



(11) FREMLÆGGESESSKRIFT 143159

DANMARK

(51) Int. Cl.³ C 07 D 237/32



(21) Ansøgning nr. 3778/72 (22) Indleveret den 31. jul. 1972

(24) Løbedag 31. jul. 1972

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggeskriftet offentliggjort den 6. jul. 1981

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(30) Prioritet begæret fra den
5. aug. 1971, 58643/71, JP

(41) Alm. tilg. 6. feb. 1973

(71) MICHIO INOUE, 26-3, 6-chome, Kokuryo-cho, Chofu-shi, Tokyo, JP:
MASAYUKI ISHIKAWA, 14-13, 3-chome, Akazutsumi, Setagaya-ku, Tokyo,
JP: TAKASHI TSUCHIYA, 17-25, 5-chome, Minamikojiwa, Edogawa-ku, Tokyo,
JP: TAKIO SHIMAMOTO, 13, Kitamachi, Shinjuku-ku, Tokyo, JP.

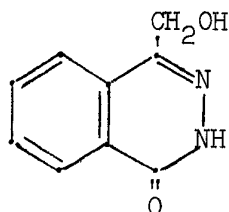
(72) Opfinder: Samme.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 4-hydroxymethyl-1-keto-1,2-dihydro-
diphthalazin eller syreadditionssalte deraf.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af den kendte 4-hydroxymethyl-1-keto-1,2-dihydrophthalazin såvel som syreadditionssalte deraf.

4-Hydroxymethyl-1-keto-1,2-dihydrophthalazin udtrykt ved formlen (I)



(I)

er en kendt forbindelse med smp. 204°C, jf. "Annual Report of Department of Pharmacy", Kanazawa University, Japan, bind 12, 1-6 (1961). Det har imidlertid hidtil overhovedet ikke været kendt, at denne forbindelse har farmaceutisk virkning. I det ovenfor anførte litteratursted er anført, at forbindelsen med formlen (I) fremstilles ved bromering af o-acetylbenzoesyre, hydrolysering af produktet med en syre og omsætning af hydrolysatet med hydrazin, i overensstemmelse med den i "Ber." 40, 72 (1907) beskrevne metode.

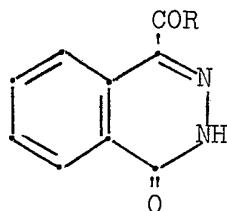
I det nævnte litteratursted anføres intet om den fremstillede forbindelses eventuelle farmaceutiske virkninger eller dens eventuelle anvendelighed. Endvidere anføres det, at forbindelsen med formlen (I) fås i et meget lavt udbytte fra nogle få procent op til 10% ved denne uhensigtsmæssige proces, der omfatter mange trin.

Forbindelsen med formlen (I) har farmaceutisk virkning, især ved behandling, herunder forebyggelse og helbredelse, af blødningstilstande, thrombosis og atherosclerosis, og den har ligeledes lav toksicitet (f.eks. LD₅₀ >4500 mg/kg mus).

Det har nu vist sig, at forbindelsen med formlen (I) let kan fremstilles i højt udbytte på over 90% ved ifølge opfindelsen at omsætte en forbindelse med formlen (II)

0

5



(II)

i hvilken R er en alkoxygruppe med 1-5 carbonatomer eller et halogenatom, med et alkalimetallborhydrid i et indifferent organisk opløsningsmiddel, og at forbindelsen med formlen (I) danner hidtil ukendte additionssalte med organiske eller uorganiske syrer, hvilke additionssalte har farmaceutiske virkninger, der svarer til virkningerne af forbindelserne med formlen (I) eller er disse overlegne.

Det er kendt, at der sædvanligvis anvendes lithium-aluminiumhydrid til fremstilling af en primær alkohol ved reduktion af en carboxylsyreester, og at reaktionen ikke finder sted i væsentlig grad med natriumborhydrid, jf. "Angew. Chem.", 73, 81 (1961) og H.C. Brown: "Hydroboration" 242 (1963). Det er ligeledes velkendt, at den nitrogenholdige heteroring let reduceres ved behandling af en nitrogenholdig heterocyclisk forbindelse, især en diazinforbindelse såsom phthalazin eller quinoxalin med lithiumaluminiumhydrid, jf. "Jikken Kagaku Koza" eller "Lectures on Experimental Chemistry", bind 17, side 61.

I modsætning til hvad der kunne forventes ud fra den ovennævnte kendte teknik har det nu vist sig, at forbindelsen med formlen (I) kan fremstilles i højt udbytte ved omsætning af forbindelsen med formlen (II) med et alkalimetallborhydrid.

Ifølge opfindelsen kan forbindelsen med formlen (I) således fremstilles i højt udbytte ud fra et billigt materiale ved en simpel omsætning, ved hvilken reaktionstrinnene forkortes meget.

Den ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendte forbindelse med formlen (II) kan let fremstilles ved en kendt metode. Den kan f.eks. let fremstilles ved den i

0

"J. Am. Chem. Soc.", bind 68, side 1316, beskrevne metode ved oxidation af naphthalen med kaliumpermanganat, omsætning af det oxiderede produkt med hydrazin og esterificering af den fremkomne 4-carboxy-1-keto-1,2-dihydrophthalazin på gængs måde eller behandling af denne med thionylchlorid, hvorved den omdannes til syrechloridet.

