



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 16.12.78 (P. 211839)

Pierwszeństwo: 29.12.77 dla zastrz. 1—4
10.11.78 dla zastrz. 5—12
Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 25.02.80

Opis patentowy opublikowano: 30.07.1983



Int. Cl.³

C07D 237/32

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu ftalazyn-4-ylooctowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu ftalazyn-4-ylooctowego, stanowiących inhibitory enzymatycznej reduktazy aldoz in vivo.

Enzymatyczna reduktaza aldoz powoduje katalityczną konwersję aldoz w odpowiednie aldytole (czyli w alkohole poliwdorotlenowe), np. glukozę zamienia w sorbit a galaktozę w dulcyt. Aldytole słabo przenikają przez błony komórkowe i jeśli dojdzie do ich wytworzenia, wówczas pozbycie się ich jest możliwe tylko poprzez dalszy metabolizm. Aldytole wykazują więc skłonność do gromadzenia się w komórkach, w których powstały, powodując wzrost ciśnienia osmotycznego do tego stopnia, że może ono zniszczyć te komórki lub osłabić ich funkcje. Poza tym podwyższony poziom aldytolu może spowodować nienormalny poziom metabolitów, które z kolei mogą osłabiać lub zniszczyć funkcje komórkowe.

Reduktaza aldoz posiada stosunkowo małe powinowactwo do substratu, czyli jest ona skuteczna w obecności stosunkowo dużego stężenia aldozy. Tak duże stężenie aldozy występuje w warunkach klinicznych cukrzycy (nadmiar glukozy) i galaktozemii (nadmiar galaktozy). Inhibitory reduktazy aldoz są zatem użyteczne z tego powodu, że zmniejszają lub zapobiegają w ogóle powstawaniu tych skutków obwodowych cukrzycy czy galaktozemii, które mogą być częściowo spowodowane nagromadzo-

2

nym obwodowymi mogą być np. obrzęk płamisty, zaćma, retinopatia lub osłabione przewodnictwo nerwowe.

Wiadomo, że pochodne kwasu 1-benzyl-2-ketochinol-4-iloalkanokarboksylowego są inhibitorami enzymu reduktazy aldoz (brytyjski opis patentowy nr 1502312).

Obecnie nieoczekiwanie stwierdzono, że pewne pochodne kwasu 2-benzyl-1-ketoftalazyn-4-ylooctowego są również inhibitorami reduktazy aldoz. Stwierdzenie to jest zaskakujące zwłaszcza dlatego, że między tymi związkami występują zasadnicze różnice w budowie pierścieni 2-ketochinoliny i 1-ketoftalazyny.

Odpowiednie pochodne ftalazyny, to znaczy kwasy 2-benzyl- i 2-/2-piryd-2-yloetylo/-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctowy oraz ich estry metylowe i etylowe, są znane i stwierdzono ich wpływ na krzepliwość krwi (Sh. Feldeak et. al., Khim Farm. Zh., 1970, 4, 22—26; Chemical Abstracts, 1970, 73, 77173), lecz, w odróżnieniu od związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, żadna z tych znanych pochodnych ftalazyny nie jest inhibitorem reduktazy aldoz in vivo przy dawce 100 mg/kg lub mniejszej.

Pochodne kwasu ftalazyn-4-ylooctowego wytwarzane sposobem według wynalazku objęte są wzorem ogólnym 1, w którym R¹ oznacza grupę hydroksy lub benzylloksy, albo grupę alkoksy ewentualnie podstawioną grupę N-morfolinową lub dwu-C₁₋₄-alkiloaminową, podstawniki R², R³, R⁴ i R⁵

w pierścieniu benzenowym A mogą mieć następujące kombinacje znaczeń:

a) R² oznacza atom fluoru lub grupę metoksy, R³ oznacza atom wodoru, R⁴ oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a R⁵ oznacza atom wodoru lub chlorowca,

b) R², R³ i R⁵ oznaczają atomy wodoru, a R⁴ oznacza atom bromu lub jodu,

c) R² oznacza atom wodoru lub fluoru, R³ i R⁵ oznaczają atomy chlorowca, które mogą być jednakowe lub różne, a R⁴ oznacza atom wodoru,

d) R² oznacza atom wodoru lub fluoru, R³ i R⁴ oznaczają atomy chlorowca, które mogą być takie same lub różne, a R⁵ oznacza atom wodoru, oraz

e) R² oznacza atom wodoru, R³ i R⁵ niezależnie oznaczają atom fluoru lub chloru, a R⁴ oznacza atom chloru, bromu lub jodu,

podstawniki R⁶, R⁷ i R⁸ w pierścieniu benzenowym B niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru lub chlorowca albo rodnik C₁₋₄-alkilowy lub C₁₋₄-alkoksy, albo R⁶ i R⁷ razem tworzą rodnik C₁₋₄-alkilenodwuoksy, pod warunkiem, że co najmniej jeden z symboli R⁶, R⁷ i R⁸ oznacza atom wodoru; wzór 1 obejmuje także farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z zasadą tych związków, które są w postaci kwasu, to znaczy w przypadku gdy we wzorze 1 R¹ oznacza grupę hydroksy, oraz farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami związków o wzorze 1, w którym R¹ oznacza grupę alkoksy podstawioną grupą N-morfolinową lub dwu-C₁₋₄-alkiloaminową.

Związki o wzorze 1 są pochodnymi kwasu 1,2-dihydro-1-keto-ftalazyn-4-ylooctowego. Zasadę numerowania poszczególnych pozycji w pierścieniu ftalazynowym wyjaśnia wzór 2.

