



ÚRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

241041

(11)

(B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 237/32

(22) Přihlášeno 28 12 78

(21) (PV 8200-83)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 29 12 77
(54142/77) Velká Británie

(40) Zveřejněno 31 08 84

(45) Vydáno 15 08 87

(72)

Autor vynálezu

BRITAIN DAVID ROBERT, MACCLESFIELD; WOOD ROBIN, HYDE
(Velká Británie)

(73)

Majitel patentu

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, LONDÝN
(Velká Británie)

(54) Způsob výroby derivátů 2-benzyl-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-yloctové kyseliny

1

Vynález popisuje způsob výroby nových derivátů ftalazin-4-yloctové kyseliny, které mají schopnost inhibovat enzym aldoso-reduktázu in vivo.

Enzym aldoso-reduktáza je odpovědný za katalytické přeměny aldosa, například glukosu a galaktosu, na odpovídající alditoly, jako sorbitol, resp. galaktitol. Alditoly špatně procházejí buněčnými stěnami a, pokud vznikly, mohou být odstraněny v podstatě pouze dalším metabolismem. V důsledku toho mají alditoly tendenci shromažďovat se v buňkách, ve kterých vznikly, a způsobovat tak růst osmotického tlaku, který může být pak natolik velký, že může vést k poruchám nebo zhoršení funkce samotných buněk.

Kromě toho mohou mít zvýšené hladiny alditolu za následek abnormální zvýšení hladiny odpovídajících metabolitů, které mohou samy zhoršovat nebo poškozovat buněčné funkce. Enzym aldoso-reduktáza má ovšem relativně malou afinitu k substrátu, což znamená, že je účinný pouze v přítomnosti poměrně vysokých koncentrací aldosa. K takovýmto vysokým koncentracím aldosa dochází při klinických stavech cukrovky (nadbytek glukosu) a galaktosemie (nadbytek galaktosu). V souhlase s tím jsou inhibitory enzymu aldoso-reduktázy užitečné k redukci nebo prevenci vzniku těch perifer-

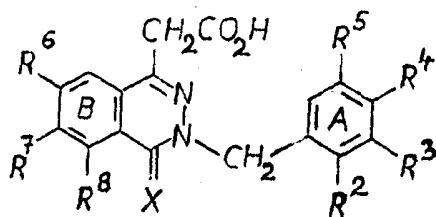
2

ních efektů cukrovky a galaktosemie, které mohou být zčásti způsobeny akumulací sorbitolu, resp. galaktitolu. Takovýmito periferními efekty jsou například makulární edémy, katarakta, retinopatie nebo zhoršené vedení nervových vzruchů.

Z naší dřívější práce je známo, že deriváty 1-benzyl-2-oxochinol-4-ylalkanových kyselin jsou inhibitory enzymu aldoso-reduktázy (viz britský patentní spis č. 1 502 312). Nyní bylo zjištěno, že určité deriváty 2-benzyl-1-oxoftalazin-4-yloctové kyseliny, definované níže, jsou neočekávaně rovněž inhibitory enzymu aldoso-reduktázy. Toto zjištění je zvlášť překvapující s ohledem na četné rozdíly mezi 2-oxochinolínovým a 1-oxoftalazinovým kruhovým systémem. Příbuzné ftalazinové deriváty, konkrétně 2-benzyl- a 2-(2-pyrid-2-ylethyl)-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-yloctová kyselina a jejich methyl- a ethylestery, jsou známy a byl popsán jejich účinek na srážlivost krve (viz Sh. Feldeak a spol., Chim. Farm. Ž., 1970, 4, 22 až 26; Chemical Abstracts, 1970, 73, 77 173), ale ani o sloučeninách podle vynálezu popsaných níže, ani o těchto známých ftalazinových derivátech není známo, že by působily jako inhibitory aldoso-reduktázy in vivo při orálním podání v dávkách 100 mg/kg nebo nižších.

V souhlase s tím, co bylo uvedeno výše,

popisuje vynález způsob výroby derivátů 2-benzyl-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-yloctové kyseliny, obecného vzorce I



(I)

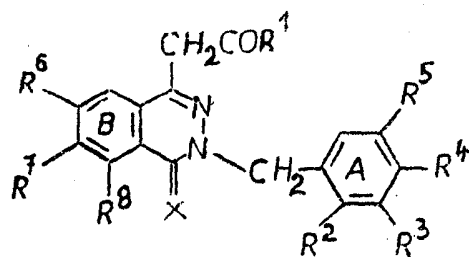
ve kterém

substituenty R^2 , R^3 , R^4 a R^5 na benzenovém kruhu A jsou vybrány z následujících kombinací

- R^2 znamená atom fluoru nebo methoxyskupinu, R^3 představuje atom vodíku, R^4 znamená atom chloru, bromu či jodu a R^5 představuje atom vodíku nebo halogenu,
- R^2 , R^3 a R^5 znamenají atomy vodíku a R^4 představuje atom bromu nebo jodu,
- R^2 znamená atom vodíku nebo fluoru, R^3 a R^5 představují stejné nebo rozdílné atomy halogenů a R^4 znamená atom vodíku,

- R^2 znamená atom vodíku nebo fluoru, R^3 a R^4 představují stejné nebo rozdílné atomy halogenů a R^5 znamená atom vodíku, a
- R^2 znamená atom vodíku, R^3 a R^5 nezávisle na sobě představují atomy fluoru nebo chloru a R^4 znamená atom chloru, bromu nebo jodu,

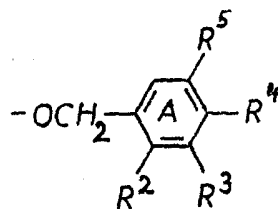
substituenty R^6 , R^7 a R^8 na benzenovém kruhu B jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkokyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo R^6 a R^7 společně tvoří dvojbazný alkyldioxylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, s tím, že alespoň jeden ze symbolů R^6 , R^7 a R^8 představuje atom vodíku, a X představuje kyslík nebo síru, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s bázemi, vyznačující se tím, že se hydrolyzuje ester obecného vzorce II



(II)

ve kterém

R^1 znamená alkokyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo zbytek obecného vzorce III



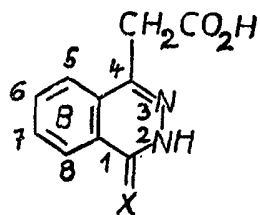
(III)

kde

R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají shora uvedený význam, a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam, a výsledná volná kyselina obecného vzorce I se popřípadě reakcí s bází poskytující farmaceuticky upotřebitelný kationt převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s bází.

Hydrolyzu podle vynálezu je možno uskutečnit v přítomnosti kyseliny nebo báze, například v přítomnosti minerální kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové, nebo hydroxidu či uhličitanu alkalického kovu, například hydroxidu nebo uhličitanu sodného nebo draselného. Pokud benzenový kruh B nese labilní substituent, například fluor v poloze 8, používá se s výhodou uhličitanu alkalického kovu. Hydrolyza se provádí v přítomnosti vody a popřípadě rozpouštědla nebo ředidla, například kyseliny octové, methanolu, ethanolu nebo dioxanu. Hydrolyzu je možno uskutečnit při teplotě místnosti, například při teplotě v rozmezí od 18 do 25 °C, účelně se však urychluje zahřevem, například na teplotu 35 až 110 °C.

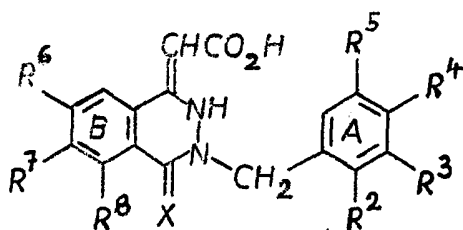
Sloučeniny obecného vzorce I jsou deriváty 1,2-dihydro-1-oxo(nebo thioxo)ftalazin-4-yloctové kyseliny, jejíž kruhový systém je v celém tomto textu číslován jako v následujícím vzorci



v němž

X znamená kyslík nebo síru.

Je zřejmé, že sloučeniny obecného vzorce I mohou tautomerizovat na strukturu odpovídající obecnému vzorci Ia



(Ia)

a vynález zahrnuje jak tautomer obecného vzorce I (endo-tautomer), tak tautomer obecného vzorce Ia (exo-tautomer), jakož i jejich směsi.

Halogenem ve významu symbolu R^3 nebo R^5 je například fluor, chlor, brom či jod, zejména pak chlor nebo brom.

Halogenem ve významu symbolu R^6 , R^7 nebo R^8 je například fluor, chlor, brom či jod, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku ve významu těchto symbolů je například methylová skupina a alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku ve významu těchto symbolů je například methoxylová nebo ethoxylová skupina.

Dvojvaznou alkyldioxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, tvořenou společně symboly R^6 a R^7 , je například methyldioxyskupina, ethyldioxyskupina nebo isopropylidendioxyskupina.