Som eksempler på forbindelser med formlen (II) kan nævnes 4-methoxycarbonyl-1-keto-1,2-dihydrophthalazin, 4-ethoxycarbonyl-1-keto-1,2-dihydrophthalazin, 4-propoxycarbonyl-1-keto-1,2-dihydrophthalazin, 4-butoxycarbonyl-1-keto-1,2-dihydrophthalazin, 4-amyloxycarbonyl-1-keto-1,2-dihydrophthalazin, 4-chlorcarbonyl-1-keto-1,2-dihydrophthalazin og 4-bromcarbonyl-1-keto-1,2-dihydrophthalazin.

Som alkalimetallborhydrid kan f.eks. anvendes lithiumborhydrid, natriumborhydrid, kaliumborhydrid eller natriumtrimethoxyborhydrid.

Ved fremstilling af forbindelsen med formlen (I) anvendes alkalimetallborhydridet i en mængde på mellem 0,8 og 20 mol, fortrinsvis 1-3 mol pr. mol af forbindelsen med formlen (II), og omsætningen gennemføres i et indifferent organisk opløsningsmiddel. Det har i praksis vist sig hensigtsmæssigt at gennemføre omsætningen i nærværelse af et metalhalogenid såsom calciumchlorid, magnesiumbromid, lithiumchlorid, lithiumbromid eller lithiumiodid. Når R i formlen (II) er en alkoxygruppe, kan der som opløsningsmiddel anvendes vand eller en C_{1-5} alifatisk alkohol såsom methanol, ethanol, propanol eller amylalkohol. Det foretrækkes at anvende C_{1-3} -alkoholer.

Når R i formlen (II) er et halogenatom, kan der som opløsningsmiddel anvendes gængse indifferente organiske opløsningsmidler såsom benzen, ethylether, dioxan eller tetrahydrofuran eller blandinger deraf. Når R er et halogenatom, er det tilstrækkeligt at anvende alkalimetallborhydridet i en mængde på ca. 1 til ca. 5 mol pr. mol phthalazinderivat. Omsætningen kan sædvanligvis gennemføres ved en temperatur i området $0-250^{\circ}\text{C}$, fortrinsvis $0-200^{\circ}\text{C}$,

0

helst 0-100°C. Sædvanligvis er reaktionen tilendebragt i løbet af 0,5-3 timer, men reaktionen kan også gennemføres ved lave temperaturer i længere tid. Produktet kan let isoleres og renses.

5

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres nærmere i de efterfølgende eksempler.

Eksempel 1

10

Til en opløsning af NaBH_4 i ethanol, fremstillet ved opløsning af 19 g NaBH_4 i 120 ml ethanol ved 0-10°C sættes 12 g 4-ethoxycarbonyl-1-keto-1,2-dihydrophthalazin ved 0-10°C under omrøring. Til den således fremstillede suspension sættes en opløsning af 3 g calciumchlorid i 36 ml ethanol, og reaktionsblandingen omrøres i yderligere 5 timer ved stuetemperatur. Ethanolen afdestilleres under formindsket tryk, og remanensen opløses i vand. Opløsningens pH-værdi indstilles på 6-7 med eddikesyre, og der tørres under formindsket tryk. Remanensen ekstraheres kontinuert med chloroform under anvendelse af et Soxhlet-apparat. Chloroformekstrakten afdestilleres, og remanensen omkrystalliseres af methanol, hvorved der fås 4-hydroxymethyl-1-keto-1,2-dihydrophthalazin med smp. 206-208°C. Produktudbyttet er 8,6 g (90%).

15

20

25

UV-spektrum: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 225 m μ ($\epsilon=16.100$), 245 m μ ($\epsilon=7.700$),
253 m μ ($\epsilon=8.200$), 281 m μ ($\epsilon=6.400$),
300 m μ ($\epsilon=4.500$), 312 m μ ($\epsilon=2.800$).

Eksempel 2

30

En blanding af 3 g 4-carboxy-1-keto-1,2-dihydrophthalazin og 40 ml thionylchlorid tilbagesvales forsigtigt ved 70-80°C i 1 time på et vandbad. Overskud af thionylchlorid afdestilleres derpå, og remanensen opløses i 30 ml dioxan. Til dioxanopløsningen sættes portionsvis 2 g natriumborhydrid ved 0-10°C under omrøring. Reaktionsblandingen omrøres i yderligere 1 time, og derpå afdestilleres opløsningsmidlet.

35

0

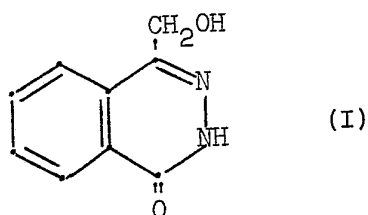
Remanensen omkrystalliseres af vand, hvorved der fås
4-hydroxymethyl-1-keto-1,2-dihydrophthalazin med
smp. 201-202°C. Produktudbyttet er 2,1 g (70%).

0

P a t e n t k r a v .

Fremgangsmåde til fremstilling af 4-hydroxymethyl-1-
-keto-1,2-dihydrophthalazin med formlen

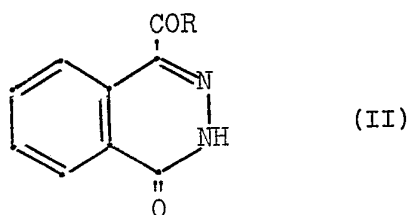
5



10

eller syreadditionssalte deraf, k e n d e t e g n e t ved,
at en forbindelse med formlen

15



20

i hvilken R er en alkoxygruppe med 1-5 carbonatomer eller
et halogenatom, omsættes med et alkalimetallborhydrid i et
indifferent organisk opløsningsmiddel, og at den dannede
forbindelse om ønsket omdannes til syreadditionssalte deraf.

25

Fremdragne publikatiner: