



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

241042
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 28 12 78
(21) [PV 8201-83]

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

(40) Zveřejněno 31 08 84

(45) Vydáno 15 08 87

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 237/30
(C 07 D 237/30,
237/32)

(72)

Autor vynálezu

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

(73)

Majitel patentu

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, LONDÝN
(Velká Británie)

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

1

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

Enzym aldoso-reduktáza je odpovědný za katalytické přeměny aldoses, například glukosy a galaktosy, na odpovídající alditoly, jako sorbitol, resp. galaktitol. Alditoly špatně procházejí buněčnými stěnami a, pokud vznikly, mohou být odstraněny v podstatě pouze dalším metabolismem. V důsledku toho mají alditoly tendenci shromažďovat se v buňkách, ve kterých vznikly, a způsobovat tak růst osmotického tlaku, který může být pak natolik velký, že může vést k poruchám nebo zhoršení funkce samotných buněk. Kromě toho mohou mít zvýšené hladiny alditolu za následek abnormální zvýšení hladiny odpovídajících metabolitů, které mohou samy zhoršovat nebo poškozovat buněčné funkce. Enzym aldoso-reduktáza má ovšem relativně malou afinitu k substrátu, což znamená, že je účinný pouze v přítomnosti poměrně vysokých koncentrací aldoses. K takovýmto vysokým koncentracím aldoses dochází při klinických stavech cukrovky (nadbytek glukosy) a galaktosemie (nadbytek galaktosy). V soulase s tím jsou inhibitory enzymu aldoso-reduktázy užitečné k redukci nebo prevenci vzniku těchto periferních efektů cukrov-

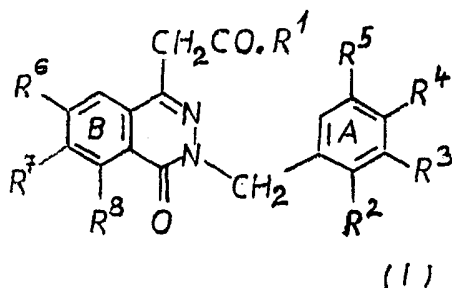
2

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

Z naší dřívější práce je známo, že deriváty 1-benzyl-2-oxochinol-4-ylalkanových kyselin jsou inhibitory enzymu aldoso-reduktázy (viz britský patentní spis č. 1 502 312). Nyní bylo zjištěno, že určité deriváty 2-benzyl-1-oxoftalazin-4-yloctové kyseliny, definované níže, jsou neočekávaně rovněž inhibitory enzymu aldoso-reduktázy. Toto zjištění je zvlášť překvapující s ohledem na četné rozdíly mezi 2-oxochinolínovým a 1-oxoftalazinovým kruhovým systémem. Příbuzné ftalazinové deriváty, konkrétně 2-benzyl- a 2-(2-pyrid-2-ylethyl)-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-yloctová kyselina a jejich methyl- a ethylestery, jsou známé a byl popsán jejich účinek na srážlivost krve (viz Sh. Feldeak a spol., Chim. Farm. Ž., 1170, 4, 22 až 26; Chemical Abstracts, 1170, 73, 77 173). Ale ani o sloučeninách podle vynálezu popsaných níže, ani o těchto známých ftalazinových derivátech není známo, že by působily jako inhibitory aldoso-reduktázy in vivo při orálním podání v dávkách 100 mg/kg nebo nižších.

V soulase s tím, co bylo uvedeno výše,

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



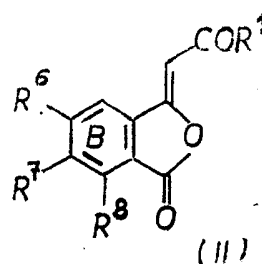
ve kterém

R¹ znamená hydroxylovou skupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

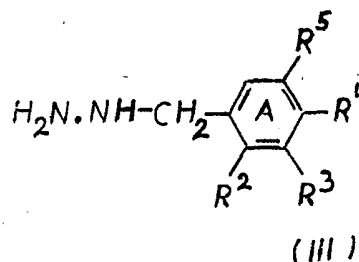
substituenty R², R³, R⁴ a R⁵ ne benzenovém kruhu A jsou vybrány z následujících kombinací

