

(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **281 600 A5**

5(51) C 07 D 417/02

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 316 492 8
(31) 59.899

(22) 07.06.88
(32) 09.06.87

(44) 15.08.90
(33) US

(71) siehe (73)
(72) Mylari, Banavara L.; Zembrowski, William J., US
(73) PFIZER INC., New York, N. Y. 10017, US
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

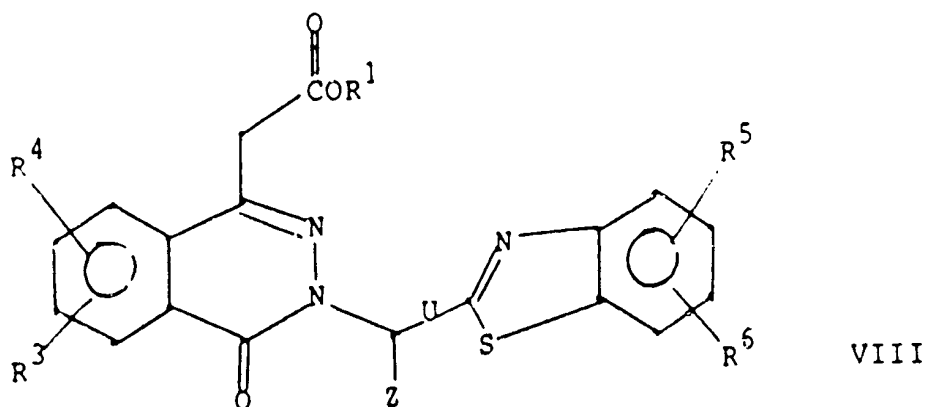
(54) Verfahren zum Herstellen von Oxophthalazinyl-Essigsäuren mit Benzothiazol- oder anderen heterocyclischen Seitenketten

(55) Herstellungsverfahren; pharmazeutische Wirkstoffe; Aldose-Reduktase-Inhibitoren; Oxophthalazinyl-Essigsäuren; Benzothiazol-Derivate

(57) Ein Verfahren zum Herstellen von Oxophthalazinyl-Essigsäuren mit Benzothiazol- oder anderen heterocyclischen Seitenketten, welches das Umsetzen eines Oxophthalazinyl-Essigsäureesters mit einem Anilinderivat umfaßt, wird offenbart. Außerdem werden Verfahren zum Herstellen solcher Oxophthalazinylester offenbart.

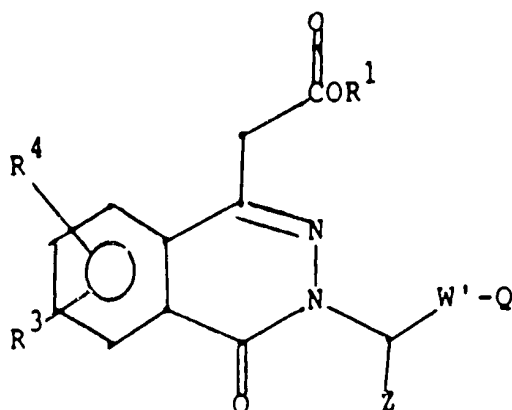
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung mit der Formel



worin R^1 Wasserstoff oder C_1 - bis C_4 -Alkyl ist, R^3 und R^4 identisch oder unterschiedlich sind und Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Alkylsulfinyl, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl oder Nitro bedeuten oder R^3 und R^4 zusammengekommen C_1 - C_4 -Alkandioxy bedeuten, R^5 und R^6 identisch oder

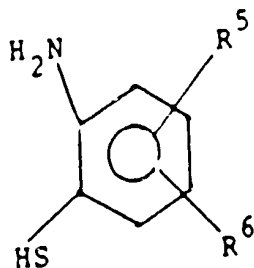
unterschiedlich sind und Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfinyl, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, Nitro oder Benzo bedeuten oder R^5 und R^6 zusammengekommen C_1-C_4 -Alkandioxy bedeuten, Z Wasserstoff oder Methyl ist und U S, CH_2 oder eine kovalente Bindung bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung mit der Formel



VI

worin R^1 , R^3 , R^4 und Z wie oben definiert sind, W' S, CH_2 oder eine kovalente Bindung bedeutet und Q -CN oder

$\begin{smallmatrix} NH \\ | \\ -C-OR^2 \end{smallmatrix}$ ist, worin R^2 C_1-C_4 -Alkyl bedeutet, oder ein Säure-Additionssalz davon mit einer Verbindung mit der Formel

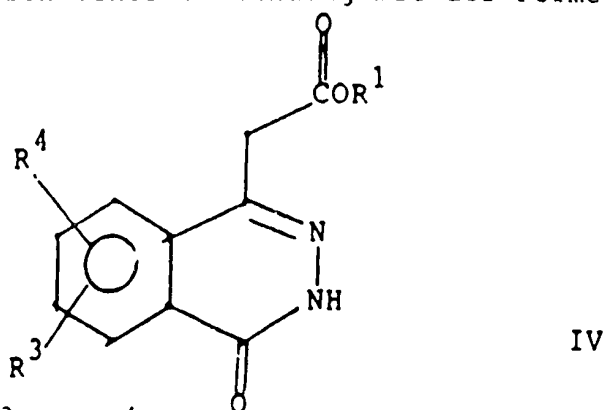


VII

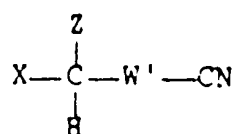
worin R^5 und R^6 wie oben definiert sind, oder mit einem Säure-Additionssalz davon umsetzt, unter der Bedingung, daß, wenn keine der beiden Verbindungen mit der Formel VI und der Formel VII in Form ihres Säure-Additionssalzes vorliegt, wenn sie der anderen der beiden Verbindungen zugesetzt wird, die Umsetzung in Gegenwart einer starken Säure durchgeführt wird, und daß man gegebenenfalls eine Verbindung mit der

Formel VIII, worin R^1 nicht Wasserstoff bedeutet, zu der entsprechenden Verbindung mit der Formel VIII, worin R^1 Wasserstoff ist, hydrolysiert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung mit der Formel VI, worin Q -CN bedeutet, durch Umsetzen einer Verbindung mit der Formel

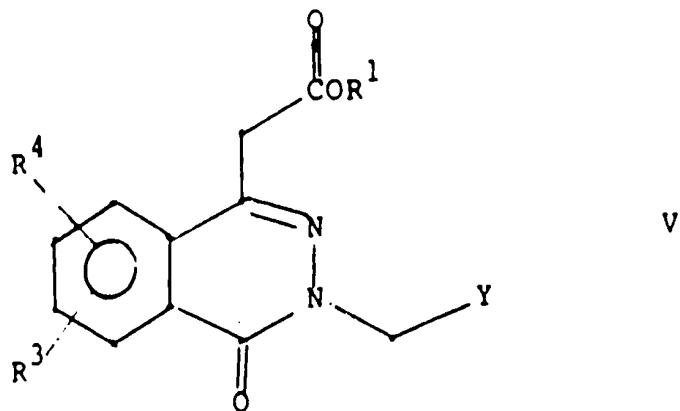


worin R^1 , R^3 und R^4 wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einer Verbindung mit der Formel



worin X Chlor, Brom, $-OSO_2-(C_1\text{- bis } C_4\text{-Alkyl})$ oder $OSO_2\text{-Aryl}$ bedeutet, worin Aryl Phenyl, Naphthyl, substituiertes Phenyl oder substituiertes Naphthyl ist und wobei die Substituenten an den substituierten Phenyl- und den substituierten Naphthyl-Gruppen $C_1\text{- bis } C_4\text{-Alkyl}$, Halogen oder Nitro sind, in Gegenwart einer geeigneten Base hergestellt ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung mit der Formel VI, worin W' eine kovalente Bindung bedeutet und Z Wasserstoff ist, durch Umsetzen einer Verbindung mit der Formel



worin Y Chlor oder Brom ist und R^1 , R^3 und R^4 wie für Formel V in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Alkalimetallcyanid oder einem Erdalkalimetallcyanid hergestellt ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung mit der Formel VI mit einem vorgebildeten Säure-Additionssalz einer Verbindung mit der Formel VII bei einer Temperatur zwischen etwa 110°C und etwa 180°C zusammengeschmolzen wird.

