



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

213 821

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 07 06 79
(21) PV 3933-79

(51) Int. Cl.³ C 07 D 237/32

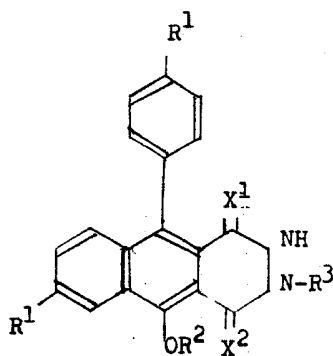
(40) Zveřejněno 15 09 81
(45) Vydáno 01 05 84

(75) KŘEPELKA JIŘÍ ing.CSc.,
Autor vynálezu VANČUROVÁ IVA prom.chem.
ROUBÍK JIŘÍ
SEMONSKÝ MIROSLAV doc.dr.ing.DrSc., PRAHA

(54) Deriváty 10-arylbenzo(g)ftalazinu

1

Vynález se týká derivátů 10-arylbenzo(g)ftalazinu obecného vzorce I,



(I)

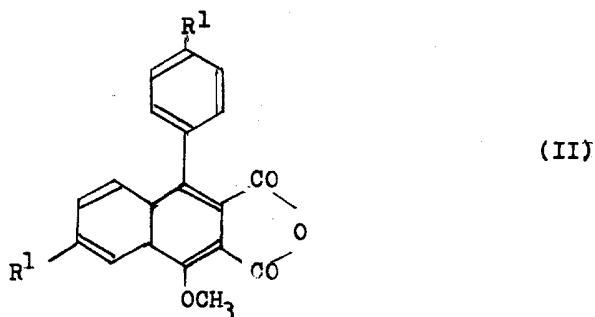
ve kterém R^1 značí atom vodíku nebo ethylskupinu, R^2 značí atom vodíku nebo methylskupinu, R^3 značí atom vodíku, fenyl - nebo 2,4-dinitrofenylskupinu a X^1 značí dva atomy vodíku a současně X^2 značí atom kyslíku, nebo X^1 značí atom kyslíku a X^2 značí dva atomy vodíku, atom kyslíku nebo zbytek hydrazinu.

Látky obecného vzorce I, o výše uvedené významu R^1 , R^2 , R^3 , X^1 a X^2 vykazaly při biologickém hodnocení in vivo, u zvířat s transplantovatelnými nádory, výrazný anti-neoplastický účinek, a jsou tedy potenciálními chemoterapeutiky lidských nádorových onemocnění. Zvláště výrazný účinek vykazal 7-ethyl-10-/-4-ethylfenyl/-3-/2:4-dinitrofenyl/-5-

methoxy-1,2,3,4.-tetrahydrobenzo(g)ftalazin-1,4-dion, který v dávce 200 mg/kg, podané p.o. myším kmene H, s experimentálním adenokarcinomem mléčné žlázy HK, snižoval signifikantně velikost nádoru o 27 %, při neovlivnění doby přežívání zvířat a u zvířat s Yoshidovým ascit. nádorem prodlužoval signifikantně dobu přežití o 32 %. Obdobný účinek vykázal 10-fenyl-5-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydrobenzo(g)ftalazin-4-yl-hydrazin, který při hodnocení účinku v dávce 200 mg/kg p.o. na zvířatech s nádorem S 180 statisticky významně prodlužoval dobu přežití o 23 % a u sarkonu S 37 statisticky významně snižoval velikost nádoru o 19 %, ve srovnání s neléčenou kontrolou. Ostatní látky obecného vzorce I, vykazovaly inhibiční účinek na velikost nádoru, v průměru o 10 - 20 %, v dávkách 100 - 200 mg/kg podaných p.o.

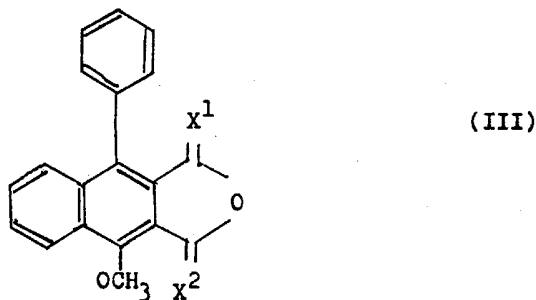
Mimoto jsou látky obecného vzorce I o výše uvedeném významu R^1 , R^2 , R^3 , X^1 a X^2 cenými mezi produkty pro syntézu dalších farmakologicky účinných látek, jako např. látek s hypotenzivním účinkem.

