



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

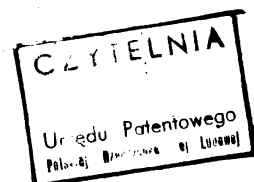
Zgłoszono: 16.12.78 (P. 222158)

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: 20.05.1983

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 nie-normalny poziom metabolitów, które z kolei mogą osłabiać lub zniszczyć funkcję komórkową.

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 nagromadzeniem sorbitu lub dulcytem. Takimi skutkami obwodowymi mogą być np. obrzęk płamisty, zaćma, retinopatia lub osłabione przewodnictwo nerwowe.

2

Wiadomo, że pochodne kwasu 1-benzyl-2-ketochinol-4-iloalkanokarboksylowego są inhibitorami enzymu reduktazy aldoz (brytyjski opis patentowy nr 1 502 312).

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

10 Odpowiednie pochodne ftalazyny, to znaczy kwasy 2-benzyl- i 2-(2-piryd-2-yloetylo)-1,2-dihydro-1-ketofthalazyn-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 15 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.

20 Pochodne kwasu ftalazyn-4-ylooctowego wytwarzane sposobem według wynalazku objęte są wzorem ogólnym 1, w którym podstawniki R², R³, R⁴ i R⁵ w pierścieniu benzenowym A mogą mieć następujące kombinacje znaczeń:

- 25 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,
30 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-alkilenoduwoksy, pod warunkiem, że co najmniej jeden z symboli R⁶, R⁷ i R⁸ oznacza atom wodoru, a X oznacza atom tlenu lub siarki; wzór 1 obejmuje także farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z zasadą tych związków.

Związki o wzorze 1 są pochodnymi kwasu 1,2-dihydro-1-keto (lub tioketo)-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 (efido-tautomery), tautomery o wzorze 1a (egzo-tautomery) 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.

Przykładami rodnika C₁₋₄-alkilenoduwoksy, który mogą razem tworzyć R⁶ i R⁷, są metylenoduwoksy, etylenoduwoksy lub izopropylidenoduwoksy.

Przykładami kombinacji znaczeń R², 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-chloro-, 7-metylo-, 7-metoksy-, 8-fluoro-, 8-metylo-, lub 8-etoksy albo 6,7-dwuchloro lub 6,7-metylenoduwoksy.

Korzystnymi solami z zasadami związków o wzorze 1 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 trójetanoloaminą.

Szczególnie korzystne są związki o wzorze 1, w którym:

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

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

c) R⁶, R⁷ i R⁸ oznaczają H

d) X oznacza atom tlenu

oraz w każdej z tych grup (a) — (d) pozostałe podstawniki R² — R⁸ i X mogą mieć dowolne znaczenia. Grupy te obejmują także sole powyższych związków z zasadami.

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-bromobenzylo)-1, 2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctowy, kwas 2-(2-fluoro-4-jodobenzylo)-1, 2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctowy i 2-(3-chloro-4-bromobenzylo)-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 hydrolizie estru o wzorze 3, w którym R¹ oznacza rodnik C₁₋₄-alkoksy lub rodnik o wzorze 4, przy czym we wzorach tych R² — R⁸ i X mają wyżej podane znaczenia i jeśli wymagany jest produkt w postaci farmaceutycznie dopuszczalnej soli z zasadą, otrzymany związek o wzorze 1 poddaje się reakcji z zasadą dającą farmaceutycznie dopuszczalny kation.

Hydrolizę można przeprowadzić w obecności kwasu lub zasady, np. w obecności kwasu mineralnego, takiego jak np. kwas solny, albo w obecności wodorotlenku lub węglanu metalu alkalicznego, np. w obecności wodorotlenku lub węglanu sodu lub potasu. Gdy stosuje się związek wyjściowy zawierający w pierścieniu B podstawnik labilny, np. 8-fluorowy, wówczas korzystniejszy jest węgiel metalu alkalicznego. Hydrolizę prowadzi się w obecności wody. Również obecny może być rozpuszczalnik lub rozcieńczalnik, np. kwas octowy, metanol, etanol lub dioksan. Hydrolizę można prowadzić w temperaturze pokojowej, np. w 18—25°C, lecz dogodnie jest przyspieszyć ją ogrzewaniem np. w 35—110°C.

Wymagane nowe związki wyjściowe o wzorze 3 można wytworzyć typowymi metodami znanymi dobrze w chemii organicznej. Tak więc w celu wytworzenia związku o wzorze 3, w którym

a) X oznacza atom tlenu, poddaje się reakcji związek o wzorze 5 z halogenkiem o wzorze 6, w którym Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, w obecności odpowiedniej zasady. Reakcję korzystnie prowadzi się w rozcieńczalniku, np. w etanolu, dwumetyloformamidzie, dwumetylosulfotlenku lub w wodzie, i dogodnie przyspiesza się ją przez ogrzewanie reagentów, np. w temperaturze 40—110°C.

Szczególnie korzystną zasadą jest wodorek, węgiel, wodorotlenek lub C₁₋₄-alkanolan metalu alkalicznego, np. wodorek, węgiel, wodorotlenek, metanolan lub etanolan sodu lub potasu. Przy tym jeśli stosuje się wodorek, wówczas wymagany jest rozpuszczalnik niewodny, np. dwumetyloformamid, a gdy stosuje się alkohol, korzystnie jako rozpuszczalnik stosuje metanol lub etanol.

Związki wyjściowe o wzorze 3, w którym:

b) X oznacza atom tlenu, otrzymuje się poddając reakcji związek o wzorze 7, lub jego izomer geometryczny, z hydrazyną o wzorze 8. Reakcję korzystnie przeprowadza się w wodnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, np. w wodnym dioksanie, etanolu lub dwumetyloformamidzie, w obecności zasady, np. wodorowęglanu sodu lub potasu. Można także stosować ogrzewanie, np. w 40—110°C.

Związki wyjściowe o wzorze 3, w którym:

c) X oznacza atom tlenu, a R¹ oznacza rodnik C₁₋₄-alkoksy, otrzymuje się rozkładając dwuazoketon o wzorze 9 w obecności związku o wzorze QH, w którym Q oznacza rodnik C₁₋₄-alkoksy, np. metoksy lub etoksy. Wymagany jest katalizator, np. srebro koloidalne lub benzoetan srebrowy, i korzystnie stosuje się go w obecności zasady, np. w trójetanoloaminie, pirydynie lub s-kolidynie.

Reakcję korzystnie przeprowadza się w obecności rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, np. w wodzie, C_{1-4} -alkanolu, takim jak metanol lub etanol, w tetrahydrofuranie lub dioksanie i przy tym korzystny jest nadmiar związku $\cdot QH$ ewentualnie razem z tetrahydrofuranem lub dioksanem. Reakcję korzystnie przyspiesza się ogrzewaniem, np. w zakresie $40-110^{\circ}C$.