HERSTELLUNG VON OXOPHTHALAZINYL-ESSIGSÄUREN MIT BENZOTHAZOL-
ODER ANDEREN HETEROCYCLISCHEN SEITENKETTEN

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Herstellung von Oxophthalazinyl-essigsäuren mit Benzothiazol- oder anderen heterocyclischen Seitenketten. Solche Verbindungen fungieren als Aldose-Reductase-Inhibitoren und sind bei der Behandlung von bestimmten chronischen Komplikationen von Wert, die durch Diabetes mellitus verursacht werden, zum Beispiel von diabetischen Katarakten, Retinopathie und Neuropathie.

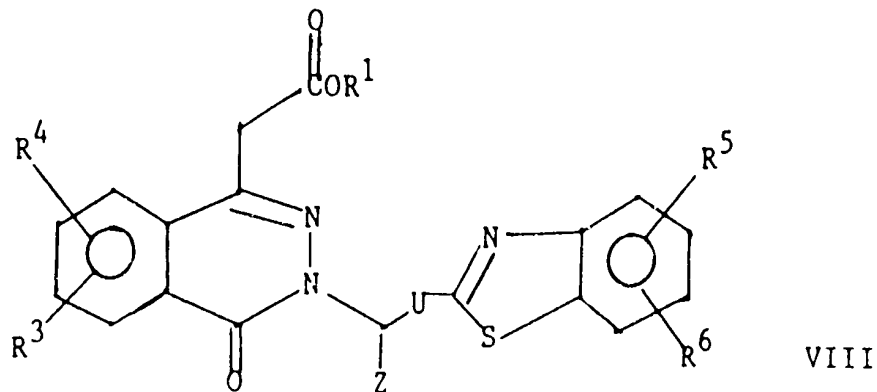
Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Solche Verbindungen sind in der europäischen Anmeldung mit der Veröffentlichungs-Nummer 0 222 576 von Pfizer Inc.

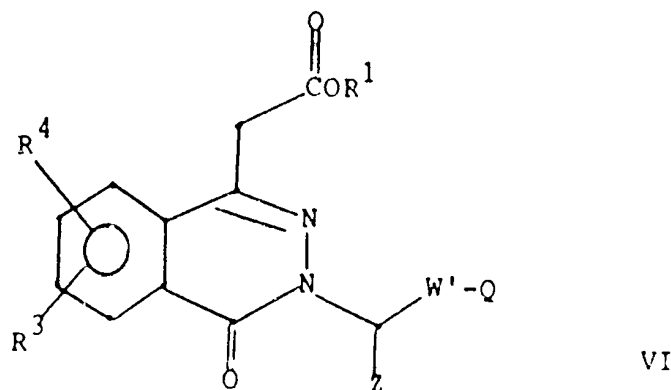
offenbart.

Ziel und Darlegung des Wesens der Erfindung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zum Herstellen einer Verbindung mit der Formel

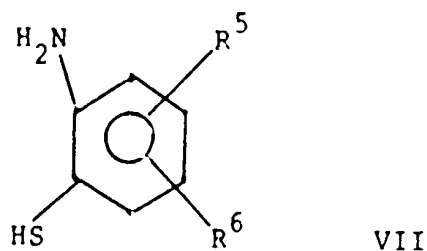


worin R^1 Wasserstoff oder C_1 - bis C_4 -Alkyl ist, R^3 und R^4 identisch oder unterschiedlich sind und Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Alkylsulfinyl, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl oder Nitro bedeuten oder R^3 und R^4 zusammengekommen C_1 - C_4 -Alkandioxy bedeuten, R^5 und R^6 identisch oder unterschiedlich sind und Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Alkylsulfinyl, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl, Nitro oder Benzo bedeuten oder R^5 und R^6 zusammengekommen C_1 - C_4 -Alkandioxy bedeuten, Z Wasserstoff oder Methyl ist und U S, CH_2 oder eine kovalente Bindung bedeutet, welches das Umsetzen einer Verbindung mit der Formel



worin R^1 , R^3 , R^4 und Z wie oben definiert sind, W S, CH_2 oder eine kovalente Bindung bedeutet und Q -CN oder

$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{OR}^2 \end{array}$ ist, worin R^2 C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet, oder eines Säure-Additionssalzes davon mit einer Verbindung mit der Formel



worin R^5 und R^6 wie oben definiert sind, oder mit einem Säure-Additionssalz davon

unter der Bedingung, daß, wenn keine der beiden Verbindungen mit der Formel VI und der Formel VII in Form ihres Säure-Additionssalzes vorliegt, wenn sie der anderen der beiden Verbindungen zugesetzt wird, die Umsetzung in Gegenwart einer starken Säure durchgeführt wird,

und, auf Wunsch, das Hydrolysieren einer Verbindung mit der Formel VIII, worin R^1 nicht Wasserstoff bedeutet, zu der entsprechenden Verbindung mit der Formel VIII, worin R^1 Wasserstoff ist, umfaßt. Die Verbindungen mit der Formel VI, in

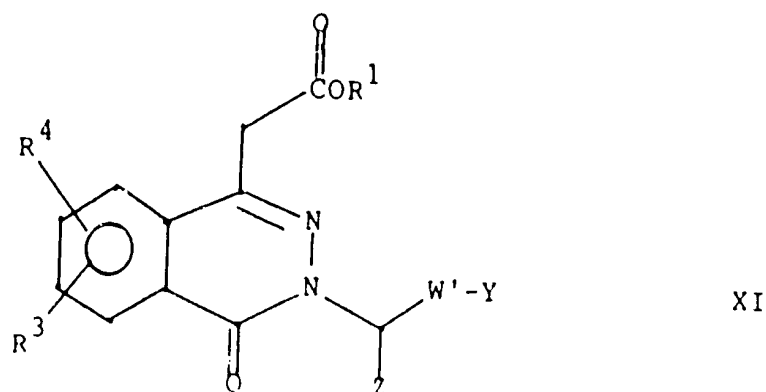
denen Q $\begin{array}{c} -\text{C}=\text{NH} \\ \parallel \\ \text{OR}^2 \end{array}$ bedeutet, und alle Verbindungen mit der Formel

VII können Säure-Additionssalze bilden. Obwohl wir uns durch theoretische Überlegungen nicht festlegen wollen, glauben wir doch, daß der Zusatz einer starken Säure zur vorgenannten Reaktionsmischung in situ zur Bildung eines Säure-Additionssalzes von mindestens einer (und möglicherweise von beiden) der Verbindungen mit der Formel VI und der Formel VII führt, und daß das Säure-Additionssalz anschließend mit der anderen Verbindung reagiert. Es ist also mindestens einer der Reaktionsteilnehmer ein Säure-Additionssalz, das vorher oder in

situ gebildet wurde.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf die vorgenannten Verbindungen mit der Formel VI, auf Verfahren zum Herstellen von Zwischenprodukten, die für die Herstellung von Verbindungen mit der Formel VI von Wert sind, auf Zwischenprodukte, die für die Herstellung von Verbindungen mit der Formel VI von Wert sind, und auf andere Verfahren, in denen diese Zwischenprodukte von Wert sind.

Die Zwischenprodukte der vorliegenden Erfindung umfassen die Verbindungen mit der Formel II, die weiter unten beschrieben sind, und umfassen ferner Verbindungen mit der Formel XI,



worin R^1 Wasserstoff oder C_1 - bis C_4 -Alkyl ist, R^3 und R^4 identisch oder unterschiedlich sind und Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Alkylsulfinyl, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl oder Nitro bedeuten oder R^3 und R^4 zusammengekommen

C_1 - C_4 -Alkandioxy bedeuten, Z Wasserstoff oder Methyl ist, W' S, CH_2 oder eine kovalente Bindung bedeutet und Y Hydroxy, Chlor, Brom, Cyano oder

$\begin{matrix} NH \\ || \\ -C-OR^2 \end{matrix}$ ist, worin R^2 C_1 - C_4 -Alkyl ist, unter der Bedingung, daß, wenn W' S bedeutet, Y nicht Hydroxy, Chlor oder Brom sein kann.