Związki o wzorze 1 wykazują zjawisko tautomerii, to znaczy mogą istnieć również w postaci o wzorze 1a. Wynalazek swym zakresem obejmuje wytwarzanie zarówno tautomerów o wzorze 1 (endotautomerów), tautomerów o wzorze 1a (egzotautomerów) jak i ich mieszaniny.

Gdy R³ lub R⁵ oznacza atom chlorowca, korzystnie jest to np. fluor, chlor, brom lub jod; przy tym preferowany jest zwłaszcza chlor i brom.

Gdy R⁶, R⁷ lub R⁸ oznacza atom chlorowca korzystnie jest to np. fluor, chlor, brom lub jod, a gdy oznacza rodnik alkilowy, jest to np. metyl, a gdy oznacza rodnik alkoksy, jest to np. metoksy lub etoksy.

Gdy R¹ oznacza rodnik C₁₋₄-alkoksy, jest to np. metoksy lub etoksy, a gdy rodnik ten jest podstawiony grupą N-morfolinową lub dwualkiloaminową, jest to np. rodnik 2-(N-morfolino)etoksy lub 2-(N,N-dwumetyloamino)etoksy.

Przykładami rodnika C₁₋₄-alkilenodwuoksy, który mogą razem tworzyć R⁶ i R⁷, są metylenodwuoksy, etylenodwuoksy lub izopropylidenodwuoksy.

Przykładami kombinacji znaczeń R¹, R³, R⁴ i R⁵ są zwłaszcza następujące rodniki pierścienia benzenowego A: 2-fluoro-4-bromo-, 2-fluoro-4-chloro-, 2-fluoro-4-jodo-, 2-fluoro-4,5-dwubromo-, 2-metoksy-4-chloro-, 4-bromo-, 4-jodo-, 3,5-dwuchloro-, 3-chloro-4-bromo-, 3,4-dwuchloro-, 3,4-dwubromo- lub 3,5-dwuchloro-4-bromo-fenyl.

Przykładami korzystnych rodników pierścienia

benzenowego B z ewentualnymi podstawnikami R⁶, R⁷ i R⁸ są zwłaszcza: fenyl, nie podstawiony lub podstawiony 6-fluoro-, 6-chloro-, 6-metylo-, 7-fluoro-, 7-metylo-, 7-metoksy-, 8-fluoro-, 8-metylo-, lub 8-etoksy albo 6,7-dwuchloro lub 6,7-metylenodwuoksy.

Korzystnymi solami z zasadami związków o wzorze 1, w którym R¹ oznacza grupę hydroksy, są np. sole metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych, takie jak sodowe, potasowe, wapniowe lub magnezowe, sole glinowe i amoniowe a także sole z zasadami organicznymi dającymi kation dopuszczalny pod względem farmaceutycznym, np. z trójetanolaminy.

Korzystnymi solami z kwasami związków o wzorze 1, w którym R¹ oznacza rodnik alkoksy podstawiony grupą N-morfolinową lub dwualkiloaminową, są np. halogenki takie jak chlorowodorek czy bromowodorek, lub siarczan.

Szczególnie korzystne są związki o wzorze 1, w którym

a) R¹ oznacza hydroksy,

b) R² oznacza fluoro, R³ i R⁵ oznaczają H, a R⁴ oznacza chloro, bromo lub jodo,

c) R³ i R⁴ niezależnie od siebie oznaczają chloro, bromo lub jodo, a R² i R⁵ oznaczają H lub

d) R⁶, R⁷ i R⁸ oznaczają H

oraz w każdej z tych grup (a)–(e) pozostałe podstawniki R¹–R⁸ mogą mieć dowolne znaczenia. Grupy te obejmują także sole powyższych związków, z kwasami lub z zasadami, zależnie od znaczenia R¹.

Niektóre z konkretnych związków o wzorze 1, wytwarzanych sposobem według wynalazku, opisano w przytoczonych dalej przykładach, a spośród nich jako szczególnie korzystne wymienia się kwas 2-/2-fluoro-4-bromobenzyl-/1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctowy, kwas 2-/2-fluoro-4-jodobenzyl-/1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctowy i 2-/3-chloro-4-bromobenzyl-/1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctowy oraz ich sole farmaceutycznie dopuszczalne z zasadami.

Według wynalazku, sposób wytwarzania związków o wyżej zdefiniowanym wzorze 1 polega na tym, że się poddaje reakcji związek o wzorze 3 z halogenkiem o wzorze 4, przy czym R¹–R⁸ mają wyżej podane znaczenia a Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, w obecności odpowiedniej zasady, przy czym, jeśli wymagany jest produkt w postaci farmaceutycznie dopuszczalnej soli, wytworzony związek o wzorze 1, w którym R¹ oznacza grupę hydroksy, poddaje się reakcji z zasadą dającą farmaceutycznie dopuszczalny kation, lub związek o wzorze 1, w którym R¹ oznacza grupę C₁₋₄-alkoksy podstawioną grupą N-morfolinową lub dwu-N,N-C₁₋₄-alkiloaminową, poddaje się reakcji z kwasem dającym farmaceutycznie dopuszczalny anion.

Sposób według wynalazku korzystnie prowadzi się w rozpuszczalniku lub rozcieńczalniku, np. w etanolu, dwumetyloformamidzie, dwumetylosulfotlenku lub w wodzie, i reakcję dogodnie przyspiesza przez ogrzewanie w temperaturze w zakresie np. 40–110°C.