Benzenovým kruhem A, nesoucím zvlášť zajímavé kombinace symbolů R^2 , R^3 , R^4 a R^5 , je například 2-fluor-4-brom-, 2-fluor-4-chlor-, 2-fluor-4-jod-, 2-fluor-4,5-dibrom-, 2-methoxy-4-chlor-, 4-brom-, 4-jod-, 3,5-dichlor-, 3-chlor-4-brom-, 3,4-dichlor-, 3,4-dibrom- nebo 3,5-dichlor-4-bromfenylový zbytek.

Zvlášť zajímavými kombinacemi symbolů R^6 , R^7 a R^8 jsou například ty případy, kde benzenový kruh B je buď nesubstituovaný nebo nese následující substituenty: 6-fluor, 6-chlor, 6-methyl, 7-fluor, 7-chlor, 7-methyl, 7-methoxyskupinu, 8-fluor, 8-methyl, 8-ethoxyskupinu, 6,7-dichlor nebo 6,7-methyldioxyskupinu.

Zvlášť vhodnými adičními solemi sloučenin obecného vzorce I s bázemi jsou například soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin, jako soli sodné, draselné, vápe-

naté či hořečnaté, nebo hlinité či amonné soli, nebo soli s organickými bázemi poskytujícími farmaceuticky upotřebitelný kationt, například soli s triethanolaminem.

Specifické skupiny zvlášť výhodných sloučenin podle vynálezu tvoří ty látky obecného vzorce I, v němž

(i) R^2 znamená atom fluoru, R^3 a R^5 představují atomy vodíku a R^4 znamená atom chloru, bromu nebo jodu;

(ii) R^3 a R^4 nezávisle na sobě znamenají vždy atom chloru, bromu či jodu a R^2 a R^5 představují atomy vodíku;

(iii) R^6 , R^7 a R^8 znamenají atomy vodíku; nebo

(iv) X znamená atom kyslíku, přičemž v každé z výše uvedených skupin (i) až (iv) mají zbývající ze symbolů R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 a X shora uvedený význam nebo význam uvedený v některé jiné z výše uvedených skupin, a farmaceuticky upotřebitelné soli těchto látek s bázemi.

Specifickými sloučeninami vyrobenými způsobem podle vynálezu jsou látky popsané v níže uvedených příkladech a z nich pak jsou výhodné následující látky:

2-(2-fluor-4-brombenzyl)-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-yloctová kyselina,

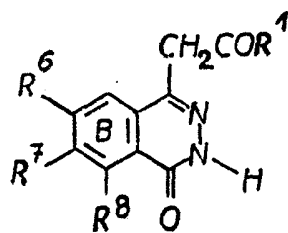
2-(2-fluor-4-jodbenzyl)-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-yloctová kyselina a

2-(3-chlor-4-brombenzyl)-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-yloctová kyselina,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s bázemi.

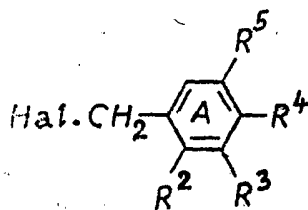
Potřebné výchozí látky obecného vzorce II je možno vyrobit obecnými postupy organické chemie, známými v daném oboru pro přípravu chemicky analogických sloučenin. Tyto postupy jsou popsány v další části. V následujících vzorcích mají symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a benzenové kruhy A a B shora uvedený význam, pokud není výslovně uvedeno jinak.

(a) K výrobě sloučenin obecného vzorce II, ve kterém X znamená kyslík, se sloučenina obecného vzorce III



(III)

nechá reagovat s halogenidem obecného vzorce IV



(IV)

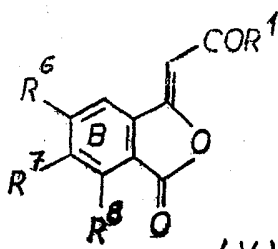
ve kterém

Hal znamená chlor, brom nebo jod, v přítomnosti vhodné báze.

Tato reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle nebo ředidle, například v ethanolu, dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu či vodě a účelně se urychluje zahřevem na teplotu v rozmezí například od 40 do 110 °C.

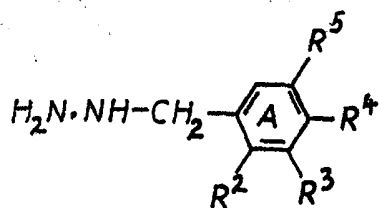
Zvlášť vhodnou bází je například hydrid, uhličitán, hydroxid nebo alkoxid (s 1 až 4 atomy uhlíku) alkalického kovu, například hydrid, uhličitán, hydroxid, methoxid nebo ethoxid sodný či draselný. Používá-li se jako báze hydrid, je nutno pracovat v nevodném rozpouštědle, například v dimethylformamidu nebo dimethylsulfoxidu; používá-li se jako báze alkoxid, používá se jako rozpouštědlo s výhodou alkanol s 1 až 4 atomy uhlíku, například methanol nebo ethanol.

(b) K výrobě sloučenin obecného vzorce II, ve kterém X znamená kyslík, se sloučenina obecného vzorce V



(V)

nebo její geometrický isomer, nechá reagovat s hydrazinem obecného vzorce VI

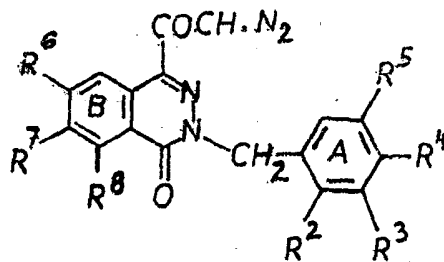


(VI)

Tato reakce se s výhodou provádí ve vodném ředidle nebo rozpouštědle, například ve

vodném dioxanu, ethanolu či dimethylformamidu, a v přítomnosti báze, například kyselého uhličitanu sodného nebo draselného. Reakce se rovněž účelně provádí za zahřevu, například na teplotu 40 až 110 °C.

(c) K výrobě sloučenin obecného vzorce II, ve kterém X znamená kyslík a R¹ představuje alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, se diazoketon obecného vzorce VII



(VII)

podrobí katalytickému rozkladu v přítomnosti sloučeniny obecného vzorce

Q · H

kde

Q představuje alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například methoxy skupinu nebo ethoxy skupinu.

Potřebným katalyzátorem může být například koloidní stříbro nebo benzoan stříbrný, přičemž katalyzátor se s výhodou používá v přítomnosti báze, jako například triethylaminu, pyridinu nebo s-kolidinu. Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti ředidla nebo rozpouštědla, například vody, alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methanolu či ethanolu, tetrahydrofuranu nebo dioxanu, a účelně se pracuje za použití nadbytku sloučeniny obecného vzorce Q · H, popřípadě společně s tetrahydrofuranem nebo dioxanem.

Reakce se účelně urychluje zahřevem, například zahřevem na teplotu v rozmezí od 40 do 110 °C.

(d) K výrobě sloučenin obecného vzorce II, ve kterém benzenový kruh B nese alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, se sloučenina obecného vzorce II, ve kterém benzenový kruh B nese atom halogenu, například fluoru, nechá reagovat s alkoxidem alkalického kovu s 1 až 4 atomy uhlíku, například s methoxidem či ethoxidem sodným.

Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle nebo ředidle, například v nadbytku odpovídajícího alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methanolu nebo ethanolu, a lze ji urychlit zahřevem, například na teplotu v rozmezí od 40 do 110 °C nebo účelně k varu reakční směsi.

(e) K výrobě sloučenin obecného vzorce II, ve kterém X znamená atom síry, se v odpovídající oxosloučenině obecného vzorce II, ve kterém X znamená atom kyslíku, vymění tento atom kyslíku za atom síry za použití známých postupů a podmínek. například reakcí se siřníkem fosforečným ve vroucím xylenu nebo pyridinu.

Tyto dobře známé reakce jsou ilustrovány níže uvedenými příklady provedení.

