



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 263 058 A5

4(51) C 07 D 403/00

C 07 D 237/32

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 296 130 3

(22) 10.11.86

(44) 21.12.88

(31) P3539873.6

(32) 11.11.85

(33) DE

(71) siehe (73)

(72) Engol, Jürgen, Dr.; Scheffler, Gerhard, Dr., DE

(73) ASTA-Werke AG, Chemische Fabrik, 4800 Bielefeld 14, DE

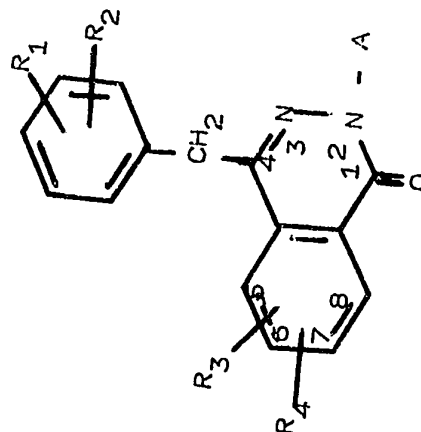
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 4-Benzyl-1-(2H)-phthalazinon-Derivaten

(55) antiallergische, histaminolytische, asthmaphylaktische Wirkung, anzuwenden als Arzneimittel, auch als Aerosol applizierbar

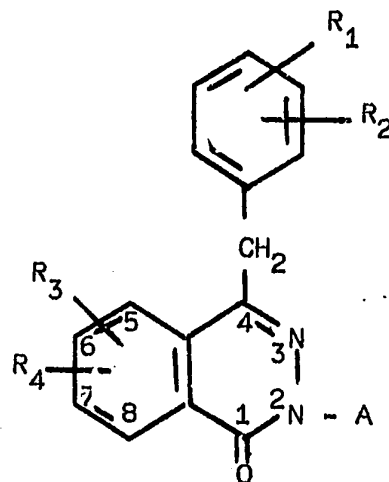
(57) Erfindungsgemäß werden neue

4-Benzyl-1-(2H)-phthalazinon-Derivate der Formel I hergestellt, worin R₁ Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkyl, Hydroxy, C₁-C₈-Alkoxy, C₂-C₈-Alkanoyloxy, Amino, C₁-C₈-Alkylamino, Di-C₁-C₈-alkylamino, C₂-C₈-Alkanoylamino, C₂-C₈-Alkanoyl-C₁-C₈-alkylamino, oder eine Nitrogruppe bedeutet, R₂ Wasserstoff ist oder eine der für R₁ angegebenen Bedeutungen hat, wobei R₁ und R₂ gleich oder verschieden sein können, die Reste R₃ und R₄ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, C₁-C₈-Alkyl, Hydroxy, C₁-C₈-Alkoxy, Benzoyloxy oder C₂-C₈-Alkanoyloxy bedeuten und A ein Azacycloalkanylrrest ist, dessen Azastickstoff eine C₁-C₈-Alkylgruppe enthält, die durch verschiedene Reste substituiert ist. Formel I



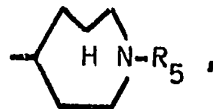
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 4-Benzyl-1-(2H)-phthalazinon-Derivaten der Forme:

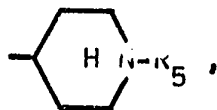


worin R_1 Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, C_1 - C_6 -Alkyl, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_2 - C_6 -Alkanoyloxy, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino, Di- C_1 - C_6 -alkylamino, C_2 - C_6 -Alkanoylamino, C_2 - C_6 -Alkanoyl- C_1 - C_6 -alkylamino oder eine Nitrogruppe bedeutet, R_2 Wasserstoff ist oder eine der für R_1 angegebenen Bedeutungen hat, wobei R_1 und R_2 gleich oder verschieden sein können, die Reste R_3 und R_4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, Benzyloxy oder C_2 - C_6 -Alkanoyloxy bedeuten und

A den Rest

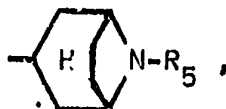


den Rest

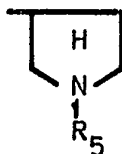


59.