Szczególnie korzystną zasadą jest np. wodorek, węglan, wodorotlenek lub C₁₋₄-alkanolan metalu

alkalicznego, np. wodorek, węglan, wodorotlenek, metanolan lub etanolan sodu lub potasu. Przy tym jeśli stosuje się wodorek, wówczas wymagany jest rozpuszczalnik niewodny, np. dwumetyloformamid lub dwumetylosulfotlenek, a gdy stosuje się alkanolan, korzystnie jako rozpuszczalnik stosuje się metanolan lub etanolan.

Gdy stosuje się wyjściowy związek o wzorze 3, w którym R^1 oznacza grupę hydroksy, wówczas konieczne jest użycie zasady w ilości co najmniej dwóch równoważników molowych, gdyż pierwszy równoważnik reaguje z grupą karboksylową tego związku. Poza tym w przypadku takiego substratu korzystnie jest użyć rozpuszczalnik wodorotlenowy w celu zminimalizowania tworzenia się odpowiedniego estru.

Wyjściowe związki o wzorze 3 można otrzymać przez reakcję związku o wzorze 5, lub jego izomeru geometrycznego, z wodzianem hydrazyny, dogodnie w wodnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, np. w wodnym dioksanie, etanolu lub dwumetyloformamidzie, w temperaturze w zakresie np. 40–110°C. Sposób ten nadaje się zwłaszcza do wytwarzania związków o wzorze 3, w którym R^1 oznacza grupę hydroksy lub etoksy. Pozostałe związki wyjściowe o wzorze 3, w którym R^1 ma inne znaczenie niż grupa hydroksy, można otrzymać przekształcając kwas ftalazyn-4-ylooctowy, wytworzony w wyżej opisany sposób, użyty jako taki lub w postaci chloru kwasowego, w odpowiedni ester w konwencjonalny sposób.

Niektóre związki wyjściowe o wzorze 5 można dogodnie otrzymać z odpowiednio podstawionego bezwodnika ftalowego o wzorze 6 poddając go kondensacji z bezwodnikiem octowym np. w obecności octanu sodu lub potasu, w nadmiarze wrzącego bezwodnika octowego. Jednakże wszystkie te związki można wytworzyć w reakcji Wittiga, stosując odpowiedni bezwodnik ftalowy o wzorze 6 i (karboetoksymetyleno)-trójfenylofosforan w odpowiednim rozpuszczalniku, np. w 1,2-dwumetoksyetanie lub tetrahydrofuranie. Reakcję dogodnie się przyspiesza ogrzewaniem, np. utrzymując mieszaninę reakcyjną we wrzeniu.

W pewnych przypadkach produkt reakcji Wittiga może się okazać geometrycznym izomerem o wzorze 5a a nie o wzorze 5. Możliwe jest również powstanie mieszaniny obu tych izomerów. Każdy z tych izomerów lub ich mieszaninę można stosować do reakcji z wodzianem hydrazyny w celu otrzymania związku o wzorze 3.

Należy także zauważyć, że gdy w substracie o wzorze 6 zarówno R^5 jak i jeden z R^7 i R^8 oznaczają atomy wodoru, w reakcji Wittiga tworzą się izomery podstawienia zależnie od tego, która z dwóch grup karbonylowych bezwodnika ftalowego (6) weszła w reakcję.

Gdy R^5 nie oznacza atomu wodoru, wówczas przeważa jeden izomer podstawienia, to znaczy reakcja głównie zachodzi z grupą karbonylową położoną najdalej od podstawnika R^8 .

Sole związków o wzorze 1, dopuszczalne farmaceutycznie, otrzymuje się konwencjonalnymi metodami przez poddanie ich reakcji z odpowiednim kwasem lub zasadą, które dostarczają akceptowa-

nego pod względem farmaceutycznym, odpowiednio, kationu lub anionu.

Inhibowanie reduktazy aldoz można wykazać w następującym typowym badaniu laboratoryjnym: Szczurom, u których wywołano cukrzycę streptozotocyną, podawano badany związek w ciągu pięciu kolejnych dni.

Następnie zwierzęta te uśmiercono i usunięto z nich soczewki oczne oraz nerwy kulszowe. W każdej z tych tkanek oznaczono resztkowy poziom sorbitu, przekształcając go uprzednio w pochodną poli(trójmetylosililową) i stosując chromatografię gazowo-cieczową.

Inhibowanie reduktazy aldoz in vivo oblicza się przez porównanie poziomu sorbitu w tkankach w grupie szczurów z cukrzycą, którym podawano badany związek, z wynikami grupy szczurów z cukrzycą, którym nie podawano tego związku oraz grupy normalnych szczurów, którym nie podawano związku.

Można wykonać to badanie nieco inaczej. Mianowicie szczurom, u których spowodowano cukrzycę przez podawanie streptozotocyny, podaje się badany związek przez dwa dni i po 2–4 godzinach od ostatniej dawki, uśmierca się je, usuwa nerwy kulszowe i oznacza resztkowy poziom sorbitu jak opisano wyżej.

W obu tych badaniach związki aktywne zmniejszają poziom resztkowego sorbitu do poziomu odpowiadającego u szczurów normalnych, którym nie podawano badanego związku. Na ogół jednak związki o wzorze 1 powodują wyraźne inhibowanie reduktazy przy dawce doustnej 100 mg/kg lub mniejszej. I tak, przykładowo, kwas 2-/2-fluoro-4-bromobenzylo-/2,3-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctowy obniżył o około 60% poziom resztkowego sorbitu w nerwie kulszowym szczurów z cukrzycą, którym przez 5 dni podawano ten związek w dawce 10 mg na kg.