Výchozí látky vzorce III, VI a VII je možno připravit standardními postupy známými v oboru chemie heterocyklů, jejichž přehled je uveden například v publikaci N. R. Patel, „The Chemistry of Heterocyclic Compounds“ sv. 27, Interscience, New York. Tyto postupy jsou analogického typu jako postupy používané pro přípravu diazoketonů obecného vzorce VII používaných pro práci postupem c), ilustrované následujícím schématem 1, v němž se používají následující reakční podmínky a činidla:

(i) n-butyllithium, diethylether nebo dime-

thylether ethylenglykolu, teplota od -10°C do 0°C ;

(ii) diethyloxalát, teplota od 0 do 5°C ;

(iii) H^+ /voda/dioxan, teplota 90 až 100°C ;

(iv) uhličitan draselný/manganistan draselný/voda, teplota 100°C ;

(v) hydrazinhydrát, teplota 90 až 100°C ;

(vi) stejně jako u postupu (a);

(vii) $\text{SO}(\text{Hal})_2$, kde Hal = chlor nebo brom, nebo $(\text{COCl})_2$;

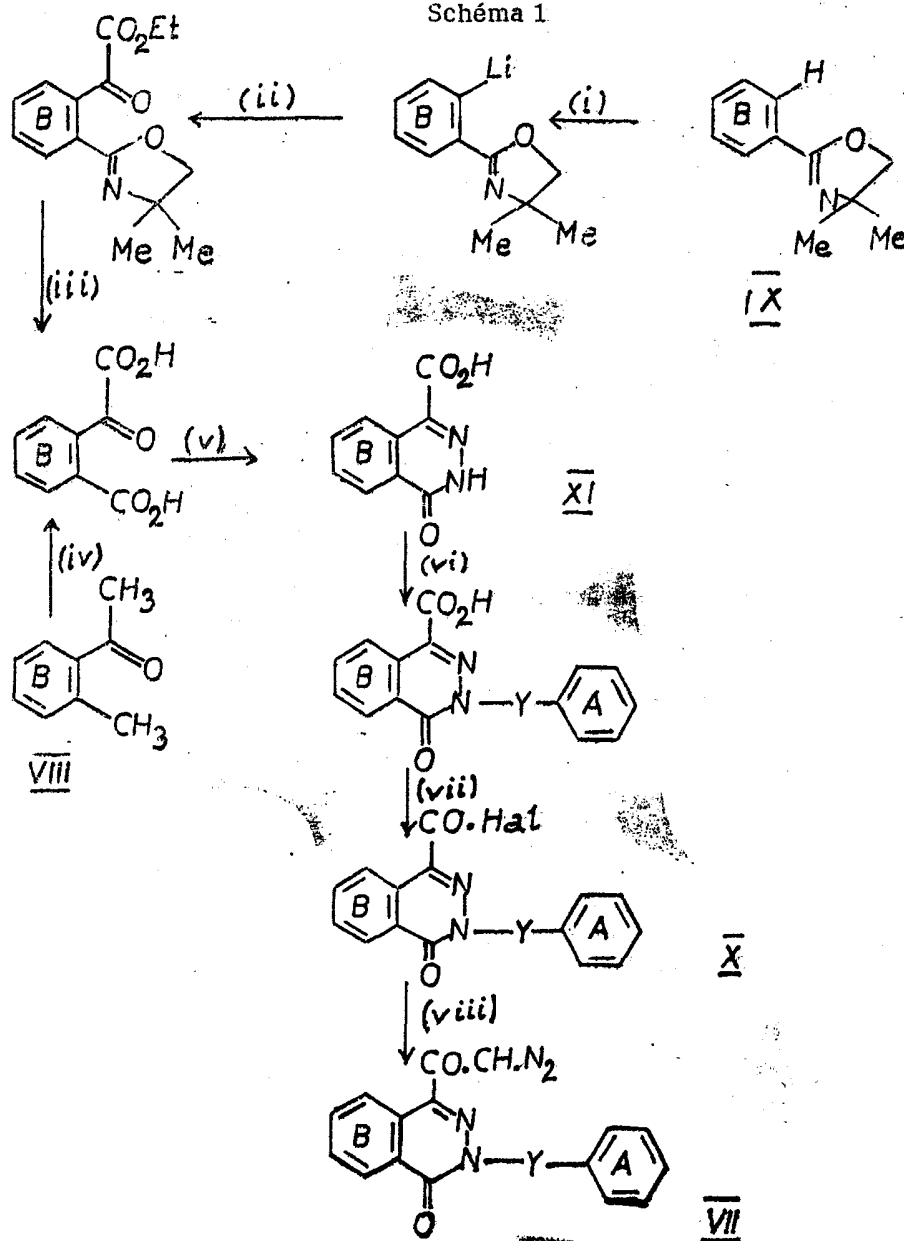
(viii) nadbytek diazomethanu v etheru, a v němž pro zjednodušení a lepší přehled nejsou uvedeny jednotlivé zbytky R^2 až R^8 .

Jednotlivé zkratky používané v tomto schématu mají následující význam:

Me = methyl

Et = ethyl

Schéma 1

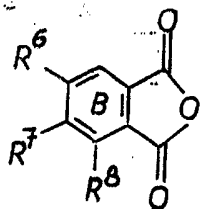


V četných případech je účelné převést kyselinu vzorce XI před alkyací benzyhalogenidem [stupeň (vi)] na její methylester, například reakcí sodné soli této kyseliny s methyljodidem v dimethylformamidu. Tato modifikace je popsána v níže uvedených příkladech 7, 8 a 29 až 31 a vyžaduje po alkyaci a před stupněm (vii) provedení běžné hydrolýzy.

V závislosti na charakteru substituentů zaváděných na benzenový kruh B mohou být nejvhodnějšími výchozími látkami buď 2-acyltoluen vzorce VIII nebo 2-fenyloxazolin vzorce IV. Stejně tak je zřejmé, že může být účelné neprovádět izolaci a čištění některých mezuproduktů ve schématu 1, a to například lithio- a oxalatoderivátů vyrobených ve stupních (i) respektive (ii). Podobně také při realizaci shora popsaného postupu (c) je účelné připravit diazoketon vzorce VII in situ z halogenidu kyseliny vzorce X.

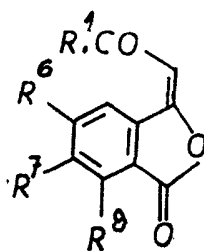
Výchozí látky obecného vzorce III pro práci postupem (a) je možno postupem analogickým postupem (b), tj. reakcí sloučeniny obecného vzorce V s hydrazinhydrátem a pak převedením vzniklé ftalazin-4-yloctové kyseliny ve formě volné kyseliny nebo chloridu kyseliny o sobě známým běžným způsobem na příslušný ester.

Některé z výchozích látek obecného vzorce V je účelné možno připravit z příslušné substituované ftalanhydridu obecného vzorce XII



(XII)

kondenzací s acetanhydridem, například v přítomnosti octanu sodného nebo draselného a v nadbytku vroucího acetanhydridu. Všechny tyto sloučeniny lze nicméně získat Wittigovou reakcí mezi příslušným ftalanhydridem obecného vzorce XII a [ethoxykarbonylmethylen]trifenylfosforanem ve vhodném rozpouštědle, například v 1,2-dimethoxyethanu nebo tetrahydrofuranu, přičemž reakce se účelně urychluje zahřevem, například zahřevem k teplotě varu reakční směsi. Je třeba mít na zřeteli, že v některých případech může být produktem Wittigovy reakce namísto sloučeniny vzorce V její geometrický isomer odpovídající obecnému vzorci Va



(Va)

Alternativně může vzniknout směs obou těchto geometrických isomerů. Libovolný z těchto isomerů i jejich směs je možno použít při práci postupem (b). Je třeba rovněž připomenout, že znamená-li R^8 a jeden ze symbolů R^7 a R^6 atom vodíku, vznikají při Wittigově reakce polohové isomery v závislosti na tom, která z obou karbonylových skupin ftalanhydridu obecného vzorce XII vstupuje do reakce. Pokud R^8 má jiný význam než atom vodíku, převládá jeden z možných polohových isomerů, a to ten, který vzniká reakcí karbonylové skupiny nejvzdálenější od symbolu R^8 .

Shora definované farmaceuticky upotřebitelné soli s báze je možno připravit obvyklými postupy reakcí příslušné sloučeniny s odpovídající bázi poskytující farmaceuticky upotřebitelný kationt.

Vlastnosti inhibitorů enzymu aldoso-reduktázy je možno prokázat následujícím standardním laboratorním testem:

U krys se podáním streptozotocinu vyvolá diabetes a zvířatům se pak po dobu 5 dnů denně aplikuje testovaná sloučenina. Zvířata se usmrtí, vyjmou se jejich oční čočky a ischiatické nervy a po standardním zpracování se pomocí plynové chromatografie (po převedení na poly-trimethylsilylderiváty) zjistí reziduální hladina sorbitolu v každé z těchto tkání. Inhibice aldoso-reduktázy in vivo se pak stanoví srovnáním reziduálních hladin sorbitolu v tkáních skupiny diabetických krys, jimž byla podávána testovaná látka s reziduálními hladinami sorbitolu v odpovídajících tkáních skupiny diabetických krys, jimž testovaná sloučenina nebyla podávána, a skupiny normálních krys, jimž testovaná sloučenina nebyla podávána.

Alternativně je možno použít i modifikovaný test, při němž se krysám, u nichž byl vyvolán diabetes podáním streptozotocinu, denně podává testovaná sloučenina po dobu 2 dnů. Po 2 až 4 hodinách po podání poslední dávky se zvířata usmrtí, vyjmou se jejich ischiatické nervy a shora popsaným

způsobem se zjistí reziduální hladiny sorbitolu.

