

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

**N° 82 14621**

---

⑬ Acide 7-alcoxycarbonyl-6,8-diméthyl-1-phthalazone-4- $\alpha$ -hydroxyacétique et son procédé de préparation.

⑭ Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 D 237/32 // A 61 K 31/495.

⑮ Date de dépôt..... 25 août 1982.

⑯ ⑰ ⑱ Priorité revendiquée : JP, 31 juillet 1979, n°s 96763/1979 et 96764/1979; 13 décembre 1979, n° 160873/1979.

⑲ Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 4 du 28-1-1983.

---

⑳ Déposant : Société dite : NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA. — JP.

㉑ Invention de :

㉒ Titulaire : *Idem* ㉓

㉔ Mandataire : Bureau D.A. Casalonga, Office Josse et Petit,  
8, av. Percier, 75008 Paris.

---

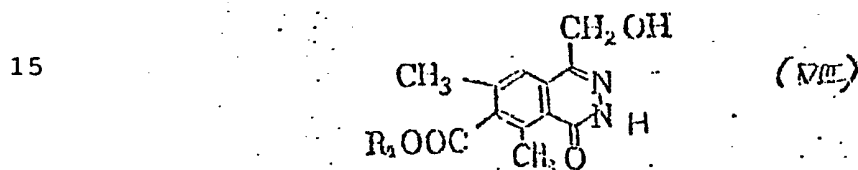
2° demande divisionnaire bénéficiant de la date de dépôt du 30 juillet 1980 de la demande de brevet initiale n° 80 6862 (art. 14 de la loi du 2 janvier 1968 modifiée).

---

" Acide 7-alcoxycarbonyl-6,8-diméthyl-1-phthalazone-4- $\alpha$ -hydroxyacétique et s $\bar{o}$ n procédé de préparation "

5 La présente invention concerne un nouveau procédé pour la préparation des 7-alcoxycarbonyl-6,8-diméthyl-4-hydroxyméthyl-1-phthalazones ainsi que de leurs produits intermédiaires.

10 Une 7-alcoxycarbonyl-6,8-diméthyl-4-hydroxyméthyl-1-phthalazone (désignée par la suite par 4-hydroxyméthyl-1-phthalazone), représentée par la formule suivante :



20 dans laquelle  $R_1$  est un groupe alkyle inférieur, est un composé préparé à l'origine par Shimamoto, Ishikawa et col. en passant par une étude de corrélation entre l'activité et la structure d'une série de composés ayant le squelette phthalazone. Ce composé ayant un très fort effet inhibiteur sur la

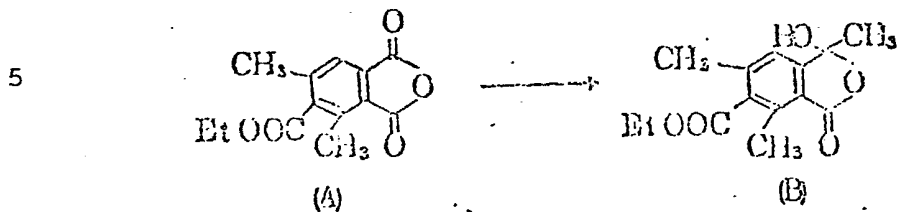
25 la coagulation des plaquettes du sang et un effet inhibiteur sur la phosphodiesterase est considéré comme étant un médicament thérapeutique efficace pour les hémorragies cérébrales, l'athérosclérose et les congestions cérébrales, (brevet U.S.

30 N° 3 963 716; brevet australien n° 7 408 144).

Le procédé mentionné dans les brevets indiqués ci-dessus ne permet pas la préparation industrielle du composé en question parce que le composé de départ lui-même est difficile à synthétiser, ce qui constitue un inconvénient.

35 Par exemple, dans le procédé pour synthétiser le 5,7-diméthyl-6-éthoxycarbonyl-3-hydroxy-3-méthylphthalide (B) en faisant réagir l'anhydride 3,5-diméthyl-4-éthoxycarbonyl-

phtalique (A) avec le diméthylcadmium comme le montre le schéma ci-après :



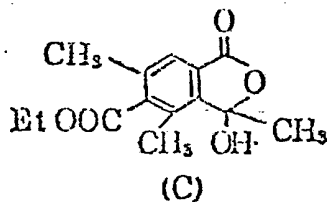
10

le cadmium est un métal lourd dangereux et la réaction nécessite l'utilisation d'une grande quantité d'éther à l'état anhydre de sorte que le procédé n'est pas souhaitable comme procédé de préparation industrielle.

15

Dans le procédé pour la synthèse du dérivé phtalide (B) en faisant réagir le dérivé anhydride phtalique (A) mentionné ci-dessus avec l'acide malonique (demande de brevet japonaise publiée n° 84 563/1975) un isomère de position (C) représenté par la formule suivante :

20



25

est formé comme sous produit.

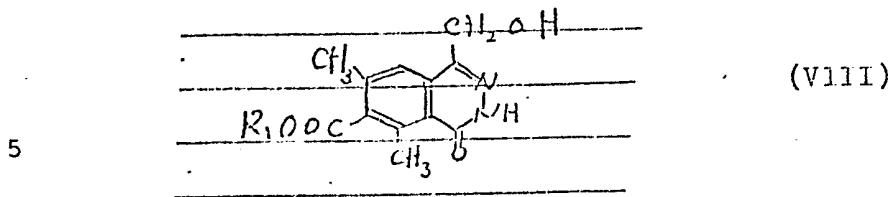
30 Les auteurs de la présente invention ont découvert un procédé approprié pour la préparation industrielle et ne comportant pas les inconvénients mentionnés ci-dessus.

Selon le procédé de la présente invention, le composé qui en est l'objet peut être obtenu à partir d'une matière de départ bon marché avec un grand rendement.

35

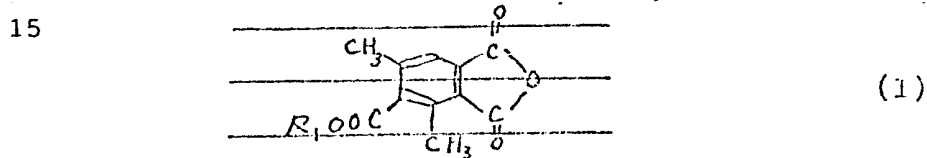
On va maintenant détailler la présente invention.

Selon le procédé de la présente invention, la 4-hydroxyméthyl-1-phtalazone représentée par la formule (VIII)

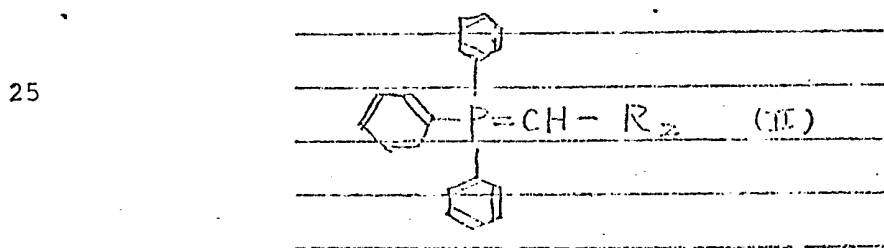


10 dans laquelle  $R_1$  est un groupe alkyle inférieur, peut être synthétisée par les modes opératoires suivants :

(A) On fait réagir l'anhydride 3,5-diméthyl-4-alcoxy-carbonylphthalique représenté par la formule

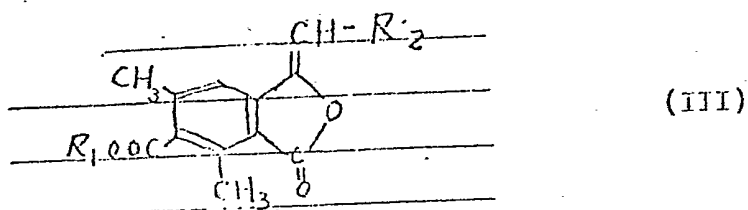


20 dans laquelle  $R_1$  a la définition ci-dessus, avec un composé représenté par la formule :



30 dans laquelle  $R_2$  est un groupe  $-CN$  ou  $-COO-Es$  ( $Es$  est un résidu ester) pour obtenir le 6-alcoxy-carbonyl-5,7-diméthyl- $\Delta^{3,6}$ -méthylène (substitué) phthalide (désigné par la suite par méthylène-phthalide) représenté par la formule

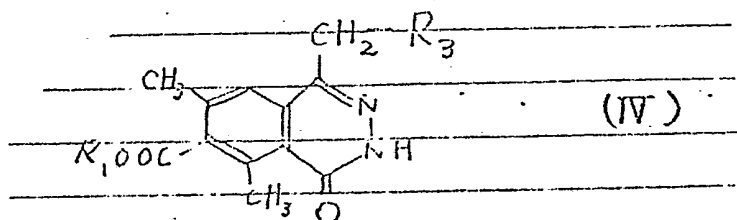
5



dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont les définitions ci-dessus, puis

10 (B) on fait réagir le composé méthylène-phthalide de formule (III) avec l'hydrazine pour obtenir un composé représenté par la formule:

15

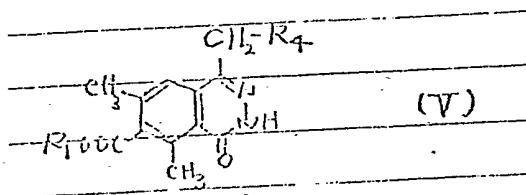


20

dans laquelle  $R_1$  a la définition ci-dessus et  $R_3$  est un groupe  $-CN$  ou  $-CONHNH_2$ ,

(C) on hydrolyse le composé de formule (IV) pour obtenir la 7-alcoyrcarbonyl-6,8-diméthyl-4-méthyl(substitué)-1-phthalazone (désignée par la suite par 4-méthyl(substitué)-1-phthalazone) représentée par la formule:

30



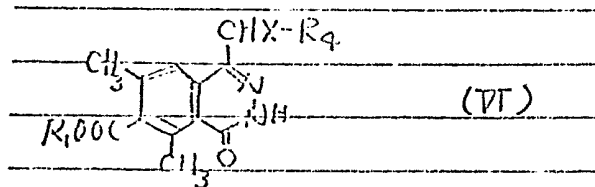
35

dans laquelle  $R_1$  a la définition ci-dessus et  $R_4$  est un groupe  $-CONH_2$  ou  $-COOH$ ,

(D) On effectue l'halogénéation de cette phthalazone pour obtenir la 7-alcoyrcarbonyl-6,8-diméthyl-4-( $\alpha$ -halogéno- $\alpha$

méthyl(substitué)-1-phthalazone (désigné par la suite par 4-halogéno- $\alpha$ -méthyl(substitué)-1-phthalazone) représentée par la formule:

5



10

dans laquelle  $R_1$  et  $R_4$  ont les définitions ci-dessus et X est un atome d'halogène, puis

(E) On hydrolyse et on effectue la décarboxylation du composé de formule (VI) par chacun des modes opératoires (a), (b) et (c) suivants :

(a) on hydrolyse et on effectue directement la décarboxylation du composé de formule (VI) :

(b) si  $R_4$  est le groupe  $-COOH$  dans le composé de formule (VI), on fait réagir le composé de formule (VI) avec un sel d'acide carboxylique représenté par la formule:



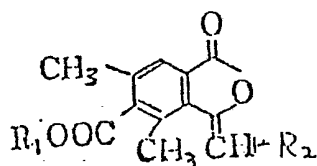
dans laquelle  $R_5$  est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, aryle ou aralkyle, M est un métal alcalin ou alcalino-terreux, et  $n$  vaut 1 quand M est un métal alcalin et 2 quand M est un métal alcalino-terreux, et on effectue simultanément la décarboxylation du produit obtenu et l'hydrolyse du produit de la réaction ou bien on effectue d'abord la décarboxylation du composé de formule (VI), on fait réagir le produit obtenu avec le sel d'acide carboxylique de formule (VII) puis on hydrolyse le produit de réaction.