Látky obecného vzorce I, ve kterém R^1 , R^2 , a R^3 značí atom vodíku a X^1 značí atom kyslíku a X^2 značí dva atomy vodíku nebo X^1 značí dva atomy vodíku a X^2 značí atom kyslíku se podle vynálezu připravují z látek obecného vzorce II



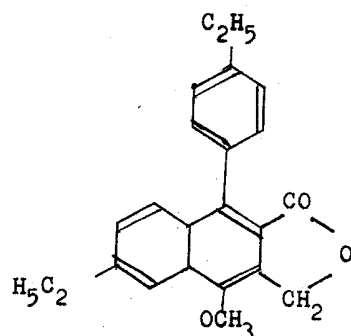
ve kterém R^1 značí atom vodíku,

který se zredukuje působením natriumborohydridu v prostředí methanolu na látky obecného vzorce III



ve kterém X^1 značí atom kyslíku a X^2 značí dva atomy vodíku, nebo X^1 značí dva atomy vodíku a X^2 značí atom kyslíku, na které se působí minimálně 2 molekvivalenty hydrazinhydrátu, výhodně jeho přebytkem, přičemž hydrazinhydrát slouží jako reakční prostředí, při teplotě varu reakční směsi, po dobu 1 až 16 hodin.

Látka obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí ethylskupinu R^2 a R^3 značí atom vodíku, X^1 značí atom kyslíku a X^2 značí dva atomy vodíku se podle vynálezu připravuje z látky vzorce IV.



(IV)

reakcí s minimálně 2 molekvivalenty, výhodně s přebytkem, hydrazinhydrátu, který slouží současně za reakční prostředí, při teplotě od 20 °C až do teploty varu reakční směsi, po dobu 1 až 16 hodin.

Látka obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 značí atom vodíku, R^3 značí fenylskupinu, X^1 a X^2 značí atom kyslíku, se podle vynálezu připravuje kondensací látky obecného vzorce II, ve kterém R^1 značí atom vodíku, s minimálně 2 molekvivalenty fenyldiazinu, výhodně s jeho přebytkem, přičemž fenyldiazin slouží jako reakční prostředí, při teplotě od 20 °C až do teploty varu reakční směsi po dobu 1 až 8 hodin.

Látky obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí atom vodíku nebo ethylskupinu, R^2 a R^3 značí atom vodíku, X^1 značí atom kyslíku a X^2 značí hydrazinoskupinu, se podle vynálezu připravují z látky obecného vzorce II, ve kterém R^1 značí atom vodíku nebo ethylskupinu, kondensací s minimálně 3 molekvivalenty hydrazinhydrátu, výhodně s jeho přebytkem, přičemž hydrazinhydrát slouží za reakční prostředí, při teplotě od 100 °C až do teploty varu reakční směsi, po dobu 1 až 16 hodin.

Látky obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí ethylskupinu, R^2 značí atom vodíku nebo methylskupinu, R^3 značí fenyl- nebo 2,4- dinitrofenylskupinu, a X^1 a X^2 značí atom kyslíku, se podle vynálezu připravují z látky obecného vzorce II, ve kterém R^1 značí ethylskupinu, kondensací s přebytkem fenyldiazinu, který slouží současně za reakční prostředí nebo s 1 až 2 molekvivalenty 2,4 -dinitrofenyldiazinu v prostředí aromatického uhlovodíku, výhodně toluenu nebo xyleny, při teplotě od 100 °C až do teploty varu reakční směsi, po dobu 1 až 16 hodin.

Reakční směsi po výše uvedených kondenzačních reakcích se zpracují obvyklým způsobem pro tento typ reakcí, např. po nalití reakční směsi do vody se vyloučená látka odsaje, promyje vodou, vysuší a surový produkt se přečistí sloupcovou chromatografií nebo krystalizací z vhodného rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel.

Výchozí látky pro výše uvedený typ kondenzačních reakcí jsou látky známé nebo snadno přístupné podle autorských osvědčení č. 201 187, 195 766, 204 211.