Látky, které jsou účinné, snižují při obou těchto testech reziduální hladiny sorbitolu na stav obdobný stavu u normálních krys, jimž nebyla podávána testovaná látka. Obecně působí sloučeniny obecného vzorce I výraznou inhibicí enzymu aldoso-reduktázy při orálním podání v dávce 100 mg/kg nebo nižší. Pro ilustraci je možno uvést, že 2-(2-fluor-4-brombenzyl)-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-yloctová kyselina po pětidenním orálním podávání v dávkách 10 mg/kg snižuje reziduální hladinu sorbitolu v ischiatickém nervu zhruba na 60 % stavu u kontrolních diabetických krys, jimž nebyla testovaná sloučenina podávána. Při shora uvedených testech nebyly při aplikaci sloučenin obecného vzorce I v dávkách 100 mg/kg pozorovány žádné zřetelné známky toxicity nebo jiné nežádoucí účinky.

Schopnost inhibovat enzym aldoso-reduktázu lze rovněž demonstrovat in vitro. Postupuje se tak, že se z očních čoček skotu známým způsobem izoluje vyčištěná aldoso-reduktáza a za použití standardních spektrofotometrických metod se pak stanoví v procentech inhibice schopnosti tohoto enzymu in vitro redukovat aldosa na vícemocné alkoholy, zejména pak redukovat glukosu na sorbitol, způsobená testovanou sloučeninou. Při tomto testu vykazují sloučeniny obecného vzorce I výraznou inhibici enzymu aldoso-reduktázy v koncentraci v rozmezí od 10^{-8} do 10^{-6} M nebo v koncentraci nižší. Pro ilustraci je možno uvést, že 2-(2-fluor-4-brombenzyl)-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-yloctová kyselina má hodnotu K_i $2,0 \times 10^{-8}$ M.

Pokud se sloučenina vyrobená způsobem podle vynálezu používá k ovlivnění enzymu aldoso-reduktázy v teplokrevných živočiších, může se podávat především orálně v denní dávce 2 až 50 mg/kg, která u lidí odpovídá celkové denní dávce v rozmezí od 20 do 750 mg, již je možno v případě potřeby aplikovat v několika dílčích dávkách.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu je možno aplikovat ve formě farmaceutických prostředků.

Zvláště vhodnými farmaceutickými prostředky jsou prostředky ve formě vhodné k orálnímu podání, například tablety, kapsle, suspenze nebo roztoky, které je možno připravit běžnými metodami a které mohou popřípadě obsahovat obvyklá ředidla, nosné nebo jiné pomocné látky.

Některé ze sloučenin vyrobených způsobem podle vynálezu, kromě inhibičních účinků na aldoso-reduktázu, mají rovněž protizánětlivé nebo/a analgetické vlastnosti takového typu, jako nesteroidní protizánětlivá činidla, jako jsou například indomethacin, naproxen a ketoprofen. Tyto látky mohou tedy být navíc užitečné při léčbě bolestivých zánětlivých chorob kloubů, jako je reumatoidní artritida, osteoartritida a ankylotická spondylitida. V této souvislosti se má zato,

že se budou takovéto látky podávat především orálně v denní dávce v rozmezí od 10 do 50 mg/kg. Protizánětlivé vlastnosti popísaných sloučenin je možno prokázat známými standardními testy na kryších. Tak například

2-(2-fluor-4-brombenzyl)-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-yloctová kyselina a

2-(3-chlor-4-brombenzyl)-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-yloctová kyselina

působí při testu, který vyvinuli Winter a spol. [Proceedings of the Society of Experimental Biology (New York), 1962, 111, 554], výraznou inhibici karageninem vyvolaného edému, a to bez jakýchkoli zřejmých známek toxicity.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. V těchto příkladech

a) všechna odpařování, pokud není uvedeno jinak, se provádějí ve vakuu na rotační odparce;

b) všechny operace, pokud není uvedeno jinak, se provádějí při teplotě místnosti, čímž se míní teplota v rozmezí 18 až 26 °C;

c) teploty tání derivátů octových kyselin jsou v četných případech spojeny s rozkladem;

d) všechny sloučeniny obecného vzorce I a izolované meziprodukty se charakterizují na základě mikroanalýzy a NMR a IČ spektroskopie;

e) výtěžky, pokud jsou uvedeny pro ilustraci, nepředstavují nutně nejvyšší dosažitelné výtěžky;

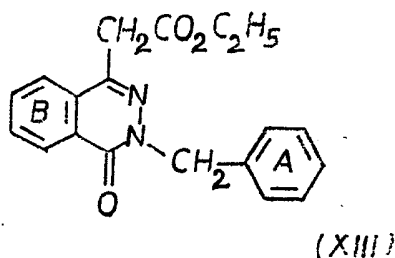
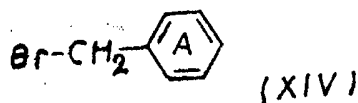
f) příklady 4–6, 9, 10, 13–15, 34–50, 52 a 53 ilustrují způsob podle vynálezu, zbývající příklady pak popisují přípravu potřebných výchozích látek.

Příklad 1

Směs 11,5 g ethyl-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylacetátu a 2,7 natriumhydridu [50% disperze (hmotnost/hmotnost) v minerální oleji] ve 125 ml dimethylformamidu se pod dusíkem 1 hodinu míchá při teplotě 60 °C. Výsledný roztok se ochladí na teplotu místnosti, přidá se k němu 15,0 g 4-brom-3-chlorbenzylbromidu a směs se 2 hodiny míchá při teplotě 60 °C. Po ochlazení na 25 °C se reakční směs vylije do 500 ml vody a vodná směs se extrahuje 400 ml ethylacetátu. Extrakty se promyjí vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Pevný zbytek poskytně po krystalizaci z 2-propanolu 7,3 g ethyl-2-(3-chlor-4-brombenzyl)-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylacetátu o teplotě tání 142 až 145 °C.

Příklady 2 a 3

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se z ethyl-1,2-dihydro-2-oxofthalazin-4-ylacetátu a příslušného bromidu vzorce XIV



připraví sloučeniny odpovídající vzorci XIII

kde kruh B není substituován. Tyto sloučeniny jsou shrnuty do následujícího přehledu:

příklad číslo	substituenty na benzenovém kruhu A	výtěžek (%)	teplota tání (°C)	krystalizační rozpouštědlo
2	3,4-dichlor*)	40	139—141	isopropanol
3	2-fluor-4-brom	60	114	ethanol

Legenda:

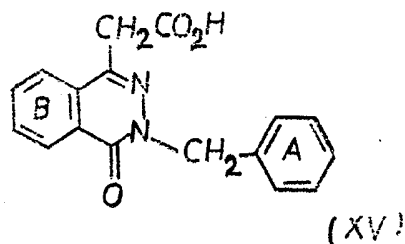
*) jako výchozí materiál použit 3,4-dichlorbenzylchlorid

Příklad 4

Roztok 7,0 g ethyl-2-(3-chlor-4-brombenzyl)-1,2-dihydro-1-oxofthalazin-4-ylacetátu v 70 ml ethanolu obsahujícího 7,0 g hydroxidu draselného se 30 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, výsledný roztok se vylije do 250 ml vody a vodná směs se extrahuje dvakrát vždy 150 ml etheru. Vodná fáze se okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 2, vysrážený pevný materiál se oddělí, promyje se vodou, vysuší se ve vakuu a pak se překrystaluje ze směsi toluenu, 2-propanolu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) v objemovém poměru 6:2:3. Získá se 3,9 g 2-(3-chlor-4-brombenzyl)-1,2-dihydro-1-oxofthalazin-4-ylacetové kyseliny tající při 186 °C.

Příklady 5 a 6

Analogickým postupem jako v příkladu 4 se hydrolýzou odpovídajících ethylesterů připraví sloučeniny odpovídající vzorci XV



kde kruh B není substituován. Získané sloučeniny jsou shrnuty do následujícího přehledu:

příklad číslo	substituenty na benzenovém kruhu A	výtěžek (%)	teplota tání (°C)	krystalizační rozpouštědlo
5	3,4-dichlor	60	175—176	toluen-iso-propanol (2:1)
6	2-fluor-4-brom	64	184—185*)	methanol

Legenda:

*) tato sloučenina může krystalovat v polymorfních formách, tj. ve formě tající po krystalizaci z methanolu obsahujícího malé množství vody při 184 až 185 °C a ve formě tající po dvojnásobné krystalizaci ze suchého methanolu při 180 až 182 °C

Příklad 7

Směs 1,9 g 2-(3,4-dichlorbenzyl)-7-methoxy-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-ylkarboxylové kyseliny a 10 ml thionylchloridu obsahujícího 0,1 ml dimethylformamidu se za míchání 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Výsledný roztok se odpaří, zbytek se rozpustí v suchém toluenu a roztok se znovu odpaří. Toto zpracování se provede třikrát. Získá se v prakticky kvantitativním výtěžku chlorid 2-(3-dichlorbenzyl)-7-methoxy-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-ylkarboxylové kyseliny ve formě pevné látky s uspokojivým IČ spektrem.