(c) Si  $R_4$  dans la formule (VI) est le groupe  $-CONH_2$ , on fait réagir le composé de formule (VI) avec le sel d'acide carboxylique de formule (VII) puis on hydrolyse et on effectue simultanément la décarboxylation du composé acyloxylié.

Les propriétés caractéristiques de la présente invention consistent en ce que le méthylène-phthalide représenté par la formule (III) peut être préparé avec un très grand

rendement en faisant réagir l'anhydride 3,5-diméthyl-4-alcoxy-carbonylphtalique de formule (I) avec le composé représenté par la formule (II) sans former du tout l'isomère de position inutile représenté par la formule suivante :

5



10

et en ce qu'une série de réactions partant du méthylène-phthalide de formule (III) sont tout à fait classiques dans les conditions de la réaction et faciles à effectuer, que la matière de départ est bon marché et le rendement est très élevé.

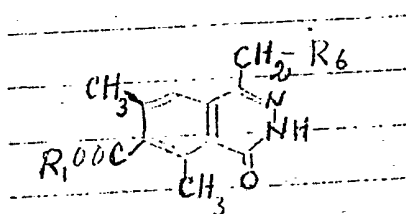
15

La plupart des intermédiaires obtenus dans une série d'opérations de la présente invention sont des composés nouveaux.

20

Par exemple le composé de formule (IV) et celui de formule (V) sont tous les deux nouveaux et ils peuvent être représentés généralement par la formule suivante :

25



30

dans laquelle  $R_1$  a la définition ci-dessus, et  $R_6$  est un groupe  $-CN$ ,  $-CONHNH_2$ ,  $-CONH_2$  ou  $-COOH$ . Les composés de formule (III) et de formule (VI) sont également nouveaux.

35

Dans la présente invention, la réaction du stade A entre l'anhydride 3,5-diméthyl-4-alcoxy-carbonylphtalique de formule (I) et le composé de formule (II) est réalisé généralement en présence d'un solvant, et de préférence d'un solvant organique, généralement à une température comprise entre  $0^\circ C$  et

le point d'ébullition du solvant, et de préférence entre 0°C et environ 50°C. La réaction peut être terminée habituellement au bout de 2 à 4 heures. Bien que le solvant utilisé ne soit pas particulièrement limité dans la mesure où il est

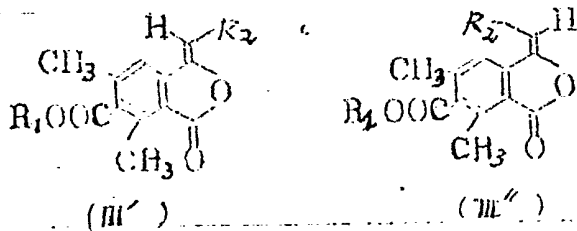
5 inerte vis-à-vis de la réaction, des exemples de solvants préférés comprennent des hydrocarbures aromatiques tels que benzène, toluène et xylène, des hydrocarbures halogénés tels que chlorure de méthylène, chloroforme et tétrachlorure de carbone, et des éthers tels que éther éthylique, éther iso-

10 propylique, tétrahydrofurane et dioxanne.

La réaction est effectuée en utilisant le composé de formule (II) à raison de 0,5 à 2 moles par mole d'anhydride 3,5-diméthyl-4-alcoycarbonylphthalique de formule (I). De préférence, le composé bon marché de formule (II) est utilisé

15 à raison de 1,0 à 1,3 mole par mole du composé (I). Le méthylène-phthalide de formule (III) obtenu par cette réaction est un mélange d'isomères géométriques (III') et (III''), dans un rapport de 5 à 7 : 1, ayant la formule ci-dessous :

20



25

Puisque ces isomères géométriques donnent le même composé de formule (IV) quand on le fait réagir avec l'hydrazine dans le stade ultérieur, il n'est donc pas nécessaire de les sé-

30 parer l'un de l'autre. En outre, l'oxyde de triphénylphosphine formé comme sous-produit de cette réaction n'exerce aucune influence défavorable sur la réaction ultérieure. Par conséquent le mélange réactionnel liquide lui-même, ou le résidu obtenu en chassant le solvant par distillation, peuvent être

35 utilisés comme produits bruts dans la réaction ultérieure. Si l'isolement du produit (III) est nécessaire, la chromatographie sur colonne utilisant le gel de silice est la mieux appropriée.

Il est également possible d'isoler le produit (III') soit directement à partir du mélange réactionnel, soit par recristallisation du produit brut parce que, parmi les isomères géométriques, l'isomère (III') a une solubilité plus faible dans les solvants hydrocarbonés aromatiques que l'autre isomère (III").

Un grand nombre d'anhydrides 3,5-diméthyl-4-alcoxy-carbonylphtalique représentés par la formule (I) sont des composés connus. Par exemple certains d'entre eux peuvent être obtenus facilement en condensant un ester alkylique de l'acide isodéhydroacétique avec un diester d'acide acétylène dicarboxylique pour produire un dérivé diester phtalique, en saponifiant ce dernier puis en traitant le produit saponifié avec l'anhydride acétique.

Les groupes alkyle inférieur représentés par le symbole  $R_1$  dans la formule (I) sont par exemple les groupes méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle et hexyle, qui peuvent être non seulement à chaîne droite mais aussi à chaîne ramifiée si la ramification est possible. Les atomes d'halogène représentés par X sont le chloré, le brome, l'iode et le fluor.

$R_2$  dans la formule (II) est un groupe  $-CN$  ou  $-COOEs$  (Es est un résidu ester) et des exemples de ce groupe  $-COOEs$  comprennent des groupes alcoxy (inférieur) ( $C_1-C_6$ )-carbonyle tels que les groupes méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle et butoxycarbonyle; des groupes aralcoxy-carbonyle tels que benzyloxycarbonyle, phényléthoxycarbonyle, chlorophénylpropoxycarbonyle; des groupes aryloxycarbonyle tels que les groupes phénoxycarbonyle et phénoxycarbonyle substitué. Généralement, le composé de formule (II) peut être obtenu en faisant réagir la triphénylphosphine avec l'ester bromo-acétique ou le bromo-acétonitrile et la plupart de ces composés sont des composés découverts.

Dans le stade ultérieur (B), la réaction du méthylène-phtalide de formule (III) et de l'hydrazine peut être effectuée généralement en présence d'un solvant dans une gamme de températures allant de la température ordinaire au point d'ébullition du solvant, de préférence à une température

allant de 80°C à environ 130°C. Bien que l'hydrazine puisse être utilisée à un état quelconque et en une quantité quelconque, il est plus commode d'utiliser une solution aqueuse à 80 % d'hydrate d'hydrazine. Celui-ci peut être utilisé à raison d'environ 2 à 10 moles, de préférence d'environ 3 à 6 moles, par mole de méthylène-phtalide de formule (III).

Le solvant n'est pas particulièrement limité, ceux qui sont miscibles avec l'eau sont préférés. Des exemples de solvants préférés comprennent des alcools tels que méthanol, éthanol, propanol et butanol; des éthers tels que tétrahydrofurane et dioxane; le diméthylsulfoxyde; le diméthylformamide, et les mélanges de ces solvants avec l'eau.

Si, par exemple une solution aqueuse à 80 % d'hydrate d'hydrazine est utilisée comme qualité d'hydrazine, et que le n-propanol est utilisé comme solvant, l'isolement du composé de formule (IV) d'avec le mélange réactionnel peut être facilement réalisé en refroidissant le mélange réactionnel une fois la réaction terminée puis en recueillant le précipité cristallin obtenu par filtration. Si une solution aqueuse à 80 % d'hydrate d'hydrazine est mise à réagir en utilisant l'éthanol comme solvant, l'isolement peut être facilement réalisé en concentrant le mélange réactionnel liquide sous pression réduite une fois la réaction terminée, et en recristallisant le résidu dans l'éthanol.

On va maintenant décrire le stade ultérieur (C).

Dans l'hydrolyse effectuée dans le stade (C) pour obtenir la 4-méthyl-(substitué)-1-phtalazone de formule (V) à partir du composé de formule (IV), on peut utiliser aussi bien un acide qu'une base comme réactif hydrolysant. Comme acide en question, les acides minéraux tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique et nitrique sont préférables et les acides sulfoniques organiques tels que l'acide benzène-sulfonique, paratoluènesulfonique et méthanesulfonique peuvent aussi être utilisés. Comme base en question, les hydroxydes alcalins tels que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, les carbonates alcalins tels que carbonate de sodium, carbonate de potassium, bicarbonate de potassium et bicarbonate de sodium, et les hydroxydes de métaux alcalino-

terreux tels que l'hydroxyde de calcium sont utilisés de préférence.

Ledit agent hydrolysant est utilisé à raison de 1 à 20 équivalents et généralement de 2 à 5 équivalents par rapport au composé de formule (IV).

Le solvant pour la réaction n'est pas particulièrement limité. L'eau et les solvants miscibles avec l'eau sont préférables, et parmi eux on peut citer les alcools, tels que méthanol, éthanol et propanol; les cétones telles que acétone, et méthyléthylcétone; les éthers, tels que les éthers cycliques, par exemple le tétrahydrofuranne et le dioxanne, et des mélanges d'eau et de ces solvants solubles dans l'eau.

La réaction peut être effectuée à une température comprise entre la température ordinaire et le point d'ébullition du solvant, de préférence entre environ 80°C et 110°C.

Si l'hydrolyse est effectuée avec l'acide chlorhydrique en utilisant l'eau comme solvant, l'isolement de la 4-méthyl-(substitué)-1-phthalazone de formule (V) d'avec le mélange réactionnel peut être effectué en recueillant les cristaux déposés, une fois la réaction terminée, par filtration pour obtenir un produit brut et, si nécessaire, en recristallisant celui-ci par exemple dans un mélange solvant d'eau et d'acétone.

Ensuite le stade (D), c'est-à-dire l'halogénéation de la 4-méthyl-(substitué)-1-phthalazone de formule (V) est réalisée généralement dans un solvant avec un agent d'halogénéation. Ledit agent d'halogénéation n'est pas particulièrement limité. Comme agents d'halogénéation préférés, on peut citer le chlore, le brome, le N-chloro-succinimide, le N-bromo-succinimide, le N-iodo-succinimide, le chlorure de sulfuryle, le chlorure cuivrique, le bromure cuivrique, le trichlorure de phosphore, le tribromure de phosphore et le pentachlorure de phosphore. L'agent d'halogénéation est utilisé à raison de 0,5 à 2 moles, de préférence de 1 à 1,3 mole, par mole de 4-méthyl-(substitué)-1-phthalazone de formule (V).

Le solvant utilisé dans la réaction n'est pas particulièrement limité dans la mesure où il est inerte par rapport à la réaction, et tout solvant approprié peut être choisi en

fonction du type d'agent d'halogénéation utilisé. Généralement des hydrocarbures halogénés tels que le chlorure de méthylène, le chloroforme et le tétrachlorure de carbone; des éthers tels que l'éther éthylique, le tétrahydrofurane, le dioxane; des acides organiques tels que l'acide formique, l'acide acétique et l'acide propionique; le diméthylformamide, et l'eau sont utilisés.

La réaction peut être effectuée de préférence à une température allant de la température ordinaire (environ 20°C) au point d'ébullition du solvant, et elle est généralement terminée en l'espace de 12 heures.

Si le brome est utilisé comme agent d'halogénéation, l'acide acétique comme solvant, et que  $R_4$  dans la formule (VI) est le groupe COOH, l'isolement de la 4-( $\alpha$ -halogéno- $\alpha$ -méthyl-(substitué))-1-phthalazone de formule (VI) d'avec le mélange réactionnel peut être réalisé en chassant le solvant par distillation une fois la réaction terminée, en ajoutant de l'eau au résidu, en recueillant les cristaux obtenus par filtration et, si nécessaire, en les recristallisant dans un mélange d'acétone et d'hexane.