den Rest

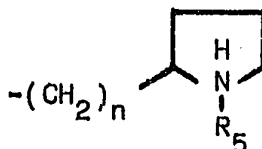


den Rest



oder

den Rest

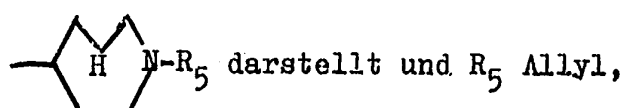


mit $n=1$ oder 2 darstellt, wobei R_5 eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe bedeutet, die durch folgende Reste substituiert ist:

- a) durch einen Phenylrest oder einen Phenylcarbonylrest, der jeweils auch einen, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten enthalten kann, und wobei die Substituenten Halogenatome, Trifluormethyl, C_1 - C_6 -Alkylgruppen oder C_1 - C_6 -Alkoxygruppen sind, oder
- b) durch einen C_1 - C_6 -Alkoxyrest, eine Mono- oder Dihydroxygruppe oder einen Hydroxy- C_1 - C_6 -alkoxyrest oder
- c) durch einen Mono- C_1 - C_6 -alkylamino oder Di- C_1 - C_6 -alkylaminorest, wobei letzterer auch zu einem 5-7gliedrigen stickstoffhaltigen Ring geschlossen sein kann, der gegebenenfalls ein zusätzliches Sauerstoffatom enthält, oder

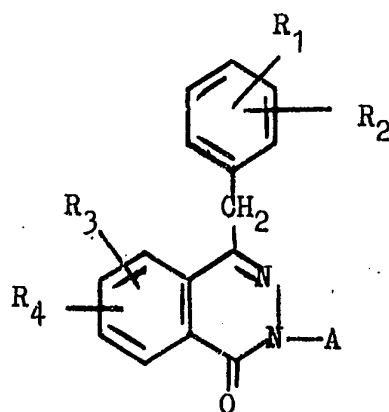
- d) durch einen C_3-C_8 -Cycloalkylrest oder einen C_3-C_8 -Cycloalkylcarbonylrest

oder wobei R_5 eine einfach ungesättigte C_3-C_6 -Alkylgruppe, eine einfach ungesättigte C_3-C_6 -Alkylgruppe mit einem Phenylester, eine einfach ungesättigte C_3-C_6 -Alkylcarbonylgruppe oder eine einfach ungesättigte C_3-C_6 -Alkylcarbonylgruppe mit einem Phenylrest bedeutet und deren physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalzen, ausgenommen die Verbindungen, wo A den Rest



Benzyl, Phenylethyl oder Methoxyethyl, R_1 Chlor in 4-Stellung und R_2 , R_3 und R_4 Wasserstoff ist und gegebenenfalls der üblichen pharmazeutischen Anwendungsformen, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) eine Verbindung der Formel



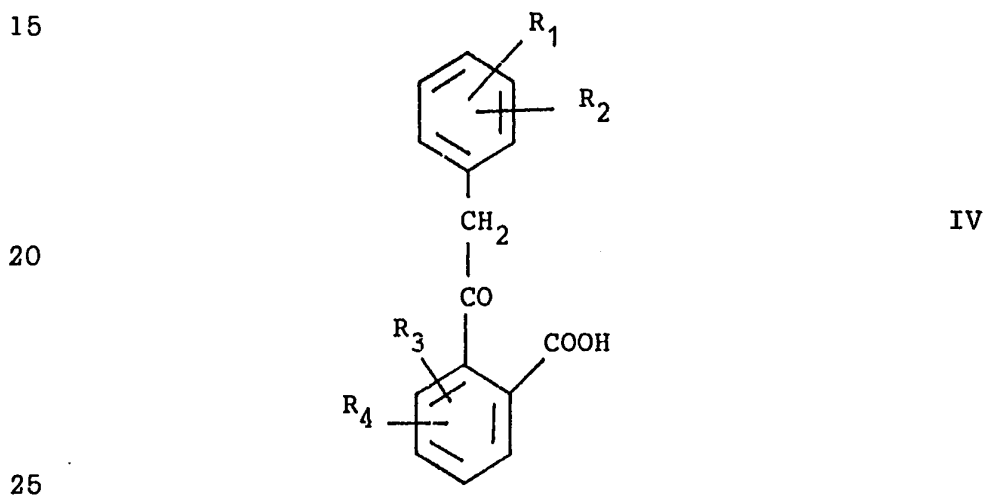
II

- 1 worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und A die angegebenen Bedeutungen haben und R_5 Wasserstoff ist, mit einer Verbindung der Formel