Roztok shora připraveného chloridu kyseliny v 50 ml suchého tetrahydrofuranu se za míchání přikape k roztoku diazomethanu ve 200 ml suchého etheru [připravenému postupem, který popsal J. A. Moore v *Organic Syntheses* 1961, 41, 16 z 10 g bis(N-methyl-N-nitroso)tereftalamidu], ochlazenému na 0 °C. Po skončení přidávání se směs za stálého míchání nechá během 2 hodin ohřát na teplotu místnosti, načež se zfiltruje. Pevný zbytek se promyje 20 ml suchého tetrahydrofuranu, filtrát se spojí s kapalinou z promývání a odpaří se. Získá se 2-(3,4-dichlorbenzyl)-4-(α -diaz)acetyl-7-methoxy-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin ve formě pevné látky, která se používá bez dalšího čištění nebo charakterizace.

K roztoku shora připraveného 4-(α -diaz)-acetylderivátu v 50 ml absolutního ethanolu a 30 ml tetrahydrofuranu se za varu pod zpětným chladičem pomalu přikapává roztok 0,2 g benzoanu stříbrného v 1 ml triethylaminu. Během přidávání směs pění a toto pění se před přidáváním dalšího roztoku nechá vždy odeznít. Po skončení přidávání se reakční směs zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem ještě 30 minut, načež se ještě za horka zfiltruje. Filtrát se odpaří a odparek se rozpustí ve 200 ml ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se promyje třikrát vždy 100 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se vyčistí chromatografií na 100 g silikagelu za použití roztoku ethylacetátu v toluenu se stoupající koncentrací ethylacetátu, jako elučního činidla. Z příslušných frakcí [podle kontroly chromatografií na tenké vrstvě silikagelu za použití směsi acetátu a toluenu (1:3 objemově) jako rozpouštědlového systému] se získá 0,9 g ethyl-2-(3,4-dichlorbenzyl)-7-methoxy-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-ylacetátu tajícího při 129 až 130 °C.

Potřebný výchozí materiál se připraví následujícím postupem:

(a) Směs 10,0 g 7-methoxy-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-ylkarboxylové kyseliny, 15,0 g kyselého uhličitánu sodného a 15,0 ml methyljodidu ve 200 ml suchého dimethylformamidu se 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se vylíje do 600 ml vody, vysrážený pevný materiál se oddělí, pro-

myje se nejprve vodou a pak studeným methanolem, načež se překrystaluje z methanolu. Získá se 8,6 g methyl-7-methoxy-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-ylkarboxylátu o teplotě tání 122 až 225 °C.

(b) K roztoku 3,29 g methylesteru připraveného v odstavci (a), ve 200 ml suchého dimethylformamidu se přidá 1,75 g natriumhydridu [50% (hmotnost/hmotnost) disperze v minerálním oleji]. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě 60 °C, pak se ochladí na teplotu místnosti a přidá se k ní 7,0 g 3,4-dichlorbenzylchloridu. Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se vylíje do 600 ml vody. Vyloučený pevný materiál se oddělí, promyje se vodou, vysuší se ve vakuu a pak se překrystaluje ze směsi 2-propanolu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 stupňů Celsia) v objemovém poměru 1:3. Získá se 9,0 g methyl-2-(3,4-dichlorbenzyl)-7-methoxy-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-ylkarboxylátu o teplotě tání 144 až 146 °C.

(c) Roztok 9,0 g methylesteru připraveného výše v odstavci (b), ve 100 ml ethanolu a 100 ml vody obsahující 10,0 g hydroxidu draselného, se 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Výsledný roztok se zředí 200 ml vody a koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou se okyselí na pH 2. Vyloučený pevný materiál se oddělí, promyje se vodou, vysuší se ve vakuu a překrystaluje se ze směsi stejných objemových dílů 2-propanolu a dimethylformamidu. Získá se 6,1 g 2-(3,4-dichlorbenzyl)-7-methoxy-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-ylkarboxylové kyseliny o teplotě tání 238 až 240 °C. [Poznámka: 7-methoxy-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-ylkarboxylová kyselina se připraví jako pevná látka tající při 229 až 230 °C postupem, který popsali Vaughan a spol. v *J. Amer. Chem. Soc.* 1946, 68, 1314].

Příklad 8

Analogickým postupem jako v příkladu 7 se za použití 2-(3,4-dichlorbenzyl)-7-chlor-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-ylkarboxylové kyseliny (A) jako výchozí látky získá ve výtěžku 8 % ethyl-2-(3,4-dichlorbenzyl)-7-chlor-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-ylacetát ve formě pevné látky s uspokojivým NMR spektrem.

Potřebná výchozí karboxylová kyselina (A) se připraví analogickým postupem, jaký je popsán v odstavcích (a) až (c) příkladu 7 s tím, že se vychází ze 7-chlor-1,1-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-ylkarboxylové kyseliny (B). Získané meziprodukty mají následující teploty tání:

stupeň (a):

methyl-7-chlor-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-ylkarboxylát; teplota tání 255 až 257 °C (po krystalizaci ze směsi methanolu a dimethylformamidu v objemovém poměru 2:1);

stupeň (b):

methylo-2-(3,4-dichlorbenzyl)-7-chlor-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-ylkarboxylát; teplota tání 178 až 180 °C [po překrystalování ze směsi 2-propanolu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) v objemovém poměru 1 : 3];

stupeň (c):

2-(3,4-dichlorbenzyl)-7-chlor-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-ylkarboxylová kyselina; teplota tání 260 až 262 °C (po překrystalování ze směsi stejných objemových dílů methanolu a dimethylformamidu).

[Poznámka: karboxylová kyselina (B) se získá jako pevná látka tající při 241 až 243 stupních Celsia analogickým postupem, jaký popsali Vaughan a spol. (J. Amer. Chem. Soc. 1946, 68, 1314), ale za použití 4-chlor-2-methylacetofenonu jako výchozího materiálu].

Příklady 9 a 10

Analogickým postupem jako v příkladu 4 se za použití vždy odpovídajícího ethylesteru jako výchozí látky získají následující kyseliny:

Příklad 9

2-(3,4-dichlorbenzyl)-7-methoxy-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-ylacetátová kyselina tající po překrystalování z 2-propanolu při 198 až 200 °C; výtěžek činí 50 %.

Příklad 10

2-(3,4-dichlorbenzyl)-7-chlor-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-ylacetátová kyselina tající po překrystalování ze směsi stejných objemových dílů 2-propanolu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) při 203 až 205 °C; výtěžek činí 43 %.

Příklady 11 a 12

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se vždy z příslušného benzylbromidu nebo -chloridu připraví následující estery:

Příklad 11

Ethyl-2-(2-fluor-4-chlorbenzyl)-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-ylacetát tající po překrystalování nejprve z petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) a pak z ethanolu při 102 °C; výtěžek činí 45 %.

Příklad 12

Ethyl-2-(2-fluor-4-jodbenzyl)-1,2-dihydro-

ro-1-oxo-ftalazin-4-ylacetát tající po překrystalování z petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) při 113 °C; výtěžek činí 50 %.

Příklady 13 až 15

Analogickým postupem jako v příkladu 4 se za použití odpovídajících ethylesterů jako výchozích látek získají následující kyseliny:

Příklad 13

2-(2-fluor-4-chlorbenzyl)-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-ylacetátová kyselina tající po překrystalování ze směsi ethanolu a vody v objemovém poměru 3 : 1 při 193 až 194 °C; výtěžek činí 63 %.

Příklad 14

2-(2-fluor-4-jodbenzyl)-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-ylacetátová kyselina tající po překrystalování ze směsi ethanolu a vody v objemovém poměru 3 : 1 při 189 °C; výtěžek činí 55 %.

Příklad 15*

2-(3-chlor-4-brombenzyl)-1,2-dihydro-1-thio-ftalazin-4-ylacetátová kyselina tající po překrystalování z 2-propanolu při 197 až 199 stupních Celsia; výtěžek činí 25 %.

[Poznámka:

* Hydrolyza se provádí desetiminutovým varem pod zpětným chladičem s vodným methanolickým roztokem hydroxidu sodného].

