temperaturas de 50° a 150°C, opcionalmente en presencia de un solvente o diluyente tal como glicol de etileno o éter difenilo; o, alternativamente, por tratamiento con ácido,

opcionalmente en presencia de calor, por ejemplo, tratamiento con ácido sulfúrico o clorhídrico a una temperatura entre los 20° y los 150°C, convenientemente en un solvente o diluyente tal como agua, etanol o ácido acético.

5 f) Para un compuesto de la fórmula I donde el anillo de benceno B porta un radical alcoxi C_{1-4} , haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula I en que el anillo de benceno porta un radical halógeno, tal como un radical flúor, con un alcóxido C_{1-4} metálico alcalino, por ejemplo metóxido o etóxido de sodio.

10

La reacción se efectúa, de preferencia, en un solvente o diluyente, por ejemplo, en un exceso de alcohol C_{1-4} correspondiente, tal como metanol o etanol, y puede acelerarse por calentamiento, por ejemplo, a temperaturas entre los 40° y los 110°C, o convenientemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

15

Después, para un compuesto de la fórmula I donde R^1 no es un radical hidroxil, el compuesto correspondiente de la fórmula I, donde R^1 es un radical hidroxil (que es el ácido acético correspondiente de la fórmula I), o un derivado reactivo del mismo, tal como el cloruro, bromuro o anhídrido ácido correspondiente, se hace reaccionar usando procedimientos y condiciones de esterificación conocidos con el compuesto apropiado de la fórmula $R^{10}.H$, donde R^{10} tiene el mismo significado que R^1 que no

20

25

sea un radical hidroxí.

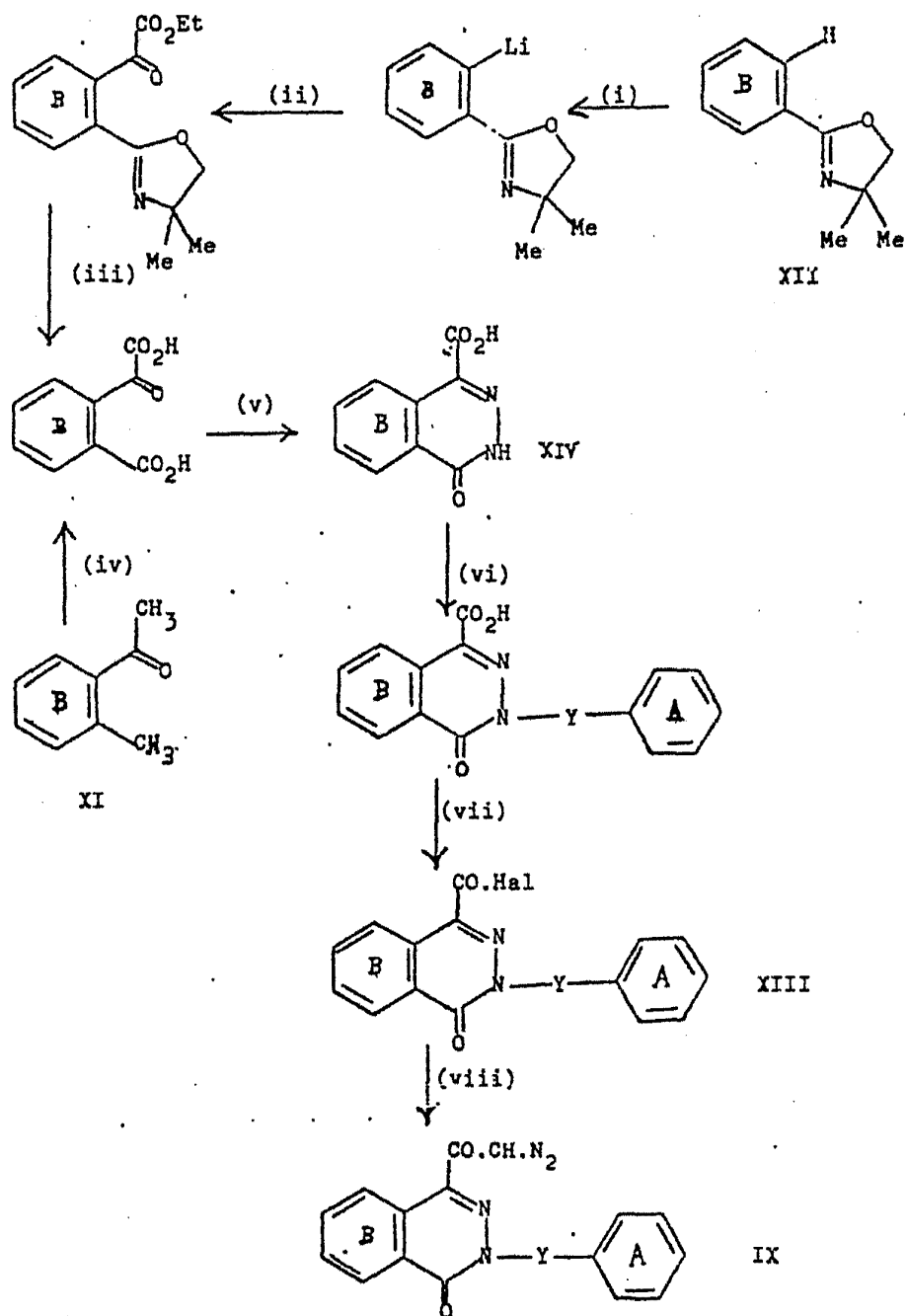
5 Luego, para un compuesto de la fórmula I donde X es azufre, se sulfura el compuesto oxo correspondiente de la fórmula I, donde X es oxígeno, usando procedimientos y condiciones ya conocidos, por ejemplo, haciendo reaccionar con pentasulfuro de fósforo en xileno o piridina en ebullición.

En los ejemplos que se acompañan se ilustran estos dos procedimientos bien conocidos.

10 Los materiales iniciales en general pueden prepararse por los procedimientos estándar de la química heterocíclica conocidos en el ramo, por ejemplo, como los describe N.R. Patel en "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Vol. 27, publicado por Interscience, Nueva York. Dichos procedimientos son tipificados por los usados en la preparación de las diazocetonas de la fórmula IX necesarias para el proceso d) del Esquema 1, en el cual se utilizan los siguientes reactivos:

- 15
- i) n-Bu.Li, Et₂O ó (MeOCH₂)₂, -10° a 0°C.
 - 20 ii) dietiloxalato, 0 a 5°C.

Esquema 1



iii) H^+/H_2O /dioxano, 90 a 100°C.

iv) $K_2CO_3/KMnO_4/H_2O$, 100°C.

v) $H_2NNH_2 \cdot H_2O$, 90° a 100°C.

vi) igual al proceso a).

5 vii) $SO.(Hal.)_2$, (Hal. = Cl o Br) o $(COCl)_2$.

viii) exceso de CH_2N_2/Et_2O ;

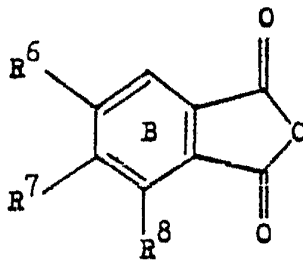
10 y en el cual, por razones de claridad, no se muestran los radicales individuales R^2 a R^8 . En muchos casos es conveniente convertir el ácido de la fórmula XIV en su éster metílico, por ejemplo, haciendo reaccionar su sal sódica con yoduro de metilo en dimetil formamida, antes de efectuar la alquilización con el haluro de bencilo [paso vi)]]. En los ejemplos 8, 9 y 31 a 34 más abajo se describe esta modificación, la que requiere una hidrólisis
15 convencional al ácido correspondiente después de la alquilización y antes de efectuar el paso vii).

20 Se apreciará que, según la naturaleza de los sustituyentes que se introducirán en el anillo de benceno B, los materiales iniciales más apropiados pueden ser ya sea el 2-aciltolueno XI o bien la 2-feniloxazolina XII. Igualmente, se apreciará que puede ser conveniente evitar la aislación y purificación de varios de los intermedios en el esquema 1, por ejemplo de los derivados de litio y

oxalato producidos por los pasos i) y ii), respectivamente. De igual modo, cuando se efectúa el proceso d) precedente, es conveniente preparar diazocetona IX in situ a partir del haluro ácido XIII.

5 Los materiales iniciales de la fórmula III para el proceso a) pueden obtenerse por analogía con el proceso c), es decir, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula VII con hidrato de hidrazina y luego, si se requiere un compuesto de la fórmula III en que R¹ no sea un
10 radical hidroxil, convirtiendo el producto ácido ftalazin-4-ilacético, como el ácido libre o cloruro ácido, en el éster apropiado por los medios convencionales conocidos en general.