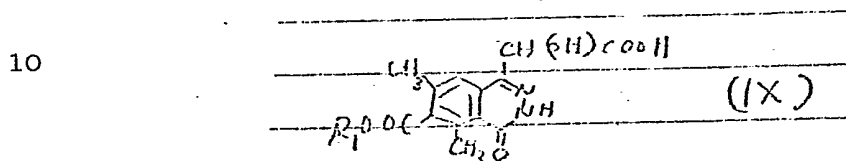
Si  $R_4$  dans la formule (VI) est le groupe  $-\text{CONH}_2$ , que le brome soit utilisé comme agent d'halogénéation et l'acide acétique comme solvant, l'isolement peut être réalisé en chassant le solvant par distillation une fois la réaction terminée, en dissolvant le résidu dans le chloroforme, en le lavant à l'eau froide, en le séchant sur du sulfate de sodium anhydre, le séparant par filtration de l'agent de dessiccation, en concentrant le filtrat sous pression réduite et en recristallisant le résidu dans le chloroforme.

Le stade (E) suivant pour la conversion de la 4-( $\alpha$ -halogéno- $\alpha$ -méthyl(substitué))-1-phthalazone de formule (VI) en la 4-hydroxyméthyl-1-phthalazone de formule (VIII) est donné en détail.

Tout d'abord, le point (a) du stade (E), c'est-à-dire l'hydrolyse directe et la décarboxylation du composé de formule (VI) vont être décrits en détail.

L'hydrolyse du composé de formule (VI) peut être réalisée de la même façon que dans le composé de formule (IV)

du stade (C). Si un acide est utilisé dans cette hydrolyse comme agent hydrolysant, l'hydrolyse et la décarboxylation peuvent être effectuées simultanément. Quand l'hydrolyse est effectuée avec une base, il se forme généralement au cours  
 5 de la réaction un sel de l'acide 7-alcoyrcarbonyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-4-hydroxy-acétique représenté par la formule suivante :



15 dans laquelle  $R_1$  a la définition ci-dessus, et la décarboxylation est habituellement réalisée en traitant le produit obtenu par la chaleur dans les conditions neutres ou acides. Dans ce cas, le composé de formule (IX) peut être décarboxylé soit après avoir isolé ledit composé, soit sans l'avoir isolé.  
 20 La décarboxylation du composé de formule (IX) peut être réalisée soit à l'état neutre, soit à l'état acide. Il est généralement préférable de réaliser la décarboxylation à l'état acide.

On peut utiliser divers acides pour l'état acide. Par  
 25 exemple, les acides formique, acétique, propionique, benzène-sulfonique, toluènesulfonique, phénylacétique sont préférés comme acides organiques et les acides sulfurique, chlorhydrique, nitrique sont préférés comme acides minéraux.

On peut utiliser ou non un solvant. Si un solvant est  
 30 utilisé, il n'est pas particulièrement limité dans la mesure où il est inerte par rapport à la réaction. L'eau seule est également utilisable. Des solvants préférés comprennent des hydrocarbures aromatiques tels que benzène, toluène et xylène; des alcools tels que méthanol, éthanol et propanol; des acides  
 35 organiques tels que acides formique, acétique et propionique; des cétones telles que acétone et méthyléthylcétone; des éthers tels que des éthers cycliques, par exemple dioxanne et tétrahydrofurane et leurs mélanges avec l'eau.

Dans l'hydrolyse du composé de formule (VI), l'acide est utilisé comme catalyseur de sorte que sa quantité n'est pas particulièrement limitée et généralement on en utilise 0,01 à 1 équivalent. La température et la durée de la réaction sont choisies dans de larges limites selon le type d'acide ou de base et de solvant, utilisés; quand un solvant est utilisé, la réaction est réalisée de préférence à une température allant de la température ordinaire au point d'ébullition du solvant. La réaction est généralement terminée en l'espace de 1 à 10 heures.

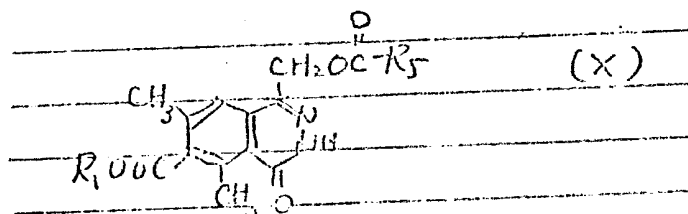
Si un mélange de solvants comprenant de l'eau et un solvant organique est utilisé dans la réaction par exemple, l'isolement de la 4-hydroxyméthyl-1-phthalazone de formule (VIII) d'avec le mélange réactionnel est effectuée en chassant le solvant organique par distillation, en ajoutant de l'eau au mélange réactionnel résiduel, en réglant son pH à environ 4 avec une base ou un acide et en recueillant les cristaux déposés par filtration.

On va maintenant décrire le point (b) du stade (E). Si  $R_4$  dans le composé de formule (VI) est un groupe  $-COOH$ , l'hydrolyse et la décarboxylation peuvent surtout être pratiquées par le procédé (b) de préférence, bien qu'elles puissent être réalisées par le procédé (a).

Selon le premier procédé du point (b), la décarboxylation a lieu également simultanément quand on fait réagir le sel d'acide carboxylique de formule (VII) avec la 4-( $\alpha$ -halogéno- $\alpha$  méthyl (substitué))-1-phthalazone de formule (VI) de sorte qu'une hydrolyse ultérieure peut donner le composé cherché.

Le produit intermédiaire ci-après de formule (X) est formé par la réaction du sel d'acide carboxylique de formule (VII) avec le composé de formule (VI) puis par la décarboxylation simultanée.

35



dans laquelle  $R_1$  et  $R_5$  ont les définitions ci-dessus. Dans le processus d'hydrolyse ultérieur, on peut utiliser soit le mélange réactionnel obtenu, soit le produit intermédiaire isolé dudit mélange.

5 La réaction entre le composé de formule (VI) et le sel d'acide carboxylique de formule (VII) est réalisée généralement en présence d'un solvant. Des solvants inertes par rapport à cette réaction peuvent être utilisés à cet effet, parmi  
10 lesquels on peut inclure des acides gras tels que les acides formique, acétique et propionique; des cétones telles que acétone et méthyléthylcétone; des éthers tels que des éthers cycliques par exemple tétrahydrofuranne et dioxanne; des hydrocarbures aromatiques tels que benzène, toluène et xylène; le diméthylsulfoxyde et le diméthylformamide.

15 Si dans cette réaction, un sel d'acide gras est utilisé comme sel d'acide carboxylique de formule (VII) et qu'un acide gras est utilisé comme solvant, il est préférable d'employer comme solvant l'acide gras correspondant audit sel d'acide  
20 carboxylique de formule (VII). Par exemple si le sel d'acide carboxylique de formule (VII) est l'acétate de sodium, le solvant est de préférence l'acide acétique.

Le sel d'acide carboxylique de formule (VII) est utilisé généralement à raison de 1 à 10 moles, de préférence de 1,5 à 5 moles, par mole du composé de formule (VI).

25 La température de la réaction et la durée de la réaction sont choisies dans de larges limites en fonction du type de la matière de départ et du solvant. On préfère généralement réaliser la réaction à une température allant de la température ordinaire (environ 20°C) au point d'ébullition du solvant  
30 utilisé dans la réaction. La réaction est généralement terminée en environ 10 heures.

Les exemples de substituants représentés par le symbole  $R_5$  dans la formule (VII) sont l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle tel qu'un groupe méthyle, éthyle, propyle, butyle,  
35 pentyle, hexyle et heptadécyle, un groupe aryle tel qu'un groupe phényle et naphtalyle et un groupe aralkyle tel qu'un groupe benzyle, phényléthyle et naphtylméthyle.

Le groupe alkyle peut être un groupe alkyle ramifié et

n'est pas limité au groupe alkyle à chaîne droite. En outre, ces groupes alkyle, phényle, naphtyle peuvent porter des substituants autres que l'hydrogène, à moins que ces substituants aient un effet non désirable sur la réaction.

5 Les exemples du symbole M dans la formule (VII) sont des métaux alcalins tels que sodium et potassium et des métaux alcalino-terreux tels que calcium et magnésium, à condition que n vale 1 quand M est un métal alcalin et n vale 2 quand M est un métal alcalino-terreux. Il est quelquefois préférable  
10 d'effectuer cette réaction en présence d'un catalyseur. Particulièrement quand les cétones, les éthers cycliques ou les hydrocarbures aromatiques mentionnés ci-dessus sont utilisés comme solvants, la réaction est de préférence conduite en présence du catalyseur tel qu' un éther-couronne (crown éther)  
15 représenté par exemple par les éthers 18-couronne-6, parmi lesquels l'éther 18-couronne-6 lui-même est particulièrement préféré. Le catalyseur peut être ajouté à raison d'environ 0,1 à 10 % en poids, de préférence d'environ 1 à 5 % en poids rapporté au sel d'acide carboxylique de formule (VII).

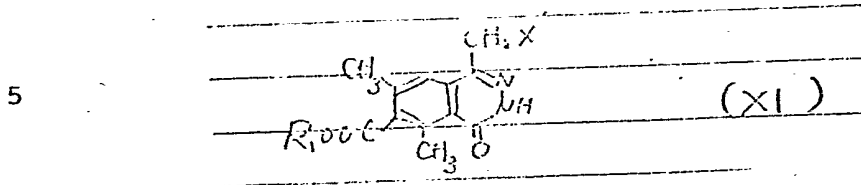
20 Le stade ultérieur de l'hydrolyse peut être pratiqué de la même façon que pour l'hydrolyse du premier stade de (C).

Ensuite, le second procédé du point (b) dans lequel la décarboxylation est effectuée au début, puis est suivie par la réaction avec le sel d'acide carboxylique de formule (VII)  
25 et de l'hydrolyse sera décrit en détail.

La décarboxylation initiale à partir du composé de formule (VI) peut être effectuée par un chauffage modéré en présence ou en absence d'un solvant. Il est préférable de la réaliser dans un solvant inerte par rapport à la réaction. Des  
30 exemples de solvants sont des acides organiques tels que les acides formique, acétique et propionique, et des hydrocarbures aromatiques tels que benzène, toluène et xylène.

La réaction peut être effectuée à la température de 50°C à 250°C en général, de préférence elle a lieu à une température de 80°C à 120°C en présence du solvant. La durée de la  
35 réaction varie en fonction de la température. La réaction peut être habituellement terminée en quelques minutes jusqu'à environ 3 heures.

Par la décarboxylation, il se forme un composé représenté par la formule suivante :



10 dans laquelle  $R_1$  et X ont les définitions ci-dessus, comme produit intermédiaire. Ce produit intermédiaire peut être isolé avant de le faire réagir avec le sel d'acide carboxylique de formule (VII) dans le stade ultérieur, mais le mélange réactionnel comprenant ledit produit intermédiaire

15 peut aussi être utilisé dans le stade ultérieur. La réaction dudit produit intermédiaire et du sel d'acide carboxylique de formule (VII) peut être effectuée de la même façon que dans la réaction mentionné ci-dessus entre le composé de

20 formule (VI) et le sel d'acide carboxylique de formule (VII).

Par la réaction entre le composé de formule ( ) et le sel d'acide carboxylique de formule (VII) le composé sus-

mentionné de formule (X) est formé comme produit intermédiaire. L'hydrolyse de ce composé de formule (X) peut être effectuée de la même façon que ci-dessus.

25 Finalement le point (c) du stade E sera décrit.

Si  $R_4$  dans la formule (VI) est le groupe  $\text{CONH}_2$ , la réaction du composé de formule (VI) et du sel d'acide carboxylique de formule (VII) peut être réalisée de la même façon que la réaction dans le procédé B du stade E.