Příklad 16

Směs 1,8 g ethyl-2-(3-chlor-4-brombenzyl)-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-ylacetátu a 2,5 g sirničku fosforečného ve 100 ml xylenu se 1 hodinu zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem. Reakční roztok se ochladí na teplotu místnosti, přidá se k němu 25 ml ethylacetátu a směs se zfiltruje přes 20 g silikagelu pro chromatografii. Filtrát se zahuští a pevný zbytek se překrystaluje z ethanolu, čímž se získá 1,1 g ethyl-2-(3-chlor-4-brombenzyl)-1,2-dihydro-1-thio-ftalazin-4-ylacetátu tajícího při 124 až 126 °C.

Příklady 17 až 22

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se z příslušných benzylbromidů shora uvedeného obecného vzorce XIV získají následující sloučeniny odpovídající shora uvedenému obecnému vzorci XIII, kde kruh B není substituován:

příklad číslo	substituenty na benzenovém kruhu A	výtěžek (%)	teplota tání (°C)	krystali- zační roz- pouštědlo
17	3,4-dibrom	44	140—142	isopropanol
18	2-fluor-4,5-dibrom	21	129—130	ethylacetát
19	3,5-dichlor	36	100—101	ethylacetát
20	3,5-dichlor-4-brom	19	146—147	ethanol
21	2-methoxy-4-chlor	22	138	isopropanol
22	4-jod	43	106—107	isopropanol/ petrolether (60—80 °C) 1 : 3

Příklady 23 až 25

K 2,29 g ethyl-4-methyl-3-oxo- $\Delta^{1,\alpha}$ -ftalanacetátu ve 200 ml toluenu se za míchání a varu pod zpětným chladičem přikape roztok 1,9 g 3,4-dichlorbenzylhydrazinu v 50 ml toluenu. Směs se ještě 3 hodiny vaří pod zpětným chladičem, pak se ochladí a odpaří se. Pevný zbytek poskytne po překrystalování ze směsi isopropanolu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) v objemovém poměru 1 : 2 1,4 g ethyl-2-(3,4-dichlorbenzyl)-8-methyl-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylacetátu (příklad 23) o teplotě tání 134 až 137 °C.

Analogickým způsobem se za použití ethyl-4-fluor-3-oxo- $\Delta^{1,\alpha}$ -ftalanacetátu jako výchozího materiálu získá ve výtěžku 37 % ethyl-2-(3,4-dichlorbenzyl)-8-fluor-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylacetát (příklad 24) tající po překrystalování ze směsi isopropanolu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) v objemovém poměru 1 : 2 při 117 až 178 °C.

Analogickým postupem se ze směsi stejných dílů 5-methyl- a 6-methyl-3-oxo- $\Delta^{1,\alpha}$ -ftalanacetátu získá ve výtěžku 33 % směs stejných dílů ethyl-6-methyl- a 7-methyl-2-(3,4-dichlorbenzyl)-1,1-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylacetátu (příklad 25) tající po překrystalování z isopropanolu při 110 až 122 stupních Celsia.

Potřebné výchozí látky se připraví následujícím způsobem:

Roztok 7,35 g anhydridu kyseliny 3-fluor-ftalové a 17,5 g (ethoxykarbonylmetylen)-trifenylfosforanu ve 200 ml suchého 1,2-dimethoxyethanu se v dusíkové atmosféře zahřívá za míchání 16 hodin k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se adsorbuje na 20 g silikagelu pro chromatografii. Tento silikagel se nanese na sloupec 300 g silikagelu stejného typu a sloupec se vymývá toluenem. Eluát se sleduje chromatografií na tenké vrstvě [silikagel, rozpouštědlový systém toluen — ethylacetát (9 : 1) objemově]. První frakce obsahující materiál viditelný v UV záření se spojí a odpaří se. Pevný odparek se překrystaluje z isopropanolu, čímž se získá 2,3 g ethyl-4-fluor-3-oxo- $\Delta^{1,\alpha}$ -ftalanacetátu tajícího při 101 až 103 °C (výchozí materiál pro práci postupem podle příkladu 24).

Analogický postupem se z anhydridu 4-methylftalové kyseliny získá ve výtěžku 40 % ethyl-4-methyl-3-oxo- $\Delta^{1,\alpha}$ -ftalanacetát ve formě pevné látky tající po překrystalování z isopropanolu při 84 až 86 °C (výchozí materiál pro práci postupem podle příkladu 23).

Analogickým postupem se z anhydridu 4-methylftalové kyseliny získá ve výtěžku 40 procent směs stejných dílů ethyl-5-methyl- a 6-methyl-3-oxo- $\Delta^{1,\alpha}$ -ftalanacetátu ve formě pevné látky tající po překrystalování z isopropanolu při 84 až 86 °C (výchozí materiál pro práci postupem podle příkladu 25).

Příklady 26 až 28

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se vždy z příslušně substituovaného 1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-ylacetátu a 2-fluor-4-brombenzylhydrazinu získají následující sloučeniny:

Příklad 26

Ethyl-2-(2-fluor-4-brombenzyl)-8-fluor-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylacetát tající po překrystalování ze směsi isopropanolu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) v objemovém poměru 1 : 3 při 128 až 130 °C; výtěžek činí 36 %.

Příklad 27

Ethyl-2-(2-fluor-4-brombenzyl)-8-methyl-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylacetát tající po překrystalování ze směsi isopropanolu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) v objemovém poměru 1 : 3 při 120 až 122 °C; výtěžek činí 43 %.

Příklad 28

Ethyl-2-(2-fluor-4-brombenzyl)-6,7-methylenedioxy-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylacetát tající po překrystalování z ethylacetátu při 163 až 165 °C; výtěžek činí 56 %.

Potřebné výchozí látky se připraví následujícím způsobem:

(i) Ethyl-8-methyl-1,2-dihydro-1-oxoftala-

zin-4-ylacetát výchozí látka pro práci postupem podle příkladu 27)

K roztoku 3,5 g ethyl-4-methyl-3-oxo- $\Delta^{1,\alpha}$ -ftalanacetátu ve 100 ml ethanolu se za míchání a varu pod zpětným chladičem přikápe 15 ml 1M roztoku hydrazin-hydrátu v ethanolu. Po skončení přidávání se směs ještě další 3 hodiny míchá za varu pod zpětným chladičem, načež se nechá zchladnout na teplotu místnosti. Vyloučený pevný produkt se shromáždí, důkladně se promyje petroletherem (teplota varu 60 až 80 °C) a překrystaluje se ze směsi isopropanolu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C). Získá se 1,0 g ethyl-8-methyl-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylacetátu o teplotě tání 197 až 199 stupňů Celsia.

(ii) Ethyl-8-fluor-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylacetát (výchozí látka pro práci postupem podle příkladu 26)

Tento ester se získá postupem popsaným výše v odstavci (i) z ethyl-4-fluor-3-oxo- $\Delta^{1,\alpha}$ -ftalanacetátu a hydrazin-hydrátu. Žádaný produkt rezultuje ve výtěžku 51 %

příklad číslo	substituenty na kruhu B	substituenty na kruhu A	výtěžek (%)	teplota tání (°C)	krystalizační rozpouštědlo
29	7-fluor	3,4-dichlor	26	160—162	isopropanol
30	6,7-dichlor	3,4-dichlor	70*)	204—205	chloroform/ethylacetát (1 : 2)
31	6-chlor	3,4-dichlor	10	143—146	ethanol
32	6-fluor	2-fluor-4-brom	60*)	121—123	ethanol

Legenda:

*) Diazomethan byl připravován z bis-(N-methyl-N-nitroso)tereftalamidu zlepšeným postupem, který popsali Moore a Reed (Organic Syntheses, Collected Vol. 5, str. 351 — 355).

Potřebné výchozí ftalazin-4-ylkarboxylové kyseliny je možno připravit následujícím způsobem:

(i) 2-(3,4-dichlorbenzyl)-7-fluor-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylkarboxylová kyselina

7-fluor-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylkarboxylová kyselina [připravená ve výtěžku 52 % jako pevná látka tající při 241 až 243 stupňů Celsia, analogickým postupem jako popsali Vaughan a spol. v J. Amer. Chem. Soc. 1946, 68, 1314] se postupem popsaným v části (a) příkladu 7 převede na sodnou sůl a podrobí reakci s jodmethanem, čímž se ve výtěžku 68 % získá odpovídající methyl-ester ve formě pevné látky tající po překrystalování ze směsi methanolu a dimethylformamidu v objemovém poměru 3 : 1 při 234 až 237 °C.

jako pevná látka tající po překrystalování z ethylacetátu při 207 až 210 °C.