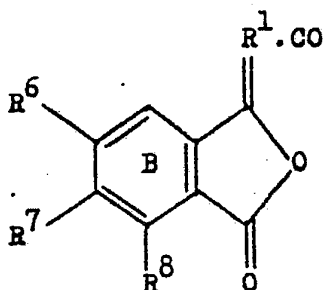
15 Algunos de los materiales iniciales de la fórmula VII pueden obtenerse convenientemente a partir del anhídrido ftálico sustituido correspondiente de la siguiente fórmula:



XV

5 por condensación con anhídrido acético, por ejemplo en presencia de acetato de sodio o potasio y en un exceso de anhídrido acético hirviendo. Sin embargo, todos ellos pueden obtenerse mediante una reacción Wittig entre el anhídrido ftálico apropiado de la fórmula XV y (carbetoximetilen)-trifenilfosforano en un solvente apropiado, por ejemplo 1,2-dimetoxietano o tetrahidrofurano, acelerando la reacción convenientemente mediante calentamiento, por ejemplo al punto de ebullición de la mezcla de reacción.

10 Se apreciará que en algunos casos el producto de la reacción Wittig puede ser el isómero geométrico de la siguiente fórmula:

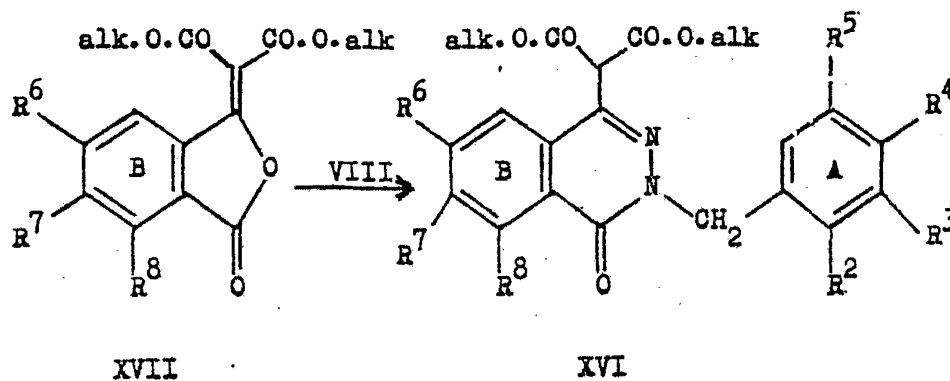


VIIa

15 en lugar del ilustrado en la fórmula VII. Alternativamente, puede formarse una mezcla de ambos isómeros geométricos.

5 Cualquiera de los dos isómeros o una mezcla de ellos puede emplearse en el proceso c). Cabe señalar, además, que cuando R^8 y uno de R^7 o R^6 son hidrógeno, la reacción de Wittig produce isómeros posicionales según cuál de los dos radicales carbonilo del anhídrido ftálico IV reaccione. Cuando R^8 no es hidrógeno, un isómero posicional predomina, es decir, el formado por reacción del radical carbonilo más lejano de R^8 .

10 Los materiales iniciales de ácido malónico de la fórmula X pueden obtenerse convenientemente por hidrólisis catalizada con una base del diéster correspondiente de la fórmula XVI, por ejemplo, usando hidróxido de sodio etanólico acuoso a una temperatura entre 20° y 100°C, seguido de acidulación a una temperatura de 20° a 25°C en
15 lugar de temperaturas más elevadas, que conducen a la descarboxilación de acuerdo con el proceso e) que antecede. Los materiales iniciales diésteres necesarios de la fórmula XVI pueden obtenerse haciendo reaccionar un ftalidonomalonato de dialquilo de la fórmula XVII con la hidrazina apropiada de la fórmula VIII:
20



5

usando condiciones similares a las descritas en relación con el proceso análogo (c). Los ftalidenomalonatos de la fórmula XVII pueden obtenerse por reacción de un malonato de dialquilo con el anhídrido ftálico de la fórmula XV, convenientemente en presencia de anhídrido acético y una base, tal como trietilamina.

10

Las sales farmacéuticamente aceptables definidas anteriormente pueden hacerse por los procedimientos convencionales, haciéndolas reaccionar con la base o el ácido apropiados que ofrezcan, respectivamente, un catión o anión farmacéuticamente aceptables.

15

La propiedad de inhibir la enzima aldosa reductasa puede demostrarse en el siguiente ensayo estándar de laboratorio. Se administra estreptozotocina a ratas para hacerlas diabéticas, y luego se les administran dosis

5 diarias con el compuesto de ensayo durante 5 días. Después se matan los animales y se les extirpan los oculares y los nervios ciáticos. Después de un procedimiento de trabajo estándar, se determinan los niveles residuales de sorbitol en cada tejido por cromatografía líquido gaseosa después de convertirlos en los derivados de politrimetilsililo. Se evalúa la inhibición de la aldosa reductasa in vivo comparando los niveles de sorbitol residual en los tejidos del grupo de ratas diabéticas tratadas con los de un grupo de ratas diabéticas no tratadas y un grupo de ratas normales no tratadas.

10 Alternativamente, puede usarse un ensayo modificado en que las ratas con diabetes inducida por estrep-tozotocina son tratadas diariamente con el compuesto de ensayo durante dos días. De 2 a 4 horas después de la dosis final se mata los animales y se les extirpan los nervios ciáticos y se evalúan los niveles de sorbitol residual como se describe más arriba.

15 Los compuestos activos en cualquiera de estos ensayos reducen los niveles de sorbitol residual a niveles similares a los de las ratas normales no tratadas. Sin embargo, en general, los compuestos de la fórmula I producen una significativa inhibición de la enzima aldosa reductasa a una dosis oral de 100 mg/kg o menos. Como 20 dato ilustrativo, el ácido 2-(2-fluoro-4-bromobencilo-1,2

2

5

dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacético produjo un nivel de sorbitol residual en el nervio ciático de, aproximadamente, un 60% del obtenido en las ratas diabéticas de control no tratadas después de una dosis oral de 10 mg/kg durante 5 días. No se detectaron efectos tóxicos u otros efectos indeseables evidentes con los compuestos de la fórmula I a 100 mg/kg en los ensayos citados.

10

15

20

La propiedad de inhibir la enzima aldosa reductasa también puede demostrarse in vitro. Así, se aísla reductasa aldosa purificada en la forma conocida a partir de oculares bovinos. El porcentaje de inhibición de la capacidad de esta enzima in vitro de reducir aldosas a alcoholes polihídricos, y, en especial, de reducir glucosa a sorbitol, causada por un compuesto de ensayo se determina, entonces, usando los métodos espectrofotométricos estándar. En este ensayo los compuestos de la fórmula I donde R¹ es un radical hidroxí muestran una inhibición significativa de la enzima aldosa reductasa a una concentración de 10⁻⁸ a 10⁻⁶ M o menor. Como dato ilustrativo, el ácido 2-(2-fluoro-4-bromobencil)-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacético tiene un K_i de 2,0 x 10⁻⁸M.

25

Cuando un compuesto de la invención se emplea para producir un efecto sobre la enzima aldosa reductasa en animales de sangre caliente, puede administrarse principalmente por vía oral a una dosis diaria de 2 a 50 mg/kg,

lo que equivale en el hombre a una dosis diaria total de entre 20 y 750 mg/hombre, administrado en dosis divididas, de ser necesario.

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas y, de acuerdo con otra característica de la invención, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente
10 aceptable.

Las composiciones farmacéuticas especialmente preferidas son las que se presentan en forma apropiada para su administración oral, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, suspensiones o soluciones, las que pueden obtenerse por los medios convencionales y, si se desea, pueden incorporar diluyentes, portadores u otros excipientes convencionales. Otras composiciones preferidas son las que se presentan en forma apropiada para su administración parenteral, por ejemplo soluciones o suspensiones esterilizadas, acuosas o no acuosas, inyectables, y para administración por vía rectal, por ejemplo, supositorios. Las
15 dosis generalmente contendrán entre 10 y 250 mg de un compuesto de la fórmula I, o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por dosis unitaria.
20
25

Las composiciones de la invención también pueden contener uno o más agentes que puedan tener un efecto útil en el tratamiento de la diabetes o la galactosemia, por ejemplo un agente hipoglicémico tal como tolbutamida.