30 L'hydrolyse et la décarboxylation, simultanées, du composé acyloxylé peuvent être effectuées de la même façon que l'hydrolyse utilisant un acide dans le stade (C).

Le composé objet de la présente invention ainsi obtenu c'est-à-dire la 4-hydroxy-méthyl-1-phthalazone de formule

35 (VIII), peut être isolé en éliminant le solvant organique par un procédé tel que la distillation, puis en réglant le

pH à environ 4 et en recueillant les cristaux déposés par filtration quand un mélange de solvants comprenant de l'eau et un solvant organique est utilisé comme solvant.

La présente invention est illustrée par les exemples descriptifs et non limitatifs ci-après.

EXEMPLE 1

10 ml de benzène sont ajoutés au mélange de 2,50 g d'anhydride 3,5-diméthyl-4-éthoxycarbonylphtalique et de 4,35 g de méthoxycarbonylméthylènetriphénylphosphorane, et on fait réagir le mélange à la température ordinaire en agitant pendant 4 heures. Une fois la réaction terminée, le benzène est chassé par distillation sous pression réduite pour obtenir un produit brut. Celui-ci est soumis à la chromatographie sur colonne en utilisant 150 g de gel de silice et un mélange benzène-acétate d'éthyle comme solvant développeur, ce qui permet d'isoler les deux produits ayant un rapport d'isomères géométriques entre eux, c'est-à-dire :

le (Z)-5,7-diméthyl-6-éthoxycarbonylphtalido- $\Delta^{3,\alpha}$ -méthylèncarboxylate de méthyle; 2,20 g (rendement 72,3 %), p.f. 122°-122,5°C.

Le (E)-5,7-diméthyl-6-éthoxycarbonylphtalido- $\Delta^{3,\alpha}$ -méthylèncarboxylate de méthyle : 0,34 g (rendement 1,2 %) p.f. 134°-136°C.

EXEMPLE 2

30 ml de benzène sont ajoutés à un mélange de 3,72 g d'anhydride 3,5-diméthyl-4-éthoxycarbonylphtalique et de 6,20 g d'éthoxycarbonylméthylènetriphénylphosphorane et on laisse réagir le mélange à la température ordinaire pendant 3 heures sous agitation. Une fois la réaction terminée, les cristaux déposés sont recueillis par filtration et on obtient 1,23 g (rendement 25,8 %) de (Z)-5,7-diméthyl-6-éthoxycarbonylphtalido- $\Delta^{3,\alpha}$ -méthylèncarboxylate d'éthyle; p.f. 114°-114,5°C.

Le filtrat est concentré et le résidu est soumis à la chromatographie sur gel de silice de la même façon que dans l'exemple 1, et on obtient en plus 2,11 g (rendement 44,2 %) de (Z)-5,7-diméthyl-6-éthoxycarbonylphtalido- $\Delta^{3,\alpha}$ -méthylèncarboxylate d'éthyle. Par cette chromatographie, on obtient

simultanément 0,80 g (rendement 16,8 %) de (E)-5,7-diméthyl-6-éthoxycarbonylphtalido- $\Delta^{3,\alpha}$ -méthylèncarboxylate d'éthyle; p.f. 105°-108°C.

EXEMPLE 3

3 ml de benzène sont ajoutés au mélange de 0,50 g d'anhydride 3,5-diméthyl-4-méthoxycarbonylphtalique et de 0,97 g d'éthoxycarbonyl-méthylènetriphénylphosphorane, on laisse réagir le mélange à la température ordinaire pendant 3 heures en agitant et les cristaux déposés sont recueillis par filtration ce qui donne 0,26 g (rendement 40,1 %) de (Z)-5,7-diméthyl-6-méthoxycarbonylphtalido- $\Delta^{3,\alpha}$ -méthylèncarboxylate d'éthyle : p.f. 127°-128,5°C.

EXEMPLE 4

2,48 g de (Z)-5,7-diméthyl-6-éthoxycarbonylphtalido- $\Delta^{3,\alpha}$ -méthylèncarboxylate d'éthyle sont dissous dans un mélange de 50 ml de n-propanol, et 4,70 g d'une solution aqueuse à 80 % d'hydrate d'hydrazine y sont ajoutés, et le mélange est chauffé au reflux à 110°C pendant 10 heures.

Le mélange réactionnel est refroidi et les cristaux déposés sont recueillis par filtration pour obtenir 2,25 g (rendement 90,7 %) d'hydrazide de l'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phtalazone-4-acétique.

p.f. 243°-245°C (décomposition en moussant).

Spectre IR

$$\nu_{\max}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1}) = 3320, 3180, 1724, 1655, 1604, \\ 1526, 1280$$

Spectre MN (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta = 1,35$  (t, 3 H, J = 7 Hz; OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
 $2,39 - 2,78$  (s, s, 3 H, 3 H; phényl-CH<sub>3</sub>),  
 $3,72$  (s, 2 H; CH<sub>2</sub>),  $4,40$  (q, 2 H, J =  
 7 Hz; OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  $3,5 - 4,7$  (large; 2 H;  
 NH<sub>2</sub>),  $7,60$  (s, 1 H; phényl-H),  $9,25$  (s,  
 1 H; NHNH<sub>2</sub>),  $12,36$  (s, 1 H; NH)

EXEMPLE 5

0,33 g de (E, Z)-5,7-diméthyl-6-éthoxycarbonyl-phtalido-  
 $\Delta^{3,\alpha}$ -méthylèncarboxylate d'éthyle (le mélange d'isomères  
 géométriques (III') et (III'')) mentionnés ci-dessus dans un  
 5 rapport 9 : 4) est dissous dans 7 ml de n-propanol auquel  
 on ajoute 0,63 g d'une solution aqueuse à 80 % d'hydrate  
 d'hydrazine. La réaction et le traitement ultérieur sont  
 effectués de la même façon que dans l'exemple 4, ce qui donne  
 0,31 g (rendement 93,6 %) d'hydrazide de l'acide 6,8-diméthyl-  
 10 7-éthoxycarbonyl-1-phtalazone-4-acétique.

Ce produit est en parfait accord avec le produit de  
 l'exemple 4 en ce qui concerne le point de fusion, les spec-  
 tres IR et RMN.

EXEMPLE 6

0,20 g de (Z)-5,7-diméthyl-6-méthoxycarbonylphtalido-  
 $\Delta^{3,\alpha}$ -méthylèncarboxylate d'éthyle est dissous dans 4 ml de  
 n-propanol auquel on ajoute 0,41 g d'une solution aqueuse  
 à 80 % d'hydrate d'hydrazine. Ensuite, la réaction et le  
 traitement ultérieur sont effectués de la même façon que  
 20 dans l'exemple 4. On obtient ainsi 0,14 g (rendement 68,2 %)  
 d'hydrazide de l'acide 6,8-diméthyl-7-méthoxycarbonyl-1-phta-  
 lazone-4-acétique.

p.f. 257,5-259,0°C (décomposition avec mousse).

Spectre IR :

25

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$  = 3300, 3170, 3040,  
 2940, 1725, 1650, 1603, 1532,  
 1435, 1285

30

Spectre RMN (DMSO- $d_6$ ) :

35

$\delta$  = 2,38 - 2,76 (s, s, 3H; 3H, phényl-  
 CH<sub>3</sub>), 3,72 (s; 2H, CH<sub>2</sub>), 3,94 (s, 3H;  
 CH<sub>3</sub>O), 3,6 - 4,7 (large., 2H; NH<sub>2</sub>), 7,64  
 (s, 1H; phényl-H), 9,26 (s, 1H; NH  
 NH<sub>2</sub>), 12,38 (s, 1H; NH)

EXEMPLE 7

25 g d'anhydride 3,5-diméthyl-4-éthoxycarbonylphtalique et 43,5 g de méthoxycarbonyl-méthylènetriphénylphosphorane sont ajoutés à 100 ml de benzène et agités à 20°-25°C pendant 4 heures. Une fois la réaction terminée, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite, le résidu est dissous dans 800 ml de n-propanol, on ajoute 64 g d'une solution aqueuse à 80 % d'hydrate d'hydrazine, puis le mélange est chauffé au reflux pendant 10 heures.

Le mélange réactionnel est refroidi et les cristaux déposés sont recueillis par filtration. On obtient ainsi 27,2 g (rendement 85,4 %) d'hydrazide de l'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phtalazone-4-acétique. Ce produit est en parfait accord avec le produit de l'exemple 4 en ce qui concerne le point de fusion, les spectres IR et RMN.

EXEMPLE 8

12 g d'hydrazide de l'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phtalazone-4-acétique sont ajoutés à 380 ml d'acide chlorhydrique 2 N et chauffés au reflux pendant 5 heures.

Le mélange réactionnel est refroidi et les cristaux déposés sont recueillis par filtration, lavés à l'eau et séchés. On obtient ainsi 10,2 g (rendement 89,0 %) d'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phtalazone-4-acétique.

p.f. 162,5°-163,5°C (décomposition avec mousse)

Spectre IR

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1}) = 3240, 2300 \rightarrow 3000$

(large.), 1730, 1700 (épaulement), 1640,

1602, 1280

Spectre RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta = 1,37$  (t, 3 H, J = 7 Hz; OCH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>),

2,42, 2,82 (s, s, 3 H, 3 H; phényl-CH<sub>3</sub>),

3,94 (s, 2 H; CH<sub>2</sub>), 4,43 (q, 2 H,

J = 7 Hz; OCH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>), 2-6 (large, 1 H;

COOH), 7,61 (s, 1 H; phényl-H), 12,45

(s, 1 H; NH)

EXEMPLE 9

2 g d'hydrazide de l'acide 6,8-diméthyl-7-méthoxycarbonyl-1-phtalazone-4-acétique sont ajoutés à 50 ml d'acide chlorhydrique 3 N et chauffés au reflux pendant 2 heures, après  
 5 quoi ils sont traités de la même façon que dans l'exemple 8. Ainsi, on obtient 1,80 g (rendement 94,4 %) d'acide 6,8-diméthyl-7-méthoxycarbonyl-1-phtalazone-4-acétique.

p.f. 203<sup>v</sup>-205°C (décomposition avec mousse)

10 Spectre IR :

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 3300, 3160, 3035,$

$2300 \sim 3000$  (large), 1733, 1697,

15 1663, 1603, 1438, 1290, 1250,

1175, 1145

Spectre RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)

20  $\delta = 2,40, 2,78$  (s, s, 3H, 3H; phényl-

CH<sub>3</sub>), 3,96 (s, 5H; CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>O), 5-10

large (COOH), 7,61 (s, 1H; phényl-H),

25 2,45 (s, 1H; NH)

EXEMPLE 10

0,40 g d'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phtalazone-4-acétique est dissous dans 10 ml d'acide acétique glacial, on y ajoute 0,24 g de brome et on laisse réagir le mélange à la température ordinaire pendant 3 heures avec  
 30 agitation. L'acide acétique est chassé par distillation sous pression réduite, de l'eau est ajoutée au résidu, les cristaux déposés sont recueillis par filtration puis recristallisés dans un mélange acétone n-hexane. Ainsi, on obtient  
 35 0,47 g (rendement 92,9 %) d'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phtalazone-4- $\alpha$ -bromo-acétique.

p.f. 202,5<sup>a</sup>-204°C

Spectre IR KBr (cm<sup>-1</sup>) = 3170, 2200-3000 (large), 1730, 1660,  
 max 1605, 1298, 1240, 1145, 1120

Spectre RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta = 1,40$  (t, 3H, J = 7 Hz; OCH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>),  
 2,45, 2,80 (s, s, 3H, 3H; phényl-  
 CH<sub>3</sub>), 4,46 (q, 2H, J = 7 Hz; OCH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>),  
 4~7 (large, COOH), 6,47 (s, 1H; BrCH),  
 7,87 (s, 1H; phényl-H), 12,77 (s, 1H;  
 NH)

EXEMPLE 11

1 g d'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phtalazone-4-acétique est dissous dans 20 ml d'acide acétique glacial, on y ajoute 0,61 g de chlorure de sulfuryle et on laisse le mélange réagir à la température ordinaire pendant 7 heures sous agitation.