- a) R² znamená atom fluoru nebo methoxy skupinu,
R³ představuje atom vodíku,
R⁴ znamená atom chloru, bromu či jodu
a R⁵ představuje atom vodíku nebo halogenu,
- b) R², R³ a R⁵ znamenají atomy vodíku a
R⁴ představuje atom bromu nebo jodu,
- c) R² znamená atom vodíku nebo fluoru,
R³ a R⁵ představují stejné nebo rozdílné atomy halogenů a
R⁴ znamená atom vodíku,
- d) R² znamená atom vodíku nebo fluoru,
R³ a R⁴ představují stejné nebo rozdílné atomy halogenů a
R⁵ znamená atom vodíku, a
- e) R² znamená atom vodíku,
R³ a R⁵ nezávisle na sobě představují atomy fluoru nebo chloru a
R⁴ znamená atom chloru, bromu nebo jodu, a

substituenty R⁶, R⁷ a R⁸ na benzenovém kruhu B jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo R⁶ a R⁷ společně tvoří dvojvazný alkylendioxylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, s tím, že alespoň jeden ze symbolů R⁶, R⁷ a R⁸ představuje atom vodíku, a farmaceuticky upotřebitelných solí s bázemi těchto sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R¹ znamená hydroxylovou skupinu, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



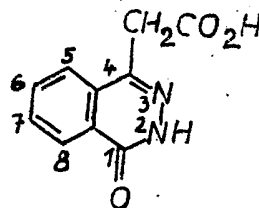
ve kterém jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam, nebo její geometric ký isomer, nechá reagovat s hydrazinem obecného vzorce III



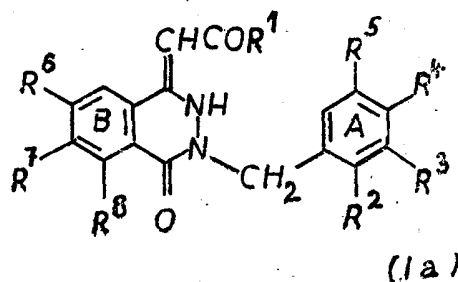
ve kterém jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam, a získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R¹ znamená hydroxylovou skupinu, se popřípadě reakcí, s bází poskytující farmaceuticky upotřebitelný kationt, převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s bází.

Tato reakce se s výhodou provádí ve vodném ředidle nebo rozpouštědle, například ve vodném dioxanu, ethanolu či dimethylformamidu, a v přítomnosti báze, například hydrogenuhličitanu sodného nebo draselného. Reakce se rovněž účelně provádí za zahřevu, například na teplotu 40 až 110 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou deriváty 1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-yloctové kyseliny, jejíž kruhový systém je v celém tomto textu číslován jako v následujícím vzorci



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



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

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

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

Alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku ve významu symbolu R^1 je například methoxykupina nebo ethoxykupina.

Dvojvaznou alkylendioxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, tvořenou společně symboly R^6 a R^7 , je například methylendioxykupina, ethylendioxykupina nebo isopropylendioxykupina.

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

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

Zvlášť vhodnými adičními solemi sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená hydroxylovou skupinu, s báze jsou například soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin, jako soli sodné, draselné, vápenaté či hořečnaté, nebo hlinité či amonné soli, nebo soli s organickými báze poskytujícími farmaceuticky upotřebitelný kationt, například soli s triethynolaminem.

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

- (i) R^1 znamená hydroxylovou skupinu;
- (ii) R^2 znamená atom fluoru, R^3 a R^5 představuje atomy vodíku a R^4 znamená atom chloru, bromu nebo jodu;
- (iii) R^3 a R^4 nezávisle na sobě znamenají vždy atom chloru, bromu či jodu a R^2 a R^5 představují atomy vodíku; nebo
- (iv) R^6 , R^7 a R^8 znamenají atomy vodíku;

přičemž v každé z výše uvedených skupin

{i} až {iv} mají zbývající ze symbolů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a R^8 shora uvedený význam nebo význam uvedený v některé jiné z výše uvedených skupin, a farmaceuticky upotřebitelné soli těchto látek, v závislosti na charakteru symbolu R^1

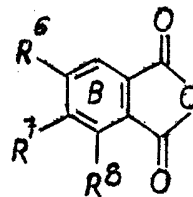
Specifickými sloučeninami vyrobenými způsobem podle vynálezu jsou látky popsané v níže uvedených příkladech a z nich pak jsou výhodné následující látky:

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

a jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s báze.

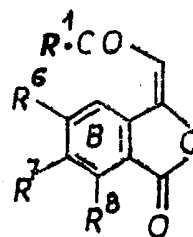
Výchozí látky používané při práci způsobem podle vynálezu je obecně možno připravit standardními postupy známými v oblasti chemie heterocyklických sloučenin.

Některé z výchozích látek obecného vzorce II je účelně možno připravit z příslušně substituovaného ftalanhydridu obecného vzorce IV



(IV)

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



(IIa)

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

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

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

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

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

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

vány žádné zřetelné známky toxicity nebo jiné nežádoucí účinky.

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

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

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

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

Některé ze sloučenin vyrobených způsobem podle vynálezu, kromě inhibičních účinků na aldoso-reduktázy, mají rovněž protizánětlivé nebo/a analgetické vlastnosti takového typu, jako nesteroidní protizánětlivá činidla, jako jsou například indomethacin, naproxen a ketoprofen. Tyto látky mohou tedy být navíc užitečné při léčbě bolestivých zánětlivých chorob kloubů, jako je rheumatoidní arthritida, osteoarthritis a ankylotická spondylitis. V této souvislosti se má zato, že se budou takovéto látky podávat především orálně v denní dávce v rozmezí od 10 do 50 mg/kg. Protizánětlivé vlastnosti popisovaných sloučenin je možno prokázat známými standardními testy na krysách. Tak například 2-(2-fluor-4-brombenzyl)-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-yloctová kyselina a 2-(3-chlor-4-brombenzyl)-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-yloctová kyselina působí při testu, který vyvinuli Winter a spol. [Proceedings of the Society of Experimental Biology (New York), 1962, 111, 554], výraznou inhibicí karcinogenem edému, a to bez jakýchkoli zřejmých známek toxicity.

Vynález ilustrují následující příklady pro-

vedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. V těchto příkladech

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

b) všechny operace, pokud není uvedeno jinak, se provádějí při teplotě místnosti, čímž se míní teplota v rozmezí 13 až 26 °C;

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

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

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

Příklad 1

K směsi 1,92 g 3-oxo- Δ^1 - α -ftalanacetové kyseliny (známé rovněž pod označením ftalidenoctová kyselina) a 2,0 g kyselého uhlíčitanu sodného v 50 ml dioxanu a 25 ml vody se zamíchání přidá 2,5 g 3-chlor-4-brombenzylhydrazinu. Výsledná směs se 3 hodiny vaří pod zpětným chladičem, pak se ochladí na teplotu místnosti a vylije se do 200 ml vody. Vodný roztok se extrahuje třikrát vždy 100 ml etheru, načež se vodná fáze o kyselé koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 2. Vyloučený pevný materiál se shromáždí, důkladně se promyje vodou, vysuší se ve vakuu a pak se dvakrát překrystaluje ze směsi toluenu, isopropanolu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) v objemovém poměru 6 : 2 : 3. Získá se 0,23 g 2-(3-chlor-4-brombenzyl)-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-ylacetátové kyseliny tající při 184 až 186 °C.

Příklady 2 až 4

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

Analogickým způsobem se za použití ethyl-4-fluor-3-oxo- Δ^1 - α -ftalanacetátu jako výchozího materiálu získá ve výtěžku 37 % ethyl-2-(3,4-dichlorbenzyl)-8-fluor-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-ylacetát (příklad 3) tající po překrystalování ze směsi isopropanolu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) v objemovém poměru 1 : 2 při 177 až 178 °C.

Analogickým postupem se ze směsi stejných dílů 5-methyl- a 6-methyl-3-oxo- Δ^1 - α -

-ftalanacetátu získá ve výtěžku 33 % směs stejných dílů ethyl-6-methyl- a -7-methyl-2-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-ylacetátu (příklad 4) tající po překrystalování z isopropanolu při 120 až 122 °C.

Potřebné výchozí látky se připraví následujícím způsobem:

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

Analogickým způsobem se z anhydridu 3-methylftalové kyseliny připraví ve výtěžku 56 % ethyl-4-methyl-3-oxo- Δ^1 - α -ftalanacetát ve formě pevné látky tající po překrystalování z isopropanolu při 84 až 86 °C (výchozí materiál pro práci postupem podle příkladu 2).

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

Příklad 5

K roztoku 9,87 g 2-(2-fluor-4-brombenzyl)-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-ylacetátové kyseliny ve 300 ml methanolu se přidá roztok methoxidu sodného (25 ml 1,0M roztoku v methanolu) a výsledná směs se zahřeje k varu. Methanol se nechá oddestilovávat tak dlouho, že objem směsi činí cca 100 ml. K odparce se přidá 150 ml isopropanolu a pak se přidává petrolether (teplota varu 60 až 80 stupňů Celsia) až do počínajícího zákalu. Výsledná směs se nechá zchladnout na teplotu místnosti, vyloučený pevný materiál se odfiltruje, dvakrát se odpaří vždy se 400 ml toluenu a pak se promyje 300 ml etheru. Získá se 6,5 g natrium-2-(2-fluor-4-brombenzyl)-1,2-dihydro-1-oxo-ftalazin-4-ylacetátu o teplotě tání 244 až 247 °C.

Příklady 6 až 15

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se za použití vždy příslušného benzylhydra-

zinu obecného vzorce III a 3-oxo- $\Delta^{1,\alpha}$ -ftalan-
octové kyseliny jako výchozích látek získají
následující sloučeniny obecného vzorce I,

v němž benzenový kruh není substituován a
 R^1 znamená hydroxylovou skupinu. Výtěžky
se pohybují mezi 15 a 45 %.

příklad číslo	substituenty na benzenovém kruhu A	teplota tání (°C)	krystalizační rozpouštědlo
6	4-brom	179—181	ethylacetát/petrolether {60—80} (1 : 4)
7	3,4-dichlor	175—176	toluen/isopropanol {2 : 1}
8	2-fluor-4-brom	184—185 *)	methanol
9	2-fluor-4-chlor	193—194	ethanol/voda {3 : 1}
10	2-fluor-4-jod	189	ethanol/voda {3 : 1}
11	4-jod	178—180	isopropanol/petrolether {60—80} (1 : 2)
12	3,4-dibrom	187—189	isopropanol
13	2-fluor-4,5-dibrom	185—186	isopropanol
14	3,5-dichlor-4-brom	219—220	isopropanol
15	2-methoxy-4-chlor	183—184	isopropanol

Legenda:

* tato sloučenina může krystalovat v poly-
morfních formách, tj. ve formě tající
po krystalizaci z methanolu obsahující-
ho malé množství vody při 124 až 135
stupních Celsia a ve formě tající po
dvojnásobné krystalizaci ze suchého
methanolu při 180 až 182 °C.

Příklady 16 až 34

Analogickým postupem jako v příkladech
2 až 4 se za použití vždy příslušného ethyl-
-3-oxo- $\Delta^{1,\alpha}$ -ftalanacetátu obecného vzorce II
(R^1 = ethoxyskupina) a benzyldiazinu o-
becného vzorce III získají ve výtěžku 10 až
40 % následující sloučeniny odpovídající o-
becnému vzorci I, ve kterém R^1 znamená
ethoxyskupinu.

příklad číslo	substituenty na benzenovém kruhu A	substituenty na benzenovém kruhu B	teplota tání (°C)	krystalizační rozpouštědlo
16	3-chlor-4-brom	—	142—145	isopropanol
17	3,4-dichlor	—	139—141	isopropanol
18	2-fluor-4-brom	—	114	ethanol
19	3,4-dichlor	7-methoxy	129—130	isopropanol
20	2-fluor-4-chlor	—	102	ethanol
21	2-fluor-4-jod	—	113	petrolether {60—80}
22	3,4-dibrom	—	140—142	isopropanol
23	2-fluor-4,5-dibrom	—	129—130	ethylacetát
24	3,5-dichlor	—	109—101	ethylacetát
25	3,5-dichlor-4-brom	—	146—147	ethanol
26	2-methoxy-4-chlor	—	138	isopropanol
27	4-jod	—	106—107	isopropanol/ petrolether {60—80}
28	2-fluor-4-brom	8-fluor	128—130	isopropanol/ petrolether {60—80}
29	2-fluor-4-brom	8-methyl	120—122	isopropanol/ petrolether {60—80} {1 : 3}
30	2-fluor-4-brom	6,7-methylenedioxy	163—165	ethylacetát
31	3,4-dichlor	7-fluor	160—162	isopropanol
32	3,4-dichlor	6,7-dichlor	204—205	chloroform/ ethylacetát {1 : 2}
33	3,4-dichlor	6-chlor	143—146	ethanol
34	2-fluor-4-brom	6-fluor	121—123	ethanol

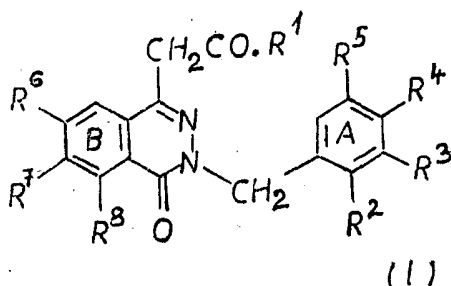
Potřebné výchozí látky je možno získat analogickým postupem jako v příkladech 2 až 4, tj. reakcí příslušného anhydridu kyseliny ftalové s (ethoxykarbonylmethylen)trifenylfosforanem. Takto připravené výchozí látky se obecně používají v neúplně vyčištěné formě.

Příklad 35

Analogickým postupem jako v příkladu 2

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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



ve kterém

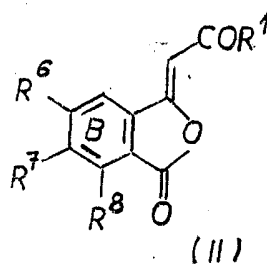
R¹ znamená hydroxylovou skupinu nebo alkokyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, substituenty R², R³, R⁴ a R⁵ na benzenovém kruhu A jsou vybrány z následujících kombinací

- a) R² znamená atom fluoru nebo methoxyskupinu,
R³ představuje atom vodíku,
R⁴ znamená atom chloru, bromu či jodu a
R⁵ představuje atom vodíku nebo halogenu,
- b) R², R³ a R⁵ znamenají atomy vodíku a
R⁴ představuje atom bromu nebo jodu,
- c) R² znamená atom vodíku nebo fluoru,
R³ a R⁵ představují stejné nebo rozdílné atomy halogenů a
R⁴ znamená atom vodíku,
- d) R² znamená atom vodíku nebo fluoru,
R³ a R⁴ představují stejné nebo rozdílné atomy halogenů a
R⁵ znamená atom vodíku, a
- e) R² znamená atom vodíku,
R³ a R⁵ nezávisle na sobě představují atomy fluoru nebo chloru a
R⁴ znamená atom chloru, bromu nebo jodu, a
substituenty R⁶, R⁷ a R⁸ na benzenovém kruhu B jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, atomy halogenů, alkylové skupiny s 1

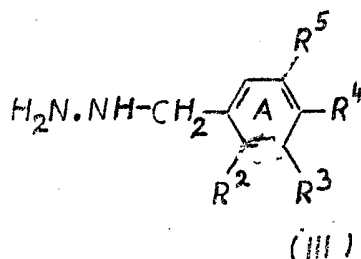
se za použití ekvivalentních množství methyl-3-oxo-Δ^{1,α}-ftalanacetátu a 2-fluor-4-brombenzylhydrazinu získá ve výtěžku 20 až 30 % pevný methyl-2-[2-fluor-4-brombenzyl]-1,2-dihydro-1-oxoftalazin-4-ylacetát tající po překrystalování z methanolu při 151 až 153 °C.

až 4 atomy uhlíku a alkokyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo
R⁶ a R⁷ společně tvoří dvojbazný alkylendioxylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, s tím, že alespoň jeden ze symbolů

R⁶, R⁷ a R⁸ představuje atom vodíku, a farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s bázemi těch sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R¹ znamená hydroxylovou skupinu, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam, nebo její geometrický isomer, nechá reagovat s hydrazinem obecného vzorce III



ve kterém jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam, a získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R¹ znamená hydroxylovou skupinu, se popřípadě reakcí s bází poskytující farmaceuticky upotřebitelný kationt převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s bází.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti báze a ve vodném ředidlo nebo rozpouštědle.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako báze použije hydrogenuhličitan alkalického kovu a jako vodné ředidlo či rozpouštědlo vodný dioxan, ethanol nebo dimethylformamid.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě 40 až 100 °C.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se použijí výchozí látky obecných vzorců II a III, v nichž benzenový kruh B není substituován, R^1 má význam jako v bo-

du 1, R^2 znamená atom fluoru, R^3 a R^5 představují atomy vodíku a R^4 znamená atom chloru, bromu či jodu, nebo R^2 a R^5 znamenají atomy vodíku a R^3 a R^4 nezávisle na sobě představují vždy atom chloru, bromu nebo jodu.