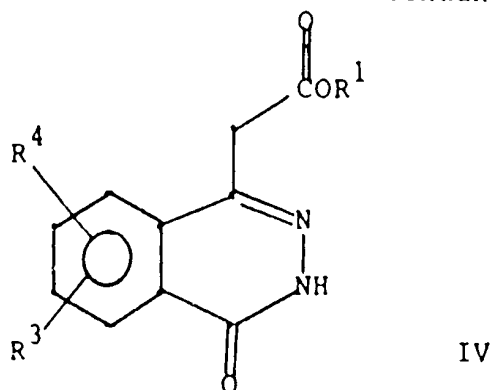
Spezifischer umfassen Verbindungen mit der Formel XI Verbindungen, worin:

(a) R^1 Methyl oder Ethyl ist, R^3 und R^4 Wasserstoff sind, W' eine kovalente Bindung oder CH_2 bedeutet und Y CN ist, (b) R^1 Methyl oder Ethyl ist, R^3 und R^4 Wasserstoff sind, Y CN ist, W' eine kovalente Bindung ist und Z Wasserstoff ist, (c) R^1 Ethyl ist, W' CH_2 ist, Y CN bedeutet und Z Wasserstoff ist, (d) R^1 Methyl oder Ethyl ist, R^3 und R^4 Wasserstoff sind und Y Chlor oder Brom bedeutet, und die voranstehenden Verbindungen, in denen Z Wasserstoff ist, (e) R^1 Methyl oder Ethyl ist, R^3 und R^4 Wasserstoff sind und Y Hydroxy bedeutet, und die voranstehenden Verbindungen, in denen Z Wasserstoff ist,

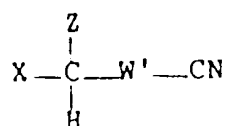
(f) Y $\begin{array}{c} NH \\ || \\ -C-OR^2 \end{array}$ ist, worin R^2 C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet, und (g) R^3 und R^4 Wasserstoff sind und Y

$\begin{array}{c} NH \\ || \\ -C-OR^2 \end{array}$ ist, worin R^2 Ethyl bedeutet.

Die voranstehende Verbindung mit der Formel VI, worin Q -CN ist, kann durch Umsetzen einer Verbindung mit der Formel



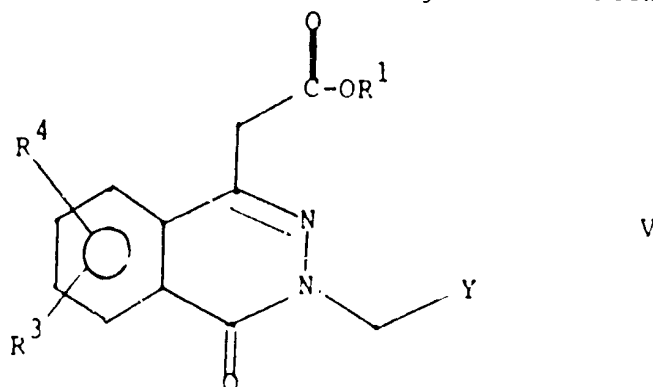
worin R^1 , R^3 und R^4 wie für Formel VIII definiert sind, mit einer Verbindung mit der Formel



worin X Chlor, Brom, $-OSO_2-(C_1$ - bis C_4 -Alkyl) oder OSO_2 -Aryl bedeutet, worin Aryl Phenyl, Naphthyl, substituiertes Phenyl oder substituiertes Naphthyl ist und wobei die Substituenten

an den substituierten Phenyl- und den substituierten Naphthyl- Gruppen C_1 bis C_4 -Alkyl, Halogen oder Nitro sind, Z Wasserstoff oder Methyl bedeutet und W' CH_2 oder eine kovalente Bindung ist, in Gegenwart einer geeigneten Base hergestellt werden. Die Base sollte ausreichend stark sein, um die gewünschte nukleophile Verdrängung zu katalysieren. Beispiele für geeignete Basen umfassen Alkalimetallhydride (z.B. Natriumhydrid), Alkalimetallcarbonate (z.B. Kaliumcarbonat), Alkalimetallhydroxide (z.B. Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid) und Alkalimetallalkoxide (z.B. Kalium-tert.-butanolat oder Natriummethanolat). Ein geeignetes Solvens für diese Reaktionen ist DMF (Dimethylformamid). Die Reaktionstemperatur beträgt vorzugsweise etwa 20 bis etwa $100^{\circ}C$, stärker bevorzugt etwa $40^{\circ}C$.

Alternativ kann die Verbindung mit der Formel VI, worin W' eine kovalente Bindung ist, Z Wasserstoff bedeutet und Q -CN ist, durch Umsetzen einer Verbindung mit der Formel



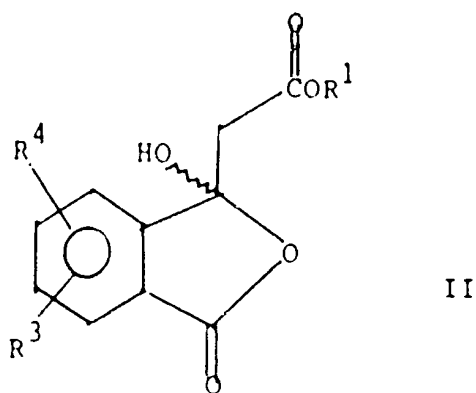
worin Y Chlor oder Brom ist und R^1 , R^3 und R^4 wie für die Formel VIII definiert sind, mit einem Alkalimetallcyanid oder einem Erdalkalimetallcyanid hergestellt werden. Beispiele geeigneter Cyanide umfassen Natrium- und Kaliumcyanid. Geeignete Solventien umfassen C_1 - C_4 -Alkohole, C_1 - C_4 -Alkanone und polare aprotische Solventien, z.B. DMF. Die Reaktionstemperatur beträgt bevorzugt etwa 0 bis etwa $40^{\circ}C$, stärker bevorzugt etwa $20^{\circ}C$.

Verbindungen mit der Formel VI, worin W' Schwefel bedeutet, Z Wasserstoff ist und Q -CN ist, können durch Umsetzen einer Verbindung mit der Formel V, worin Y Chlor oder Brom ist und R^1 , R^3 und R^4 wie für Formel VIII definiert sind, mit einem Alkalimetall- oder Ammoniumthiocyanat hergestellt werden.

Geeignete Solventien umfassen C_1 - C_4 -Alkohole, C_1 - C_4 -Alkanone und polare aprotische Solventien, z.B. DMF. Die Reaktionstemperatur beträgt vorzugsweise etwa 0 bis etwa 40°C, stärker bevorzugt etwa 20°C.

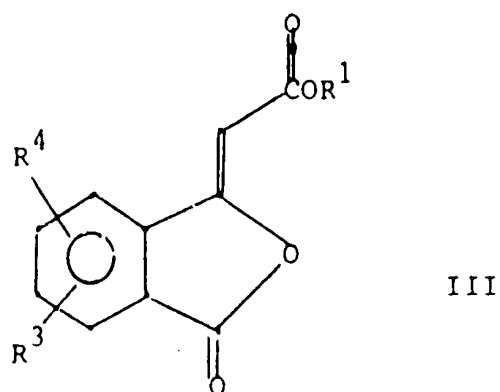
Verbindungen mit der Formel V, worin Y Chlor oder Brom ist, werden wiederum aus Verbindungen mit der Formel V, in denen X Hydroxy bedeutet, durch Umsetzen mit Phosphortrichlorid oder Phosphortribromid bei einer Temperatur von etwa 0 bis etwa 40°C, vorzugsweise etwa 20°C, hergestellt.

Die vorgenannte Verbindung mit der Formel IV kann durch Umsetzen einer Verbindung mit der Formel



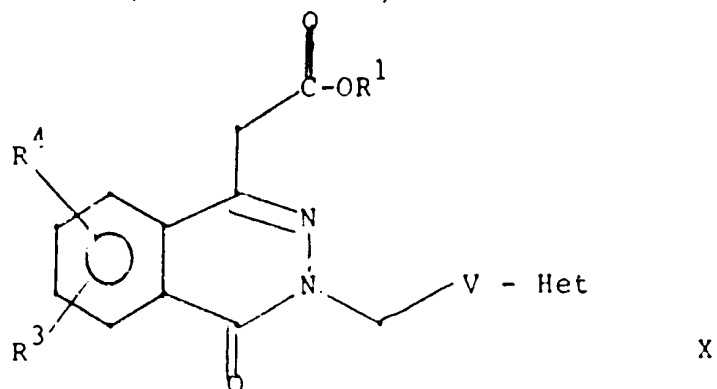
worin R^1 wie oben definiert ist, mit NH_2NH_2 hergestellt werden.

Alternativ kann die Verbindung mit der Formel II mit einer starken Säure (z.B. Schwefelsäure oder p-Toluolsulfonsäure) zur Umsetzung gebracht werden, um eine Verbindung mit der Formel



herzustellen, worin R^1 wie für Formel VIII definiert ist, und die Verbindung mit der Formel III kann mit NH_2NH_2 zu einer Verbindung mit der Formel IV umgesetzt werden.