Le mélange est concentré sous pression réduite pour chasser l'acide acétique et le résidu est recristallisé dans un mélange acétone n-hexane. Ainsi on obtient 1,0 g (rendement 89,4 %) d'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phtalazone-4- $\alpha$ -chloro-acétique.

p.f. 188°-189°C.

spectre IR :

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1}) = 3026, 2200 - 3000 -$

(large), 1730, 1663, 1603, 1277,

1240, 1150, 1120

Spectre RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta = 1,38$  (t, 3H, J = 7 Hz; OCH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>),  
 2,46, 2,82 (s, s, 3H, 3H; phényl-CH<sub>3</sub>),  
 4,45 (q, 2H, J = 7 Hz; OCH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>), 4~7  
 (large, COOH), 6,40 (s, 1H, Cl CH),  
 7,85 (s, 1H, phényl-H), 12,77 (s,  
 1H, NH)

EXEMPLE 12

1,27 g d'acide 6,8-diméthyl-7-méthoxycarbonyl-1-phtalazone-4-acétique est mis en suspension dans 40 ml d'acide acétique glacial, 0,77 g de chlorure de sulfuryle y est ajouté, on laisse réagir le mélange à la température ordinaire pendant 4 heures sous agitation puis on le traite de la même façon que dans l'exemple 11. On obtient 1,10 g (rendement 77,4 %) d'acide 6,8-diméthyl-7-méthoxycarbonyl-1-phtalazone-4- $\alpha$ -chloro-acétique.

10 p.f. 249°-250°C (décomposition)

Spectre IR

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1}) = 3160, 3040, 2930,$   
 $2300 \sim 3000$  (large  $\rightarrow$ ), 1730, 1667,  
 15 1603, 1440, 1283, 1242, 1145,  
 1118

Spectre RMN (DMSO- $d_6$ )

20  $\delta = 2,42, 2,78$  (s, s, 3H, 3H, phényl  
 -CH<sub>2</sub>), 3,96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 6,38 (s,  
 1H, CHCl), 7,83 (s, 1H, phényl-H),  
 25 9,32 (large, 1H, COOH), 12,75 (s,  
 1H, NH)

EXEMPLE 13

3,80 g d'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phtalazone-4- $\alpha$ -bromo-acétique sont dissous dans 100 ml d'acide acétique glacial et chauffés à 100°C pendant 2 heures sous agitation. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite pour chasser l'acide acétique, de l'eau est ajoutée au résidu et les cristaux obtenus sont recueillis par filtration pour obtenir un produit brut.

30  
 35 Celui-ci est recristallisé dans le benzène et on obtient 2,90 g (rendement 85,5 %) de 4-bromométhyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle.

p.f. 202°-203°C.

EXEMPLE 14

3,40 g d'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-2-phtalazone-4- $\alpha$ -chloro-acétique sont dissous dans 100 ml d'acide acétique glacial puis on fait réagir et après on traite de la même façon que dans l'exemple 13. On obtient ainsi 2,65 g (rendement 89,9 %) de 4-chloro-méthyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle.

p.f. 184°-186°C.

EXEMPLE 15

0,50 g d'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phtalazone-4- $\alpha$ -chloro-acétique est dissous dans 20 ml de toluène et on fait réagir à 90°C pendant 2 heures sous agitation. Le mélange est refroidi et les cristaux déposés sont recueillis par filtration. On obtient ainsi 0,31 g (rendement 70,1 %) de 4-chlorométhyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle. Ce produit est en parfait accord avec celui de l'exemple 14 en ce qui concerne le point de fusion.

EXEMPLE 16

0,97 g d'acide 6,8-diméthyl-7-méthoxycarbonyl-1-phtalazone-4- $\alpha$ -chloro-acétique est dissous dans 30 ml d'acide acétique glacial, puis on fait réagir et on traite ensuite de la même façon que dans l'exemple 13. On obtient ainsi 0,73 g (rendement 86,7 %) de 4-chlorométhyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate de méthyle.

p.f. 253°-255°C.

EXEMPLE 17

2,00 g d'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phtalazone-4-acétique sont dissous dans 50 ml d'acide acétique glacial, auquel est ajouté 1,20 g de brome. On laisse réagir le mélange à la température ordinaire pendant 3 heures puis on chauffe à 100°C pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est refroidi, on ajoute de l'eau, les cristaux déposés sont recueillis par filtration et recristallisés dans le benzène. On obtient ainsi 1,80 g (rendement 80,4 %) de 4-bromo-méthyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle. Ce produit correspond parfaitement au produit de l'exemple 13 en ce qui concerne le point de fusion.

EXEMPLE 18

3,40 g de 4-bromométhyl-6,8-diméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle sont dissous dans 50 ml de diméthylformamide, 2,04 g de formiate de sodium y sont ensuite ajoutés  
5 et on fait réagir le mélange à 60°C pendant 1 heure sous agitation. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite pour chasser le solvant par distillation, on ajoute de l'eau au résidu, les cristaux résultants sont recueillis  
10 par filtration et recristallisés dans l'éthanol. On obtient ainsi 2,42 g (rendement 79,6 %) de 6,8-diméthyl-4-formyloxyméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle.p.f. 152°-154°C.

EXEMPLE 19

15 15,0 g de 4-bromométhyl-6,8-diméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle sont dissous dans 300 ml d'acide acétique glacial, puis on ajoute 10,80 g d'acétate de sodium et on fait réagir le mélange en le chauffant au reflux avec agitation pendant 7 heures. Le mélange réactionnel est traité de la même façon que dans l'exemple 18 et on obtient ainsi  
20 13,65 g (rendement 97 %) de 4-acétoxy-méthyl-6,8-diméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle.  
p.f. 162°-164°C.

EXEMPLE 20

25 3,40 g de 4-bromométhyl-6,8-diméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle sont dissous dans 40 ml de diméthylformamide, on y ajoute 2,89 g de propionate de sodium et on fait réagir le mélange à 60°C pendant 1 heure. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 200 ml d'acétate d'éthyle, la solution est lavée  
30 à l'eau, déshydratée et séchée sur du sulfate de magnésium. Le sulfate de magnésium est séparé par filtration, le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu est recristallisé dans l'éthanol. On obtient ainsi 2,79 g (rendement 84,7 %) de 6,8-diméthyl-4-propionyloxyméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle.  
35 p.f. 130°-132°C.

EXEMPLE 21

2,95 g de 4-chlorométhyl-6,8-diméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle sont dissous dans 110 ml de diméthylfor-

mamide, on y ajoute 9,20 g de stéarate de sodium et on fait réagir le mélange à 60°C pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 500 ml d'acétate d'éthyle, la solution est lavée à fond avec de l'eau chaude puis concentrée sous pression réduite pour obtenir un produit brut. Ce produit est soumis à la chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant un mélange solvant benzène/acétate d'éthyle et on obtient ainsi 3,61 g (rendement 66,3 %) de 6,8-diméthyl-4-stéaroyl-méthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle p.f. 91°-93°C.

#### EXEMPLE 22

2,95 g de 4-chlorométhyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle sont dissous dans 60 ml de tétrahydrofuranne, puis on ajoute 2,88 g de benzoate de sodium et 0,2 g du catalyseur éther 18-couronne-6 et on fait réagir le mélange à 50°C pendant 2 heures.

Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite pour chasser le solvant par distillation, on ajoute de l'eau au résidu, les cristaux bruts obtenus sont recueillis par filtration puis recristallisés dans l'éthanol. On obtient ainsi 2,90 g (rendement 76,2 %) de 4-benzoyloxy-méthyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle. p.f. 178°-179°C.

#### EXEMPLE 23

2,95 g de 4-chlorométhyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle sont dissous dans 60 ml de tétrahydrofuranne, puis 4,06 g de para-nitrophénylacétate de sodium et 0,20 g du catalyseur éther 18-couronne-6 y sont ajoutés, puis la réaction et le post-traitement sont effectués de la même façon que dans l'exemple 22. Les cristaux bruts sont recueillis par filtration et recristallisés dans un mélange de solvants comprenant de l'éthanol et du chloroforme. On obtient ainsi 3,70 g (rendement 84,3 %) de 6,8-diméthyl-4-para-nitro-phénylacétoxyméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle.

p.f. 222,5°-223°C (décomposition en moussant)

EXEMPLE 24

0, 11 g de 4-chlorométhyl-6,8-diméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate de méthyle est dissous dans 3 ml d'acide acétique glacial, puis on ajoute 0,32 g d'acétate de sodium et on fait réagir le mélange en chauffant au reflux avec agitation pendant 40 heures. Le mélange est traité de la même façon que dans l'exemple 18 pour obtenir un produit brut. Celui-ci est recristallisé dans le méthanol et on obtient ainsi 0,10 g (rendement 84,3 %) de 4-acétoxyméthyl-6,8-diméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate de méthyle.

p.f. 185°-187°C.

EXEMPLE 25

0,31 g de n-propyl-4-chlorométhyl-6,8-diméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate de n-propyle est dissous dans 6,2 ml d'acide acétique glacial, auquel on ajoute 0,49 g d'acétate de sodium. On fait réagir le mélange en le chauffant au reflux avec agitation pendant 20 heures. Le mélange réactionnel est traité de la même façon que dans l'exemple 18 et on obtient ainsi 0,31 g (rendement 93,9 %) de 4-acétoxyméthyl-6,8-diméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate de n-propyle.

p.f. 141°-142°C.

EXEMPLE 26

3,83 g d'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phthalazone-4 $\alpha$ -bromo-acétique sont dissous dans 50 ml d'acide formique auquel on ajoute 3,40 g de formiate de sodium. Tout en agitant, on fait réagir le mélange à 105°C pendant 17 heures. Une fois la réaction terminée, l'acide formique est chassé par distillation sous pression réduite, de l'eau est ajoutée au résidu et les cristaux déposés sont recueillis par filtration. On obtient ainsi, 2,85 g (rendement 93,7 %) de 6,8-diméthyl-4-formyloxyméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle.

Ce produit correspond parfaitement avec le produit de l'exemple 18 en ce qui concerne son point de fusion.

EXEMPLE 27

3,83 g d'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phthalazone-4 $\alpha$ -bromo-acétique sont dissous dans 70 ml d'acide acétique glacial auquel on a ajouté 3,28 g d'acétate de

sodium. Le mélange est chauffé à 120°C avec agitation et on le fait réagir pendant 6 heures. Une fois la réaction terminée, l'acide acétique est chassé par distillation sous pression réduite, de l'eau est ajoutée au résidu et les  
5 cristaux déposés sont recueillis par filtration. On obtient ainsi 3,14 g (rendement 98,6 %) de 4-acétoxyméthyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle.

Ce produit correspond parfaitement au produit de l'exemple 19 en ce qui concerne son point de fusion.

10 EXEMPLE 28

3,39 g d'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phtalazone-4- $\alpha$ -chloro-acétique sont dissous dans 70 ml d'acide acétique glacial auquel est ajouté 3,28 g d'acétate de sodium. Ensuite la réaction et le post-traitement sont effectués de la même façon que dans l'exemple 27. On obtient ainsi  
15 3,10 g (rendement 97,4 %) de 4-acétoxyméthyl-6-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle. Ce produit correspond parfaitement avec le produit de l'exemple 19 en ce qui concerne le point de fusion.