- umsetzt, wobei R_5 die angegebenen Bedeutungen hat und X eine durch eine starke anorganische oder organische Säure veresterte Hydroxygruppe ist
10 oder

- b) eine Verbindung der Formel



- oder ein reaktionsfähiges Derivat derselben
30 worin R_1 , R_2 , R_3 und R_4 die angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Hydrazin der allgemeinen Formel



worin Z Wasserstoff oder der Rest A ist und A die angegebenen Bedeutungen hat, umgesetzt, und in den Fällen, wo Z Wasserstoff ist, die erhaltenen Benzyl-phthalazinon-Derivate anschließend mit einer Verbindung der Formel



VI

umsetzt, worin Y ein Halogenatom oder eine Sulfonsäure-estergruppe ist und A die hierfür angegebenen Bedeutungen hat,

gegebenenfalls in die erhaltenen Verbindungen eine C_1-C_6 -Alkylgruppe, eine Benzylgruppe and/oder eine C_2-C_6 -Alkanoylgruppe durch Alkylierung oder Acylierung einführt und/oder vorhandene Acylgruppen abspaltet, und gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen in ihre Säureadditionssalze überführt und gegebenenfalls die Verbindung der allgemeinen Formel I mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutisch anwendbare Form gebracht wird.

3. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Herstellung von Arzneimitteln eingesetzt werden.

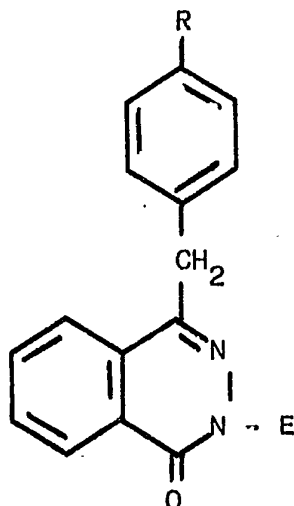
Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen 4-Benzyl-1-(2H)-phthalazinon-Derivaten mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit anti-allergischer, histaminolytischer und asthmaprophylaktischer Wirkung.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Gegenstand der DE-Pat. 21 64 058 sind basisch substituierte 4-Benzyl-1-(2H)-phthalazinon-Derivate der folgenden Formel



worin R ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Trifluormethylgruppe oder eine niedere Alkyl- oder Alkoxygruppe und E einen 4-Perhydroazepinyl-, N-Methyl-4-perhydroazepinyl-,

3-Chinuclidyl-, 3-Tropanyl-, 3-Nortropanyl-, N-Methyl-3-pyrrolisinyll- oder N-Methyl-2-pyrrolidinyl-methyl-Rest bedeutet, sowie die physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze davon.

Diese Verbindungen besitzen eine Antihistamin-Wirkung.

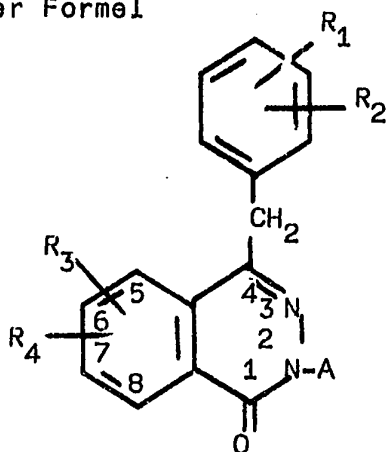
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen, die eine stärkere Wirkung als die bekannten Verbindungen aufweisen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue 4-Benzyl-1-(2H)-phthalazinon-Derivate mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden neue 4-Benzyl-1-(2H)-phthalazinon-Derivate der Formel

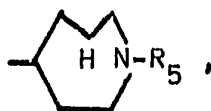


I

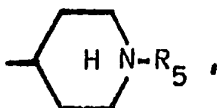
hergestellt, worin R_1 Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, C_1 - C_6 -Alkyl, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_2 - C_6 -Alkanoyloxy,

Amino, C_1-C_6 -Alkylamino, Di- C_1-C_6 -alkylamino, C_2-C_6 -Alkanoylamino, C_2-C_6 -Alkanoyl- C_1-C_6 -alkylamino oder eine Nitrogruppe bedeutet, R_2 Wasserstoff ist oder eine der für R_1 angegebenen Bedeutungen hat, wobei R_1 und R_2 gleich oder verschieden sein können, die Reste R_3 und R_4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, C_1-C_6 -Alkyl, Hydroxy, C_1-C_6 -Alkoxy, Benzyloxy oder C_2-C_6 -Alkanoyloxy bedeuten und

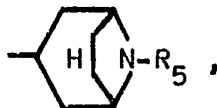
A den Rest



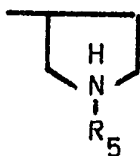
den Rest



den Rest

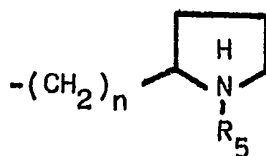


den Rest



oder

den Rest



mit $n=1$ oder 2 darstellt, wobei R_5 eine C_1-C_6 -Alkylgruppe bedeutet, die durch folgende Reste substituiert ist:

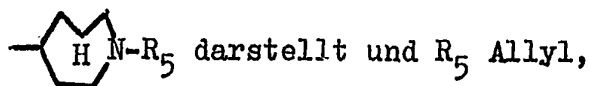
- a) durch einen Phenylrest oder einen Phenylcarbonylrest, der jeweils auch einen, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten enthalten kann, und wobei die

Substituenten Halogenatome, Trifluormethyl, C_1 - C_6 -Alkylgruppen oder C_1 - C_6 -Alkoxygruppen sind, oder

- b) durch einen C_1 - C_6 -Alkoxyrest, eine Mono- oder Dihydroxygruppe oder einen Hydroxy- C_1 - C_6 -alkoxyrest oder
- c) durch einen Mono- C_1 - C_6 -alkylamino oder Di- C_1 - C_6 -alkylaminorest, wobei letzterer auch zu einem 5-7-gliedrigen stickstoffhaltigen Ring geschlossen sein kann, der gegebenenfalls ein zusätzliches Sauerstoffatom enthält, oder
- d) durch einen C_3 - C_8 -Cycloalkylrest oder einen C_3 - C_8 -Cycloalkylcarbonylrest

oder wobei R_5 eine einfach ungesättigte C_3 - C_6 -Alkylgruppe, eine einfach ungesättigte C_3 - C_6 -Alkylgruppe mit einem Phenylrest, eine einfach ungesättigte C_3 - C_6 -Alkylcarbonylgruppe oder eine einfach ungesättigte C_3 - C_6 -Alkylcarbonylgruppe mit einem Phenylrest bedeutet

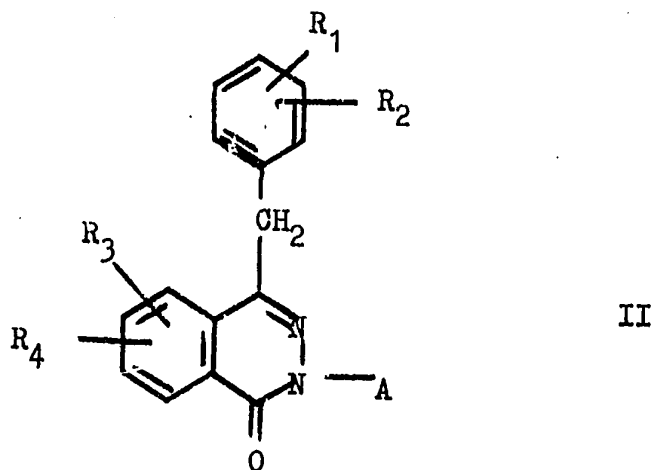
und deren physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalzen, ausgenommen die Verbindungen, wo A den Rest



Benzyl, Phenylethyl oder Methoxyethyl, R_1 Chlor in 4-Stellung und R_2 , R_3 und R_4 Wasserstoff ist.

Die Verbindungen der Formel I werden in der Weise hergestellt, daß man

a) eine Verbindung der Formel

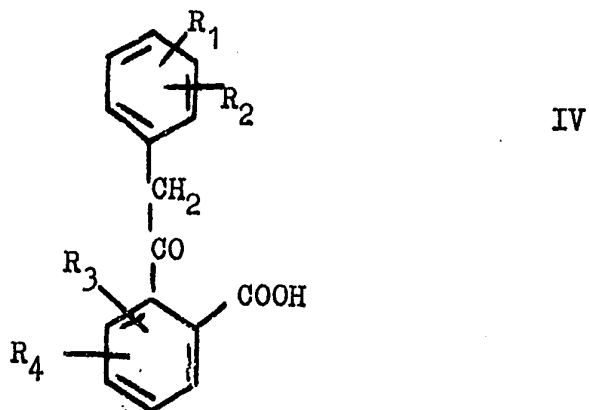


worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und A die angegebenen Bedeutungen haben und R_5 Wasserstoff ist, mit einer Verbindung der Formel



umsetzt, wobei R_5 die angegebenen Bedeutungen hat und X eine durch eine starke anorganische oder organische Säure veresterte Hydroxygruppe ist oder

b) eine Verbindung der Formel



oder ein reaktionsfähiges Derivat derselben worin R_1 , R_2 , R_3 und R_4 die angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Hydrazin der allgemeinen Formel



worin Z Wasserstoff oder der Rest A ist und A die angegebenen Bedeutungen hat, umsetzt, und in den Fällen, wo Z Wasserstoff ist, die erhaltenen Benzyl-phthalazinon-Derivate anschließend mit einer Verbindung der Formel



umsetzt, worin Y ein Halogenatom oder eine Sulfonsäureestergruppe ist und A die hierfür angegebenen Bedeutungen hat,

gegebenenfalls in die erhaltenen Verbindungen eine C_1-C_6 -Alkylgruppe, eine Benzylgruppe und/oder eine C_2-C_6 -Alkanoylgruppe durch Alkylierung oder Acylierung abspaltet, und gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen in ihre Säureadditionssalze überführt.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I werden angewandt für die Herstellung von Arzneimitteln. Die Herstellung erfolgt in der Weise, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägersstoffen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfs-

stoffen zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutisch anwendbare Form gebracht wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind antiallergisch, histaminolytisch und asthmaprophalyktisch wirksam, jedoch erheblich stärker und besser als die vorbekannten Verbindungen der DE-PS 21 64 058. Darüber hinaus besitzen sie im Gegensatz zu dem bekannten Arzenimittelwirkstoff AZELASTIN (Verbindung gemäß Beispiel 5 der DE-PS 21 64 058) keinen, beziehungsweise einen erheblich geringeren bitteren Geschmack, so daß sie ohne weiteres beispielsweise auch als Aerosol appliziert werden können.

Weiterhin besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch eine analgetische Wirkung, insbesondere peripheranalgetische Wirkung. Diese analgetische Wirkung wird beispielsweise durch den Randall-Selitto-Test an der Ratte (Entzündungsschmerz an der Ratte) nachgewiesen.

Der Rest R_1 befindet sich vorzugsweise in 4-Stellung des Phenylringes; der Rest R_2 vorzugsweise in der 3-Stellung. Vorkommende C_1 - C_6 -Alkylgruppen, C_1 - C_6 -Alkoxygruppen oder Alkanoylgruppen (zum Beispiel C_2 - C_6 -Alkanoyloxygruppen) können gerade oder verzweigt sein, insbesondere bestehen diese Reste aus 1 bis 4 beziehungsweise 2 bis 4 C-Atomen.

Die Reste R_3 und R_4 befinden sich in 5, 6, 7 und 8-Stellung des 1-(2H)-Phthallazinon-Restes, vorzugsweise in der 6- und/oder 7-Stellung.

Falls R_5 eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe ist, die durch die angegebenen Reste substituiert ist, besteht R_5 vorzugsweise aus einem, zwei oder drei C-Atomen, wobei der Substituent sich dann insbesondere in der 2-Stellung befindet.