Podrobnější údaje o přípravě látek obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R^1 , R^2 , R^3 , X^1 a X^2 vyplnou z následujících příkladů provedení, které však rozsah vynálezu nikterak neomezuje. V příkladech provedení uvedené teploty tání jsou stanoveny na koflerově bloku a nejsou korigovány. Hodnoty teplot jsou uvedeny ve stupních Celsia.

Příklady provedení

Příklad 1

10-Fenyl-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo(g)ftalazin-1-on

K suspensi 1,75 g (5,75 mmol) anhydridu kyseliny 4-fenyl-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové ve 175 ml methanolu se po částech vnese 3,5 h (90 mmol) natriumborohydridu a reakční směs se refluxuje 2 hodiny. Po odpaření těkavých podílů ve vakuu vodní pumpy se odparek rozpustí ve vodě, a okyselí se kyselinou solnou (1 : 1) na pH 2 a organický podíl se vyjme do chloroformu a po vysušení se zahustí. Chromatografií surového produktu na sloupci silikagelu v soustavě benzen-cyklohexan (8 : 2) se v prvních frakcích oddělí lakton kyseliny 4-fenyl-3-hydroxymethyl-1-methoxynaftalen-2-karboxylové (t.t. 113 až 115 °; methanol-chloroform /5 : 1/) a v dalších frakcích lakton kyseliny 4-fenyl-2-hydroxymethyl-1-methoxynaftalen-3-karboxylové (t.t. 194 až 196 °; methanol-chloroform /3 : 1/).

Suspense 580 mg (2 mmol) laktonu kyseliny 4-fenyl-3-hydroxymethyl-1-methoxynaftalen-2-karboxylové v 8 ml 80 % hydrazinhydrátu se v dusíkové atmosféře reflexuje 16 hodin a po ochlazení se nalije do vody. Vyloučená látka se odsaje a po promytí vodou a vysušení se překrystalisuje ze směsi benzen-ethanol /1 : 1/ a získá se látka o t.t. 261 až 263 °.

Analogickým postupem, za užití laktonu kyseliny 4-fenyl-2-hydroxymethyl-1-methoxynaftalen-3-karboxylové se získá 10-fenyl-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo(g)ftalazin-4-on: t.t. 306 až 308 ° (dimethylformamid).

Příklad 2

7-Ethyl-10-(4-ethylfenyl)-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo(g)ftalazin-1-on.

Suspense 692 mg (2 mmol) laktonu kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2-hydroxymethyl-1-methoxynaftalen-3-karboxylové v 15 ml 103 % hydrazinhydrátu se refluxuje v dusíkové atmosféře po dobu 16 hodin. Reakční směs se zpracuje stejným postupem jako v příkladu 1. Krystalizací látky z ethanolu se získá produkt o t.t. 296 až 300 °.

Příklad 3

3,10-Difenyl-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo(g)ftalazin-1,4-dion

608 mg (2 mmol) anhydridu kyseliny 4-fenyl-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové ve 4 ml fenylhydrazinu se reflexuje v dusíkové atmosféře po dobu 3 hodin. Po oddestilování těkavých složek se odparek rozmíchá ve vodě a vyloučená látka se vyjme do chloroformu a přečistí se sloupcovou chromatografií na silikagelu za užití chloroformu jako elučního činidla. Spojené jednotné frakce po překrystalisování z ethanolu poskytly látku o t.t. 241 až 243 °.

Příklad 4

7-Ethyl-3-fenyl-10-(4-ethylfenyl)-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo(g)ftalazin-1,4-dion a 7-ethyl-3-fenyl-10-(4-ethylfenyl)-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo(g)ftalazin-1,4-dion

7,2 g (20 mmol) anhydridu kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové se převede do 40 ml fenylhydrazinu a refluxuje se v dusíkové atmosféře po dobu 3 hodin a pak se nalije do 500 ml vody. Vyloučená sraženina se vyjme do chloroformu, vytřepe se 5 % roztokem kyseliny chlorovodíkové (odstranění fenylhydrazinu). Surový reakční pro-

dukt, získaný zahuštěním chloroformových podílů, se čistí sloupcovou chromatografií, na silikagelu, za užití benzonu jako elučního činidla. V prvních frakcích, po oddělení barevných látek, se získá 7-ethyl-3-fenyl-10/4-ethylfenyl/-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo(g)ftalazin-1,4-dion (t.t. 181 až 164 °; methanol). V dalších frakcích, za užití eluční soustavy benzen + 30 % chloroformu, se oddělí 7-ethyl-3-fenyl-10/4-ethylfenyl-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo(g)ftalazin-1,4-dion (t.t. 104 až 107 °; methanol).