20 EXEMPLE 29

0,97 g d'acide 6,8-diméthyl-7-méthoxycarbonyl-1-phtalazone-4- $\alpha$ -chloro-acétique est dissous dans 20 ml d'acide acétique glacial auquel est ajouté 1,30 g d'acétate de sodium. Ensuite, la réaction et le traitement sont effectués  
25 de la même façon que dans l'exemple 27. On obtient ainsi un produit brut qui est recristallisé dans le méthanol pour donner 0,67 g (rendement 73,4 %) de 4-acétoxyméthyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate de méthyle.

P.f. 185°-187°C.

30 EXEMPLE 30

0,91 g d'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phtalazone-4-acétique est dissous dans 20 ml d'acide acétique glacial auquel est ajouté 0,57 g de brome. On laisse réagir le mélange à la température ordinaire pendant 3 heures avec  
35 agitation, après quoi on ajoute 0,99 g d'acétate de sodium et le mélange obtenu est chauffé au reflux à 120°C pendant 6 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite pour chasser les produits volatils par distillation

et les cristaux déposés sont recueillis par filtration. On obtient ainsi 0,94 g (rendement 98,5 %) de 4-acétoxyméthyl-6,8-diméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle. Ce produit correspond parfaitement avec le produit de l'exemple 19 en ce qui concerne son point de fusion.

EXEMPLE 31

6,40 g de 4-acétoxyméthyl-6,8-diméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle sont dissous dans un mélange de 60 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 1 N et de 60 ml de méthanol puis hydrolysés à 20°C pendant 3 heures sous agitation. Une fois la réaction terminée, le méthanol est chassé par distillation et le pH de ce mélange concentré est réglé à 4 avec de l'acide chlorhydrique à 10 %. Les cristaux déposés sont recueillis par filtration et ces cristaux bruts sont recristallisés dans un mélange éthanol-eau. Ainsi, on obtient 4,40 g (rendement 79,6 %) de 6,8-diméthyl-4-hydroxyméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle.

p.f. 171,5°-173°C.

Ce produit correspond parfaitement avec l'échantillon authentique synthétisé par d'autres méthodes, en ce qui concerne ses spectres IR, RMN et UV.

EXEMPLE 32

3,18 g de 4-acétoxyméthyl-6,8-diméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle sont dissous dans un mélange comprenant 30 ml d'acide chlorhydrique 1 N et 30 ml de méthanol puis hydrolysés à 60°C pendant 5 heures avec agitation. Une fois la réaction terminée, le méthanol est chassé par distillation, le pH du mélange concentré est réglé à 4 avec une solution d'hydroxyde de sodium à 10 % puis traité de la même façon que dans l'exemple 31. On obtient ainsi 2,10 g (rendement 76 %) de 6,8-diméthyl-4-hydroxyméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle.

p.f. 171,5°-173°C.

Ce produit correspond parfaitement avec l'échantillon authentique synthétisé par d'autres procédés en ce qui concerne ses spectres IR, RMN et UV.

EXEMPLE 33

3,04 g de 6,8-diméthyl-4-formyloxyméthyl-1-phthalazone-

7-carboxylate d'éthyle sont dissous dans un mélange comprenant 30 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 1N et 30 ml de méthanol puis hydrolysés à 20°C pendant une heure avec agitation, après quoi on traite le tout de la même façon que dans l'exemple 31. On obtient ainsi 2,25 g (rendement 81,4 %) de 6,8-diméthyl-4-hydroxyméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle.

p.f. 171,5°-173°C.

Ce produit correspond parfaitement avec l'échantillon authentique synthétisé par d'autres procédés en ce qui concerne ses spectres IR, RMN et UV.

#### EXEMPLE 34

3,28 g de 6,8-diméthyl-4-propionylloxyméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle sont dissous dans un mélange comprenant 30 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 1N et 30 ml de méthanol, et hydrolysés à 20°C pendant 1 heure avec agitation, puis le mélange réactionnel est traité de la même façon que dans l'exemple 31. On obtient ainsi 2,14 g (rendement 77,8 %) de 6,8-diméthyl-4-hydroxyméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle.

p.f. 171°-173°C.

Ce produit correspond parfaitement avec l'échantillon authentique synthétisé par d'autres procédés en ce qui concerne ses spectres IR, RMN et UV.

#### EXEMPLE 35

2,17 g de 6,8-diméthyl-4-stéaroylméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle sont dissous dans un mélange comprenant 30 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 1 N et 30 ml de méthanol puis hydrolysés à 20°C pendant 2 heures sous agitation, puis le mélange réactionnel est traité de la même façon que dans l'exemple 31. On obtient ainsi 0,81 g (rendement 73,4 %) de 6,8-diméthyl-4-hydroxyméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle.

p.f. 171°-173°C.

Ce produit correspond parfaitement avec l'échantillon authentique synthétisé par d'autres procédés en ce qui concerne ses spectres RMN, IR et UV.

EXEMPLE 36

1,90 g de 4-benzoyloxyméthyl-6,8-diméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle est dissous dans un mélange comprenant 20 ml d'une solution hydroxyde de sodium 1 N et 20 ml de méthanol et hydrolysé à 20°C pendant 5 heures avec agitation, puis le mélange réactionnel est traité de la même façon que dans l'exemple 31. On obtient ainsi 0,94 g (rendement 68 %) de 6,8-diméthyl-4-hydroxyméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle.

p.f. 171,5°-173°C.

Ce produit correspond parfaitement avec l'échantillon authentique synthétisé par d'autres procédés en ce qui concerne ses spectres IR, RMN et UV.

EXEMPLE 37

2,20 g de 6,8-diméthyl-4-para-nitrophénylacétoxyméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle sont dissous dans un mélange comprenant 20 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 1 N et 20 ml de méthanol puis hydrolysés et traités ensuite de la même manière que dans l'exemple 36. On obtient ainsi 0,86 g (rendement 62,3 %) de 6,8-diméthyl-4-hydroxyméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle.

p.f. 171,5°-173°C.

Ce produit correspond parfaitement avec l'échantillon authentique synthétisé par d'autres procédés en ce qui concerne ses spectres IR, RMN et UV.

EXEMPLE 38

0,31 g de 4-acétoxyméthyl-6,8-diméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate de méthyle est dissous dans un mélange comprenant 10 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 1 N et 10 ml de méthanol puis hydrolysé et traité ensuite de la même façon que dans l'exemple 31. On obtient ainsi 0,20 g (rendement 76,2 %) de 6,8-diméthyl-4-hydroxyméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate de méthyle.

p.f. 202°-203°C.

Ce produit correspond parfaitement avec l'échantillon authentique synthétisé par d'autres procédés en ce qui concerne ses spectres IR, RMN et UV.

EXEMPLE 39

1,66 g de 4-acétoxyméthyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate de n-propyle est dissous dans un mélange comprenant 20 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 1 N et 20 ml  
 5 de méthanol et hydrolysé à 20°C pendant 2 heures sous agitation, puis le mélange réactionnel est traité de la même façon que dans l'exemple 31. On obtient ainsi 1,23 g (rendement 84,7 %) de 6,8-diméthyl-4-hydroxyméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate de n-propyle.

10 p.f. 179° -180°C.

Spectre IR :

$$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1}) = 3160, 2920, 1725, 1650, 1600,$$

15 1270, 1230, 1150, 1115, 1030

Spectre RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta = 0,97$  (t, 3 H, J = 7 Hz; OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
 20 1,74 (multi, 2 H; OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,40  
 2,77 (s, s, 3 H, 3 H; phényl-CH<sub>3</sub>), 4,31  
 (t, 2 H, J = 7 Hz; OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,64  
 25 (d, 2 H, J = 6 Hz; CH<sub>2</sub>OH), 5,4 (t, 1 H,  
 J = 6 Hz; OH), 7,84 (s, 1 H; phényl-H),  
 12,56 (s, 1 H; NH)

EXEMPLE 40

30 1,70 g de 4-bromométhyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle est ajouté à un mélange comprenant 50 ml d'eau et 10 ml de dioxanne auquel est ajouté 1,30 g de bicarbonate de sodium. Le mélange est chauffé au reflux pendant 10 heures pour réaliser l'hydrolyse. Le mélange réactionnel est dilué avec 150 ml d'eau, son pH est réglé à 3,00  
 35 avec de l'acide chlorhydrique à 10 %, les cristaux déposés sont recueillis par filtration et recristallisés dans un mélange éthanol-eau. On obtient ainsi 1,02 g (rendement

74,0 %) de 6,8-diméthyl-4-hydroxyméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle.

p.f. 171°-173°C.

5 Ce produit correspond parfaitement avec l'échantillon authentique synthétisé d'une autre façon en ce qui concerne ses spectres IR, RMN et UV.

#### EXEMPLE 41

10 3,00 g de 4-chlorométhyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle sont ajoutés à un mélange comprenant 100 ml d'eau et 10 ml d'éthanol auquel sont ajoutés 2,50 g de bicarbonate de sodium. Le mélange est chauffé au reflux pendant 2 heures pour réaliser l'hydrolyse. Une fois la réaction terminée, le mélange est concentré pour chasser le solvant par distillation et le mélange condensé est traité  
15 de la même façon que dans l'exemple 40. On obtient ainsi 2,20 g (rendement 73 %) de 6,8-diméthyl-4-hydroxyméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle.

p.f. 171°-173°C.

20 Ce produit correspond parfaitement avec l'échantillon authentique synthétisé d'une autre façon en ce qui concerne ses spectres IR, RMN et UV.

#### EXEMPLE 42

25 1,00 g de 4-bromométhyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle est ajouté à un mélange comprenant 23 ml de diméthylformamide et 23 ml d'eau auquel est ajouté 1,23 g d'acétate de sodium. Le mélange est chauffé à 60°C pendant 5 heures avec agitation pour réaliser l'hydrolyse. Une fois la réaction terminée, le solvant est chassé par distillation, de l'eau est ajoutée au résidu dont le pH  
30 est réglé ensuite à 4 avec de l'acide chlorhydrique, les cristaux déposés sont recueillis par filtration et ce produit brut est recristallisé dans un mélange éthanol-eau. On obtient ainsi 0,56 g (rendement 68,8 %) de 6,8-diméthyl-4-hydroxyméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle.

35 p.f. 171°-173°C.

Ce produit correspond parfaitement avec l'échantillon authentique synthétisé d'une autre façon en ce qui concerne

ses spectres IR, RMN et UV.

EXEMPLE 43

0,56 g de 4-chlorométhyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate de méthyle est ajouté à un mélange comprenant  
5 20 ml d'eau et 5 ml d'éthanol auquel est ajouté 0,50 g de bicarbonate de sodium. Ensuite, on fait réagir le mélange et on le traite de la même façon que dans l'exemple 41. On obtient ainsi 0,39 g (rendement 74,3 %) de 6,8-diméthyl-4-hydroxyméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate de méthyle.

10 p.f. 202°-203°C.

Ce produit correspond parfaitement avec l'échantillon authentique synthétisé d'une autre façon en ce qui concerne ses spectres IR, RMN et UV.

EXEMPLE 44

15 0,31 g de 4-chlorométhyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate de n-propyle est ajouté à un mélange comprenant 10 ml d'eau et 2 ml d'éthanol auquel est ajouté 0,30 g de bicarbonate de sodium. Ensuite, on fait réagir le mélange et on le traite de la même façon que dans l'exemple 41. On  
20 obtient ainsi 0,20 g (rendement 68,9 %) de 6,8-diméthyl-4-hydroxyméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate de n-propyle.

p.f. 179°-180°C.

Ce produit correspond parfaitement avec le produit de l'exemple 39 en ce qui concerne ses spectres IR et RMN.