Verbindungen mit der Formel V, worin Z gleich H ist, W eine kovalente Bindung bedeutet und Y Chlor oder Brom ist, sind ebenfalls nützlich, um Verbindungen mit der Formel



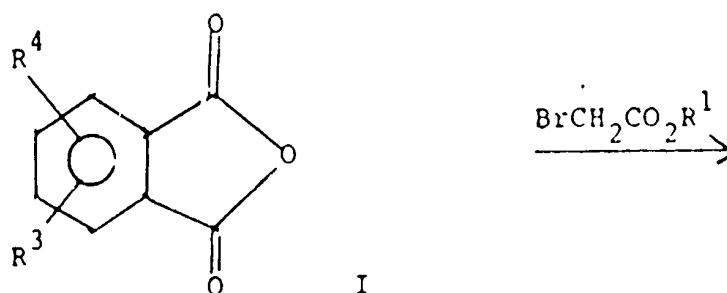
herzustellen, worin R^1 , R^3 und R^4 wie oben für Formel VIII definiert sind, V Sauerstoff, Schwefel oder NH bedeutet und Het ein heterocyclischer 5-gliedriger Ring mit einem Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, zwei Stickstoffatomen, von denen einer durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann, oder drei Stickstoffatomen, von denen einer durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann, wobei dieser Ring mit einem oder zwei Fluor, Chlor, C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl substituiert ist oder mit einer Benzogruppe kondensiert ist oder mit einer der Gruppen Pyridyl, Furyl oder Thienyl substituiert ist, wobei die Phenyl- oder die Benzogruppe fakultativ mit entweder einem Iod oder einem Trifluormethylthio oder

einem oder zwei Fluor, Chlor Brom, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfinyl, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl oder Trifluormethyl substituiert ist und die Pyridyl-, Furyl- oder Thienylgruppe fakultativ in 3-Position durch Fluor, Chlor, Brom, C_1-C_4 -Alkyl oder C_1-C_4 -Alkoxy substituiert ist, ein heterocyclischer 6-gliedriger Ring, der ein bis drei Stickstoffatome oder einen oder zwei Stickstoffatome und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, und wobei dieser Ring durch ein oder zwei C_1-C_4 -Alkyl- oder Phenylgruppen substituiert oder mit einer Benzogruppe kondensiert ist oder mit einer der Gruppen Pyridyl, Furyl oder Thienyl substituiert ist, wobei die Phenyl- oder die Benzogruppe fakultativ mit entweder einem Iod oder einem Trifluormethylthio oder einem oder zwei Fluor, Chlor, Brom, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfinyl, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl oder Trifluormethyl substituiert ist und die Pyridyl-, Furyl- oder Thienylgruppe fakultativ in 3-Position durch Fluor, Chlor, C_1-C_4 -Alkyl oder C_1-C_4 -Alkoxy substituiert ist, Oxazol oder Thiazol, kondensiert mit einer 6-gliedrigen aromatischen Gruppe, welche ein oder zwei Stickstoffatome enthält, oder mit Thiophen oder Furan, die jeweils fakultativ durch ein Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Methylthio oder Methylsulfinyl substituiert sind, Imidazolpyridin, Naphthothiazol oder Naphthoxazol ist. Solche Verbindungen sind in der europäischen Patentanmeldung mit der Veröffentlichungsnr. 222 576 von Pfizer Inc. offenbart worden. Die voranstehenden Verbindungen mit der Formel X werden hergestellt, indem eine Verbindung mit der Formel V, worin Z Wasserstoff ist, W eine kovalente Bindung bedeutet und X Chlor oder Brom ist, in einem wäßrigen, alkoholischen oder polaren aprotischen Solvens mit einem passenden Heterocyclus umgesetzt wird, der eine OH-, SH- oder NH_2 -Gruppe trägt. Beispiele für geeignete Solventien umfassen Ethanol und DMF. Die Reaktion kann durch eine geeignete Base katalysiert werden. Die Base sollte ausreichend stark sein, um die gewünschte nukleophile Verdrängung zu katalysieren. Beispiele für geeignete Basen umfas-

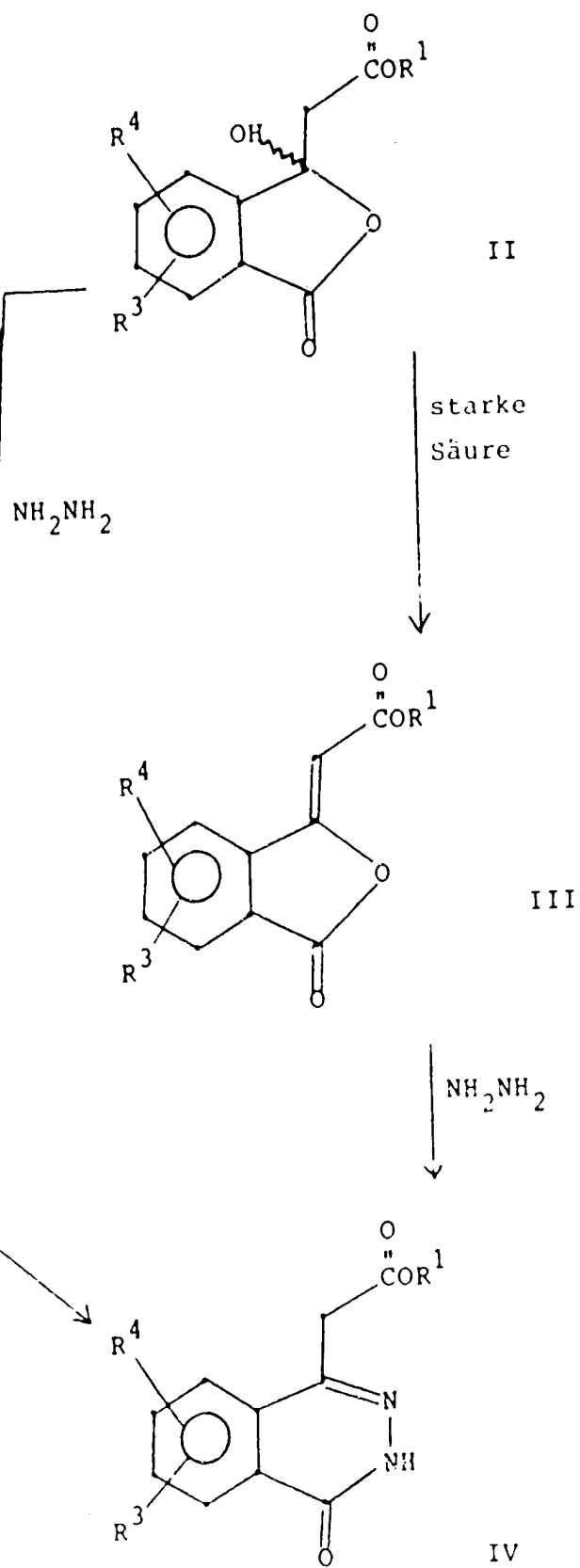
sen Alkalimetallhydride (z.B. Natriumhydrid), Alkalimetallcarbonate (z.B. Kaliumcarbonat), Alkalimetallhydroxide (z.B. Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid) und Alkalimetallalkoxide (z.B. Kalium-tert.-butanolat oder Natriummethanolat). Die Reaktionstemperatur beträgt vorzugsweise etwa 30 bis etwa 100°C, vorzugsweise etwa 40°C.

Die erfindungsgemäßen Verfahren werden durch das folgende Reaktionsschema veranschaulicht:

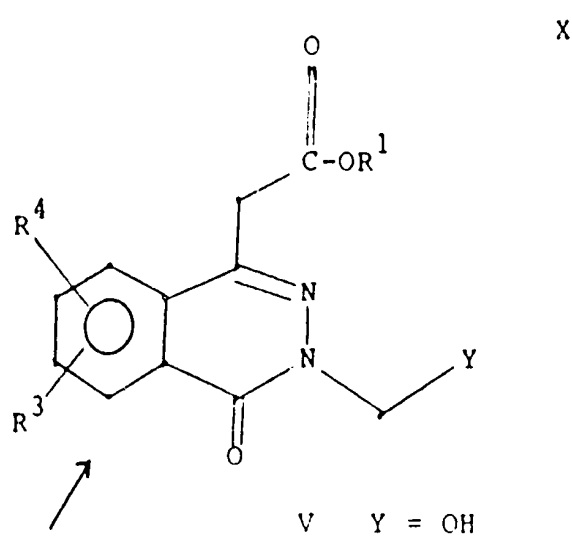
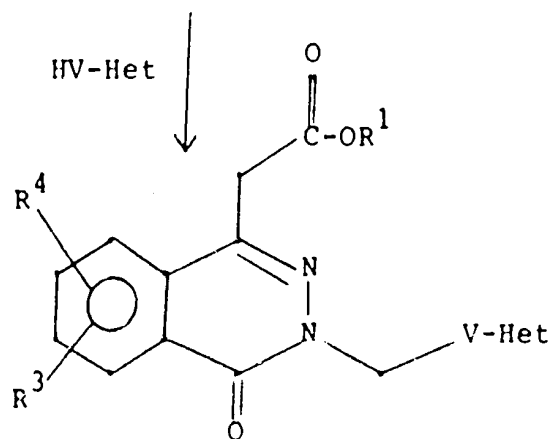
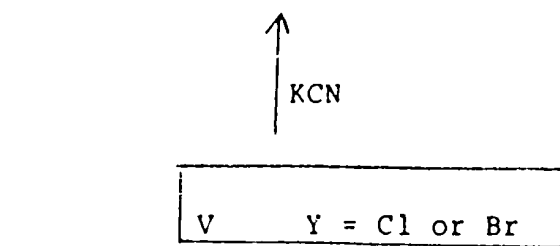
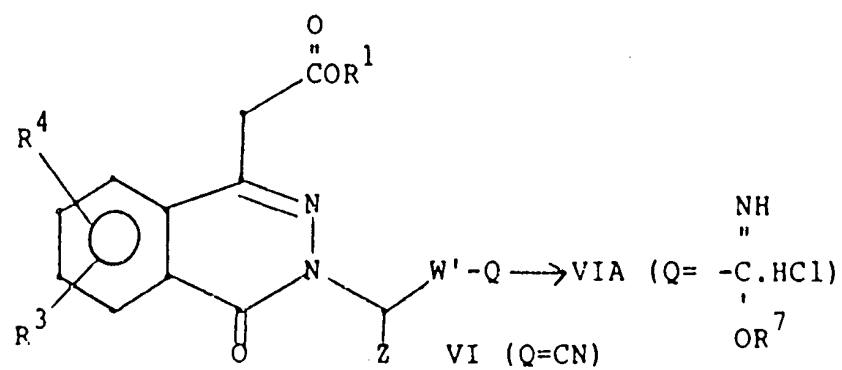
Schema 1



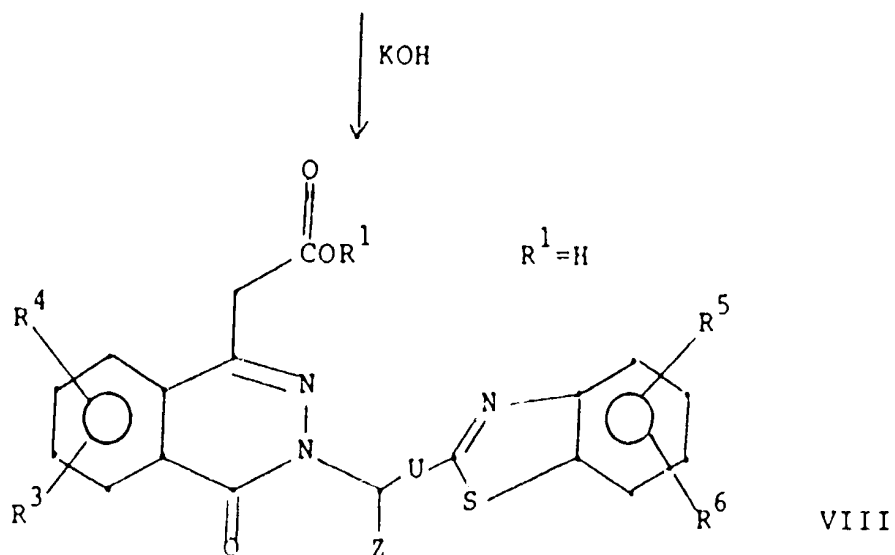
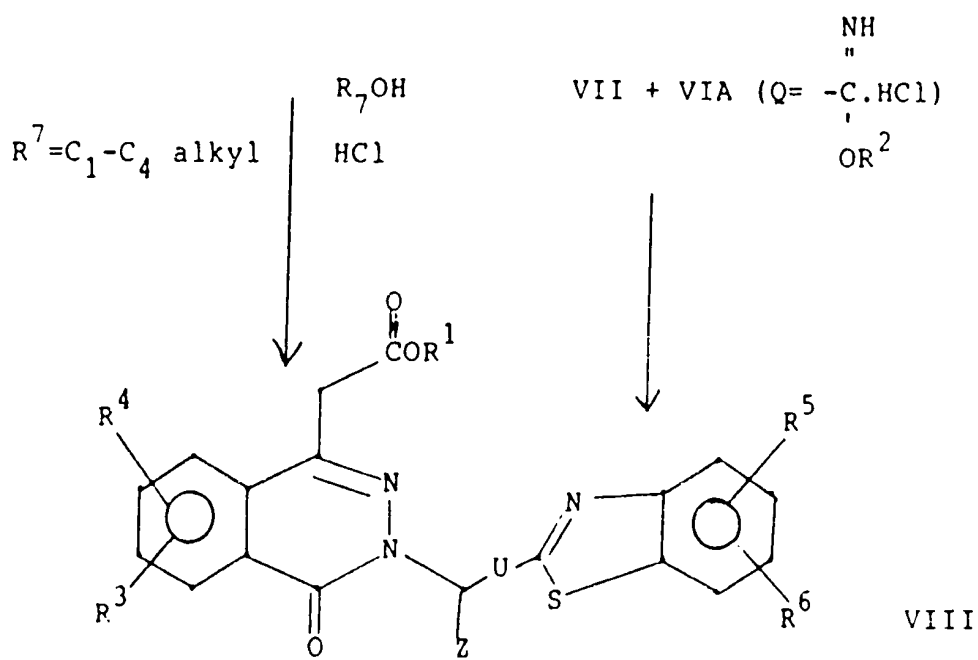
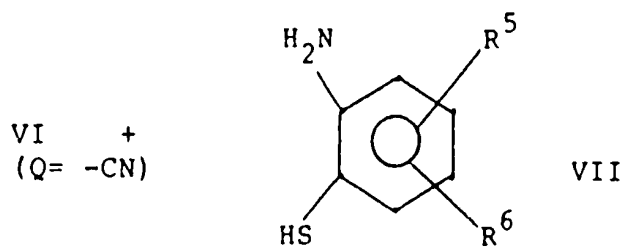
- 15 -



- 16 -



IV



Eine Verbindung mit der Formel I wird in eine Verbindung mit der Formel II überführt, indem man Standardbedingungen der Reformatsky-Reaktion mit Zink oder einem Zink-Kupfer-Paar benutzt oder indem man eine der vielen Modifikationen der Reformatsky-Reaktion benutzt (siehe z.B. Tetrahedron Letters, 2569 (1984)). Geeignete Solventien für die Umwandlung der Verbindung mit der Formel I in die Verbindung mit der Formel II umfassen aromatische Kohlenwasserstoffe (z.B. Benzol) und Di-alkylether und cyclische Ether (z.B. Tetrahydrofuran). Die Temperatur wird vorzugsweise bei etwa 35 bis etwa 100°C, stärker bevorzugt bei der Siedetemperatur gehalten.

Eine Verbindung mit der Formel II wird in Gegenwart einer starken Säure in einem kompatiblen Solvens oder ohne Verwendung eines Solvens in eine Verbindung mit der Formel III überführt. Benutzt man ein Solvens, so ist bevorzugt, daß das Solvens ein Kohlenwasserstoff-Solvens ist (z.B. Benzol oder Toluol), und daß die Säure eine organische Säure ist (z.B. p-Toluolsulfonsäure). Verwendet man solche Bedingungen, sollte die Temperatur vorzugsweise mindestens etwa 90°C, stärker bevorzugt etwa 90 bis etwa 100°C betragen. Die Reaktionsmischung kann bequemerweise bei der Siedetemperatur der Reaktionsmischung gehalten werden.

Wenn der Wunsch besteht, eine Verbindung mit der Formel II ohne Verwendung eines Solvens in die Verbindung mit der Formel III zu überführen, so wird in bevorzugter Weise als Säure Schwefelsäure bei einer Temperatur von etwa 0 bis etwa 30°C, stärker bevorzugt von etwa 0 bis etwa 20°C eingesetzt.

Die Umwandlung einer Verbindung mit der Formel II oder III in eine Verbindung mit der Formel IV kann mit wasserfreiem oder wäßrigem Hydrazin in einem alkoholischen Solvens (z.B. Ethanol) bei einer Temperatur von etwa 20 bis etwa 80°C durchgeführt werden, vorzugsweise bei etwa 60°C. So kann die Temperatur Raumtemperatur oder die Siedetemperatur des

Solvens sein.

Eine Verbindung mit der Formel IV kann wie in Tetrahedron, 531 (1964) beschrieben in eine Verbindung mit der Formel V überführt werden, worin Y OH ist. Die Reaktionstemperatur beträgt vorzugsweise etwa 20 bis etwa 100°C, stärker bevorzugt etwa 30 bis 40°C.

Um eine Verbindung mit der Formel VIII herzustellen, worin R^1 C_1 - C_4 -Alkyl ist, kann eine Verbindung mit der Formel VI, worin Q -N ist, mit einem vorgeformten Säure-Additionssalz einer Verbindung mit der Formel VII (z.B. einem Hydrochlorid-Salz) oder mit einem in situ, zum Beispiel durch Zusatz einer starken Säure wie Salzsäure, hergestellten Säure-Additionssalz, umgesetzt werden. In der Praxis wird bequemerweise das vorgeformte Säure-Additionssalz eingesetzt. Das Solvens ist vorzugsweise ein C_1 - bis C_4 -Alkanol (z.B. Ethanol), aber es können auch Mischungen von mindestens einem Moläquivalent C_1 - C_4 -Alkanol mit einem Kohlenwasserstoff- oder Halogenkohlenstoff-Solvens verwendet werden. Beispiele für Kohlenwasserstoff- bzw. Halogenkohlenstoff-Solventien umfassen Benzol bzw. Chloroform. Die Temperatur beträgt vorzugsweise mindestens 60°C. Die Reaktionsmischung wird bequemerweise bei Siedetemperatur gehalten.

Wenn die voranstehende Reaktion in C_1 - C_4 -Alkanol-Solventien (z.B. Ethanol) durchgeführt wird, kann die gebildete Verbindung mit der Formel VIII, worin R^1 C_1 - C_4 -Alkyl ist, in situ direkt zu der Verbindung mit der Formel VIII hydrolysiert werden, worin R^1 H ist. Die Hydrolyse kann durch Zusatz einer wäßrigen Lösung einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid durchgeführt werden. Die Temperatur beträgt vorzugsweise etwa 20 bis etwa 100°C, vorzugsweise etwa 60°C.

Wenn eine Verbindung mit der Formel VIII in einem anderen Solvens als einem C_1 - C_4 -Alkanol hergestellt wird, kann die Verbindung isoliert, in einem C_1 - C_4 -Alkanol gelöst und dann

wie oben beschrieben hydrolysiert werden.

Die Herstellung einer Verbindung mit der Formel VIII kann auch erfolgen, indem eine Mischung einer Verbindung mit der Formel VI mit einem vorgeformten Säure-Additionssalz einer Verbindung mit der Formel VII (z.B. einem Hydrochlorid-Salz) bei einer Temperatur zwischen etwa 110 und etwa 180°C zusammengeschmolzen wird.

Nach einem anderen Verfahren kann die Verbindung mit der Formel VIII durch Umsetzen einer Verbindung mit der Formel VI, worin Q $\begin{array}{c} \text{-C=NH} \\ | \\ \text{OR}^2 \end{array}$ ist, wobei R² C₁-C₄-Alkyl bedeutet,

(hier im folgenden auch als Verbindung mit der Formel VIA bezeichnet) mit einer Verbindung mit der Formel VII, entweder als solcher oder in Form eines Säure-Additionssalzes (z.B. des Hydrochlorid-Salzes) hergestellt werden. Die Reaktion kann in alkoholischen Solventien, Kohlenwasserstoff- oder Halogenkohlenstoff-Solventien ausgeführt werden. Beispiele solcher Solventien umfassen Ethanol, Toluol bzw. Chloroform. Die Reaktionstemperatur beträgt vorzugsweise mindestens etwa 60°C. Die Reaktionsmischung wird bequemerweise bei der Siedetemperatur gehalten. Alternativ kann die Reaktion durch Zusammenschmelzen einer Mischung der Verbindung mit der Formel VIA mit einer Verbindung mit der Formel VII bei einer Temperatur zwischen etwa 110 und etwa 180°C durchgeführt werden.

Die Verbindung mit der Formel VIA kann durch Umsetzen einer Verbindung mit der Formel VI mit einem C₁-C₄-Alkanol in Gegenwart einer Mineralsäure oder einer organischen Säure hergestellt werden. Ein bevorzugtes Beispiel für eine Mineralsäure ist gasförmiger Chlorwasserstoff. Ein Beispiel für eine organische Säure ist p-Toluolsulfonsäure. Die Reaktion kann bei einer Temperatur von etwa -5°C bis zu etwa 40°C durchgeführt werden. Auf Wunsch kann die Verbindung mit der Formel VIA hergestellt werden, ohne daß der Reaktionsmischung eine

Säure zugesetzt wird. In einem solchen Fall sollte die Umsetzung der Verbindung mit der Formel VIA mit der Verbindung mit der Formel VII in Gegenwart einer starken Säure erfolgen.

Die oben beschriebenen Umsetzungen können unter einem Druck von etwa 0,5 bis etwa 2 Atmosphären (vorzugsweise unter einem Druck von etwa 1 Atmosphäre) erfolgen.

Die Verbindungen mit der Formel VIII, in denen R^1 H ist, und deren pharmazeutisch annehmbare Salze sind als Inhibitoren des Enzyms Aldose-Reduktase bei der Behandlung von chronischen Komplikationen des Diabetes von Wert, z.B. von diabetischen Katarakten, Retinopathie und Neuropathie. Die Verbindungen können einem behandlungsbedürftigen Patienten durch eine Vielzahl üblicher Verabreichungswege gegeben werden, einschließlich des oralen, des parenteralen und des topischen Weges. Im allgemeinen werden diese Verbindungen oral oder parenteral in Dosierungen zwischen etwa 0,5 und 25 mg/kg Körpergewicht des zu behandelnden Patienten täglich verabreicht werden, vorzugsweise von etwa 1,0 bis 10 mg/kg. Es wird jedoch notwendigerweise in Abhängigkeit vom Zustand des zu behandelnden Patienten in gewissem Umfang zu Abweichungen von der Dosierung kommen.

Die folgenden, nicht einschränkenden Beispiele dienen der Erläuterung der vorliegenden Erfindungen. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

AuführungsbeispieleBeispiel 11,3-Dihydro-1-hydroxy-3-oxo-1-isobenzofuran-essigsäureethyl-
esterVerfahren A

Zu einer zum Rückfluß erhitzten Suspension von Zinkstaub (37,0 g) in Benzol (250 ml) gab man einen Teil (15 ml) einer Lösung aus Bromessigsäureethylester (8,35 g) und Phthalsäureanhydrid (7,4 g) in Benzol (250 ml). Im Anschluß an die exotherme Reaktion während dieser Zugabewurde der verbliebene Teil der Benzol-Lösung zugegeben und das Rückflußkochen 8 Stunden lang fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und dann auf wäßrige Schwefelsäure (100 ml, 10%) gegossen, und die organische Phase wurde isoliert. Diese organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (2 x 50 ml), wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (25 ml, 10 Gew.-%) und zuletzt mit Wasser (25 ml) gewaschen. Der gewaschene organische Extrakt wurde getrocknet und eingedampft. Das gebildete Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (Ausbeute: 12,84 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz) 1,25 (t, $J=8\text{Hz}$, 3H), 3,15 (s, 2H), 4,2 (9, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 6,25 (breit, 1H), 7,6 (m, 4H).

Verfahren B

Zu einer zum Rückfluß erhitzten Suspension eines Zink-Kupfer-Paares (31,0 g) in Tetrahydrofuran (50 ml) wurde allmählich eine Lösung aus Phthalsäureanhydrid (29,6 g) und Bromessigsäureethylester (13,1 g) in Tetrahydrofuran (150 ml) zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt und dann abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde zu wäßriger HCl (200 ml, 10 Vol.-%) zugegeben und dann wurde mit Ethylacetat (3 x 5 ml) extrahiert. Die Ethylacetat-Phase

wurde mit Wasser (2 x 50 ml) gewaschen, und zu einem klaren, farblosen Öl eingeengt (Ausbeute: 18,2 g; $^1\text{H-NMR}$ wie beim Verfahren A).