W powyższych badaniach nie stwierdzono jawnych toksycznych lub innych niepożądanych objawów przy dawce 100 mg/kg związków o wzorze 1.

Inhibowanie reduktazy aldoz można także wykazać in vitro: z soczewek wołu wyodrębnia się w znany sposób oczyszczoną reduktazę aldoz i oznacza spektrofotometrycznie procentowe inhibowanie zdolności tego enzymu in vitro redukowania aldoz do alkoholi poli-wodorotlenowych, w szczególności redukowanie glukozy do sorbitu, spowodowane badanym związkiem. W badaniu tym związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza grupę hydroksy, wykazują wyraźne inhibowanie reduktazy przy stężeniu w zakresie 10^{-2} – 10^{-6} M lub niższym. Przykładowo dla kwasu 2-/2-fluoro-4-bromobenzylo-/1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctowego K_i wynosi $2,0 \cdot 10^{-6}$ M.

W celu wywołania wpływu na enzymatyczną reduktazę aldoz u zwierząt ciepłokrwistych, podaje się im związek o wzorze 1 w dziennej dawce doustnej 2–50 mg/kg, co u ludzi odpowiada całkowitej dawce dziennej 20–750 mg na jednego pacjenta i dawkę tę w razie potrzeby można podzielić na mniejsze ilości podawane kilkakrotnie w ciągu dnia.

Związki o wzorze 1 można podawać w postaci środka farmaceutycznego. Szczególnie zalecane są

środki nadające się do podawania doustnego, np. tabletki, kapsułki, zawiesiny lub roztwory, wytwarzane typowymi sposobami, ewentualnie z dodatkiem odpowiednich żarówek.

Szereg związków o wzorze 1, niezależnie od własności inhibitowania enzymatycznej reduktazy aldol, wykazuje własności przeciwzapalne/przeciwbólowe podobnie jak niesteroidowe środki przeciwzapalne takie jak indometacyna, naproksen i hetopfen. Dzięki temu związki o wzorze 1 mogą być stosowane w leczeniu bolesnego zapalenia stawów, a więc w chorobach takich jak gościec, artretyzm, zapalenie kostno-stawowe patologiczne i zeszywniające zapalenie kręgosłupa. Do tych celów związek o wzorze 1 podaje się doustnie w dawce całodzienniej w zakresie 10—50 mg/kg.

Własności przeciwzapalne potwierdza się w typowym badaniu na szczurach. Przykładowo kwas 2-(2-fluoro-4-bromobenzyl)-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctowy i kwas 2-(3-chloro-4-bromobenzyl)-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctowy bardzo znacznie inhibują obrzęk wywołany karageniną w teście opracowanym przez Wintera et al. (Proceedings of the Society of Experimental Biology (New York), 1962, 111, 554), bez widocznych objawów toksycznych.

Wynalazek ilustrują niżej przytoczone przykłady, w których, jeśli nie zaznaczono inaczej,

- odparowanie prowadzono pod próżnią,
- czynności wykonywano w temperaturze pokojowej, czyli w zakresie 18—26°C,
- stosowano eter naftowy o t.wrz. 60—80°C lub inne jego frakcje,
- często pochodne kwasu ftalazynylooctowego podczas oznaczania temperatury topnienia ulegały rozkładowi,
- wszystkie związki o wzorze 1 i związki pośrednie identyfikowano na podstawie mikroanalizy oraz spektroskopii NMR i IR, oraz
- wydajności mają charakter ilustracyjny, to znaczy niekoniecznie oznaczają wydajności maksymalne.

Przykład I. Do roztworu 0,9 g wodorotlenku sodu w 50 ml metanolu dodano 2,0 g kwasu 1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctowego. Po lekkim ogrzaniu mieszaniny otrzymano klarowny roztwór, który zadano 2,6 g bromku 4-bromobenzylu. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny i odparowano. Pozostałość zadano 60 ml wody i otrzymany roztwór ekstrahowano eterem w ilości 3 × 60 ml. Fazę wodną zakwaszono stężonym kwasem solnym do pH 2 i ekstrahowano 150 ml octanu etylu. Ekstrakty przemyto 50 ml wody, wysuszone nad $MgSO_4$ i odparowano. Stałą pozostałość krystalizowano z mieszaniny 1:4 (obj.) octanu etylu i benzyny (t. wrz. 60—80°C), otrzymując 0,6 g kwasu 2-(4-bromobenzyl)-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctowego o temp. topn. 179—181°C.

Przykład II. Mieszaninę 11,5 g 1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctanu etylu i 2,7 g 50% zawiesiny wodoru sodu w oleju mineralnym w 125 ml dwumetyloformamidu mieszano w 60°C w atmosferze azotu przez godzinę. Otrzymany roztwór oziębiono do temperatury pokojowej, dodano 15,0 g bromku 4-bromo-3-chlorobenzylu i mieszaninę mie-

szano w 60°C przez 2 godziny. Mieszaninę reakcyjną schłodzono do 25°C i wiano do 500 ml wody. Mieszaninę wodną ekstrahowano 400 ml octanu etylu i ekstrakty przemyto wodą, wysuszone nad $MgSO_4$ i odparowano. Stałą pozostałość krystalizowano z propanolu-2, otrzymując 7,3 g 2-(3-chloro-4-bromobenzyl)-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctanu etylu o temp. topn. 142—145°C.