25 EXEMPLE 45

0,34 g d'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phtalazone-4- $\alpha$ -chloro-acétique est ajouté à une solution de 0,42 g de bicarbonate de sodium dans 5 ml d'eau. Le mélange est chauffé à 110°C pendant 6 heures avec agitation pour réaliser  
30 l'hydrolyse. Une fois la réaction terminée, le pH du mélange réactionnel est réglé à 2 avec de l'acide chlorhydrique 1N, l'huile séparée est extraite avec l'acétate d'éthyle, la couche d'acétate d'éthyle est lavée à l'eau et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre puis l'acétate d'éthyle  
35 est chassé par distillation par concentration sous pression réduite. On obtient ainsi 0,26 g (rendement 81 %) d'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phtalazone-4- $\alpha$ -hydroxy-acétique.

p.f. = 124°-128°C

Spectre IR :

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3 7 0 0 ~ 3 0 0 0 (large), 3 3 2 1 ,  
 5 2 9 9 6 , 3 0 0 0 ~ 2 2 0 0 , 1 7 3 0 , 1 6 4 5 ,  
 1 6 3 5 , 1 6 0 5 , 1 4 4 0 , 1 4 3 0 , 1 2 7 5 ,  
 1 2 4 0

10 Spectre RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  = 1,3 5 ( t , 3 H ; J = 7 Hz , OCH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub> ) , 2,3 8  
 2,7 8 ( s , s , 3 H , 3 H , phényl-CH<sub>3</sub> ) , 4,4 2 ( q ,  
 15 2 H , J = 7 Hz , OCH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub> ) , 5,3 3 ( s , 1 H , CH ) ,  
 4 ~ 8 ( large , 2 H , OH , COOH ) , 7,8 6 ( s , 1 H ,  
 phényl-H ) , 1 2,2 5 ( s , 1 H , NH )

20 Si dans cet exemple, on remplace les 0,34 g d'acide  
 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phthalazone-4- $\alpha$ -chloro-acéti-  
 que par 0,38 g d'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-  
 phthalazone-4- $\alpha$ -bromo-acétique, on peut obtenir d'une façon  
 identique l'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phthala-  
 25 zone-4- $\alpha$ -hydroxy-acétique.

EXEMPLE 46

0,32 g d'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phthala-  
 zone-4- $\alpha$ -hydroxy-acétique est ajouté à 1 ml d'acide chlo-  
 rhydrique 0,1 N auquel sont ajoutés 5 ml d'eau. Le mélange  
 30 est chauffé à 105°-110°C pendant 10 heures avec agitation  
 pour réaliser la décarboxylation. Une fois la réaction  
 terminée, le pH du mélange réactionnel est réglé à 4 avec  
 une solution d'hydroxyde de sodium 0,1 N, les cristaux dé-  
 posés sont recueillis par filtration pour obtenir un produit  
 35 brut, lequel est recristallisé dans un mélange éthanol-  
 eau. On obtient ainsi 0,21 g (rendement 76 %) du produit  
 objet de la présente invention, c'est-à-dire le 6,8-dimé-  
 thyl-4-hydroxyméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle.

p.f. 171,5°-173°C.

Ce produit correspond parfaitement avec l'échantillon authentique synthétisé d'une autre façon en ce qui concerne ses spectres IR, RMN et UV.

5 De la même façon, on peut obtenir le 6,8-diméthyl-4-hydroxyméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate de méthyle à partir de l'acide 6,8-diméthyl-7-méthoxycarbonyl-1-phtalazone-4- $\alpha$ -hydroxy-acétique.

p.f. 202°-203°C.

10 Ce produit correspond parfaitement avec l'échantillon authentique synthétisé d'une autre façon en ce qui concerne ses spectres IR, RMN et UV.

#### EXEMPLE 47

15 0,50 g d'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phtalazone-4- $\alpha$ -bromo-acétique est ajouté à 20 ml d'eau et chauffé à 100°C pendant 20 heures avec agitation pour réaliser l'hydrolyse et la décarboxylation simultanément. Une fois la réaction terminée, les cristaux déposés sont recueillis par filtration et on obtient ainsi 0,25 g  
20 (rendement 69 %) du composé cherché, c'est-à-dire le 6,8-diméthyl-4-hydroxyméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle.

p.f. 171,5°-173°C.

25 Ce produit correspond parfaitement avec l'échantillon authentique synthétisé d'une autre façon en ce qui concerne ses spectres IR, RMN et UV.

De même, le 6,8-diméthyl-4-hydroxyméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate de méthyle peut être obtenu à partir de l'acide 6,8-diméthyl-7-méthoxycarbonyl-1-phtalazone-4- $\alpha$ -bromo-acétique.

30

p.f. 202°-203°C.

Ce produit correspond parfaitement avec le produit synthétisé d'une autre façon en ce qui concerne ses spectres IR, RMN et UV.

35

#### EXEMPLE 48

0,38 g d'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phtalazone-4- $\alpha$ -bromo-acétique est ajouté à une solution de 0,42 g de bicarbonate de sodium dans 5 ml d'eau, après quoi la

la réaction et le traitement ultérieur sont effectués de la même manière que dans l'exemple 45. On obtient ainsi 0,20 g (rendement 62 %) du composé objet de la présente invention, c'est-à-dire l'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phtalazone-4- $\alpha$ -hydroxy-acétique.

5

p.f. 124°-128°C.

Ce produit correspond parfaitement avec le produit de l'exemple 45 en ce qui concerne ses spectres IR, RMN et UV.

EXEMPLE 49

10 0,50 g d'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phtalazone-4- $\alpha$ -bromo-acétique est ajouté à 20 ml d'eau et chauffé à 100°C pendant 20 heures avec agitation pour réaliser l'hydrolyse et la décarboxylation simultanément. Une fois la réaction terminée, les cristaux déposés sont recueillis

15 par filtration et on obtient ainsi 0,25 g (rendement 69 %) de 6,8-diméthyl-4-hydroxyméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle.

p.f. 171,5°-173°C.

20 Ce produit correspond parfaitement avec l'échantillon authentique synthétisé d'une autre façon en ce qui concerne ses spectres IR, RMN et UV.

De la même façon le 6,8-diméthyl-4-hydroxyméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate de méthyle peut être obtenu à partir de l'acide 6,8-diméthyl-7-méthoxycarbonyl-1-phtalazone-4- $\alpha$ -bromo-acétique.

25

p.f. 202°-203°C.

Ce produit correspond parfaitement avec l'échantillon authentique synthétisé d'une autre façon en ce qui concerne ses spectres IR, RMN et UV.

EXEMPLE 50

30 0,32 g d'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phtalazone-4- $\alpha$ -hydroxy-acétique est ajouté à une solution de 65 mg d'acide sulfurique concentré dans 6 ml d'eau, après quoi la réaction et le traitement ultérieur sont effectués

35 de la même façon que dans l'exemple 46. On obtient ainsi 0,17 g (rendement 62 %) du composé cherché, c'est-à-dire le 6,8-diméthyl-4-hydroxyméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle.

p.f. 171,5°-173°C.

Ce produit correspond parfaitement avec l'échantillon authentique synthétisé d'une autre façon en ce qui concerne ses spectres IR, RMN et UV.

EXEMPLE 51

5           0,32 g d'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phthalazone-4- $\alpha$ -hydroxy-acétique est ajouté à 5 ml d'eau à laquelle est encore ajouté 0,04 g d'acide para-toluène-sulfonique. Ensuite la réaction et le traitement ultérieur sont effectués de la même façon que dans l'exemple 46 et on obtient  
10           ainsi 0,20 g (rendement 72 %) du composé cherché, c'est-à-dire le 6,8-diméthyl-4-hydroxyméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle.  
            p.f. 171,5°-173°C.

            Ce produit correspond parfaitement avec l'échantillon authentique synthétisé d'une autre façon en ce qui concerne  
15           ses spectres IR, RMN et UV.

EXEMPLE 52

            10 ml de toluène sont ajoutés à 2,48 g (10,0 mmole) d'anhydride 3,5-diméthyl-4-éthoxycarbonylphtalique et à 3,62  
20           g (12 mmole) de cyanométhylènetriphénylphosphorane, et on fait réagir le mélange à la température ordinaire toute une nuit avec agitation. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu est soumis à la chromatographie sur colonne de gel de silice (Silica Gel<sup>(R)</sup> de  
25           Merck passant au tamis 70-230, 150 g, développé avec le mélange benzène-acétate d'éthyle (20 : 1 v/v)) pour séparer les deux produits qui sont des isomères géométriques. Les fractions contenant les isomères respectifs sont recueillies et concentrées sous pression réduite pour obtenir  
30           les composés suivants :  
            le (Z)-3-cyanométhylène-5,7-diméthyl-6-éthoxycarbonylphtalide ; 433 mg (1,60 mmole), rendement 16,0 %, p.f. 108°-109°C.  
            le (E)-3-cyanométhylène-5,7-diméthyl-6-éthoxycarbonylphtalide : 329 g (1,20 mmole), rendement 12,0 % ; p.f. 135°-  
35           136°C.

EXEMPLE 53

            0,10 g (0,37 mmole) de (Z)-3-cyanométhylène-5,7-diméthyl-6-éthoxycarbonylphtalide est dissous dans 3,0 ml

d'éthanol auquel est ajouté 0,23 g (3,7 mmole) d'une solution aqueuse à 80 % d'hydrate d'hydrazine. Le mélange est chauffé au reflux toute la nuit. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu est recristallisé dans l'éthanol. On obtient 0,65 g (0,23 mmole) de 4-

5 cyanométhyl-6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phtalazone.  
Rendement 62 %.

p.f. 191°-192°C.

Spectre IR :

10

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1}) = 3160, 3050, 2950, 2260,$   
 $1730, 1650, 1605, 1278,$   
 $1247, 1153, 1122, 1040.$

15

Spectre RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :

$\delta = 1,37$  (t, 3 H,  $J = 7.0$  Hz ;  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,45  
 20 (s, 3 H ; phényl- $\text{CH}_3$ ), 2,82 (s, 3 H ;  
 phényl- $\text{CH}_3$ ), 4,43 (s, 2 H ;  $-\text{CH}_2\text{CN}$ ),  
 4,46 (q, 2 H,  $J = 7.0$  Hz ;  $\text{OC}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ), 7,68  
 25 (s, 1 H ; phényl-H), 12,15 (large, 1 H ;  
 NH).

#### EXEMPLE 54

100 ml de toluène sont ajoutés à 12,40 g (50,0 mmoles) d'anhydride 3,5-diméthyl-4-éthoxycarbonylphtalique et à  
 30 22,08 g (73,3 mmoles) de cyanométhylènetriphénylphosphorane, et on laisse le mélange réagir à la température ordinaire toute une nuit avec agitation. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite, le résidu est dissous dans 250 ml d'éthanol, 31,3 g (500 mmoles) d'une solution aqueuse  
 35 à 80 % d'hydrate d'hydrazine sont ajoutés et le mélange résultant est chauffé au reflux toute la nuit. Une fois la réaction terminée, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu est séparé et purifié par

chromatographie sur colonne de gel de silice Silica Gel<sup>(R)</sup> de Merck, passant au tamis 70-230, 1,2 kg; développé avec un mélange toluène/acétate d'éthyle (3:1 v/v). On obtient ainsi 4,48 g (15,7 mmol) de 4-cyanométhyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle. Rendement 31,4 %.

5 p.f. 191°-192°C.

Ce produit correspond avec le produit de l'exemple 53 en ce qui concerne ses spectres IR et RMN.

EXEMPLE 55

10 285 mg (1,00 mmol) de 4-cyanométhyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle sont dissous dans un mélange de solvants comprenant 2 ml d'acide acétique glacial et 1 ml d'anhydride acétique auquel est ajouté 0,70 g (4,4 mmol) de brome. On laisse réagir le mélange à la température ordinaire toute la nuit avec agitation. Le mélange

15 réactionnel est dilué avec 50 ml de chloroforme et lavé à l'eau froide. La couche chloroformique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans 10 ml de benzène et on

20 obtient ainsi 278 mg (0,76 mmol) de 4-bromo-cyanométhyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle. Rendement 76 %.

p.f. 197°-199°C.