Związki wyjściowe o wzorze 3, w którym:

d) pierścień benzenowy B zawiera podstawnik C_{1-4} -alkoxy, otrzymuje się w reakcji związku o wzorze 1, w którym pierścień B posiada podstawnik chlorowcowy, np. fluorowy, z C_{1-4} -alkanolem metalu alkalicznego, np. z metanolem lub etanolem sodowym. Reakcję korzystnie prowadzi się w rozpuszczalniku lub rozcieńczalniku, np. w nadmiarze odpowiedniego C_{1-4} -alkanolu, np. w metanolu lub etanolu i korzystnie przyspiesza się ją ogrzewaniem, np. w $40-110^{\circ}C$ i korzystnie przyspiesza się ją ogrzewaniem, np. w $40-110^{\circ}C$ lub w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

Związki o wzorze 3, w którym:

e) X oznacza atom siarki, wytwarza się przez wymianę tlenu na siarkę w odpowiednim związku o wzorze 3, w którym X oznacza atom tlenu, w typowym postępowaniu i warunkach, np. przez reakcję z pięciosiarczkiem fosforu we wrzącym ksylenie lub pirydynie.

Wyżej wspomniane metody (a) — (e), które są dobrze znane, zilustrowano przytoczonymi dalej przykładami.

Związki wyjściowe o wzorach 6, 8 i 9 na ogół można wytworzyć typowymi metodami znanymi z chemii związków heterocyklicznych. Tak np. N. R. Patel dokonał przeglądu tych metod w „The Chemistry of Heterocyclic Compounds”, vol. 27, Interscience, New York. Przykładem może być wytwarzanie dwuazoketonu o wzorze 9, wymaganego jako związek wyjściowy w metodzie (d) przedstawionej na załączonym schemacie.

W poszczególnych etapach I-VIII stosuje się reagenty i warunki:

- I) $n\text{-Bu}$, Li, Et_2O lub $(\text{MeOCH}_2)_2$, temp. $-10-0^{\circ}C$,
- II) szczawian dwuetylu, $0-5^{\circ}C$,
- III) H^+ (H_2O) dioksan, $90-100^{\circ}C$,
- IV) K_2CO_3 (KMnO_4) H_2O , $100^{\circ}C$,
- V) $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $90-100^{\circ}C$,
- VI) jak w metodzie (a),
- VII) $\text{SO}(\text{Hal})_2$, ($\text{Hal} = \text{Cl}$ lub Br) lub $(\text{COCl})_2$,
- VIII) nadmiar $\text{CH}_2\text{N}_2/\text{Et}_2\text{O}$.

We wzorach na schemacie dla większej przejrzystości nie zaznaczono podstawników $\text{R}^2 - \text{R}^3$. W wielu przypadkach przed przeprowadzeniem alkilowania halogenkiem benzylu (etap V) korzystnie jest najpierw przeprowadzić kwas o wzorze 1 w jego ester metylowy, np. poddając reakcji sól sodową tego kwasu z jodkiem metylu w dwumetyloformamidzie. Modyfikacja ta została opisana w Przykładach VII i VIII; wymaga ona przeprowadzenia typowej hydrolizy w celu otrzymania kwasu, który zostanie poddany reakcji w etapie VII.

W zależności od rodzaju podstawników, które mogą być wprowadzone do pierścienia benzenowego B, najodpowiedniejszymi związkami wyjściowymi mogą się okazać 2-acylotoluen o wzorze 10 lub 2-fenylsazolina o wzorze 11. Również może być wskazane pomijać wyodrębnianie i oczyszczanie niektórych związków pośrednich przedstawionych na schemacie, np. pochodnych litowych i szczawianowych wytworzonych w etapach (I) i (II). Podobnie w metodzie (d) dogodnie jest przygotować dwuazoketon

o wzorze 9 in situ z odpowiedniego halogenku kwasowego o wzorze 12.

Związki wyjściowe o wzorze 7, wymagane w metodzie (a) można otrzymać w sposób analogowy do metody (b), to znaczy poddając reakcji związek o wzorze 7 z wodzianem hydrazyny, a następnie otrzymany kwas ftalazyn-4-yloctowy poddaje się reakcji, w postaci jako takiej lub jako chlorek kwasowy, estryfikacji w konwencjonalny sposób.

Niektóre związki wyjściowe o wzorze 7 można dogodnie otrzymać z odpowiedniego podstawionego bezwodnika ftalowego o wzorze 14 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 14 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 7a a nie o wzorze 7. Możliwe jest również powstanie mieszaniny obu tych izomerów. Każdy z tych izomerów lub ich mieszaninę można stosować w metodzie (b). Należy także zauważyć, że gdy w substracie o wzorze 14 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 (14) 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^5 .

Sole związków o wzorze 1, dopuszczalne farmaceutycznie, otrzymuje się konwencjonalnymi metodami przez poddanie reakcji z odpowiednią zasadą, dostarczającą akceptowanego pod względem farmaceutycznym kationu.

Inhibitorowanie reduktazy aldóz można wykazać w następującym typowym badaniu laboratoryjnym: Szczurom, u których wywołano cukrzycę streptozotocyną, podawano badany związek w ciągu pięciu kolejnych dni. Następnie zwierzęta 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. Inhibitorowanie reduktazy aldóz 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 resztkowy sorbitu do poziomu odpowiadającemu u szczurów normalnych, którym nie podawano badanego związku. Na ogół jednak związki o wzorze 1 powodują wyraźne inhibitorowanie reduktazy przy dawce doustnej 100 mg/kg lub mniejszej. I tak, przykładowo, kwas 2-(2-fluoro-4-bromobenzyl)-1, 2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-yloctowy obniżył o około 60% poziom resztkowego sorbitu w nerwie kulszowym szczurów z cukrzycą, którym przez

5 dni podawano ten związek w dawce 10 mg/kg. W powyższych badaniach nie stwierdzono jawnego toksycznego lub innych niepożądanych objawów przy dawce 100 mg/kg związków o wzorze 1.

Inhibicję reduktazy aldoz można także wykazać *in vitro*: z soczewek wołu wyodrębnia się w znany sposób oczyszczoną reduktazę aldoz i oznacza spektrofotometrycznie procentowe inhibicję zdolności tego enzymu *in vitro* redukcji aldoz do alkoholi poliwdorotlenowych, w szczególności redukcji glukozy do sorbitu, spowodowane badaniem związkiem. W badaniu tym związki o wzorze 1 wykazują wyraźne inhibicję reduktazy przy stężeniu w zakresie 10^{-8} — 10^{-6} M lub niższym. Przykładowo dla kwasu 2-(2-fluoro-4-bromobenzyl)-1, 2-dihydro-1-ketofalazyn-4-ylooctowego K_i wynosi $2,0 \cdot 10^{-8}$ 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 tą 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 farmaceutyczne nadające się do podawania doustnego, np. tabletki, kapsułki, zawiesiny lub roztwory, wytwarzane typowymi sposobami, ewentualnie z dodatkiem odpowiednich zarobek.

Szereg związków o wzorze 1, niezależnie od własności inhibicji enzymatycznej reduktazy aldoz, wykazuje własności przeciwwzapalne/przeciwobólowe podobnie jak niesteroidowe środki przeciwwzapalne 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 kostnowapalne patologiczne i zeszywniające zapalenie kręgosłupa. Do tych celów związki o wzorze 1 podaje się doustnie w dawce całodzienną w zakresie 10—50 mg/kg.

Własności przeciwwzapalne potwierdza się w typowym badaniu na szczurach. Przykładowo kwas 2-(2-fluoro-4-bromobenzyl)-1, 2-dihydro-1-ketofalazyn-4-ylooctowy i kwas 2-(3-chloro-4-bromobenzyl)-1, 2-dihydro-1-ketofalazyn-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 nie koniecznie oznaczają wydajności maksymalne, oraz
- przykłady IV-VI, IX, X, XIII-XV, XXXIV-L i LII ilustrują sposób według wynalazku, pozostałe zaś ilustrują wytwarzanie związków wyjściowych.

Przykład I. Mieszaninę 11,5 g 1,2-dihydro-1-ketofalazyn-4-ylooctanu etylu i 2,7 g 50% zawiesiny wodorotlenku sodu w oleju mineralnym w 125 ml dwumetyloformamidu mieszało 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 mieszało 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, wysuszono nad $MgSO_4$ i odparowano. Stałą pozostałość krystalizowano z propanolu-2, otrzymując 7,3 g 2-(3-chloro-4-bromobenzyl)-1, 2-dihydro-1-ketofalazyn-4-ylooctanu etylu o temp. topn. 142—145°C.

Przykłady II-III. Postępując podobnie jak w Przykładzie I otrzymano z 1,2-dihydro-2-ketofalazyn-4-ylooctanu etylu i odpowiedniego bromku o wzorze 16 podane niżej związki o wzorze 15, w którym pierścień B jest nie podstawiony.

Tabela I

Przykład	Podstawniki w pierścieniu benzenowym A	Wydajność (%)	Temp. topn. (°C)	Rozpuszczalniki 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

Przykład IV. Roztwór 7,0 g 2-(3-chloro-4-bromobenzyl)-1, 2-dihydro-1-ketofalazyn-4-ylooctanu etylu w 70 ml etanolu zawierającego 7,0 g wodorotlenku potasu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 30 minut. Następnie roztwór wiano do 250 ml wody i roztwór wodny ekstrahowano eterem w ilości 2×150 ml. Fazę wodną zakwaszono stężonym kwasem solnym do pH2. Wytrącił się osad, który po odsączeniu, przemyciu wodą i wysuszeniu w próżni krystalizowano z mieszaniny 6:2:3 (obj.) toluenu, propanolu-2 i benzyny o temp. wrz. 60—80°C. Otrzymano 3,9 g kwasu 2-(3-chloro-4-bromobenzyl)-1,2-dihydro-1-ketofalazyn-4-ylooctowego o temp. topn. 186°C.

Przykłady V-VI. Postępując podobnie jak w Przykładzie IV otrzymano na drodze hydrolizy odpowiedniego estru etylowego o wzorze 1 podane niżej związki o wzorze 17, w którym pierścień B jest nie podstawiony.

Tabela II

Przykład	Podstawniki w pierścieniu benzenowym A	Wydajność (%)	Temp. topn. (°C)	Rozpuszczalniki do krystalizacji
V	3,4-dwuchloro	60	175—176	Toluen/izopropanol (2:1)
VI	2-fluoro-4-bromo	64	184—185*)	metanol

*) Związek ten może krystalizować w postaciach polimorficznych, tzn. w postaci o temp. topn. 184—185°C (z metanolu zawierającego nieco wody) i w postaci o temp. topn. 180—182°C (po dwukrotnej krystalizacji z suchego metanolu).

Przykład VII. Mieszaninę 1,9 g kwasu 2-(3,4-dwuchlorobenzyl)-7-metoksy-1, 2-dihydro-1-ketofalazyn-ylokarboksylowego-4 i 10 ml chlorku tionylu zawierającego 0,1 ml dwumetyloformamidu ogrzewano mieszając pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny. Po odparowaniu otrzymanego roztworu pozostałość rozpuszczono w suchym toluenie i roztwór odparowano. Czynność tę wykonano 3 razy i otrzymano z wydajnością zasadniczo ilościową chlorek kwasu 2-(3,4-dwuchlorobenzyl)-7-metoksy-1,2-dihydro-1-ketofalazylokarboksylowego-4 w postaci stałej, którego spektroskopia w podczerwieni dała wynik zadowalający.

Roztwór otrzymanego chlorku kwasowego w 50 ml suchego tetrahydrofuranu wkroplono, podczas mieszania do 200 ml oziębionego do 0°C roztworu dwuazometanu w suchym eterze, otrzymanego z 10 g bis-(N-metylo-N-nitrozo)tereftalamidu w sposób opisany przez J. A. Moore'a w *Organic Syntheses* 1961, 41, 16. Po zakończeniu wkraplania, mieszaninę mieszano jeszcze przez 2 godziny, dopóki nie osiągnęła temperatury pokojowej. Następnie mieszaninę przesączono i osad przemyto 20 ml suchego tetrahydrofuranu. Po odparowaniu przesączu połączonego z płynem z przemycia otrzymano 2-(3,4-dwuchlorobenzyl)-4-(α -diao)-acetylo-7-metoksy-1, 2-dihydro-1-ketofalazynę w postaci ciała stałego, którą użyto bez oczyszczania i badań.

Do roztworu otrzymanej powyżej pochodnej 4-(α -diao)-acetylowej w 50 ml absolutnego etanolu i 30 ml tetrahydrofuranu wkroplono powoli, podczas ogrzewania pod chłodnicą zwrotną, roztwór 0,2 g benzoesu srebra w 1 ml trójetyloaminy. Po wkropleniu każdej porcji mieszanina burzyła się i następną porcję wkraplano dopiero po ustaniu burzenia. Po zakończeniu wkraplania, mieszaninę reakcyjną ogrzewano pod chłodnicą zwrotną, podczas mieszania, jeszcze przez 30 minut i przesączono na gorąco. Po odparowaniu przesączu pozostałość rozpuszczono w 200 ml octanu etylu i otrzymano roztwór przemyto wodą w ilości 3 $\times$ 100 ml, wysuszono nad $MgSO_4$ i odparowano. Pozostałość oczyszczono chromatograficznie na 100 g krzemionki, stosując jako eluent mieszaniny octanu etylu i toluenu o coraz większej zawartości octanu etylu. Odpowiednie frakcje poddano chromatografii cienkowarstwowej (TLC) na płytkach krzemionkowych, przy użyciu jako eluentu mieszaniny 1:3 (obj.) octanu etylu i toluenu, otrzymując 0,9 g 2-(3, 4-dwuchlorobenzyl)-7-metoksy-1,2-dihydro-1-ketofalazyn-4-ylooctanu etylu o temp. topn. 129—130°C.

Związek wyjściowy wytworzono następująco:

a) Mieszaninę 10,0 g kwasu 7-metoksy-1,2-dihydro-1-ketofalazylokarboksylowego-4, 15,0 g wodorowęglanu sodu i 15,0 ml jodku metylu w 200 ml suchego dwumetyloformamidu mieszano przez 16 godzin w temperaturze pokojowej i wiano do 600 ml wody. Wytrącony osad odsączono, przemyto najpierw wodą a potem zimnym metanolem i krystalizowano z metanolu. Otrzymano 8,6 g 7-metoksy-1, 2-dihydro-1-ketofalazyn-4-ylokarboksylanu metylu o temp. topn. 222—225°C.

b) Roztwór 8,29 g, otrzymanego w powyższym etapie (a), estru metylowego w 200 ml suchego dwumetyloformamidu zadano 1,75 g 50% (wag.) zawiesiny wodoru sodu w oleju mineralnym. Mieszaninę mieszano przez godzinę w 60°C i po oziębieniu do temperatury pokojowej dodano do niej 7,0 g chlorku 3,4-dwuchlorobenzylu. Mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 godziny i wiano do 600 ml wody. Wytrącony osad odsączono,

przemyto wodą, wysuszono w próżni i krystalizowano z mieszaniny 1:3 (obj.) propanolu-2 i benzyny (t. wrz. 60—80°C). Otrzymano 9,0 g 2-(3,4-dwuchlorobenzyl)-7-metoksy-1, 2-dihydro-1-ketofalazyn-4-ylokarboksylanu metylu o temp. topn. 144—146°C.

c) Roztwór 9,0 g otrzymanego w etapie (b) estru metylowego w 100 ml etanolu, i 100 ml wody zawierający 10,0 g wodorotlenku potasu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 4 godziny. Następnie roztwór rozcieńczono 200 ml wody i zakwaszono stężonym kwasem solnym do pH 2. Wytrącony osad oddzielono, przemyto wodą, wysuszono w próżni i krystalizowano z mieszaniny 1:1 (obj.) propanolu-2 i dwumetyloformamidu. Otrzymano 6,1 g kwasu 2-(3, 4-dwuchlorobenzyl)-7-metoksy-1, 2-dihydro-1-ketofalazylokarboksylowego-4 o temp. topn. 238—240°C.

Uwaga: Kwas 7-metoksy-1, 2-dihydro-1-ketofalazylokarboksylowy-4 jako ciało stałe o temp. topn. 229—230°C, otrzymano w sposób podany przez Vanghan'a et alia w *J. Amer. Chem. Soc.* 1946, 68, 1314.

Przykład VIII. Postępując jak opisano w przykładzie VII i wychodząc z kwasu 2-(3, 4-dwuchlorobenzyl)-7-chloro-1, 2-dihydro-1-ketofalazylokarboksylowego - 4 (A), otrzymano z wydajnością 8% 2-(3,4-dwuchlorobenzyl)-7-chloro-1, 2-dihydro-1-ketofalazyn-4-ylooctanu etylu w postaci stałej, którego widmo NMR dało zadowalający wynik.

Wyjściową pochodną kwasu karboksylowego (A) wytworzono stosując podobne etapy (a) — (c) opisane w przykładzie VII dla związku wyjściowego, lecz wychodząc z kwasu 7-chloro-1, 2-dihydro-1-ketofalazylokarboksylowego-4 (B). Niezbędne półprodukty miały następujące temperatury topnienia:

z etapu (a): 7-chloro-1, 2-dihydro-1-ketofalazyn-4-ylokarboksylan metylu, temp. topn. 255—257°C (krystalizowany z mieszaniny 2:1 (obj.) metanolu i dwumetyloformamidu),

z etapu (b): 2-(3,4-dwuchlorobenzyl)-7-chloro-1, 2-dihydro-1-ketofalazyn-4-ylokarboksylan metylu, temp. topn. 178—180°C (krystalizowany z mieszaniny 1:3 (obj.) propanolu-2 i benzyny o t. wrz. 60—80°C).

z etapu (c): kwas 2-(3,4-dwuchlorobenzyl)-7-chloro-1, 2-dihydro-1-ketofalazylokarboksylowy-4, temp. topn. 260—262°C (krystalizowany z mieszaniny 1:1 (obj.) metanolu i dwumetyloformamidu).

Uwaga: kwas karboksylowy (B), w postaci stałej o temp. topn. 241—243°C, otrzymano w sposób podobny do opisanego przez Vanghan'a et alia w *J. Amer. Chem. Soc.* 1946, 68, 1314, lecz wychodząc z 4-chloro-2-metyloacetofenonu.

Przykłady IX-X. Postępując jak opisano w przykładzie IV i wychodząc z odpowiedniego estru etylowego otrzymano następujące kwasy:

Przykład IX: kwas 2-(3,4-dwuchlorobenzyl)-7-metoksy-1, 2-dihydro-1-ketofalazyn-4-ylooctowy o temp. topn. 198—200°C (krystalizowany z propanolu-2), z wydajnością 50%.

Przykład X: kwas 2-(3,4-dwuchlorobenzyl)-7-chloro-1, 2-dihydro-1-ketofalazyn-4-ylooctowy o temp. topn. 203—205°C (krystalizowany z mieszaniny 1:1 (obj.) propanolu-2 i benzyny o t. wrz. 60—80°C), z wydajnością 43%.

Przykłady XI-XII. Podobnie jak opisano w przykładzie I otrzymano z odpowiedniego bromku lub chlorku benzylu następujące estry:

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

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

Przykłady XIII–XV. Podobnie jak opisano w przykładzie IV otrzymano z odpowiedniego estru etylowego następujące kwasy:

Przykład XIII: Kwas 2-(2-fluoro-4-chlorobenzyl)-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctowy o temp. topn. 193–194°C (krystalizowany z mieszaniny 3:1 (obj.) etanolu i wody), z wydajnością 63%.

Przykład XIV: Kwas 2-(2-fluoro-4-jodobenzyl)-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctowy o temp. topn. 189°C (krystalizowany z mieszaniny 3:1 (obj.) etanolu i wody), z wydajnością 55%.

Przykład XV*: Kwas 2-(3-chloro-4-bromobenzyl)-1,2-dihydro-1-tioketoftalazyn-4-ylooctowy o temp. topn. 197–199°C (krystalizowany z propanolu-2), z wydajnością 25%.

*) Hydrolizę przeprowadzono w wodno-metanolowym roztworze wodorotlenku sodu, ogrzewając mieszaninę pod chłodnicą zwrotną przez 10 minut.

Przykład XVI. Mieszaninę 1,8 g 2-(3-chloro-4-bromobenzyl)-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctanu etylu i 2,5 g pięciosiarczku fosforu w 100 ml ksyleny ogrzewano przez godzinę pod chłodnicą zwrotną, podczas mieszania. Następnie roztwór schłodzono do temperatury pokojowej, dodano 25 ml octanu etylu i mieszaninę przesączono przez 20 g krzemionki chromatograficznej. Po odparowaniu przesącza stałą pozostałość krystalizowano z etanolu, otrzymując 1,1 g 2-(3-chloro-4-bromobenzyl)-1, 2-dihydro-1-tioketoftalazyn-4-ylooctanu etylu o temp. topn. 124–126°C.

Przykłady XVII–XXII. Podobnie jak opisano w przykładzie I otrzymano z odpowiedniego bromku benzylu o wzorze 16 podane niżej związki o wzorze 15, w którym pierścień B jest nie podstawiony:

Tabela III

Przykład	Podstawniki w pierścieniu benzenowym A	Wydajność (%)	Temp. topn. (°C)	Rozpuszczalnik (i) do krystalizacji
XVII	3,4-dwubromo	44	140–142	izopropanol
XVIII	2-fluoro-4,5-dwu-bromo	21	129–130	octan etylu
XIX	3,5-dwuchloro	36	100–101	octan etylu
XX	3,5-dwuchloro-4-bromo	19	146–147	etanol
XXI	2-metoksy-4-chloro	22	138	izopropanol
XXII	4-jodo	43	106–107	izopropanol /benzyna (60–80) 1:3

Przykłady XXIII–XXV. Do ogrzewanej podczas mieszania, pod chłodnicą zwrotną mieszaniny 2,29 g 4-metylo-3-ketoftalanooctanu etylu i 200 ml toluenu wkropiono roztwór 1,9 g 3,4-dwuchlorobenzylodihydrazyny w 50 ml

toluenu. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną, jeszcze przez 3 godziny, po czym schłodzono i odparowano. Stałą pozostałość krystalizowano z mieszaniny 1:2 (obj.), izopropanolu i benzyny o t. wrz. 60–80°C, otrzymując 1,4 g 2-(3,4-dwuchlorobenzyl)-8-metylo-1, 2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctanu etylu o temp. topn. 134–137°C (przykład XXIII).

W podobny sposób, wychodząc z 4-fluoro-3-keto- Δ 1 α -ftalanooctanu etylu otrzymano z wydajnością 37% 2-(3,4-dwuchlorobenzyl)-8-fluoro-1, 2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctan etylu o temp. topn. 177–178°C (krystalizowany z mieszaniny 1:2 (obj.) izopropanolu i benzyny o t. wrz. 60–80°C) (przykład XXIV).

Podobnie, wychodząc z mieszaniny 1:1 5-metylo- i 6-metylo-3-keto- Δ 1 α -ftalanooctanu otrzymano z wydajnością 33% mieszaninę 1:1 6-metylo- i 7-metylo-2 (3,4-dwuchlorobenzyl)-1, 2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctanu etylu o temp. topn. 120–122°C (krystalizowaną z izopropanolu) (przykład XXV).

Wymagane związki wyjściowe otrzymano następująco:

Roztwór 7,35 g bezwodnika 3-fluoroftalowego i 17,5 g (karboetoksymetyleno)trójfenylofosforanu w 200 ml suchego 1,2-dwumetoksyetanu mieszano i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu przez 16 godzin. Następnie odparowano rozpuszczalnik a pozostałość zadsorbowano na 20 g krzemionki chromatograficznej. Krzemionkę tę umieszczono na szczycie kolumny zawierającej 300 g tej samej krzemionki i kolumnę eluowaną toluenem. Odcinek z kolumny poddano chromatografii cienkowarstwowej na SiO₂, stosując jako eluent mieszaninę 9:1 (obj.) toluenu i octanu etylu. Pierwsze frakcje, zawierające produkt widoczny w promieniach UV, połączono i odparowano. Stałą pozostałość krystalizowano z izopropanolu, otrzymując 2,3 g 4-fluoro-3-keto- Δ 1 α -ftalanooctanu etylu o temp. topn. 101–103°C, stanowiącego związek wyjściowy w przykładzie XXIV.

W podobny sposób, wychodząc z bezwodnika 3-metyloftalowego otrzymano z wydajnością 56% stały 4-metylo-3-keto- Δ 1 α -ftalanooctan etylu, czyli związek wyjściowy w przykładzie XXIII. Otrzymany produkt miał temp. topn. 84–86°C po krystalizacji z izopropanolu.

Podobnie, wychodząc z bezwodnika 4-metyloftalowego otrzymano z wydajnością 40% mieszaninę 1:1 5-metylo- i 6-metylo-3-keto- Δ 1 α -ftalanooctanu etylu w postaci stałej, stanowiącą związek wyjściowy w Przykładzie XXV. Otrzymany produkt miał temp. topn. 84–86°C po krystalizacji z izopropanolu.

Przykłady XXVI–XXVIII. Postępując podobnie jak opisano w przykładzie I, otrzymano z odpowiedniego podstawionego 1, 2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctanu i 2-fluoro-4-bromobenzylodihydrazyny następujące związki:

2-(2-fluoro-4-bromobenzyl)-8-fluoro-1, 2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctan 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 XXVI),

2-(2-fluoro-4-bromobenzyl)-8-metylo-1, 2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctan 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 XXVII) i

2-(2-fluoro-4-bromobenzyl)-6, 7-metylenodioksy-1, 2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctan etylu o temp. topn. 163–165°C (krystalizowany z octanu etylu), z wydajnością 56% (przykład XXVIII).

Wymagane związki wyjściowe wytworzono następująco:
1) 8-metylo-1, 2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctan etylu (dla przykładu XXVII). 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 wkraplania, 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 XXVI). 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 XXVII). 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 XXIII–XXV, 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.

Przykłady XXIX–XXXII. Podobnie jak opisano w przykładzie VII, otrzymano z odpowiednich związków wyjściowych następujące estry o wzorze 15:

Wyjściowe kwasy ftalazynylokarboksylowe-4 można wytworzyć następująco:

1) Kwas 2-(3, 3-dwuchlorobenzyl)-7-fluoro-1, 2-dihydro-1-ketoftalazynylokarboksylowy-4, otrzymany z wydajnością 52% jako ciało stałe o temp. topn. 241–243°C w sposób podobny do opisanego przez Vaughan'a et alia, J. Amer. Chem. Soc. 1946, 68, 1314, przekształcono w sól sodową i poddano reakcji z jodometanem w sposób opisany w etapie (a) przykładu VII. Otrzymano z wydajnością 68% odpowiedni ester metylowy w postaci stałej, o temp. topn. 234–237°C (krystalizowany z mieszaniny 3:1 (obj.) metanolu i dwumetyloformamidu (DMF).) Ester ten następnie alkilowano chlorkiem 3,4-dwuchlorobenzylu w sposób opisany w etapie (b) przykładu VII, otrzymując z wydajnością 68% 2-(3,4-dwuchlorobenzyl)-7-fluoro-1, 2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylokarboksylan metylu o

temp. topn. 147–149°C (krystalizowany z mieszaniny 1:1 (obj.) toluenu i benzyny o t. wrz. 60–80°C). Otrzymany ester zhydrolizowano mieszaniną wodnego roztworu węglanu potasu i dioksanu w sposób podany w zamieszczonym niżej przykładzie XXXIV, otrzymując z wydajnością 87% kwas 2-(3, 4-dwuchlorobenzyl)-7-fluoro-1, 2-dihydro-1-ketoftalazynylokarboksylowy-4 w postaci stałej o temp. topn. 222–224°C (krystalizowany z izopropanolu).

2) Kwas 2-(3,4-dwuchlorobenzyl)-6, 7-dwuchloro-1, 2-dihydro-1-ketoftalazynylokarboksylowy-4. Kwas ten wytworzono w sposób analogiczny jak w powyższym etapie (1), a występujące w sposobie półprodukty, temperatury topnienia, rozpuszczalniki i wydajności były następujące:

Kwas 6, 7-dwuchloro-1, 2-dihydro-1-ketoftalazynylokarboksylowy-4: temp. topn. 294–296°C (krystalizowany z DMF), wydajność 42%. Odpowiedni ester metylowy: temp. topn. 234–236°C (krystalizowany z DMF), wydajność 51%;

2-(3, 4-dwuchlorobenzyl)-6, 7-dwuchloro-1, 2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylokarboksylan metylu: temp. topn. 155–156°C (krystalizowany z DMF), wydajność 85%;

Kwas 2-(3, 4-dwuchlorobenzyl)-6, 7-dwuchloro-1, 2-dihydro-1-ketoftalazynylokarboksylowy-4: temp. topn. 240–242°C (krystalizowany z etanolu), wydajność 62%.

3) Kwas 2-(3, 4-dwuchlorobenzyl)-6-chloro-1, 2-dihydro-1-ketoftalazynylokarboksylowy-4. Do utrzymywanego w temp. –5 do 0°C roztworu 50,0 g 2-(4-chlorofenyl)-4,4-dwumetylo-2-oksazolinu, wytworzonej w sposób podany przez Meyers'a et alia, J. Org. Chem. 1974, 39, 2787, w 600 ml eteru wysuszonego sodem dodano powoli, podczas mieszania w atmosferze suchego argonu 165 ml 1,6 molarnego roztworu butylolitu w heksanie. Po dodaniu całej ilości roztworu butylolitu roztwór mieszano w tej temperaturze jeszcze po 30 minut, po czym dodano go powoli, podczas mieszania, do utrzymywanego w temperaturze 0°C roztworu 326 ml suchego szczawianu dwuetylowego w 500 ml eteru.

Dodawanie roztworu przeprowadzono w atmosferze suchego argonu, co wykluczyło obecność powietrza i wody, a po zakończeniu tej czynności mieszaninę reakcyjną mieszano dalej, po czym odstawiono na godzinę w celu ogrzania się do temperatury pokojowej. Mieszaninę eterową przemyto następnie wodą w ilości 2×150 ml, wysuszone nad $MgSO_4$ i odparowano w próżni 10 mm Hg aż do całkowitego usunięcia nadmiaru szczawianu dwuetylowego. Pozostałość rozpuszczono w 500 ml dioksanu i otrzymany roztwór dodano do 500 ml 5 N kwasu solnego. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 18 godzin, po czym odparowano do połowy objętości i przesączono, pH przesączu doprowadzono do 8 za pomocą wodzianu hydrazyny, roztwór ogrzewano w 90°C przez 30 minut i za-

Tabela IV

Przykład	Podstawniki w pierścieniu B	Podstawniki w pierścieniu B	Wydajność (%)	Temp. topn. (°C)	Rozpuszczalnik (i) do krystalizacji
XXIX	7-fluoro	3,4-dwuchloro	26	160–162	izopropanol
XXX	6,7-dwuchloro	3,4-dwuchloro	70*)	204–205	trójchlorometan/octan etylu (1:2)
XXXI	6-chloro	3,4-dwuchloro	10	143–146	etanol
XXXII	6-fluoro	2-fluoro-4-bromo	60*)	121–123	etanol

*) Dwuazometan wytworzono z bis-N-metylo-N-nitrozotereftalamidu, wg udoskonalonego sposobu Moore'a i Reed'a (Organic Syntheses, Collected Vol. 5, str. 351–355).

kwaszono stężonym kwasem solnym do pH4. Po oziębieniu mieszaniny wytrącił się osad, który po odsączeniu przemyto wodą w ilości 2×500 ml i wysuszono w próżni nad pięciotlenkiem fosforu. Otrzymano 21,0 g kwasu 6-chloro-1,2-dihydro-1-ketoftalazynylokarboksylowego-4.

Kwas ten zawieszono w 250 ml DMF i mieszaninę zadano 21,0 g wodorowęglanu sodu i 40 ml jodometanu. Całość mieszaną przez noc, po czym rozcieńczono 250 ml wody. Wytrącony osad zebrano, przemyto wodą w ilości 2×200 ml i krystalizowano z mieszaniny 2:1 (obj.) izopropanolu i DMF. Otrzymano 17,0 g 6-chloro-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylokarboksylanu metylu o temp. topn. 248—250°C.

Otrzymany ester poddano reakcji z chlorkiem 3,4-dwuchlorobenzylu, w sposób analogiczny do opisanego powyżej w etapach (1) i (2), i otrzymano z wydajnością 45% 2-(3,4-dwuchlorobenzyl)-6-chloro-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylokarboksylan metylu o temp. topn. 168—170°C (krystalizowany z toluenu). Ester ten następnie zhydrolizowano w sposób opisany powyżej w etapie (1), otrzymując z wydajnością 60% kwas 2-(3,4-dwuchlorobenzyl)-6-chloro-1,2-dihydro-1-ketoftalazynylokarboksylowy-4 o temp. topn. 222—223°C (krystalizowany z etanolu).

4) Kwas 2-(2-fluoro-4-bromobenzyl)-6-fluoro-1,2-dihydro-1-ketoftalazynylokarboksylowy-4. Kwas ten wytworzono w sposób analogiczny jak w powyższym etapie (3), a występujące w sposobie półprodukty, temperatury topnienia, rozpuszczalniki i wydajności były następujące:

6-fluoro-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylokarboksylan metylu: temp. topn. 221—223°C (krystalizowany z mieszaniny 2:1 (obj.) metanolu i DMF), wydajność 15%;

2-(2-fluoro-4-bromobenzyl)-6-fluoro-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylokarboksylan metylu: temp. topn. 131—134°C — krystalizowany z metanolu, wydajność 51%;

Kwas 2-(2-fluoro-4-bromobenzyl)-6-fluoro-1,2-dihydro-1-ketoftalazynylokarboksylowy-4: temp. topn. 210—211°C (krystalizowany z izopropanolu), wydajność 70%.

Przykład XXXIII. Podobnie jak w przykładzie XVI, przez działanie pięciosiarczkiem fosforu na 2-(2-fluoro-4-

-bromobenzyl)-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctan etylu wytworzono z wydajnością 22% 2-(2-fluoro-4-bromobenzyl)-1,2-dihydro-1-tioketoftalazyn-4-ylooctan etylu o temp. topn. 97—99°C (krystalizowany z etanolu).

5 Przykłady XXXIV-XXXVII. Mieszaninę 1,5 g węglanu potasu, 16 ml wody, 50 ml dioksanu i 1,0 g 2-(2-fluoro-4-bromobenzyl)-8-fluoro-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctanu etylu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 24 godziny, po czym odparowano. Pozostałość rozpuszczono w 100 ml wody i roztwór przemyto eterem w ilości 2×100 ml. Fazę wodną zakwaszono stężonym kwasem solnym do pH 2. Wytrącił się osad, który po odsączeniu przemyto wodą i krystalizowano z mieszaniny 7:1:5 (obj.) toluenu, izopropanolu i benzyny o t. wrz. 60—80°C, otrzymując 0,5 g kwasu 2-(2-fluoro-4-bromobenzyl)-8-fluoro-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctowego o temp. topn. 173—175°C (przykład XXXIV).

Postępując podobnie i wychodząc z odpowiednich estrów etylowych, otrzymano następujące pochodne kwasu octowego:

Kwas 2-(3,4-dwuchlorobenzyl)-7-fluoro-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctowy o temp. topn. 201—202°C krystalizowany z mieszaniny 1:2 (obj.) octanu etylu i benzyny o t. wrz. 60—80°C, wydajność 90% (przykład XXXV);

25 Kwas 2-(3,4-dwuchlorobenzyl)-6,7-dwuchloro-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctowy o temp. topn. 204—205°C (krystalizowany z mieszaniny 5:1 (obj.) metanolu i DMF), wydajność 76% (przykład XXXVI);

30 Kwas 2-(3,4-dwuchlorobenzyl)-6-chloro-1,2-dihydro-1-ketoftalazyn-4-ylooctowy o temp. topn. 208—209°C (krystalizowany z izopropanolu), wydajność 55% (przykład XXXVII).

Przykłady XXXVIII-L. Postępując jak w przykładzie IV, zhydrolizowano wodorotlenkiem potasu odpowiednie estry etylowe i otrzymano następujące pochodne kwasu octowego o wzorze 17:

35 Podobnie, przez hydrolizę odpowiedniego estru etylowego wodno-metanolowym roztworem wodorotlenku sodu, otrzymano z wydajnością 30% stały kwas 2-(2-fluoro-4-

Tabela V

Przykład	Podstawniki w pierścieniu B	Podstawniki w pierścieniu A	Wydajność (%)	Temp. topn. (°C)	Rozpuszczalniki (i) do krystalizacji
1	2	3	4	5	6
XXXVIII	—	4-jodo	64	178—180	izopropanol/benzyna (60—80°C) 1:2
XXXIX	—	3,4-dwubromo	61	187—189	izopropanol
XL	—	2-fluoro-4,5-dwubromo	71	184—186	izopropanol
XLI	—	3,5-dwuchloro-4-bromo	60	219—220	izopropanol
XLII	—	2-metoksy-4-chloro	55	183—184	izopropanol
XLIII	8-fluoro	3,4-dwuchloro	68	143—145	octan etylu/toluen 1:2
XLIV	6-metylo ¹⁾ +	3,4-dwuchloro	43	182—184	izopropanol
XLV	7-metylo 8-metylo	3,4-dwuchloro 2-fluoro-4-bromo	37	195—197	izopropanol/benzyna (60—80°C) 1:2
XLVI	8-metylo	3,4-dwuchloro	44	203—205	izopropanol/benzyna (60—80°C) 1:2
XLVII	6,7-metylenodioksy	2-fluoro-4-bromo	72	209—210	izopropanol
XLVIII	6-fluoro	2-fluoro-4-bromo	72	187—188	izopropanol
XLIX	8-etoksy ²⁾	3,4-dwuchloro	65	204—206	izopropanol

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

²⁾ egzo-tautomer stwierdzono metodą NMR.

-bromobenzyl)-1, 2-dihydro-1-tioketofalazyn-4-ylooctowy o temp. topn. 194—196°C (krystalizowany z metanolu) (przykład L).

Przykład LI. Do roztworu 1,5 g sodu w 150 ml suchego etanolu dodano 1,8 g 2-(3,4-dwuchlorobenzyl)-8-fluor-1, 2-dihydro-1-ketofalazyn-4-ylooctanu etylu i otrzymany roztwór ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny, po czym odparowano. Do pozostałości dodano 100 ml wody i odsączono wytrącony osad. Po wysuszeniu osadu otrzymano 0,5 g 2-(3,4-dwuchlorobenzyl)-8-etoksy-1, 2-dihydro-1-ketofalazyn-4-ylooctanu etylu.

Przykład LII. Do roztworu 9,87 g kwasu 2-(2-fluoro-4-bromobenzyl)-1, 2-dihydro-1-ketofalazyn-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 zatężono 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-ketofalazyn-4-ylooctanu sodu o temp. topn. 244—247°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu ftalazyn-4-ylo-octowego o wzorze ogólnym 1, w którym 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, a X oznacza atom tlenu lub siarki, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z zasadami, **znamienny tym**, że hydrolizuje się ester o wzorze 3, w którym R¹ oznacza rodnik C₁₋₄-alkoksy, a R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ i X mają wyżej podane znaczenia, po czym, jeśli wymagany jest produkt w postaci farmaceutycznie dopuszczalnej soli addycyjnej z zasadą, związek o wzorze 1 poddaje się reakcji z zasadą dającą farmaceutycznie dopuszczalny kation.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się w obecności wodnego kwasu mineralnego.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się w obecności wodorotlenku lub węglanu metalu alkalicznego.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się w temperaturze w zakresie 18 do 110°C.

5. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu ftalazyn-4-ylo-octowego o wzorze ogólnym 1, w którym R² oznacza rodnik metoksy, R³ oznacza atom wodoru, R⁴ oznacza atom chloru, bromu lub jodu, R⁵ oznacza atom wodoru lub chlorowca, 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, a X oznacza atom tlenu lub siarki, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z zasadami, **znamienny tym**, że hydrolizuje się ester o wzorze 3, w którym R¹ oznacza rodnik C₁₋₄-alkoksy, a R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ i X mają wyżej podane znaczenia, po czym, jeśli wymagany jest produkt w postaci farmaceutycznie dopuszczalnej soli addycyjnej z zasadą, związek o wzorze 1 poddaje się reakcji z zasadą dającą farmaceutycznie dopuszczalny kation.

6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się w obecności wodnego kwasu mineralnego.

7. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się w obecności wodorotlenku lub węglanu metalu alkalicznego.

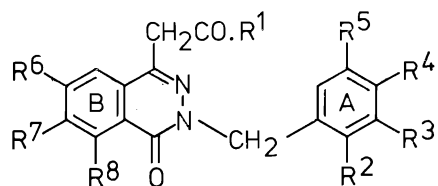
8. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się w temperaturze w zakresie 18 do 110°C.

9. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu ftalazyn-4-ylo-octowego o wzorze ogólnym 1, w którym 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, a X oznacza atom tlenu lub siarki, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z zasadami, **znamienny tym**, że hydrolizuje się ester o wzorze 3, w którym R¹ oznacza rodnik o wzorze 4, przy czym we wzorach tych pozostałe symbole R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ i X mają wyżej podane znaczenia, po czym, jeśli wymagany jest produkt w postaci farmaceutycznie dopuszczalnej soli addycyjnej z zasadą, związek o wzorze 1 poddaje się reakcji z zasadą dającą farmaceutycznie dopuszczalny kation.

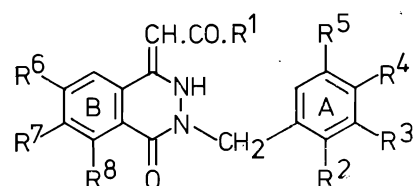
10. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się w obecności wodnego kwasu mineralnego.

11. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się w obecności wodorotlenku lub węglanu metalu alkalicznego.

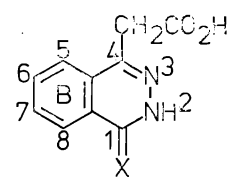
12. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się w temperaturze w zakresie 18 do 110°C.



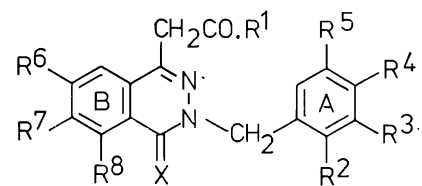
WZOR 1



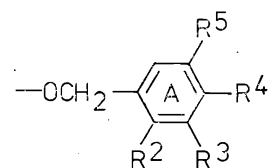
WZOR 1a



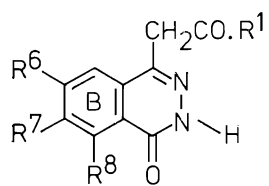
WZOR 2



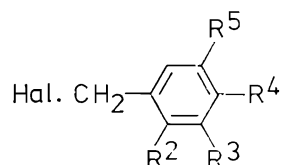
WZOR 3



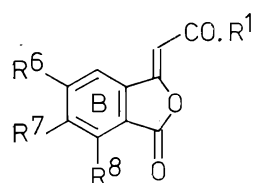
WZOR 4



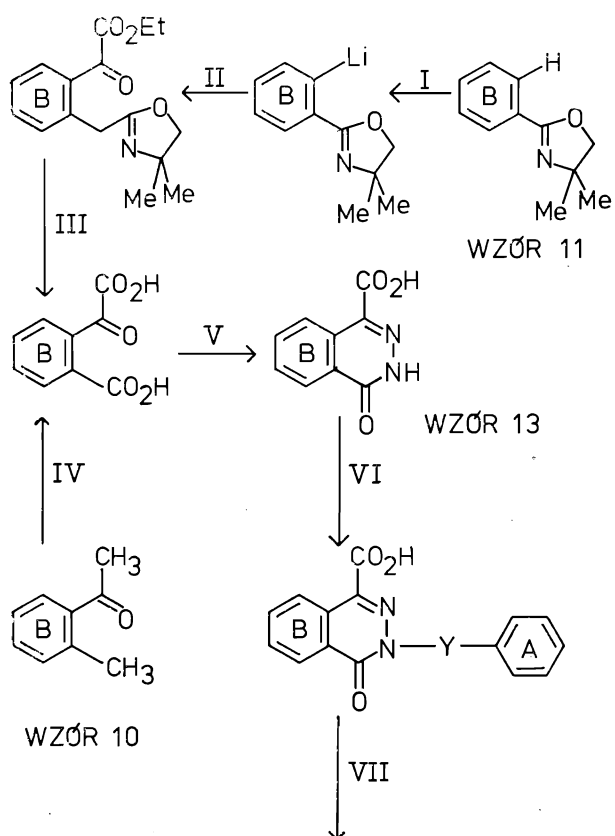
WZOR 5



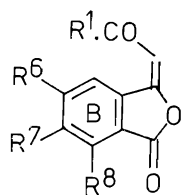
WZOR 6



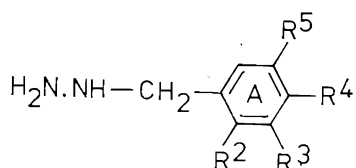
WZOR 7



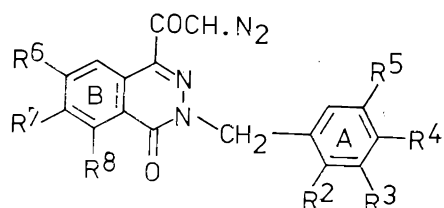
SCHEMAT



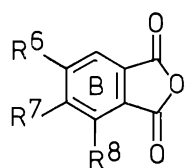
WZOR 7a



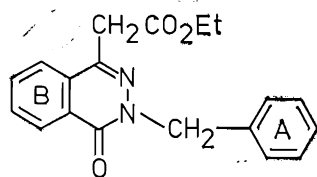
WZOR 8



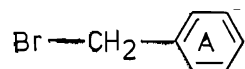
WZOR 9



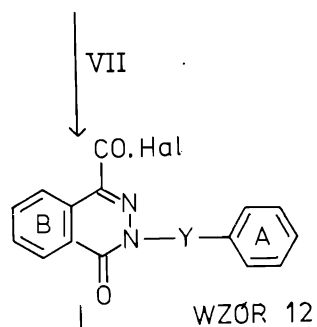
WZOR 14



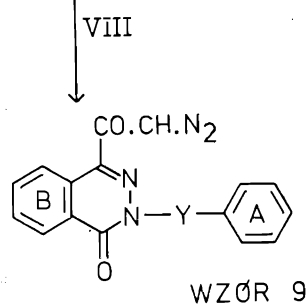
WZOR 15



WZOR 16



WZOR 12



WZOR 9

SCHEMAT cd.