Příklad 5

7-Ethyl-10/4-ethylfenyl/-3-/2, 4'-dinitrofenyl/-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo(g)ftalazin-1,4-dion

K roztoku 720 mg (2 mmol) anhydridu kyseliny 7-ethyl-4-/4-ethylfenyl/-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové v 10 ml toluenu se přidá 436 mg (2,2 mmol) 2,4-dinitrofenylhydrazinu a reakční směs se refluxuje v dusíkové atmosféře 10 hodin. Reakční směs se naředí toluenem a extrahuje se 5 % roztokem kyseliny solné (odstranění 2,4-dinitrofenylhydrazinu) a po vysušení a zahuštění se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, za užití benzonu jako elučního činidla. Krystalisací spojených jednotných frakcí z methanolu se získá látka o t.t. 174 až 176 °.

Příklad 6

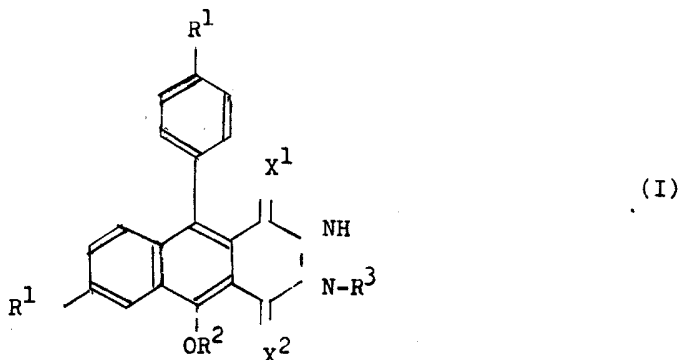
7-Ethyl-10/4-ethylfenyl/-5-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydrobenzo(g)ftalazin-4-ylhydrazin

Suspense 360 ml (1 mmol) anhydridu kyseliny 7-ethyl-4-/4-ethylfenyl/-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové ve 2 ml 80 % hydrazinhydrátu byla refluxována v dusíkové atmosféře po dobu 4 hodin. Látka vyloučená po ochlazení se odsaje a po promytí vodou a vysušení, překrystalisuje ze směsi benzen-methanol (1 : 1). Získá se látka o t.t. 272 až 275 °.

Analogickým postupem, za užití anhydridu kyseliny 4-fenyl-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové, se získá 10-fenyl-5-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydrobenzo(g)ftalazin-4-ylhydrazin: t.t. 243 až 245 ° (ethanol).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Deriváty 10-arylbenzo(g)ftalazinu obecného vzorce I



ve kterém R^1 značí atom vodíku nebo ethylskupinu, R^2 značí atom vodíku nebo methylskupinu, R^3 značí atom vodíku, fenyl nebo 2,4-dinitrofenylskupinu a X^1 značí dva atomy vodíku a současně X^2 značí atom kyslíku, nebo X^1 značí atom kyslíku a X^2 značí dva atomy

vodíku, atom kyslíku, nebo zbytek hydrazinu.

2. 10-Fenyl-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo(g)ftalazin-1-on.
3. 10-Fenyl-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo(g)ftalazin-4-on.
4. 7-Ethyl-10-/4² ethylfenyl/-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo(g)ftalazin-1-on.
5. 3,10-Difenyl-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo(g)ftalazin-1,4-dion.
6. 7-Ethyl-3-fenyl-10-/4² ethylfenyl/-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo(g)ftalazin-1,4-dion.
7. 7-Ethyl-3-fenyl-10-/4² ethylfenyl/-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo(g)ftalazin-1,4-dion.
8. 7-Ethyl-10-/4² ethylfenyl/-3-/2²,4²-dinitrofenyl/-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo(g)ftalazin-1,4-dion.
9. 7-Ethyl-10-/4² ethylfenyl/-5-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydrobenzo(g)ftalazin-4-ylhydrazin.
10. 10-Fenyl-5-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydrobenzo(g)ftalazin-4-ylhydrazin.