Przykłady III—IV. Postępując podobnie jak w Przykładzie II otrzymano z 1,2-dihydro-2-ketoftalazyn-4-ylooctanu etylu i odpowiedniego bromku o wzorze 8 podane niżej związki o wzorze 7, w którym pierścień B jest nie podstawiony.

Tabela I

Przykład	Podstawniki w pierścieniu benzenowym A	Wydajność %	Temp. topn. °C	Rozpuszczalnik do krystalizacji
III	3,4-dwuchloro*	40	139—141	izopropanol
IV	2-fluoro-4-bromo	60	114	etanol

* Jako związek wyjściowy użyto chlorek 3,4-dwuchlorobenzylu

Przykłady V—VI. Postępując podobnie jak opisano w Przykładzie II, otrzymano z odpowiedniego bromku lub chlorku benzylu następujące estry.

Przykład V: 2-(2-fluoro-4-chlorobenzyl)-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctanu etylu o temp. topn. 102°C (krystalizowany z benzyny o t. wrz. 60—80°C a potem z etanolu), z wydajnością 45%.

Przykład VI: 2-(2-fluoro-4-jodobenzyl)-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctanu etylu o temp. topn. 113°C (krystalizowany z benzyny o t. wrz. 60—80°C), z wydajnością 50%.

Przykłady VII—XII. W sposób podobny do opisanego w Przykładzie II otrzymano z odpowiedniego bromku benzylu o wzorze 8 podane niżej związki o wzorze 7, w którym pierścień B jest nie podstawiony.

Przykłady XIII—XV. Postępując podobnie jak opisano w Przykładzie II, otrzymano z odpowiedniego podstawionego 1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctanu i 2-fluoro-4-bromobenzylodiazyny następujące związki.

2-(2-fluoro-4-bromobenzyl)-8-fluoro-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctanu etylu o temp. topn. 128—130°C (krystalizowany z mieszaniny 1:3 (obj.) izopropanolu i benzyny o t. wrz. 60—80°C), z wydajnością 36% (Przykład XIII).

2-(2-fluoro-4-bromobenzyl)-8-metylo-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctanu etylu o temp. topn. 120—122°C (krystalizowany z mieszaniny 1:3 (obj.) izopropanolu i benzyny o t. wrz. 60—80°C), z wydajnością 43% (Przykład XIV) i

2-(2-fluoro-4-bromobenzyl)-6,7-metylenodioksy-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctanu etylu o temp. topn. 163—165°C (krystalizowany z octanu etylu), z wydajnością 56% (Przykład XV).

Tabela II

Przykład	Podstawniki w pierścieniu benzenowym A	Wydajność (%)	Temp. topn. (°C)	Rozpuszczalnik (i) do krystalizacji
VII	3,4-dwu-bromo	44	140—142	izopropanol
VIII	2-fluoro-4,5-dwu-bromo	21	129—130	octan etylu
IX	3,5-dwu-chloro	36	100—101	octan etylu
X	3,5-dwu-chloro-4-bromo	19	146—147	etanol
XI	2-metoksy-4-chloro	22	138	izopropanol
XII	4-jodo	43	106—107	izopropanol (benzyna (60—80) 1:3)

Niezbędne związki wyjściowe wytworzono następująco.

1. 8-metylo-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctan etylu (dla przykładu XIV). Do mieszanego i ogrzewanego pod chłodnicą zwrotną roztworu 3,5 g 4-metylo-3-keto- $\Delta^1\alpha$ -ftalanooctanu etylu w 100 ml etanolu wkropiono 15 ml 1 molarnego roztworu wodzianu hydrazyny w etanolu. Po zakończeniu wkrapienia, mieszaninę mieszano i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną jeszcze przez 3 godziny, po czym odstawiono dla osiągnięcia temperatury pokojowej. Wytrącony osad zebrano, przemyto starannie benzyną o t. wrz. 60—80°C i krystalizowano z mieszaniny izopropanolu i benzyny (t. wrz. 60—80°C). Otrzymano 1,0 g 8-metylo-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctanu etylu o temp. topn. 197—199°C.

2. 8-fluoro-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctan etylu (dla Przykładu XIII). Stosując sposób opisany w punkcie (1) i wychodząc z 4-fluoro-3-keto- $\Delta^1\alpha$ -ftalanooctanu etylu i wodzianu hydrazyny otrzymano z wydajnością 51% żądany ester w postaci ciała stałego o temp. topn. 207—210°C (krystalizowany z octanu etylu).

3. 6,7-metylenodioksy-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctan etylu (dla Przykładu XV). Ester ten, wytworzony z 5,6-metylenodioksy-3-keto- $\Delta^1\alpha$ -ftalanooctanu etylu (A) i wodzianu hydrazyny, otrzymano z wydajnością 70% w postaci ciała stałego o temp. topn. 226—228°C. Ftalanooctan (A) wytworzono z bezwodnika 4,5-metylenodioksyftalowego, w sposób analogiczny jak odpowiednie półprodukty w Przykładach XXV—XXVIII, otrzymując z wydajnością 64% ciało stałe o temp. topn. 189—191°C (krystalizowane z etanolu). Sposób ten przeprowadzono wg Knight'a i Portera, Tetrahedron Letters, 1977, 4543—4547.

Przykład XVI. Do roztworu 9,87 g kwasu 2-(2-fluoro-4-bromobenzyl)-1,2-dihydro-1-ketoftala-

zyn-4-ylooctowego w 300 ml metanolu dodano 25 ml 1,0 molarnego roztworu metanolanu sodu w metanolu i mieszaninę ogrzano do wrzenia. Odparowując metanol, mieszaninę zateżono do objętości około 100 ml, po czym dodano do niej 150 ml izopropanolu i tyle benzyny o t. wrz. 60—80°C, aż mieszanina stała się wyraźnie mętna.