EXEMPLE 56

25 0,57 g (2 mmol) de 4-cyanométhyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle est dissous dans 6 ml d'acide acétique glacial auquel est ajouté 0,40 g (2,5 mmol) de brome. On laisse réagir le mélange à la température ordinaire toute la nuit avec agitation. Une fois la réaction

30 terminée, on ajoute 0,36 g d'acide sulfurique à 95 % au mélange réactionnel et on chauffe le tout à 80°C pendant une heure. Après chauffage, le mélange réactionnel est refroidi à la température ordinaire, concentré sous pression réduite, dilué avec 200 ml de chloroforme et lavé à l'eau. La

35 couche organique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre et concentrée sous pression réduite et le résidu est recristallisé dans 20 ml de chloroforme. On obtient ainsi 0,65 g (1,7 mmol) de 4-( $\alpha$ -bromo- $\alpha$ -carbamoylméthyl)-6,8-diméthyl-

1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle. Rendement 85 %.

p.f. 209-211°C (décomposition).

Spectre IR :

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1}) = 3400, 3200, 3000, 2950,$   
 5  $1720, 1660, 1600, 1300,$   
 $1280, 1240, 1140, 1120,$   
 $1040.$

10 Spectre RMN (DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1,33$  (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz;  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),  $2,39$   
 (s, 3H; phényl- $\text{CH}_3$ ),  $2,76$  (s, 3H;  
 15 phényl- $\text{CH}_3$ ),  $4,40$  (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz;  
 $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),  $6,12$  (s, 1H;  $\text{CHBr}$ ),  $7,63$   
 (s, 2H;  $\text{CONH}_2$ ),  $7,82$  (s, 1H; phényl  
 20 -H),  $12,70$  (s, 1H; NH).

20 EXEMPLE 57

3,82 g (10 mmoles) de 4( $\alpha$ -bromo- $\alpha$ -carbamoylméthyl)-  
 6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle sont dis-  
 sous dans 38 ml de n-propanol auquel est ajouté 19 ml d'aci-  
 25 de chlorhydrique concentré. Le mélange est chauffé au re-  
 flux pendant 24 heures. Le mélange réactionnel est concentré  
 sous pression réduite pour chasser le solvant par distilla-  
 tion et 5 ml d'eau distillée sont ajoutés au résidu. Les  
 cristaux déposés sont recueillis par filtration, lavés à  
 l'eau et séchés pour obtenir 0,83 g (30 mmoles) de 6,8-dimé-  
 30 thyl-4-hydroxyméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle.  
 (Rendement 30 %).

Une partie des cristaux obtenus dans cet exemple est  
 recristallisée dans un mélange éthanol/eau. Le produit  
 obtenu correspond bien avec l'échantillon authentique en ce  
 35 qui concerne ses spectres RMN, IR et UV.

EXEMPLE 58

285 mg (1,00 mmole) de 4-cyanométhyl-6,8-diméthyl-1-  
 phtalazone-7-carboxylate d'éthyle sont dissous dans 1 ml

d'acide sulfurique à 95 % tout en refroidissant et agités à la température ordinaire pendant 5 heures pour achever la réaction. Le mélange réactionnel est versé dans de la glace pilée et le précipité résultant est recueilli par filtration. Il est recristallisé dans un mélange éthanol-eau et on obtient ainsi 269 mg (0,887 mmole) de 4-carbamoylméthyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle. Rendement 88,7 %.

p.f. 248°-258°C.

Spectre IR :

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1}) = 3420, 3300, 3180, 2950,$   
 $1730, 1670, 1653, 1620,$   
 $1603, 1280, 1250, 1200,$   
 $1150, 1125, 1038.$

Spectre RMN (DMSO- $d_6$ ) :

$\delta = 1,33$  (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),  
 $2,38$  (s, 3H, phényl- $\text{CH}_3$ ),  $2,77$  (s, 3H,  
 phényl- $\text{CH}_3$ ),  $3,75$  (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ),  
 $4,42$  (q, 2H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ),  $7,05$

(s, 1H, l'autre H de  $\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ),  $7,58$  (s, 2H, l'autre H de  $\text{CH}_2\text{CONH}_2$  et phényl-H),  $12,36$  (s, 1H, NH).

EXEMPLE 59

4 ml d'acide acétique glacial sont ajoutés à 121 mg (0,40 mmole) de 4-carbamoylméthyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle auquel est ajouté 67 mg (0,42 mmole) de brome. On laisse le mélange réagir à la température ordinaire toute la nuit avec agitation. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite, dilué avec 50 ml de chloroforme et lavé à l'eau. La couche organique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre puis concentrée sous pression réduite et le résidu est recristallisé dans 5 ml de chloroforme. On obtient ainsi 130 mg (0,34 mmole) de 4-( $\alpha$ -bromo- $\alpha$ -carbamoylméthyl)-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle. Rendement

85 %; p.f. 209°-211°C (décomposition).

Ce produit correspond bien avec le produit de l'exemple 56 dans ses spectres IR et RMN.

EXEMPLE 60

5           285 mg (1,00 mmole) de 4-cyanométhyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle sont ajoutés à un mélange comprenant 2 ml d'acide chlorhydrique concentré et 2 ml de dioxanne et chauffés au reflux toute la nuit pour achever la réaction. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite, de l'eau est ajoutée au résidu et les cristaux déposés sont recueillis par filtration, lavés à l'eau et recristallisés dans un mélange acétone-eau. On obtient ainsi 10 260 mg (0,856 mmole) d'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phtalazone-7-acétique. Rendement 85,6 %.

15 p.f. 162°-163°C. (moussage)

Ce produit correspond parfaitement avec le produit de l'exemple 8 dans ses spectres IR et RMN.

EXEMPLE 61

20           303 mg (1,00 mmole) de 4-carbamoylméthyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle sont ajoutés à 5,0 ml d'acide chlorhydrique 2N et mis à réagir pendant 5 heures tout en chauffant au reflux. Une fois la réaction terminée, le mélange réactionnel est refroidi et les cristaux déposés sont recueillis par filtration, lavés à l'eau et séchés. On 25 obtient ainsi 274 mg (0,901 mmole) d'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phtalazone-4-acétique. Rendement 90,1 %

p.f. 162,5°-163,5°C (moussage).

Ce produit correspond bien avec le produit de l'exemple 8 dans ses spectres IR et RMN.

30 EXEMPLE 62

          285 mg (1,00 mmole) de 4-cyanométhyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle sont ajoutés à un mélange comprenant 6,0 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2 N et 3,0 ml de n-propanol et laissés réagir toute la nuit tout en chauffant au reflux. Le mélange réactionnel est 35 concentré sous pression réduite pour chasser le solvant par distillation, de l'eau est ajoutée au résidu, le pH du mélange aqueux est réglé à 1-2 avec de l'acide chlorhydrique,

et les cristaux déposés sont recueillis par filtration, lavés à l'eau et recristallisés dans un mélange acétone-eau. On obtient ainsi 223 mg (0,733 mmole) d'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phthalazone-4-acétique. Rendement 73,3 %  
5 p.f. 163°-164°C (moussage).

Ce produit correspond bien avec le produit de l'exemple 8 dans ses spectres IR et RMN.

#### EXEMPLE 63

303 mg (1,00 mmole) de 4-carbamoylméthyl-6,8-diméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle sont ajoutés à un mélange comprenant 6,0 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2N et 3,0 ml d'éthanol et chauffés au reflux toute la nuit. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite pour chasser l'éthanol par distillation, de l'eau est ajoutée au résidu, le pH du mélange aqueux est réglé à 1-2 avec l'acide chlorhydrique, les cristaux déposés sont recueillis par filtration et recristallisés dans un mélange acétone-eau. On obtient ainsi 211 mg (0,695 mmole) d'acide 6,8-diméthyl-7-éthoxycarbonyl-1-phthalazone-4-acétique.  
15  
20 Rendement 69,5 %.  
p.f. 163°-164°C (moussage).

Ce produit correspond bien avec le produit de l'exemple 8 dans ses spectres IR et RMN.

#### EXEMPLE 64

535 mg de 4-( $\alpha$ -bromo- $\alpha$ -carbamoylméthyl)-6,8-diméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle sont dissous dans 10 ml d'acide acétique glacial. On ajoute ensuite à la solution 574 mg d'acétate de sodium anhydre. On fait réagir le mélange pendant 12 heures au reflux. Une fois la réaction terminée, on concentre le mélange réactionnel sous pression réduite pour chasser le solvant par distillation. On ajoute de l'eau au résidu et les cristaux déposés sont recueillis par filtration, lavés à l'eau et séchés. On obtient ainsi 435 mg (rendement 85,7 %) de 4-( $\alpha$ -acétoxy- $\alpha$ -carbamoylméthyl)-6,8-diméthyl-1-phthalazone-7-carboxylate d'éthyle.  
25  
30  
35 p.f. 210°-212°C.

EXEMPLE 65

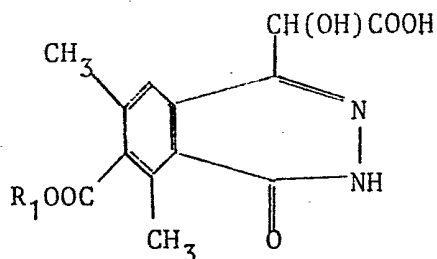
0,72 g de 4-( $\alpha$ -acétoxy- $\alpha$ -carbamoylméthyl)-6,8-diméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle est dissous dans 10 ml de n-propanol auquel sont ajoutés 5 ml d'acide chlorhydrique concentré. On fait réagir le mélange pendant 19 heures au reflux. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite pour chasser le solvant par distillation. On dilue le résidu avec 2 ml d'eau et les cristaux déposés sont recueillis par filtration, lavés à l'eau et séchés. On obtient ainsi 0,43 g (rendement 69 %) de 6,8-diméthyl-4-hydroxyméthyl-1-phtalazone-7-carboxylate d'éthyle.

p.f. 173°-175°C.

Ce produit correspond bien avec le produit synthétisé d'une autre façon dans ses spectres IR, RMN et UV.

## REVENDEICATIONS

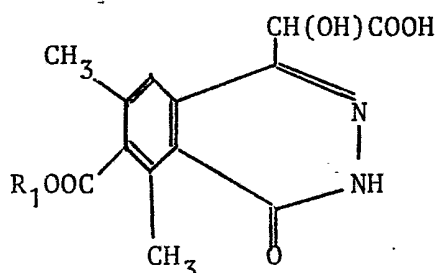
1. Acide 7-alcoxycarbonyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-4- $\alpha$ -hydroxyacétique ayant la formule suivante :



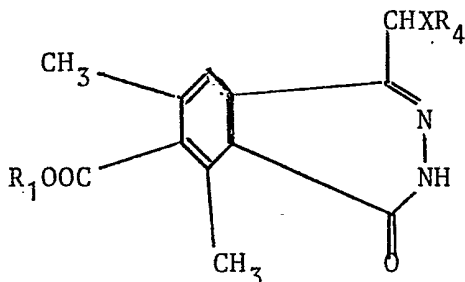
dans laquelle  $R_1$  est un groupe alkyle inférieur, ou son sel non toxique.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que  $R_1$  est  $-C_2H_5$

3. Procédé de préparation d'un acide 7-alcoxycarbonyl-6,8-diméthyl-1-phtalazone-4- $\alpha$ -hydroxyacétique ayant la formule suivante :



dans laquelle  $R_1$  est un groupe alkyle inférieur, ou de son sel non toxique, caractérisé par le fait qu'il consiste à hydrolyser à l'aide d'une base une 7-alcoxycarbonyl-6,8-diméthyl-4-(halogé-nométhyle substitué)-1-phtalazone représentée par la formule suivante :



dans laquelle  $R_1$  est un groupe tel que défini ci-dessus, X est un atome d'halogène et  $R_4$  désigne  $-CONH_2$  ou  $-COOH$ .