5

Varios de los compuestos de la invención poseen, además de las propiedades inhibitorias de la aldosa reductasa, propiedades antiinflamatorias/analgésicas del tipo que poseen agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como indometacina, naproxeno y cetoprofeno. Los compuestos de la invención pueden, por lo tanto, ser útiles también en el tratamiento de inflamaciones dolorosas de las articulaciones, tales como artritis reumatóidea, osteoartritis y espondilitis anquilosante. A este respecto se prevé que se administrarían principalmente por vía oral a una dosis de 10 a 50 mg/kg. Las propiedades antiinflamatorias pueden demostrarse en ensayos estándar de laboratorio en ratas. Así, por ejemplo, tanto el ácido 2-(2-fluoro-4-bromobencil)-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacético como el ácido 2-(3-cloro-4-bromobencil)-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacético producen una inhibición significativa de edemas inducidos por carraginata en la prueba ideada por Winter y otros [Proceedings of the Society of Experimental Biology (Nueva York), 1962, 111, 554] sin señales visibles de toxicidad.

10

15

20

25

Los ejemplos que siguen ilustran pero no limitan

la invención. En ellos:

i) todas las evaporaciones se efectuaron por evaporación rotativa al vacío, salvo indicación en contrario;

5

ii) todas las operaciones se efectuaron a la temperatura ambiente, es decir, entre 18° y 26°C, salvo indicación en contrario;

iii) el éter de petróleo (p.e. 60° a 80°C) se menciona como "petróleo (60-80)", y otras fracciones de éter de petróleo de igual modo, como corresponda;

10

iv) los puntos de fusión de los ácidos acéticos están asociados en muchos casos con descomposición;

v) todos los compuestos de la fórmula I y los intermedios aislados se caracterizan sobre la base de microanálisis y espectroscopía de RMN e IR; y

15

vi) cuando se dan rendimientos, son solo a modo de ilustración y no necesariamente representan el máximo obtenible.

Ejemplo 1

20

Se agregó ácido 1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-il-acético (2,0 g) a una solución de hidróxido de sodio (0,9 g) en metanol (50 ml). Se obtuvo una solución transparente calentando ligeramente, la que se trató con bromuro de

4-bromobencilo (2,6 g). Se calentó la mezcla bajo reflujo durante 3 horas y luego se evaporó. Se trató el residuo con agua (60 ml) y se extractó la solución obtenida con éter (3 x 60 ml). Luego se aciduló la fase acuosa a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado y se extractó la mezcla ácida con acetato de etilo (150 ml). Se lavaron los extractos con agua (50 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. Se recrystalizó el sólido obtenido a partir de una mezcla de 1:4 v/v de acetato de etilo y petróleo (60-80) para obtener ácido 2-(4-bromobencil)-1,2-dihidro-1-oxo-ftalazin-4-ilacético (0,6 g), p.f. 179° a 181°C.

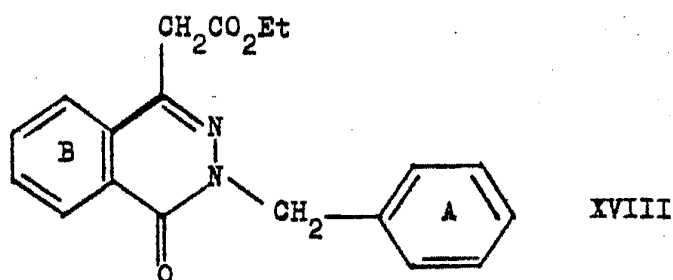
Ejemplo 2

Se agitó una mezcla de 1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacetato de etilo (11,5 g) e hidruro de sodio (2,7 g; dispersión 50% p/p en aceite mineral) en dimetilformamida (125 ml) a 60°C durante una hora bajo nitrógeno. La solución obtenida se enfrió a la temperatura ambiente y luego se agregó bromuro de 4-bromo-3-clorobencilo (15,0 g), agitándose la mezcla a 60°C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a 25°C, se volcó en agua (500 ml). La mezcla acuosa obtenida se extractó con acetato de etilo (400 ml). Se lavaron los extractos con agua, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron obteniendo un sólido, el que se cristalizó a partir de propan-2-ol para

obtener 2-(3-cloro-4-bromobencil)-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacetato de etilo (7,3 g), p.f. 142° a 145°C.

Ejemplos 3 y 4

5 Empleado un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2, se obtuvieron los siguientes compuestos de la fórmula:



10 en los que el anillo B no es sustituido, a partir de 1,2-dihidro-2-oxoftalazin-4-ilacetato de etilo y el bromuro apropiado de la siguiente fórmula:



Ejem plo	Sustituyentes en anillo de benceno A	Rendi- miento %	p.f. (°C)	Solvente de re- cristalización
3	* 3,4-dicloro	40	139-141	i-PrOH
5 4	2-fluoro-4- bromo	60	114	EtOH

[* Nota: Se usó cloruro de 3,4-diclorobencilo como mate-
rial inicial].

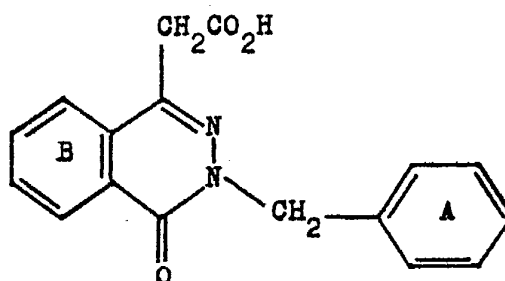
Ejemplo 5

10 Se calentó una solución de 2-(3-cloro-4-bromo-
bencil)-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacetato de etilo
(7,0 g) en etanol (70 ml) que contenía hidróxido de pota-
sio (7,0 g) bajo reflujo durante 30 minutos. Se volcó la
solución en agua (250 ml) y se extractó la solución acuosa
15 con éter (2 x 150 ml). Se aciduló la fase acuosa a pH
2 con ácido clorhídrico concentrado. El sólido así preci-
pitado se separó, se lavó con agua, se secó al vacío y
luego se recristalizó a partir de una mezcla 6:2:3 v/v/v
de tolueno, propan-2-ol y petróleo (60-80) para obtener
20 ácido 2-(3-cloro-4-bromobencil)-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-
4-ilacético (3,9 g), p.f. 186°C.

Ejemplos 6 y 7

Empleando un procedimiento similar al descripto

en el ejemplo 5, se obtuvieron los siguientes compuestos de la fórmula:



XX

5 en los que el anillo B no es sustituido, por hidrólisis del éster etílico apropiado de la fórmula (1):

Ejemplo	Sustituyentes en anillo de benceno A	Rendimiento %	p.f. (°C)	Solvente de recristalización
6	3,4-dicloro	60	175-176	tolueno-1-PrOH
10	2-fluoro-4-bromo	64	* 184-185	metanol

15 *Nota: Este compuesto puede cristalizarse en formas polimorfas, es decir, una forma, p.f. 184° a 185°C (a partir de metanol conteniendo algo de agua) y una forma, p.f. 180° a 182°C (a partir de dos cristalizaciones con metanol seco).

Ejemplo 8

Una mezcla en agitación de ácido 2-(3,4-diclorobencil)-7-metoxi-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarboxílico (1,9 g) en cloruro de tionilo (10 ml) conteniendo dimetilformamida (0,1 ml) se calentó bajo reflujo durante 3 horas. La solución obtenida se evaporó; el residuo se disolvió en tolueno seco y la solución se evaporó. Se efectuó este procedimiento tres veces para obtener cloruro ácido 2-(3,4-diclorobencil)-7-metoxi-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarboxílico en un rendimiento esencialmente cuantitativo en forma de sólido, con espectro IR satisfactorio.

Se agregó una solución de este cloruro ácido en tetrahidrofurano seco (50 ml) gota a gota a una solución en agitación de diazometano en éter seco (200 ml), enfriada a 0°C [obtenida según la descripción de J.A. Moore (Organic Syntheses, 1961, 41, 16) a partir de bis-(N-metil-N-nitroso)tetraftalamida (10 g)]. Una vez completada la adición, se siguió agitando la mezcla y se dejó calentar a la temperatura ambiente durante 2 horas; luego, se separó la mezcla por filtración. El residuo obtenido se lavó con tetrahidrofurano seco (20 ml) y los líquidos de lavado y el filtrado combinados se evaporaron para obtener 2-(3,4-diclorobencil)-4-(alfa-diazo)acetil-7-metoxi-1,2-dihidro-1-oxoftalazina, en forma de sólido, el que se usó sin purificación ni caracterización.

Se agregó una solución de benzoato de plata (0,2 g) en trietilamina (1 ml) lentamente, gota a gota, a una solución del derivado de 4-(alfa-diazo)-acetilo precedente en etanol absoluto (50 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) calentado bajo reflujo. (Después de cada adición se produjo efervescencia, y se dejó que ésta cesara antes de agregar más solución). Una vez completada la adición, se siguió agitando la mezcla de reacción y se calentó bajo reflujo durante 30 minutos, filtrándose luego en caliente. Se evaporó el filtrado y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (200 ml). Se lavó la solución de acetato de etilo con agua (3 x 100 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (100 g) usando una concentración creciente de acetato de etilo en tolueno como eluyente. Así se obtuvo, a partir de las fracciones apropiadas [determinadas por cromatografía en placas finas (TLC) sobre placas de sílice usando acetato de etilo y tolueno (1:3 v/v) como eluyente], 2-(3,4-diclorobencil)-7-metoxi-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacetato de etilo (0,9 g), p.f. 129° a 130°C.

El material inicial necesario se obtuvo como

sigue:

a) Se agitó una mezcla de ácido 7-metoxi-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarboxílico (10,0 g), carbonato ácido de sodio (15,0 g) y yoduro de metilo (15,0 ml) en dimetil-

formamida seca (200 ml) durante 16 horas a la temperatura ambiente. Luego se echó la mezcla en agua (600 ml); se separó el sólido precipitado, se lavó primeramente con agua y luego con etanol frío, y luego se recristalizó a partir de metanol para obtener 7-metoxi-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarboxilato de metilo (8,6 g), p.f. 222° a 225°C.

5

b) Se trató una solución del éster metílico (8,29 g) obtenido en a) en dimetilformamida (200 ml) con hidruro de sodio (1,75 g, dispersión 50% p/p en aceite mineral). Se agitó la mezcla a 60°C durante una hora, se enfrió a la temperatura ambiente, y se le agregó cloruro de 3,4-diclorobencilo (7,0 g). Se agitó la mezcla resultante a la temperatura ambiente durante 2 horas y luego se echó en agua (600 ml). Se separó el sólido formado, se lavó con agua, se secó al vacío y se recristalizó a partir de una mezcla de 1:3 v/v de propan-2-ol y petróleo (60-80) para obtener 2-(3,4-diclorobencil)-7-metoxi-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarboxilato de metilo (9,0 g), p.f. 144° a 146°C.

10

15

20

c) Se calentó bajo reflujo durante 4 horas una solución del éster metílico (9,0 g) obtenido en b) en etanol (100 ml) y agua (100 ml) que contenía hidróxido de potasio (10,0 g). La solución así obtenida se diluyó con agua (200 ml) y se acidificó llevando el pH a 2 con ácido clor-

25

hídrico concentrado. El sólido así depositado se separó, se lavó con agua, se secó al vacío y se recristalizó a partir de una mezcla 1:1 v/v de propan-2-ol y dimetilformamida, obteniendo ácido 2-(3,4-diclorobencil)-7-metoxi-
5 1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarboxílico (6,1 g), p.f. 238° a 240°C. [Nota: Se obtuvo ácido 7-metoxi-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarboxílico en forma de sólido, p.f. 229° a 230°C por el procedimiento de Vaughan y otros (J. Amer. Chem. Soc. 1946, 68, 1314)].

10

Ejemplo 9

Usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 8, pero a partir de ácido 2-(3,4-diclorobencil)-7-cloro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarboxílico (A) se obtuvo un rendimiento del 8% de 2-(3,4-diclorobencil)-
15 7-cloro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-ilacetato de etilo en forma de sólido, el que tenía un espectro de RMN satisfactorio.

20

El derivado de ácido carboxílico inicial necesario (A) se obtuvo usando un procedimiento similar a los descriptos en los párrafos a) a c) para el material inicial del ejemplo 8, pero a partir de ácido 7-cloro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarboxílico (B). Los intermedios necesarios tenían los siguientes puntos de fusión:
Del paso a): 7-cloro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarbo-

xilato de metilo p.f. 255° a 257°C (recristalizado a partir de metanol/dimetilformamida en proporción de 2:1 v/v; Del paso b): 2-(3,4-diclorobencil)-7-cloro-1,2-dihidro-oxoftalazin-4-ilcarboxilato de metilo, p.f. 178° a 180°C
5 [recristalizado a partir de propan-2-ol/petróleo (60-80) en proporción de 1:3 v/v];
Del paso c): ácido 2-(3,4-diclorobencil)-7-cloro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarboxílico, p.f. 260° a 262°C
(recristalizado a partir de metanol/dimetilformamida 1:1
10 v/v).

[Nota: Se obtuvo el ácido carboxílico (B) en forma de sólido, p.f. 241° a 243°C, por un procedimiento similar al de Vaughan y otros (J. Amer. Chem. Soc. 1946, 68, 1314), pero a partir de 4-cloro-2-metilacetofenona].

15 Ejemplos 10 y 11

Usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5, pero a partir del éster etílico apropiado, se obtuvieron los siguientes ácidos:

(Ejemplo 10): ácido 2-(3,4-diclorobencil)-7-metoxi-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacético, p.f. 198° a 200°C (recristalizado a partir de propan-2-ol); rendimiento 50%;
20 (Ejemplo 11): ácido 2-(3,4-diclorobencil)-7-cloro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacético, p.f. 203° a 205°C [recristalizado a partir de propan-2-ol/petróleo (60-80 v/v)];

rendimiento, 43%.

Ejemplos 12 y 13

Utilizando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2, se obtuvieron los siguientes ésteres, usando el bromuro o cloruro de bencilo apropiado:

5 (Ejemplo 12): 2-(2-fluoro-4-clorobencil)-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacetato de etilo, p.f. 102°C [recristalizado a partir de petróleo (60-80), y luego de etanol]; rendimiento, 45%;

10 (Ejemplo 13): 2-(2-fluoro-4-yodobencil)-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacetato de etilo, p.f. 113°C [recristalizado a partir de petróleo (60-80); rendimiento 50%].

Ejemplos 14 a 16

15 Usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5, pero a partir del éster etílico apropiado, se obtuvieron los siguientes ácidos:

(Ejemplo 14): ácido 2-(2-fluoro-4-clorobencil)-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacético, p.f. 193° a 194°C (recristalizado a partir de etanol/agua 3:1 v/v); rendimiento, 63%;

20 (Ejemplo 15): ácido 2-(2-fluoro-4-yodobencil)-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacético, p.f. 189°C (recristalizado a partir de etanol/agua 3:1 v/v); rendimiento, 55%;

(Ejemplo 16):* ácido 2-(3-cloro-4-bromobencil)-1,2-dihidro-1-tioxoftalazin-4-ilacético, p.f. 197° a 199°C (recristalizado a partir de propan-2-ol); rendimiento, 25%.

5 [* Hidrólisis efectuada con solución de hidróxido de sodio metanólica acuosa, bajo reflujo, durante 10 minutos]

Ejemplo 17

10 Se agitó una mezcla de 2-(3-cloro-4-bromobencil)-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacetato de etilo (1,8 g) y pentasulfuro de fósforo (2,5 g) bajo reflujo durante una hora. Se enfrió la solución de reacción a la temperatura ambiente, se agregó acetato de etilo (25 ml) y la mezcla se filtró a través de sílice cromatográfico (20 g); se evaporó el filtrado resultante y el sólido residual obtenido se recristalizó a partir de etanol para obtener
15 2-(3-cloro-4-bromobencil)-1,2-dihidro-1-tioxoftalazin-4-ilacetato de etilo (1,1 g); p.f. 124° a 126°C.

Ejemplo 18

20 Se agregó 3-cloro-4-bromobencilhidrazina (2,5 g) a una mezcla en agitación de ácido 3-oxo- Δ 1,alfa-ftalanoacético (también conocido por el nombre de ácido ftalidenoacético) (1,92 g) y carbonato ácido de sodio (2,0 g) en dioxano (50 ml) y agua (25 ml). Se calentó la mezcla bajo reflujo durante 3 horas, se enfrió a la temperatura am-

biente y se echó en agua (200 ml). Se extractó la solución acuosa con éter (3 x 100 ml) y se aciduló la fase acuosa con ácido clorhídrico concentrado llevando el pH a 2. Se recogió el sólido que se depositó, se lavó bien con agua, se secó al vacío y luego se recristalizó dos veces a partir de una mezcla de tolueno, isopropanol y petróleo (60-80) (6:2:3 v/v/v) para obtener ácido 2-(3-cloro-4-bromobencil)-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacético (0,23 g), p.f. 184 a 186°C.