Następnie mieszaninę odstawiono do osiągnięcia temperatury pokojowej. Wytrącił się osad, który po odsączeniu ekstrahowano toluenem w ilości 2 × 400 ml i przemyto 300 ml eteru. Otrzymano 6,5 g 2-(2-fluoro-4-bromobenzyl)-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctanu sodu o temp. topn. 244—247°C.

Przykład XVII. Do roztworu 3,5 g węglanu potasu w 40 ml wody i 60 ml dwumetyloformamidu dodano 2,0 g kwasu 1,2-dihydro-2-ketoftalazyn-4-ylooctowego i całość mieszano i ogrzewano w 60°C przez 30 minut.

Następnie dodano 2,8 g bromku 2-fluoro-4-bromobenzoilu i mieszano w 60°C przez 2 godziny, po czym dodano 300 ml wody. Warstwę wodną ekstrahowano octanem etylu (2 × 300 ml) i ekstrakty odrzucono. Warstwę wodną zakwaszono do pH 2 stęż. kwasem solnym, otrzymując jako ciało stałe kwas 2-(2-fluoro-4-bromobenzoilo)-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctowy, który po krystalizacji z etanolu okazał się czystym związkiem (0,5 g) o temp. topn. 180—182°C.

Przykłady XVIII—XL. Postępując podobnie jak opisano wyżej, otrzymano z wydajnościami 25—55% następujące związki o wzorze 9 (jako związki wyjściowe stosowano odpowiednią pochodną o wzorze 3, w którym R¹ oznacza grupę hydroksy).

Przykłady XL—XLIII. Postępując podobnie jak opisano w przykładzie II, przy użyciu odpowiedniej pochodnej kwasu 1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctowego o wzorze 3, w którym R¹ ozna-

Tabela III

Przykład	Podstawniki w pierścieniu A	Podstawniki w pierścieniu B	Temp. topn. (°C)
1	2	3	4
XXVIII	3-chloro-4-bromo	—	186
XIX	3,4-dwuchloro	—	175—176
XX	3,4-dwuchloro	7-metoksy	198—200
XXI	3,4-dwuchloro	7-chloro	203—205
XXII	2-fluoro-4-chloro	—	193—194
XXIII	2-fluoro-4-jodo	—	189
XXIV	2-fluoro-4-bromo	8-fluoro	173—175
XXV	3,4-dwuchloro	7-fluoro	201—202
XXVI	3,4-dwuchloro	6,7-dwu-chloro	204—205

1	2	3	4
XXVII	3,4-dwuchloro	6-chloro	208—209
XXVIII	4-jodo	—	178—180
XXIX	3,4-dwubromo	—	187—189
XXX	2-fluoro-4,5-dwubromo	—	184—186
XXXI	3,5-dwuchloro-4-bromo	—	219—220
XXXII	2-metoksy-4-chloro	—	183—184
XXXIII	3,4-dwuchloro	8-fluoro	143—145
XXXIV	3,4-dwuchloro	6-metylo	mieszanina
	3,4-dwuchloro	7-metylo ²⁾	182—184
XXXV	2-fluoro-4-bromo	8-metylo	195—197
XXXVI	3,4-dwuchloro	8-metylo	203—205
XXXVII	2-fluoro-4-bromo	6,7-metyleno-dwuoksy	209—210
XXXVIII	2-fluoro-4-bromo	6-fluoro	187—188
XXXIX	3,4-dwuchloro	8-etoksy ²⁾	204—206

1) mieszanina pochodnych 6-metylo i 7-metylo w stosunku 1:2

2) analiza NMR wykazała, że jest to tautomer egzo.

cza, odpowiednio, metoksy, 2-(N-morfolino)etoksy, 2-(N,N-dwumetyloamino)etoksy lub benzyloksy, otrzymano z wydajnościami 20—60% poniższe związki o wzorze 1, w którym pierścień benzenowy A jest rodnikiem 2-fluoro-4-bromofenylowym, a pierścień benzenowy B jest nie podstawiony:

Tabela IV

Przykład	R ¹	Temp. topn. (°C)
XL	OCH ₃	151—153
XLI	wzór 10	99—100
XLII	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	75—77
XLIII	wzór 11	105—107

Przykład XLIV. Do roztworu 0,9 g wodorotlenku sodowego w 70 ml metanolu i 10 ml wody dodano 2,0 g kwasu 1,2-dihydro-1-ketofthalazyn-4-ylooctowego, całość ogrzewano dopóki mieszanina nie stała się klarownym roztworem, następnie dodano 3,0 g bromku 4-bromo-2-fluorobenzylu i przez 3 godziny ogrzewano pod chłodnicą zwrotną. Po odparowaniu pozostałość rozpuszczono w wodzie i ekstrahowano eterem (3 × 80 ml). Fazę wodną zakwaszono do pH 2 stężonym kwasem solnym i wytrącony osad odsączono, przemyto go dwukrotnie wodą i przekrystalizowano z metanolu. Otrzymano 0,45 g kwasu 2-/4-bromo-4-fluorobenzylu/-1,2-dihydro-

dro-1-keto-ftalazyn-4-ylooctowego *) o temp. topn. 183—185°C.