Beispiel 2

1,3-Dihydro-1-hydroxy-3-oxo-1-isobenzofuran-essigsäure-t-butylester

Ausgehend von Phthalsäureanhydrid (14,81 g), Bromessigsäure-t-butylester (29,25 g), Zink-Kupfer-Paar (15,0 g) und Tetrahydrofuran (100 ml) und unter Anwendung des Verfahrens B erhielt man das Titelprodukt (Ausbeute: 24,0 g). Dieses Produkt wurde chromatographisch weiter gereinigt ($^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) 1,90 (s 9H), 4,0 (s, 2H), 6,7-7,2 (m, 4H).

Beispiel 3

(Z)-3-Ethoxy-carbonylmethylidennaphthalid

Man löste 1,3-Dihydro-1-hydroxy-3-oxo-1-isobenzofuran-essigsäureethylester (2,36 g) in konzentrierter Schwefelsäure (5 ml) und ließ 5 Minuten lang bei Raumtemperatur stehen. Dies wurde dann langsam auf Eis-Wasser (50 ml) gegossen, und der gebildete weiße Niederschlag wurde isoliert, mit Wasser (3 x 25 ml) gewaschen und dann an der Luft getrocknet. (Ausbeute: 2,08 g, Siehe J. Org. Chem., 31, 4077 (1966))

Beispiel 4

4-Oxo-3H-phthalazin-1-yl-essigsäureethylester

Zu einer Lösung von 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzofuran-essigsäureethylester (4,72 g) in Ethanol (20 ml) wurde in einer einzigen Portion auf einmal Hydrazin (1,28 g) zugesetzt. Der gebildete weiße Niederschlag wurde isoliert, mit wäßriger HCl

- 24 -

(20 ml. 10 Vol.-%) und dann mit Wasser gewaschen. Der Feststoff wurde an der Luft getrocknet und ergab dabei die Titelverbindung (Siehe US-Patent 4.251.528).

Beispiel 5

4-Oxo-3H-phthalazin-1-yl-essigsäure-t-butylester

Zu einer Lösung aus 1,3-Dihydro-1-hydroxy-3-oxo-1-isobenzofuran-essigsäure-t-butylester (7,92 g) in Ethanol (200 ml) setzte man Hydrazin-Hydrat (5,0 ml, 85 Gew.-%) hinzu und erhitzte dann 1 Stunde lang zum Rückfluß. Der ausgefallene weiße Feststoff wurde gesammelt, mit Wasser (2 x 25 ml) gewaschen und dann an der Luft getrocknet (Ausbeute: 5,30 g, Smp. 164-166°C).

Beispiel 6

3-Cyanomethyl-4-oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäuremethylester

Verfahren A

Zu einer Mischung aus 4-Oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäuremethylester (5,45 g) in Dimethylformamid (25 ml) gab man in einer einzigen Portion auf einmal trockenes Kalium-t-butanolat (-butoxid) (2,95 g). Zu der gebildeten dunkelgrünen Lösung fügte man nach und nach Chloracetonitril (1,89 g) hinzu. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten lang gerührt und dann auf Eis-Wasser (100 ml) gegossen. Ausreichend 10 %ige (bezogen aufs Volumen) HCl wurde zugesetzt, um den pH der gebildeten Mischung auf etwa 4,0 einzustellen, und der ausgefallene schmutzig-weiße Feststoff wurde gesammelt und an der Luft getrocknet (Ausbeute: 5,74 g, Smp. 118-119°C).

Verfahren B

Verfahren A wurde wie oben wiederholt, mit der Ausnahme, daß Chloracetonitril durch Bromacetonitril (3,0 g) ersetzt wurde. Das Titelprodukt erhielt man in 4,93 g Ausbeute mit demselben Schmelzpunkt wie das Produkt aus Verfahren A.

Verfahren C

Verfahren A wurde in doppelter Ansatz-Größe wiederholt; Chloracetonitril wurde jedoch durch Cyanomethylbenzolsulfonat (10,90 g) ersetzt. Das Titelprodukt erhielt man in 10,98 g Ausbeute.

Beispiel 7

3-Cyanomethyl-4-oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäureethylester

Verfahren A

Zu einer Lösung aus 4-Oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäureethylester (11,31 g) und trockenem Kalium-t-butanolat (5,9 g) in Dimethylformamid (50 ml) gab man Chloracetonitril (3,78 g) und ließ die Lösung 30 Minuten lang rühren. Diese Lösung wurde auf Eiswasser (300 ml) gegossen; ausreichend 10 %ige HCl wurde zugesetzt, um den pH der gebildeten Mischung auf etwa 4,0 einzustellen, und der ausgefallene Feststoff wurde isoliert und an der Luft getrocknet (Ausbeute: 11,81 g, Smp. 113-114°C).

Verfahren B

Chloracetonitril (3,0 ml) wurde einer Lösung aus 4-Oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäureethylester (10,0 g) in Dimethylformamid (100 ml) zugesetzt, die wasserfreies Kaliumcarbonat (9,0

- 26 -

g) enthielt, und die Mischung wurde über Nacht gerührt. Sie wurde dann auf Eis-Wasser (500 ml) gegossen; ausreichend 10 %ige HCl wurde zugesetzt, um den pH auf etwa 4,0 einzustellen, und der gebildete Feststoff wurde nach Trocknen an der Luft gewonnen (Ausbeute: 9,7 g, Smp. 113-114°C).

Verfahren C

Eine Mischung aus 4-Oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäureethylester (5,0 g), Kaliumcarbonat (4,5 g), Aceton (100 ml) und Chloracetonitril (2,0 ml) wurde über Nacht rückflußerhitzt. Die Reaktionsmischung wurde dann wie in Verfahren B aufgearbeitet (Ausbeute 4,1 g).

Verfahren D

Zu einer eiskalten Lösung aus 3-Brommethyl-4-oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäureethylester (2,43 g) in Aceton (3,5 ml) wurde eine Lösung aus Kaliumcyanid (0,49 g) und Kaliumiodid (2 mg) in Wasser (3,5 ml) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden lang gerührt und dann auf Eiswasser (200 ml) gegossen. Der ausgefallene Feststoff wurde durch Chromatographie über Silicagel gereinigt, wobei mit 95 % CH₂Cl₂ - 5 % Ethylacetat (Volumenprozent) eluiert wurde, um die Titelverbindung (Ausbeute: 1,54 g) zu erhalten.

Beispiel 8

3-Cyanoethyl-4-oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäureethylester

Zu einer Lösung aus 4-Oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäureethylester (10,91 g) und trockenem Kalium-t-butanolat (5,90 g) in Dimethylformamid (50 ml) wurde 3-Chlor-propionitril (4,92 g) zugesetzt, und die gebildete Lösung wurde 30 Minuten lang gerührt. Dann wurde die Lösung auf Eis-Wasser (300 ml) gegossen; ausreichend 10 %ige HCl wurde zugesetzt, um den pH der

- 27 -

gebildeten Mischung auf etwa 4,0 einzustellen, und der ausgefallene Feststoff wurde gesammelt und aus Methanol zur Kristallisation gebracht (Ausbeute: 7,64 g, Smp. 125-126°C).

Beispiel 93-Hydroxymethyl-4-oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäureethyl-ester

Eine Mischung aus 4-Oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäureethyl-ester (23,42 g), Ethanol (200 ml) und wäßrigem Formaldehyd (Konzentration 37 %, 100 ml) wurde 40 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Diese Lösung wurde auf 100 ml eingeeengt und wurde dann auf Eiswasser (750 ml) gegossen. Der ausgefallene Feststoff wurde isoliert und an der Luft getrocknet (Ausbeute: 17,1 g, Smp. 113-114°C).

Beispiel 103-Hydroxymethyl-4-oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäuremethyl-ester

Eine Mischung aus 4-Oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäuremethyl-ester (2,18 g), Methanol (50 ml) und wäßrigem Formaldehyd (Konzentration 37 %, 10 ml) wurde 40 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und dann auf Wasser (50 ml) gegossen. Der gebildete Feststoff wurde gesammelt und aus Methanol zur Kristallisation gebracht (Ausbeute: 0,5 g, 154-155°C).