10 Ejemplos 19 a 23

Empleando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2, pero usando el bromuro de bencilo apropiado de la fórmula XIX, se obtuvieron los siguientes compuestos de la fórmula XVIII, donde el anillo B no es sustituido:

Ejemplo	Sustituyentes en anillo de benceno A	Rendimiento %	p.f. (°C)	Solvente(s) de recristalización
19	3,4-dibromo	44	140-142	i-PrOH
20	2-fluoro-4,5-dibromo	21	129-130	EtOAc
21	3,5-dicloro	36	100-101	EtOAc
22	3,5-dicloro-4-bromo	19	146-147	EtOH

Ejem- plo	Sustituyentes en anillo de benceno A	Rendi- miento %	p.f. (°C)	Solvente(s) de recristalización
23	2-metoxi-4- cloro	22	138	i-PrOH
24	4-iodo	43	106-107	i-PrOH/petróleo 1:3 (60-80)

Ejemplos 25 y 26

10 Se calentó 4-metil-3-oxo- Δ 1, alfa-ftalanacetato de etilo (2,29 g) y se agitó bajo reflujo en tolueno (200 ml) durante la adición gota a gota de una solución de 3,4-diclorobencilhidrazina (1,9 g) en tolueno (50 ml). Se siguió calentando la mezcla bajo reflujo durante 3 horas, se enfrió y se evaporó. El residuo sólido se recristalizó a partir de isopropanol y petróleo (60-80) 1:2 v/v para obtener 2-(3,4-diclorobencil)-8-metil-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacetato de etilo (ejemplo 25) (1,4 g); p.f. 134° a 137°C.

20 En forma similar, pero a partir de 4-fluoro-3-oxo- Δ 1, alfa-ftalanacetato de etilo, se obtuvo 2-(3,4-diclorobencil)-8-fluoro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacetato de etilo (ejemplo 26); p.f. 177° a 178°C [recristalizado a partir de isopropanol/petróleo (60-80)], con un

rendimiento del 37%.

De igual modo, a partir de una mezcla 1:1 de 5-metil- y 6-metil-3-oxo- Δ 1-alfa-ftalanacetato se obtuvo una mezcla 1:1 de 6-metil- y 7-metil-2-(3,4-diclorobencil)-
5 1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacetato de etilo (ejemplo 27), p.f. 120° a 122°C (recristalización a partir de isopropanol), con un rendimiento del 33%.

Los materiales iniciales necesarios se obtuvieron como sigue:

10 Se agitó una solución de anhídrido 3-fluoroftálico (7,35 g) y (carbetoximetileno)trifenilfosforano (17,5 g) en 1,2-dimetoxietano seco (200 ml) y se calentó bajo reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Se evaporó el solvente y el residuo se adsorbió sobre gel
15 de sílice cromatográfico (20 g). Este gel de sílice se agregó luego a la parte superior de la columna del mismo gel de sílice (300 g) y se eluyó la columna con tolueno. El eluato se observó por cromatografía en placa fina (gel de SiO₂; eluyente 9:1 v/v tolueno/etil acetato) y se combinaron y evaporaron las primeras fracciones que contenían
20 material visible por rayos ultravioletas. El sólido residual se recristalizó a partir de isopropanol para obtener 4-fluoro-3-oxo- Δ 1-alfa-ftalanacetato de etilo (2,3 g), p.f. 101° a 103°C, necesario para el ejemplo 26.

25 En forma similar, se obtuvo 4-metil-3-oxo- Δ 1-alfa

ftalanacetato de etilo necesario, para el ejemplo 25, en forma de sólido, p.f. 84° a 86°C, con un rendimiento del 56%, después de recristalización a partir de isopropanol, partiendo de anhídrido 3-metilftálico.

5 Igualmente, la mezcla de 5-metil- y 6-metil-3-oxo- Δ 1-alfa-ftalanacetato de etilo (necesaria para el ejemplo 27) se obtuvo en un rendimiento del 40% en forma de sólido, p.f. 84° a 86°C (recristalizado a partir de isopropanol), partiendo de anhídrido 4-metilftálico.

10 Ejemplos 28 a 30

Utilizando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2, se obtuvieron los siguientes compuestos a partir de los sustituidos apropiados, 1,2-dihidro-1-oxo-ftalazin-4-ilacetato y 2-fluoro-4-bromobencilhidrazina:

15 (Ejemplo 28): 2-(2-fluoro-4-bromobencil)-8-fluoro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacetato de etilo, p.f. 128° a 130°C [recristalizado a partir de isopropanol/petróleo (60/80) 1:3 v/v], con un rendimiento del 36%;

20 (Ejemplo 29): 2-(2-fluoro-4-bromobencil)-8-metil-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacetato de etilo, p.f. 120° a 122°C [recristalizado a partir de isopropanol/petróleo (60/80) 1:3 v/v], con un rendimiento del 43%; y

(Ejemplo 30): 2-(2-fluoro-4-bromobencil)-6,7-metileno-dioxi-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacetato de etilo, p.f.

163° a 165°C (recristalizado a partir de acetato de etilo), con un rendimiento del 56%.

Los materiales iniciales necesarios se obtuvieron del siguiente modo:

5 1) 8-metil-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacetato de etilo (para el ejemplo 29)

Se agitó una solución de 4-metil-3-oxo- Δ 1-alfa-ftalanacetato de etilo (3,5 g) en etanol (100 ml) y se calentó bajo reflujo durante la adición gota a gota de hidrato de hidrazina (15 ml de una solución 1M en etanol).
10 Una vez completada la adición se siguió agitando la mezcla y se calentó bajo reflujo durante 3 horas; luego se dejó enfriar a la temperatura ambiente. El sólido depositado se recogió y se lavó bien con petróleo (60-80) y se recristalizó a partir de isopropanol/petróleo (60-80)
15 obteniendo 8-metil-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacetato de etilo (1,0 g), p.f. 197° a 199°C.

ii) 8-fluoro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacetato de etilo (para el ejemplo 28)

20 Este éster se obtuvo en forma de sólido, p.f. 207° a 210°C (recristalizado a partir de acetato de etilo) en un rendimiento del 51% a partir de 4-fluoro-3-oxo- Δ 1-alfa-ftalanacetato de etilo e hidrato de hidrazina, usando el procedimiento descrito en i).

iii) 6,7-metilenodioxi-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacetato de etilo (para el ejemplo 30)

5 Este éster se obtuvo en forma de sólido, p.f. 226° a 228°C, con un rendimiento del 70%, a partir de 5,6-metilenodioxi-3-oxo- Δ 1-alfa-ftalanacetato de etilo (A) e hidrato de hidrazina. El ftalanacetato (A) se obtuvo en forma de sólido, p.f. 189° a 191°C (recristalizado a partir de etanol) en un rendimiento del 64% partiendo de 10 anhídrido de 4,5-metilenodioxi-ftálico usando un procedimiento análogo al descrito para los intermedios correspondientes en los ejemplos 25 a 27. (Este procedimiento se basa sobre el de Knight y Porter, Tetrahedron Letters, 1977, 4543-4547).

Ejemplos 31 a 34

15 Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 8, se obtuvieron los siguientes ésteres de la fórmula XVIII a partir de los materiales iniciales apropiados:

Ejem plo	Sustitu- yentes en anillo B	Sustitu- yentes en anillo A	Rendi- miento %	p.f. (°C)	Solvente (s) de recrista- lización	
5	31	7-fluoro	3,4- dicloro	26	160-162	i-PROH
	32	6,7- dicloro	3,4- dicloro	70*	204-203	CHCl ₃ / EtOAc (1 : 2)
	33	6-cloro	3,4- dicloro	10	143-146	EtOH
10	34	6-fluoro	2-fluoro- 4-bromo	60*	121-123	EtOH

* Nota: Diazometano generado a partir de bis(N-metil-N-nitroso)tereftalamida por el procedimiento mejorado de Moore y Reed (Organic Syntheses, Collected Vol. 5, págs. 351 a 355).

15 Los ácidos ftalazin-4-il-carboxílicos iniciales pueden obtenerse como sigue:

1) ácido 2-(3,4-diclorobencil)-7-fluoro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarboxílico

20 Se convirtió ácido 7-fluoro-1,2-dihidro-1-oxo-ftalazin-4-ilcarboxílico (obtenido en forma de sólido, p.f. 241° a 243°C en un rendimiento del 52% por un procedimiento similar al de Vaughan y otros, J. Amer. Chem. Soc. 1946,

5 68, 1314) en su sal de sodio y se hizo reaccionar con yodometano por el procedimiento descrito en la parte a) del ejemplo 8 para obtener el éster metílico correspondiente en forma de sólido, p.f. 234° a 237°C (recristalizado a partir de metanol/dimetilformamida (DMF) en proporción de 3:1 v/v) con un rendimiento del 68%. Luego este éster se alquilizó con cloruro de 3,4-diclorobencil mediante el procedimiento descrito en la parte b) del ejemplo 8 para obtener 2-(3,4-diclorobencil)-7-fluoro-1,2-10 dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarboxilato de metilo, p.f. 147° a 149°C [recristalizado a partir de tolueno/petróleo (60-80)] en proporción de 1:1 v/v, con un rendimiento del 68%. Luego se hidrolizó este éster usando una mezcla de carbonato de potasio acuoso y dioxano mediante el procedimiento 15 del ejemplo 36 descrito más adelante, obteniendo ácido 2-(3,4-diclorobencil)-7-fluoro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarboxílico en forma de sólido, p.f. 222° a 224°C (recristalizado a partir de isopropanol) con un rendimiento del 87%.