Przykład XLV. Do mieszanego roztworu 2,32 g 1,2-dihydro-1-keto-ftalazyn-4-ylooctanu etylu w 50 ml dwumetyloformamidu dodano 0,5 g wodoroku sodowego w postaci 50% wag. zawiesiny w oleju mineralnym. Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 90 minut. Po tym czasie ustało burzenie się. Następnie dodano 2,0 g chlorku 3,4-dwuchlorobenzylu w 5 ml dwumetyloformamidu i mieszano w temp. pokojowej przez 3 godziny. Mieszaninę reakcyjną wylano do 400 ml wody i wytrącony osad odsączono, przemyto go wodą, wysuszono na powietrzu i przekrystalizowano dwukrotnie z propanolu-2. Otrzymano 2,1 g 2-/3,4-dwuchlorobenzylu/-1,2-dihydro-1-ketofthalazyn-4-ylooctanu etylu o temp. topn. 139—141°C.

*) Uwaga: Związek ten krystalizuje w postaciach polimorficznych, to jest w postaci o temp. topn. 184—185°C (z metanolu zawierającego trochę wody) i w postaci o temp. topn. 180—182°C (po dwukrotnej krystalizacji z suchego metanolu).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu ftalazyn-4-ylooctowego o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ oznacza grupę hydroksy lub C₁₋₄-alkoksy, R² oznacza atom fluoru, R³ oznacza atom wodoru, R⁴ oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a R⁵ oznacza atom wodoru lub chlorowca, albo R², R³ i R⁵ oznaczają atomy wodoru, a R⁴ oznacza atom bromu lub jodu, albo R² oznacza atom wodoru lub fluoru, R³ i R⁵ są takie same lub różne atomy chlorowca, a R⁴ oznacza atom wodoru, albo R² oznacza atom wodoru lub fluoru, R³ i R⁴ są takie same lub różne atomy chlorowca, a R⁵ oznacza atom wodoru, albo R² oznacza atom wodoru, R³ i R⁵ niezależnie oznaczają atom fluoru lub chloru, a R⁴ oznacza atom chloru, bromu lub jodu, R⁶, R⁷ i R⁸ niezależnie oznaczają atom wodoru lub chlorowca, rodnik C₁₋₄-alkilowy lub C₁₋₄-alkoksy, albo R⁶ i R⁷ razem tworzą dwurodnik C₁₋₄-alkilenodwuoksy, pod warunkiem, że co najmniej jeden z symboli R⁶, R⁷ i R⁸ oznacza atom wodoru, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z zasadami tych związków o wzorze 1, w którym R¹ oznacza grupę hydroksy, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji związek o wzorze 3, w którym R¹, R⁶, R⁷ i R⁸ mają wyżej podane znaczenia, z halogenkiem o wzorze 4, w którym Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a R², R³, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenia, w obecności odpowiedniej zasady, po czym, jeśli wymagany jest produkt w postaci farmaceutycznie dopuszczalnej soli addycyjnej z zasadą, związek o wzorze 1, w którym R¹ oznacza grupę hydroksy, poddaje się reakcji z zasadą dającą farmaceutycznie dopuszczalny kation.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako zasadę stosuje się wodorek, węglan, wodorotlenek lub C₁₋₄-alkanolan metalu alkalicznego.

3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika takiego jak C₁₋₄-alkanol, dwumetyloformamid, dwumetylosulfotlenek lub woda, przy tym jeśli w charakterze zasady stosuje się

woderek metalu alkalicznego, wówczas stosuje się rozpuszczalnik lub rozcieńczalnik niewodny.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związki wyjściowe o wzorach 3 i 4, w których R¹ oznacza grupę hydroksy, R⁶, R⁷, R⁸ oznaczają atomy wodoru, pierścień benzenowy A oznacza rodnik 2-fluoro-4-bromofenyłowy, 2-fluoro-4-chlorofenyłowy, 2-fluoro-4-jodofenyłowy lub 3-chloro-4-bromofenyłowy, a Hal ma wyżej podane znaczenie.

5. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu ftalazyn-4-ylooctowego o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ oznacza grupę hydroksy lub C₁₋₄-alkoksy, R² oznacza rodnik metoksy, R³ oznacza atom wodoru, R⁴ oznacza atom chloru, bromu lub jodu, R⁵ oznacza atom wodoru lub chlorowca, a R⁶, R⁷ i R⁸ niezależnie oznaczają atom wodoru lub chlorowca, rodnik C₁₋₄-alkilowy lub C₁₋₄-alkoksy, albo R⁶ i R⁷ razem tworzą dwurodnik C₁₋₄-alkilenodwuoksy, pod warunkiem, że co najmniej jeden z symboli R⁶, R⁷ i R⁸ oznacza atom wodoru, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z zasadami tych związków o wzorze 1, w którym R¹ oznacza grupę hydroksy, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji związek o wzorze 3, w którym R¹, R⁶, R⁷ i R⁸ mają wyżej podane znaczenia, z halogenkiem o wzorze 4, w którym Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a R², R³, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenia, w obecności odpowiedniej zasady, po czym, jeśli wymagany jest produkt w postaci farmaceutycznie dopuszczalnej soli addycyjnej z zasadą, związek o wzorze 1, w którym R¹ oznacza grupę hydroksy, poddaje się reakcji z zasadą dającą farmaceutycznie dopuszczalny kation.

6. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że jako zasadę stosuje się woderek, węglan, wodorotlenek lub C₁₋₄-alkanolan metalu alkalicznego.