Beispiel 113-Bromomethyl-4-oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäureethylester

Eine Lösung aus 3-Hydroxymethyl-4-oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäureethylester (13,1 g), Phosphortribromid (13,5 g) und

wasserfreiem Ether (250 ml) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Sie wurde dann auf Wasser (200 ml) gegossen. Die organische Phase wurde gesammelt, nochmals mit Wasser (3 x 100 ml) gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Der getrocknete organische Extrakt wurde zur Trockne eingeeengt, und der gebildete rohe Feststoff wurde durch Chromatographie über Silicagel gereinigt, wobei mit 95 % CH_2Cl_2 - 5 % Ethylacetat (Volumenprozent) eluiert wurde, um die Titelverbindung (Ausbeute: 9,8 g; Smp. 96°C) zu erhalten.

Beispiel 12

3-Bromomethyl-4-oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäuremethylester

Eine Lösung aus 3-Hydroxymethyl-4-oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäuremethylester (0,49 g), Phosphortribromid (0,54 g) und Methylenchlorid (10 ml) wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt. Die Lösung wurde auf Eis-Wasser (5 ml) gegossen, und die abgetrennte Methylenchlorid-Phase wurde isoliert, getrocknet und zu einem hellgelben Feststoff eingedampft (Ausbeute 0,43 g, Smp. $98-104^\circ\text{C}$).

Beispiel 13

3-Chlormethyl-4-oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäureethylester

Eine Lösung aus 3-Hydroxymethyl-4-oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäureethylester (1,31 g) und Methansulfonylchlorid (0,69 g) in Methylenchlorid (10 ml), das Pyridin (0,8 ml) enthielt, wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Abdampfen des Methylenchlorids und Reinigen des Rückstands durch Chromatographie über Silicagel unter Elution mit einer Mischung aus Chloroform und Ethylacetat (9:1) erhielt man das Titelprodukt (Ausbeute: 0,51 g, Smp. $99-100^\circ\text{C}$).

Alternativ kann man das Verfahren des Beispiels 11 befolgen, aber das Phosphortribromid durch Phosphortrichlorid ersetzen, um die Titelverbindung zu gewinnen.

Beispiel 14

3-(5-Trifluormethylbenzothiazol-2-ylmethyl)-4-oxo-3-H-phthalazin-1-yllessigsäureethylester

Verfahren A

Eine Mischung aus 3-Cyanomethyl-4-oxo-phthalazin-1-yllessigsäureethylester (2,71 g), 2-Amino-4-trifluormethylthiophenol-Hydrochlorid (2,40 g) und Ethanol (20 ml) wurde 8 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Der durch Kühlen erhaltene schwere Niederschlag wurde abfiltriert, und der isolierte Feststoff wurde an der Luft getrocknet, wobei man die Titelverbindung (Ausbeute: 4,3 g, Smp. 136°C) erhielt.

Verfahren B

Eine Mischung aus 3-Cyanomethyl-4-oxo-phthalazin-1-yllessigsäureethylester (0,27 g) und 2-Amino-4-trifluormethylthiophenol-Hydrochlorid (0,23 g) wurde bei 180°C 10 Minuten lang zu einer Schmelze erhitzt. Die bewegliche Flüssigkeit wurde abgekühlt und dann in Wasser suspendiert. Filtration der Mischung ergab die Titelverbindung in 75 %iger Ausbeute.

Beispiel 153-(5,7-Difluorbenzothiazol-2-ylmethyl)-4-oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäureethylester

Eine Mischung aus 3-Cyanomethyl-4-oxo-phthalazin-1-yl-essigsäureethylester (1,29 g), 2-Amino-4,6-difluor-thiophenol-Hydrochlorid (0,98 g) und Ethanol (20 ml) wurde 6 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Beim Kühlen fiel die Titelverbindung in Form eines schwachgelben Feststoffs aus (Ausbeute: 1,62 g, Smp. 115-117°C).

Beispiel 163-(5-Trifluormethylbenzothiazol-2-ylmethyl)-4-oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäureVerfahren A

Eine Mischung aus 3-(5-Trifluormethylbenzothiazol-2-ylmethyl)-4-oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäureethylester (5,0 g), Methanol (60 ml), Tetrahydrofuran (30 ml) und 10 %igem wäßrigem Kaliumhydroxid (20 ml) wurde 10 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde auf ein Volumen von 20 ml eingeeengt und dann mit Wasser (50 ml) verdünnt. Die gebildete Lösung wurde durch Zusatz von genügend 10 %iger HCl auf einen pH von etwa 4,0 angesäuert. Der ausgefallene schmutzig-weiße Feststoff wurde isoliert und an der Luft getrocknet (Ausbeute: 4,8 g, Smp. 197-198°C).

Verfahren B

Eine Mischung aus 3-Cyanomethyl-4-oxo-phthalazin-1-yl-essigsäureethylester (2,71 g), 2-Amino-4-trifluormethyl-thiophenol-Hydrochlorid (2,40 g) und Ethanol (20 ml) wurde über

Nacht zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 40°C gekühlt, und hierzu gab man Tetrahydrofuran (10 ml) und 5-%iges wäßriges Kaliumhydroxid (10 ml). Die Mischung wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt, und die Solventien wurden abgedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt, und die gebildete Lösung wurde mit Ether (20 ml) extrahiert. Die basische, wäßrige Phase wurde gesammelt und durch Zusatz von genügend 10 %iger HCl auf einem pH von etwa 4,0 angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wurde isoliert und an der Luft getrocknet (Ausbeute: 3,68 g, Smp. 197-198°C).

Beispiel 17

3-(5,7-Difluorbenzothiazol-2-ylmethyl)-4-oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäure

3-(5,7-Difluorbenzothiazol-2-ylmethyl)-4-oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäureethylester (1,0 g) wurde nach der Methode des Beispiels 16, Verfahren A zur Titelverbindung hydrolysiert (Smp. 178°C).

Beispiel 18

3-(5-Trifluormethylbenzothiazol-2-ylethyl)-4-oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäure

Eine Mischung aus 3-Cyanoethyl-4-oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäureethylester (2,71 g), 2-Amino-4-trifluormethyl-thiophenol-Hydrochlorid (2,29 g) und Ethanol (20 ml) wurde über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Das durch Abdampfen des Ethanols erhaltene Rohprodukt wurde durch Chromatographieren über Silicagel gereinigt, wobei mit einer Mischung aus Hexan und Tetrahydrofuran (4:1) eluiert wurde. Der erhaltene weiße Feststoff (0,3 g) wurde direkt in der nächsten Stufe eingesetzt, die aus Auflösen der Verbindung in 5 %ige wäßrige KOH (2 ml) ent-

haltendem Ethanol (20 ml) 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur bestand. Das Ethanol wurde abgedampft, der Rückstand wurde mit Wasser (10 ml) verdünnt und mit Ether (2 x 10 ml) extrahiert, und der wäßrige Extrakt wurde auf pH 2,0 angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wurde isoliert und dann aus Ethanol zur Kristallisation gebracht (Ausbeute: 0,12 g, Smp. 184-185°C).

Beispiel 19

3-(Ethylacetimidat)-4-oxo-3H-phthalazin-1-yllessigsäureethylester, Hydrochlorid

Trockenes Chlorwasserstoffgas wurde 5 Minuten lang in eine Lösung von 3-Cyanomethyl-4-oxo-phthalazin-1-ylacetat (27,1 g) in trockenem Tetrahydrofuran (200 ml) und absolutem Ethanol (5,9 ml) eingeleitet. Der Niederschlag, der sich beim Stehenlassen der Reaktionsmischung bei Raumtemperatur über Nacht bildete, wurde abfiltriert, wobei man das gewünschte Produkt erhielt (13,05 g, Smp. 208-210°C).

Beispiel 20

3-(5-Trifluormethylbenzothiazol-2-ylmethyl)-4-oxo-3H-phthalazin-1-yllessigsäureethylester

Eine Mischung aus 3-(Ethylacetimidat)-4-oxo-3H-phthalazin-1-yllessigsäureethylester-Hydrochlorid (0,35 g) und 2-Amino-5-trifluormethyl-thiophenol-Hydrochlorid (0,23 g) in Toluol (20 ml) wurde 16 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Der nach dem Kühlen erhaltene Niederschlag wurde aus Ethanol zur Kristallisation gebracht, wobei man das Produkt erhielt (Smp. 136°C).

Beispiel 213-Thiocyanatomethyl-4-oxo-3-H-phthalazin-1-yl-essigsäureethyl-
ester

Nach der Methode des Verfahrens D aus Beispiel 7, aber unter Verwendung von Kaliumthiocyanat anstelle von Kaliumcyanid, wird die Titelverbindung hergestellt.