20 ii) ácido 2-(3,4-diclorobencil)-6,7-dicloro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarboxílico

Este ácido se obtuvo en forma análoga al de la parte i) más arriba, y los intermedios, puntos de fusión, solventes y rendimientos correspondientes fueron los siguientes:

25

Acido 6,7-dicloro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarboxílico: p.f. 294° a 296°C (recristalizado a partir de DMF), rendimiento 42%; éster metílico correspondiente: p.f. 234° a 236°C (recristalizado a partir de DMF), rendimiento del 51%;

2-(3,4-diclorobencil)-6,7-dicloro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarboxilato de metilo: p.f. 155° a 156°C (recristalizado a partir de DMF), rendimiento 85%;

Acido 2-(3,4-diclorobencil)-6,7-dicloro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarboxílico; p.f. 240° a 242°C (recristalizado a partir de etanol), rendimiento 62%.

iii) Acido 2-(3,4-diclorobencil)-6-cloro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarboxílico

Se agregó lentamente una solución de litio butilo en hexano (165 ml de una solución 1,6 M) a una solución en agitación de 2-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (50,0 g) preparada por el procedimiento de Meyers y otros, J.Org.Chem., 1974, 39, 2787) en éter secado sobre sodio (600 ml) mantenida a temperaturas entre -5° y 0°C, y bajo atmósfera de argón seco. Se siguió agitando a esta temperatura durante 30 minutos después de completada la adición, y luego se agregó la solución lentamente a una solución en agitación de oxalato de dietilo seco (326 ml) en éter (500 ml) mantenida a 0°C. Se excluyeron aire y agua durante la transferencia mediante el uso de una

atmósfera de argón seco. Se siguió agitando la mezcla de reacción una vez completada la adición y se dejó calentar a la temperatura ambiente durante una hora. La mezcla etérea se lavó con agua (2 x 150 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida (10 mmHg) hasta eliminar todo el exceso de oxalato de dietilo. Se disolvió el residuo en dioxano (500 ml) y se agregó la solución a ácido clorhídrico 5N (500 ml). Se calentó la mezcla bajo reflujo durante 18 horas, se evaporó a la mitad del volumen y se filtró la solución residual. Se ajustó el pH del filtrado a 8 mediante la adición de hidrato de hidrazina y se calentó la solución a 90°C durante 30 minutos; luego se aciduló a pH 4 con ácido clorhídrico concentrado. Se enfrió la mezcla y el sólido que se separó se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 500 ml) y se secó al vacío sobre pentóxido de fósforo para obtener ácido 6-cloro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarboxílico (21,0 g).

Se suspendió este ácido en DMF (250 ml) y se trató la mezcla con carbonato ácido de sodio (21,0 g) y yodometano (40 ml). Se agitó la mezcla combinada durante toda la noche y luego se diluyó con agua (250 ml). Se recogió el sólido depositado, se lavó con agua (2 x 200 ml) y se recristalizó a partir de isopropanol/DMF en proporción de 2:1 v/v, obteniendo 6-cloro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarboxilato de metilo (17,0 g), p.f. 248° a

250°C.

Se hizo reaccionar este éster con cloruro de 3,4-diclorobencilo en forma análoga a la descrita en los párrafos i) y ii) precedentes. Se obtuvo luego 2-(3,4-diclorobencil)-6-cloro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarboxilato de metilo, p.f. 168° a 170°C (recristalizado a partir de tolueno, con un rendimiento del 45%. Luego se hidrolizó este éster en la forma descrita en el párrafo i) precedente, obteniendo ácido 2-(3,4-diclorobencil)-6-cloro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarboxílico, p.f. 222° a 223°C (recristalizado a partir de etanol), con un rendimiento del 60%.

iv) ácido 2-(2-fluoro-4-bromobencil)-6-fluoro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarboxílico

Se obtuvo este ácido en forma análoga al del párrafo iii) precedente, y los intermedios, puntos de fusión, solventes y rendimientos pertinentes fueron los siguientes:

6-fluoro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarboxilato de metilo: p.f. 221° a 223°C (recristalizado a partir de metanol/DMF en proporción de 2:1 v/v), rendimiento 15%;

2-(2-fluoro-4-bromobencil)-6-fluoro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarboxilato de metilo: p.f. 131° a 134°C (recristalizado a partir de metanol), rendimiento 51%;

Acido 2-(2-fluoro-4-bromobencil)-6-fluoro-1,2-

dihidro-1-oxoftalazin-4-ilcarboxílico: p.f. 210° a 211°C (recristalizado a partir de isopropanol), rendimiento 70%.

Ejemplo 35

5 Utilizando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 17, se obtuvo 2-(2-fluoro-4-bromobencil)-1,2-dihidro-1-tioxoftalazin-4-ilacetato de etilo, p.f. 97° a 99°C (recristalizado a partir de etanol) con un rendimiento del 22%, mediante sulfuración de 2-(2-fluoro-4-bromobencil)-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacetato de etilo.

10 Ejemplos 36 a 39

15 Se calentó una mezcla de carbonato de potasio (1,5 g), agua (16 ml), dioxano (50 ml) y 2-(2-fluoro-4-bromobencil)-8-fluoro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacetato de etilo (1,0 g) bajo reflujo durante 24 horas, y luego se evaporó. Se disolvió el residuo en agua (100 ml) y la solución se lavó con éter (2 x 100 ml). Se aciduló la fase acuosa llevando el pH a 2 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. El sólido así formado se recogió por filtración, se lavó con agua y se recristalizó
20 a partir de una mezcla de tolueno/isopropanol/petróleo (60-80) en proporción de 7:1:5 v/v/v obteniendo ácido 2-(2-fluoro-4-bromobencil)-8-fluoro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacético (ejemplo 36) (0,5 g), p.f. 173° a

175°C.

Empleando un procedimiento análogo y partiendo de los ésteres etílicos apropiados, se obtuvieron los siguientes derivados de ácido acético:

5 (Ejemplo 37): ácido 2-(3,4-diclorobencil)-7-fluoro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacético, p.f. 201° a 202°C [recristalizado a partir de acetato de etilo/petróleo (60-80) en proporción de 1:2 v/v], rendimiento 90%;

10 (Ejemplo 38): ácido 2-(3,4-diclorobencil)-6,7-dicloro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacético, p.f. 204° a 205°C (recristalizado a partir de metanol/DMF 5:1 v/v), rendimiento 76%;

15 (Ejemplo 39): ácido 2-(3,4-diclorobencil)-6-cloro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacético, p.f. 208° a 209°C (recristalizado a partir de isopropanol), rendimiento 55%.

Ejemplos 40 a 52

20 Usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5, se obtuvieron los siguientes derivados de ácido acético de la fórmula XX por hidrólisis de los ésteres de etilo correspondientes con hidróxido de potasio:

Ejemplo	Sustituyentes en anillo B	Sustituyentes en anillo A	Rendimiento %	p.f. (°C)	Solvente (s) de recristalización
	-	4-yodo	64	178-180	i-PrOH/ petróleo (60-80) (1:2)
5	-	3,4-dibromo	61	187-189	i-PrOH
	-	2-fluoro- 4,5-dibromo	71	184-186	i-PrOH
10	-	3,5-dicloro- 4-bromo	60	219-220	i-PrOH
	-	2-metoxi- 4-cloro	55	183-184	i-PrOH
15	8-fluoro	3,4-dicloro	68	143-145	EtOAc/ tolueno (1:2)
	(6-metilo* (+ (7-metilo (3,4-di-) cloro) 3,4-di-) cloro)	43	182-184	i-PrOH
20	8-metilo	2-fluoro- 4-bromo	37	195-197	i-PrOH/ petróleo (60-80) (1:2)

Ejem plo	Sustitu- yentes en anillo B	Sustitu- yentes en anillo A	Rendi- miento %	p.f. (°C)	Solvente (s) de recrista- lización
5 48	8-metilo	3,4-di- cloro	44	203-205	i-PrOH/ petróleo (60-80) (1:2)
49	6,7- metilo- enedioxi	2-fluoro- 4-bromo	70	209-210	i-PrOH
10 50	6-fluoro	2-fluoro- 4-bromo	72	187-188	i-PrOH
51	8-etoxi**	3,4-di- cloro	65	204-206	i-PrOH

* Mezcla de derivados de 6-metilo y 7-metilo en propor-
ción de 1:2.