7. Sposób według zastrz. 5 albo 6, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika takiego jak C₁₋₄-alkanol, dwumetyloformamid, dwumetylosulfotlenek lub woda, przy tym jeśli w charakterze zasady użyty jest woderek metalu alkalicznego, wówczas stosuje się rozpuszczalnik lub rozcieńczalnik niewodny.

8. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że stosuje się związki o wzorach 3 i 4, w których R¹ oznacza grupę hydroksy, R⁶, R⁷, R⁸ oznaczają atomy wodoru, pierścień benzenowy A oznacza rodnik 2-metoksy-4-chlorofenyłowy, a Hal ma wyżej podane znaczenie.

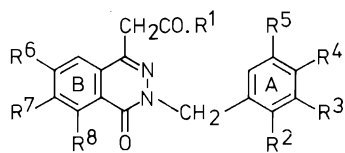
9. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu ftalazyn-4-ylooctowego o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ oznacza grupę benzyloksy lub grupę

C₁₋₄-alkoksy podstawioną grupą N-morfolinową lub dwu-C₁₋₄-alkiloaminową, R² oznacza atom fluoru lub rodnik metoksy, R³ oznacza atom wodoru, R⁴ oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a R⁵ oznacza atom wodoru lub chlorowca, albo R², R³ i R⁵ oznaczają atomy wodoru, a R⁴ oznacza atom bromu lub jodu, albo R² oznacza atom wodoru lub fluoru, R³ i R⁵ oznaczają takie same lub różne atomy chlorowca, a R⁴ oznacza atom wodoru, albo R² oznacza atom wodoru lub fluoru, R³ i R⁴ oznaczają takie same lub różne atomy chlorowca, a R⁵ oznacza atom wodoru, albo R² oznacza atom wodoru, R³ i R⁵ niezależnie oznaczają atom fluoru lub chloru, a R⁴ oznacza atom chloru, bromu lub jodu, R⁶, R⁷ i R⁸ niezależnie oznaczają atom wodoru, lub chlorowca, rodnik C₁₋₄-alkilowy lub C₁₋₄-alkoksy, albo R⁶ i R⁷ razem tworzą dwurodnik C₁₋₄-alkilenodwuoksy, pod warunkiem, że co najmniej jeden z symboli R⁶, R⁷ i R⁸ oznacza atom wodoru, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami tych związków o wzorze 1, w którym R¹ oznacza grupę C₁₋₄-alkoksy podstawioną grupą N-morfolinową lub dwu-C₁₋₄-alkiloaminową, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji związek o wzorze 3, w którym R¹, R⁶, R⁷ i R⁸ mają wyżej podane znaczenia, z halogenkiem o wzorze 4, w którym Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a R², R³, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenia, w obecności odpowiedniej zasady, po czym, jeśli wymagany jest produkt w postaci farmaceutycznie dopuszczalnej soli addycyjnej z kwasem, związek o wzorze 1, w którym R¹ oznacza grupę C₁₋₄-alkoksy podstawioną grupą N-morfolinową lub dwu-C₁₋₄-alkiloaminową, poddaje się reakcji z kwasem dającym farmaceutycznie dopuszczalny anion.

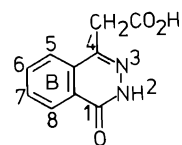
10. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że jako zasadę stosuje się woderek, węglan, wodorotlenek lub C₁₋₄-alkanolan metalu alkalicznego.

11. Sposób według zastrz. 9 albo 10, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika takiego jak C₁₋₄-alkanol, dwumetyloformamid, dwumetylsulfotlenek lub woda, przy tym jeśli w charakterze zasady jest użyty woderek metalu alkalicznego, wówczas stosuje się rozpuszczalnik lub rozcieńczalnik niewodny.

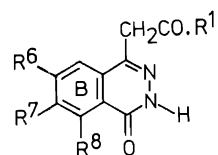
12. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że stosuje się związki wyjściowe o wzorach 3 i 4, w których R¹ ma wyżej podane znaczenie, R⁶, R⁷, R⁸ oznaczają atomy wodoru, pierścień A oznacza rodnik 2-fluoro-4-bromofenyłowy, 2-fluoro-4-chlorofenyłowy, 2-fluoro-4-jodofenyłowy lub 3-chloro-4-bromofenyłowy, a Hal ma wyżej podane znaczenie.



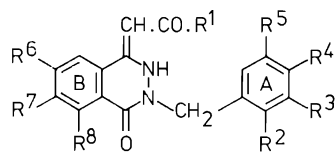
WZOR 1



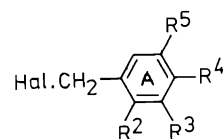
WZOR 2



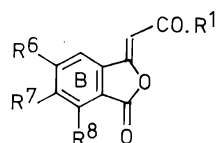
WZOR 3



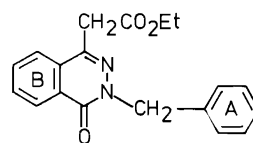
WZOR 1a



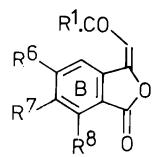
WZOR 4



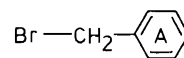
WZOR 5



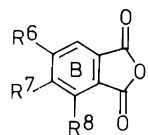
WZOR 7



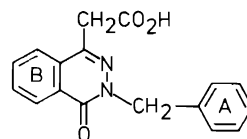
WZOR 5a



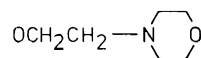
WZOR 8



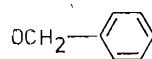
WZOR 6



WZOR 9



WZOR 10



WZOR 11