(iii) Ethyl-6,7-methylenedioxy-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylacetát (výchozí látka pro práci postupem podle příkladu 28)

Tento ester se získá z ethyl-5,6-methylenedioxy-3-oxo- $\Delta^{1,\alpha}$ -ftalanacetátu (A) a hydrazin-hydrátu. Žádaný produkt rezultuje ve výtěžku 70 % jako pevná látka tající při 226 až 228 °C. Výchozí ftalanacetát (A) se připraví ve výtěžku 64 % analogickým způsobem, jaký je popsán pro přípravu odpovídajících výchozích látek pro práci postupy podle příkladů 23 až 25 [tento způsob je založen na postupu, který popsali Knight a Porter, Tetrahedron Letters, 1977, 4543 — 4547]. Produkt taje po překrystalování z ethanolu při 189 až 191 °C.

Příklady 29 až 32

Analogickým postupem jako v příkladu 7 se z příslušných výchozích látek získají následující sloučeniny odpovídající obecnému vzorci XIII:

Tento ester se alkyluje 3,4-dichlorbenzylchloridem za použití postupu popsaného v části (b) příkladu 7, čímž se získá methyl-2-(3,4-dichlorbenzyl)-7-fluor-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylkarboxylát tající po překrystalování ze směsi stejných objemových dílů toluenu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) při 147 až 149 °C (výtěžek 68 %). Tento ester se pak postupem popsaným níže v příkladu 34 hydrolyzuje za použití směsi vodného uhlíčitanu draselného a dioxanu. Získá se 2-(3,4-dichlorbenzyl)-7-fluor-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylkarboxylová kyselina ve formě pevné látky tající po překrystalování z isopropanolu při 222 až 224 °C. Výtěžek činí 87 %.

(ii) 2-(3,4-dichlorbenzyl)-6,7-dichlor-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylkarboxylová kyselina

Tato kyselina se získá analogickým postupem jako ve výše uvedené části (i). V následující části jsou uvedeny příslušné meziprodukty a výsledný produkt, teploty tání těchto látek, krystalizační rozpouštědla a výtěžky:

6,7-dichlor-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylkarboxylová kyselina; teplota tání 294 až 296 °C (po překrystalování z dimethylformamidu); výtěžek 42 %. Odpovídající methyl-ester taje po překrystalování z dimethylformamidu při 234 až 236 °C (výtěžek 51 %).

Methyl-2-(3,4-dichlorbenzyl)-6,7-dichlor-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylkarboxylát; teplota tání 155 až 156 °C (po překrystalování z dimethylformamidu); výtěžek 85 %.

2-(3,4-dichlorbenzyl)-6,7-dichlor-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylkarboxylová kyselina; teplota tání 240 až 242 °C (po překrystalování z ethanolu); výtěžek 62 %.

(iii) 2-(3,4-dichlorbenzyl)-6-chlor-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylkarboxylová kyselina

K roztoku 50,0 g 2-(4-chlorfenyl)-4,4-dimethyl-2-oxazolinu (připraven postupem, který popsali Meyers a spol., J. Org. Chem., 1974, 39, 2787) v 600 ml etheru vysušeného nad sodíkem se za míchání v atmosféře suchého argonu a za udržování teploty mezi -5 a 0 °C pomalu přidá 165 ml 1,6M butyllithia v hexanu. Po skončení přidávání se směs míchá při shora uvedené teplotě ještě 30 minut, načež se za míchání a udržování teploty na 0 °C pomalu přidá k roztoku 326 mililitrů diethyloxalátu v 500 ml etheru. Všechny manipulace se k vyloučení přístupu vzduchu a vody provádějí v atmosféře suchého argonu. Po skončení přidávání se reakční směs 1 hodinu míchá, přičemž se nechá ohřát na teplotu místnosti, pak se promyje dvakrát vždy 150 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a odpařuje se za sníženého tlaku (1333 Pa) až do odstranění všeho nadbytečného diethyloxalátu.

Odparek se rozpustí v 500 ml dioxanu a roztok se vnese do 500 ml 5 N kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se 18 hodin vaří pod zpětným chladičem, pak se odpaří na poloviční objem a zbylý roztok se zfiltruje. Filtrát se přidáním hydrazin-hydrátu zalkalizuje na pH 8, roztok se 30 minut zahřívá na 90 °C, načež se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 4. Směs se ochladí, vyloučený pevný materiál se odfiltruje, promyje se dvakrát vždy 500 mililitry vody a vysuší se ve vakuu nad kyslíčným fosforečným. Získá se 21,0 g 6-chlor-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylkarboxylové kyseliny.

Tato kyselina se suspenduje ve 250 ml dimethylformamidu a k směsi se přidá 21,0 g kyselého uhličitánu sodného a 40 ml jodmethanu. Výsledná směs se přes noc míchá, pak se zředí 250 ml vody, vyloučený pevný produkt se shromáždí, promyje se dvakrát vždy 200 ml vody a překrystaluje se ze směsi isopropanolu a dimethylformamidu v objemovém poměru 2 : 1. Získá se 17,0 g methyl-6-

-chlor-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylkarboxylátu tajícího při 248 až 250 °C.

Tento ester se analogickým postupem jako ve výše uvedených odstavcích (i) a (ii) podrobí reakci s 3,4-dichlorbenzylchloridem, čímž se ve výtěžku 45 % získá methyl-2-(3,4-dichlorbenzyl)-6-chlor-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylkarboxylát tající po překrystalování z toluenu při 168 až 170 °C. Tento ester poskytne hydrolýzou prováděnou analogickým postupem jako ve výše uvedeném odstavci (i) 2-(3,4-dichlorbenzyl)-6-chlor-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylkarboxylovou kyselinu tající po překrystalování z ethanolu při 222 až 223 °C. Výtěžek činí 60 procent.

(iv) 2-(2-fluor-4-brombenzyl)-6-fluor-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylkarboxylová kyselina

Tato kyselina se připraví analogickým postupem, jaký je popsán výše v odstavci (iii), přičemž v následující části jsou uvedeny příslušné meziprodukty a výsledný produkt, teploty tání těchto látek, rozpouštědla používaná ke krystalizaci a výtěžky:

Methyl-6-fluor-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylkarboxylát tající po překrystalování ze směsi methanolu a dimethylformamidu v objemovém poměru 2 : 1 při 221 až 223 °C; výtěžek 15 %.

Methyl-2-(2-fluor-4-brombenzyl)-6-fluor-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylkarboxylát tající po překrystalování z methanolu při 131 až 134 °C; výtěžek 51 %.

2-(2-fluor-4-brombenzyl)-6-fluor-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylkarboxylová kyselina tající po překrystalování z isopropanolu při 210 až 211 °C; výtěžek 70 %.

Příklad 33

Analogickým postupem jako v příkladu 16 se výměnou atomu kyslíku v ethyl-2-(2-fluor-4-brombenzyl)-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylacetátu za atom síry získá ve výtěžku 22 % ethyl-2-(2-fluor-4-brombenzyl)-1,2-dihydro-1-thiooxoftalazin-4-ylacetát tající po překrystalování z ethanolu při 97 až 99 °C.

Příklady 34 až 37

Směs 1,5 uhličitánu draselného, 16 ml vody, 50 ml dioxanu a 1,0 g ethyl-2-(2-fluor-4-brombenzyl)-6-fluor-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylacetátu se 24 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se odpaří, odparek se rozpustí ve 100 ml vody a roztok se promyje dvakrát vždy 100 ml etheru. Vodná fáze se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 2, vyloučený pevný produkt se odfiltruje, promyje se vodou

a překrystaluje se ze směsi toluenu, isopropanolu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) v objemovém poměru 7 : 1 : 5. Získá se 0,5 g 2-(2-fluor-4-brombenzyl)-8-fluor-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-yloctové kyseliny (příklad 34) tající při 173 až 175 °C.

Analogickým postupem se z příslušných ethylesterů připraví následující deriváty kyseliny octové:

Příklad 35

2-(3,4-dichlorbenzyl)-7-fluor-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-yloctová kyselina tající po překrystalování ze směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) v objemovém poměru 1 : 2 při 201 až 202 °C; výtěžek 90 %.