15 ** Exotautómero por RMN.

20 De igual modo se obtuvo ácido 2-(2-fluoro-4-bro-
mobencil)-1,2-dihidro-1-tioxoftalazin-4-ilacético (ejemplo
52) en forma de sólido, p.f. 194° a 196°C (recristalizado
a partir de metanol) con un rendimiento del 30%, por hi-
drólisis del éster etílico correspondiente con solución de
hidróxido de sodio metanólico acuosa.

Ejemplo 53

5 Se agregó 2-(3,4-diclorobencil)-8-fluoro-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacetato de etilo (1,8 g) a una solución de sodio (1,5 g) en etanol seco (150 ml). Se calentó la solución obtenida bajo reflujo durante 3 horas y luego se evaporó. Se agregó agua (100 ml) al residuo y se recogió el sólido así obtenido por filtración y se secó, obteniendo 2-(3,4-diclorobencil)-8-etoxi-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacetato de etilo (0,5 g).

10 Ejemplo 54

15 Se agregó cloruro de acetilo (10 ml) a metanol en agitación (150 ml) para obtener una solución de cloruro de hidrógeno en metanol y acetato de metilo. Se agregó ácido 2-(2-fluoro-4-bromobencil)-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacético (2,1 g) a esta solución y se calentó la mezcla bajo reflujo durante 18 horas; luego se enfrió a la temperatura ambiente. El sólido que se cristalizó se separó por filtración y se recrystalizó a partir de metanol para obtener 2-(2-fluoro-4-bromobencil)-1,2-dihidro-20 1-oxoftalazin-4-ilacetato de metilo (1,4 g), p.f. 151° a 153°C.

Ejemplos 55 a 57

Se preparó una solución de cloruro de 2-(2-fluoro-

4-bromobencil)-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacetilo (1,65 g) [preparado in situ por calentamiento del ácido correspondiente (1,6 g) bajo reflujo con cloruro de oxalilo (2,5 ml) y DMF (0,1 ml) en benceno seco (30 ml) durante 3 horas y luego evaporando la mezcla azeotrópicamente con tolueno seco] en cloruro de metileno (20 ml). Se agregó esta solución a una solución enfriada sobre hielo y con agitación de N-(2-hidroxietyl)morfolina (1,5 g) y trietilamina (2 ml) en cloruro de metileno (100 ml). Se dejó que la mezcla en agitación llegara a la temperatura ambiente durante 18 horas, luego se lavó con agua (2 x 100 ml) y se extractó con ácido clorhídrico 2N (2 x 50 ml). Se lavaron los extractos ácidos con éter (2 x 100 ml) y se desecharon los extractos etéreos. Se basificó la fase acuosa llevando el pH a 10 con carbonato de potasio y luego se extractó con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se lavaron estos extractos con agua (2 x 100 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron, obteniendo un sólido, el que se cristalizó a partir de petróleo (80-100) rindiendo 2-(N-morfolino)-etil-(2-fluoro-4-bromobencil)-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacetato (ejemplo 55) (0,5 g), p.f. 99° a 100°C.

De igual modo, se obtuvieron los siguientes a partir de 2-(N,N-dimetilamino)etanol y alcohol bencílico respectivamente:

(Ejemplo 56): 2-(N,N-dimetilamino)etil 2-(2-fluoro-4-bromo

bencil)-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacetato, p.f. 75° a 77°C. [recristalizado a partir de petróleo (80-100)] , con un rendimiento del 16%; y

5

(Ejemplo 57): 2-(2-fluoro-4-bromobencil)-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacetato de bencilo, p.f. 105° a 107°C [recristalizado a partir de petróleo (80-100)] con un rendimiento del 50%. Este éster se aisló a partir de la fase CH_2Cl_2 inicial.

Ejemplo 58

10

Se agregó una solución de metóxido de sodio (25 ml de una solución 1,0M en metanol) a una solución de ácido 2-(2-fluoro-4-bromobencil)-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacético (9,87 g) en metanol (300 ml) y se calentó la mezcla hasta su punto de ebullición. Se dejó hervir hasta

15 eliminar el metanol y hasta que el volumen de la mezcla era de 100 ml, aproximadamente. Se agregó isopropanol (150 ml) seguido de petróleo (60-80) hasta que la mezcla se tornó opaca. Se dejó enfriar la mezcla a la temperatura ambiente. Se separó por filtración el sólido formado,

20 se evaporó con tolueno (2 x 400 ml) y se lavó con éter (300 ml) obteniendo 2-(2-fluoro-4-bromobencil)-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-4-ilacetato de sodio, 6,5 g, p.f. 244° a 247°C.

Ejemplo 59 (todas las partes son por peso)

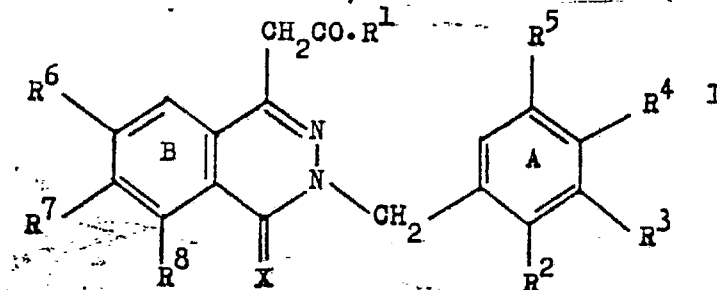
5 Se agitó vigorosamente una mezcla de ácido 2-(2-fluoro-4-bromobencil)-1,2-dihidro-1-oxoftalazin-ilacético (50 partes), lactosa (27 partes) y almidón de maíz (20 partes), se agregó una pasta formada de almidón de maíz (2 partes) y agua (40 partes) y se mezcló perfectamente. La masa resultante se pasó por un cedazo de malla 16, luego se secó a 60°C y se pasó por un cedazo de malla 20. Se agregó estearato de magnesio (1 parte) a los gránulos obtenidos y se comprimió todo por los métodos convencionales formando comprimidos que contenían 10, 20, 50 y 100 mg del ingrediente activo y apropiados para administrar por vía oral con fines terapéuticos.

10 Empleado un procedimiento similar, pero reemplazando el ingrediente activo por cualquier otro compuesto de la invención o sal del mismo, tal como se describe en cualquiera de los ejemplos que anteceden, se pueden obtener comprimidos que contengan 10, 20, 50 y 100 mg del ingrediente activo.

20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

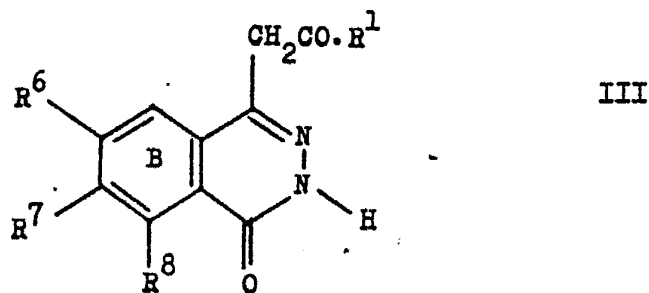
1.- Procedimiento para preparar derivados de ácido ftalazin-4-ilacético, de fórmula:



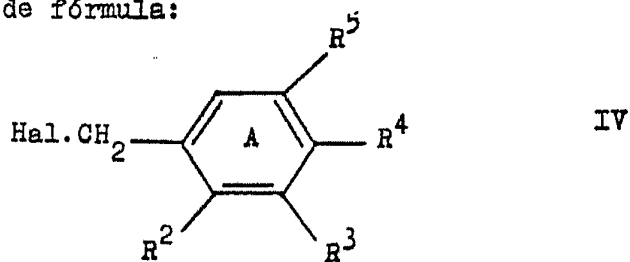
- 5 donde R¹ es un radical hidroxil o benciloxi, o un radical alcoxi C₁₋₄ portando opcionalmente un radical N-morfolino o dialquilamino C₁₋₄; y los sustituyentes R², R³, R⁴ y R⁵ en el anillo de benceno A son seleccionados a partir de cualquiera de las siguientes combinaciones:
- 10 a) R² es un radical fluor o metoxi, R³ es hidrógeno, R⁴ es un radical cloro, bromo o yodo, y R⁵ es hidrógeno o un radical halógeno;
- b) R², R³ y R⁵ son hidrógeno, y R⁴ es un radical bromo o yodo
- 15 c) R² es hidrógeno o un radical flúor, R³ y R⁵ son iguales o distintos radicales halógeno, y R⁴ es hidrógeno;
- d) R² es hidrógeno o un radical flúor, R³ y R⁴ son iguales o distintos radicales halógeno, y R⁵ es hidrógeno; y
- e) R² es hidrógeno, R³ y R⁵ son, independientemente, radicales flúor o cloro, y R⁴ es un radical cloro, bromo o yodo; y donde, en el anillo de benceno B, R⁶, R⁷ y R⁸ son seleccionados independientemente entre hidrógeno, halógeno y radicales alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄; o bien R⁶ y R⁷ juntos constituyen un radical bivalente alquilenodioxo; a condición de que por lo menos uno de R⁶, R⁷ y R⁸ sea hidrógeno; y X es oxígeno o azufre; o una sal básica de
- 20
- 25

adición farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I donde R^1 es un radical hidroxilo; o una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I donde R^1 es un radical alcoxi C_{1-4} portando un radical N-morfolino o dialquilamino C_{1-4} ; caracterizado porque comprende:

a) para un compuesto de fórmula I donde X es oxígeno, reaccionar un compuesto de fórmula:



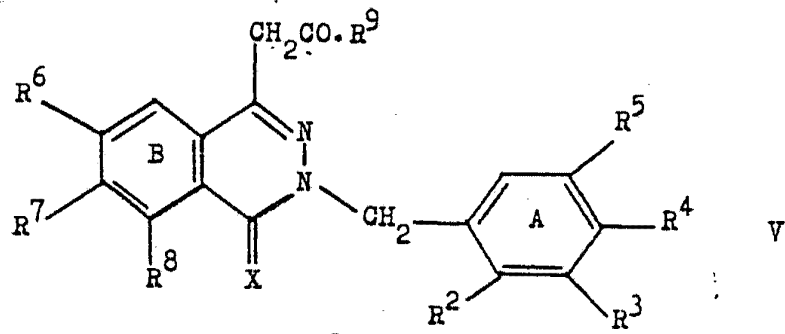
10 con un haluro de fórmula:



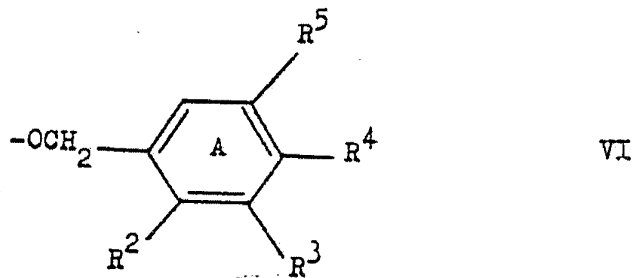
donde Hal es un radical cloro, bromo o yodo, en presencia de una base apropiada;

b) para un compuesto de la fórmula I donde R^1 es un radical hidroxilo, hidrolizar un éster de fórmula:

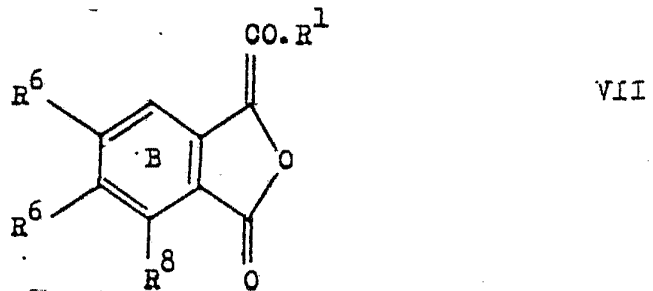
15



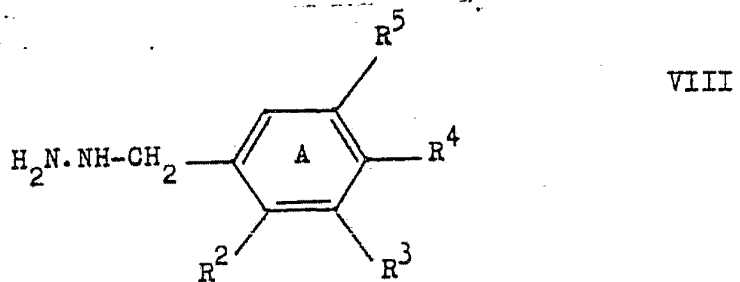
donde R⁹ es un radical alcoxi C₁₋₄ ó un radical de fórmula:



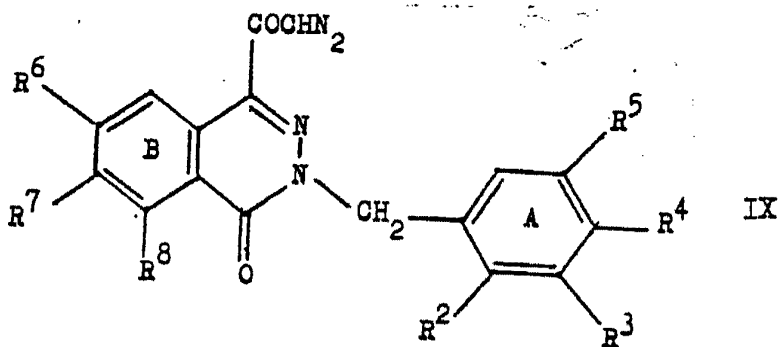
5 c) para un compuesto de la fórmula I donde X es oxígeno, reaccionar un compuesto de fórmula:



o un isómero geométrico del mismo, con una hidrazina de fórmula:



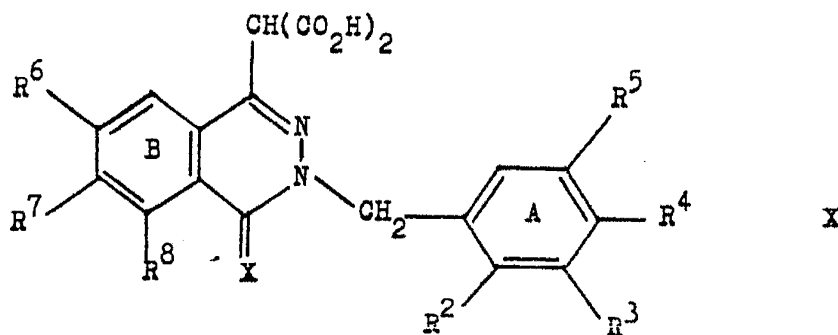
d) para un compuesto de la fórmula I donde X es oxígeno y R^1 es un radical hidroxilo o un radical alcoxi C_{1-4} , descomponer por catálisis una diazocetona de fórmula:



5 en presencia de un compuesto de la fórmula Q.H, donde Q es un radical hidroxilo o alcoxi C_{1-4} ;

e) para un compuesto de la fórmula I donde R^1 es un radical hidroxilo, descarboxilar un ácido malónico de la siguiente fórmula:

10



f) para un compuesto de la fórmula I donde el anillo de benceno B porta un radical alcoxi C_{1-4} , reaccionar un compuesto de la fórmula I donde el anillo benceno B porta un radical halógeno con un alcóxido C_{1-4} metálico alcalino;

5 y luego, cuando se requiere un compuesto de la fórmula I donde R^1 no es un radical hidroxilo, un compuesto de la fórmula I donde R^1 es un radical hidroxilo o un derivado reactivo del mismo, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula $R^{10}.H$, donde R^{10} tiene el mismo significado que R^1

10 que no sea un radical hidroxilo, usando procedimientos de esterificación conocidos; y cuando se requiere un compuesto de la fórmula I donde X es azufre, un compuesto de la fórmula I donde X es oxígeno, se sulfura por los procedimientos de sulfuración conocidos; y cuando se requiere

15 una sal farmacéuticamente aceptable, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I, donde R^1 es un radical hidroxilo, con una base que ofrezca un catión farmacéuticamente aceptable, o se hace reaccionar un compuesto de la

20 fórmula I, donde R^1 es un radical alcoxi C_{1-4} portando un radical N-morfolino o di-N,N-alquilamino C_{1-4} con un ácido que ofrezca un anión farmacéuticamente aceptable; y donde X, los anillos de benceno A y B, y los sustituyentes en los mismos, tienen cualquiera de los significados defini-

25 dos anteriormente.

2.- Procedimiento para preparar derivados de ácido ftalazin-4-ilacético, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5 Esta Memoria consta de 62 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 DIC. 1970

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

J. M. GOMEZ ACEGO Y PONS

D. p. Firmado: J. Suarez 