Příklad 36

2-(3,4-dichlorbenzyl)-6,7-dichlor-1,2-di-

příklad číslo	substituenty kruhu B	substituenty kruhu A	výtěžek (%)	teplota tání (°C)	krystalizační rozpouštědlo
38	—	4-jod	64	178—180	isopropanol/ petrolether (60—80) 1 : 2
39	—	3,4-dibrom	61	187—189	isopropanol
40	—	2-fluor-4,5-dibrom	71	184—186	isopropanol
41	—	3,5-dichlor-4-brom	60	219—220	isopropanol
42	—	2-methoxy-4-chlor	55	183—184	isopropanol
43	8-fluor	3,4-dichlor	68	143—145	ethylacetát/toluen (1 : 2)
44	{6-methyl*} +	3,4-dichlor	43	182—184	isopropanol
45	{7-methyl 8-methyl	3,4-dichlor 2-fluor-4-brom			
46	8-methyl	3,4-dichlor	44	203—205	isopropanol/ petrolether (60—80) 1 : 2
47	6,7-methylenedioxy	2-fluor-4-brom	70	209—210	isopropanol
48	6-fluor	2-fluor-4-brom	72	187—188	isopropanol
49	8-ethoxy**)	3,4-dichlor	65	204—206	isopropanol

Legenda:

*) směs 6-methyl- a 7-methylderivátu v poměru 1 : 2

**) exo-tutomer (podle NMR spektroskopie)

Analogickým postupem se hydrolýzou příslušného ethylesteru vodně methanolicým roztokem hydroxidu sodného získá ve výtěžku 30 % 2-(2-fluor-4-brombenzyl)-1,2-dihydro-1-thioxoftalazin-4-yloctová kyselina (příklad 50) ve formě pevné látky tající po překrystalování z methanolu při 194 až 196 stupních Celsia.

hydro-1-oxoftalazin-4-yloctová kyselina tající po překrystalování ze směsi methanolu a dimethylformamidu v objemovém poměru 5 : 1 při 204 až 205 °C; výtěžek 76 %.

Příklad 37

2-(3,4-dichlorbenzyl)-6-chlor-1,1-dihydro-1-oxoftalazin-4-yloctová kyselina tající po překrystalování z isopropanolu při 208 až 209 °C; výtěžek 55 %.

Příklady 38 až 50

Analogickým postupem jako v příkladu 4 se hydrolýzou odpovídajících ethylesterů hydroxidem draselným získají následující deriváty kyseliny octové, odpovídající shora uvedenému obecnému vzorci XV.

Příklad 51

K roztoku 1,5 g sodíku ve 150 ml suchého ethanolu se přidá 1,8 g ethyl-2-(3,4-dichlorbenzyl)-8-fluor-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylacetátu. Výsledný roztok se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se odpaří, k odparku se přidá 100 ml vody a vyloučený pevný materiál se odfiltruje. Po vysušení se získá 0,5 g ethyl-2-(3,4-dichlorbenzyl)-8-ethoxy-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylacetátu.

Příklad 52

K roztoku 9,87 g 2-(2-fluor-4-brombenzyl)-

-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-yloctové kyseliny ve 300 ml methanolu se přidá roztok methoxidu sodného (25 ml 1,0M roztoku v methanolu) a výsledná směs se zahřeje k varu. Methanol se nechá oddestilovávat tak dlouho, až objem směsi činí cca 100 ml. K odparce se přidá 150 ml isopropanolu a pak se přidává petrolether (teplota varu 60 až 80 stupňů Celsia) až do počínajícího zákalu. Výsledná směs se nechá zchladnout na teplotu místnosti, vyloučený pevný materiál se odfiltruje, dvakrát se odpaří vždy se 400 ml toluenu a pak se promyje 300 ml etheru. Získá se 6,5 g natrium-2-(2-fluor-4-brombenzyl)-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylacetátu o teplotě tání 244 až 247 °C.

Příklad 53

Ve 40 ml ethanolu obsahujícího 2,0 g hydroxidu draselného se rozpustí 0,9 g 2-fluor-4-brombenzyl-2-(2-fluor-4-brombenzyl)-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylacetátu. Směs se 90 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se rozpouštědlo odpaří. K zbytku se přidá 100 ml vody a vzniklý čirý roztok se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 2. Vyloučený pevný materiál se odfiltruje a po důkladném promytí vodou se vysuší ve vakuu. Získá se 0,35 gramu 2-(2-fluor-4-brombenzyl)-1,2-dihydro-

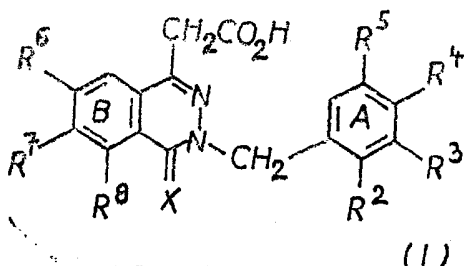
-1-oxoftalazin-4-yloctové kyseliny tající po dvojnásobném překrystalování z methanolu při 181 až 183 °C.

Výchozí materiál se získá následujícím způsobem:

K roztoku 4,0 g uhličitanu draselného v 50 mililitrech dimethylformamidu se přidá 2,0 gramu 1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-yloctové kyseliny, k výslednému roztoku se přidá 6,0 gramu 2-fluor-4-brombenzylbromidu a směs se 15 hodin míchá při teplotě 60 až 70 °C. Reakční roztok se vylije do 400 ml vody, vysrážený pevný materiál se oddělí, důkladně se promyje vodou a po vysušení ve vakuu se rozpustí v ethylacetátu. Roztok se zfiltruje přes sloupec (50 g) suchého silikagelu pro chromatografii a eluát se odebírá ve formě frakcí. Sloupec se pak vymývá dalším ethylacetátem a frakce, které podle chromatografie na tenké vrstvě [silikagel, toluen-ethylacetát 3:1 (objem/objem)] obsahují hlavní nepolární komponentu, se spojí a odpaří. Po dvojnásobném překrystalování pevného zbytku z 2-propanolu se získá 1,1 g 2-fluor-4-brombenzyl-2-(2-fluor-4-brombenzyl)-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylacetátu o teplotě tání 125 až 127 °C (měkne při 85 stupních Celsia).

PŘEDMĚT VYNALEZU

1. Způsob výroby derivátů 2-benzyl-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-yloctové kyseliny obecného vzorce I



ve kterém

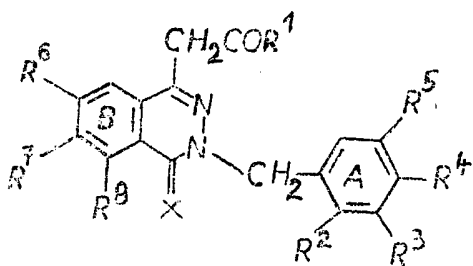
substituenty R², R³, R⁴ a R⁵ na benzenovém kruhu A jsou vybrány z následujících kombinací

- R² znamená atom fluoru nebo methoxy skupinu,
R³ představuje atom vodíku,
R⁴ znamená atom chloru, bromu či jodu a
R⁵ představuje atom vodíku nebo halogenu,
- R², R³ a R⁵ znamenají atomy vodíku a
R⁴ představuje atom bromu nebo jodu,

- R² znamená atom vodíku nebo fluoru,
R³ a R⁵ představují stejné nebo rozdílné atomy halogenů a
R⁴ znamená atom vodíku,
- R² znamená atom vodíku nebo fluoru,
R³ a R⁴ představují stejné nebo rozdílné atomy halogenů a
R⁵ znamená atom vodíku, a
- R² znamená atom vodíku,
R³ a R⁵ nezávisle na sobě představují atomy fluoru nebo chloru a
R⁴ znamená atom chloru, bromu nebo jodu,

substituenty R⁶, R⁷ a R⁸ na benzenovém kruhu B jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo R⁶ a R⁷ společně tvoří dvojjazný alkyldioxylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, s tím že se alespoň jeden ze symbolů R⁶, R⁷ a R⁸ představuje atom vodíku, a

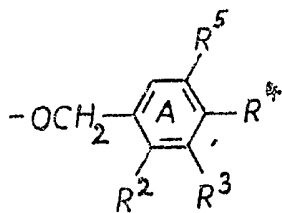
X představuje kyslík nebo síru, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s bázemi, vyznačující se tím, že se hydrolyzuje ester obecného vzorce II



(II)

ve kterém

R¹ znamená alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo zbytek obecného vzorce III



(III)

kde

R², R³, R⁴ a R⁵ mají shora uvedený význam, a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam, a výsledná volná kyselina o-

becného vzorce I se popřípadě reakcí s báží poskytující farmaceuticky upotřebitelný kationt převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s báží.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se hydrolyzuje ester shora uvedeného obecného vzorce II, ve kterém R¹ znamená alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 1, a výsledná volná kyselina obecného vzorce I se popřípadě reakcí s báží poskytující farmaceuticky upotřebitelný kationt převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s báží.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se hydrolyza provádí v přítomnosti vodné minerální kyseliny při teplotě 18 až 110 °C.

4. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se hydrolyza provádí v přítomnosti hydroxidu nebo uhličitaneu alkalického kovu při teplotě 18 až 110 °C.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se použijí výchozí látky shora uvedeného obecného vzorce II, ve kterém benzenový kruh B není substituován, R¹ má význam jako v bodu 1, R² znamená atom fluoru, R³ a R⁵ představují atomy vodíku a R⁴ znamená atom chloru, bromu nebo jodu, nebo R² a R⁵ znamenají atomy vodíku a R³ a R⁴ nezávisle na sobě představují vždy atom chloru, bromu nebo jodu.