- 1 Besonders günstige Wirkungen besitzen zum Beispiel solche
Verbindungen, wo die Reste R_1 bis R_4 , A und R_5 die
folgenden Bedeutungen haben: R_2 , R_3 und R_4 = Wasserstoff;
 R_1 = Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere in 4-Stellung,
5 vorzugsweise Fluor in 4-Stellung; A = der Hexahydroazepin-
4-yl-rest oder der Piperidyl-(4)-rest; R_5 = eine C_1 - C_6 -
Alkylgruppe (vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl,
Isopropyl), die in ω -Stellung einen unsubstituierten
oder substituierten Phenylrest oder Phenylcarbonylrest
10 enthält. Bei den Substituenten dieses Phenylrestes
oder Phenylcarbonylrestes handelt es sich zum Beispiel
um eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe (insbesondere Methyl) oder
um ein Halogen (zum Beispiel Cl, F) oder eine CF_3 -
Gruppe in 3-Stellung, oder drei C_1 - C_4 -Alkoxygruppen
15 (insbesondere Methoxygruppen) in 3,4- und 5-Stellung.

Falls der Phenylrest oder der Phenylcarbonylrest
keinen Substituenten enthält, ist R_1 vorzugsweise
Fluor in 4-Stellung, R_2 , R_3 und R_4 Wasserstoff,
20 A Piperidyl-(4)- oder vorzugsweise Hexahydroazepin-4-yl
und R_5 Phenylmethyl, Phenylethyl, 3-Phenyl-propyl oder
2-Phenyl-propyl-(1) oder Phenylcarbonylmethyl.

...

25

30

35

1 Zu dem Verfahren a)

Das Verfahren kann ohne zusätzliches Lösungsmittel
oder in einem geeigneten Lösungs- oder Dispergiermittel
5 durchgeführt werden. Als Lösungs- oder Dispergiermittel
kommen zum Beispiel in Betracht: Aromatische Kohlen-
wasserstoffe wie zum Beispiel Benzol, Mesitylen, Toluol,
Xylol; Pyridin; niedere aliphatische Ketone wie zum Bei-
spiel Aceton, Methyläthylketon; halogenierte Kohlenwasser-
10 stoffe wie zum Beispiel Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Tetra-
chlorkohlenstoff, Chlorbenzol, Methylenchlorid; Ether
wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, Dioxan, Diisopropyl-
ether; Sulfoxyde wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid;
tertiäre Säureamide wie zum Beispiel Dimethylformamid,
15 Dimethylacetamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid,
Tetramethylharnstoff, N-Methylpyrrolidon; niedere
Alkohole wie zum Beispiel Methanol, Äthanol, Isopropanol,
Amylalkohol, Butanol, tert.-Butanol sowie Mischungen
der genannten Mittel. Die Reaktion wird beispielsweise
20 bei Temperaturen zwischen 20° bis 200° C, vorzugsweise
40 bis 160° C oder auch 50 bis 120° C durchgeführt.
Wird ein Lösungs- beziehungsweise Dispersionsmittel ver-
wendet, arbeitet man häufig bei der Rückflußtemperatur
dieses Mittels. Die Reaktion läuft häufig bereits auch
25 schon bei Raumtemperatur ab, beziehungsweise bei einer
Temperatur zwischen 40 bis 120° C.

Die Umsetzung wird vorteilhaft in Gegenwart von säure-
bindenden Mitteln wie Alkalicarbonaten, Pottasche,
30 Soda, Alkaliacetaten, Alkalihydroxyden oder tertiären
Basen (Triethylamin, Pyridin) durchgeführt.

Falls X eine veresterte Hydroxygruppe bedeutet,
dann handelt es sich hierbei um reaktionsfähige Ester.
35 Ein reaktionsfähiger Ester ist dabei zum Beispiel der-
jenige einer starken organischen oder anorganischen

- 1 Säure, wie vor allem einer Halogenwasserstoffsäure,
zum Beispiel der Chlor-, Brom- oder Jodwasserstoff-
säure, oder einer Sulfonsäure, wie einer Aryl- oder
C₁-C₆-Alkylsulfonsäure, zum Beispiel von niederen
5 Alkylbenzolsulfonsäuren (p-Toluolsulfonsäure). Als
Lösungsmittel kommen insbesondere Mittel wie Dioxan/
Wasser, Dimethylformamid/Wasser oder niedere gesättigte
aliphatische Alkohole in Frage.
- 10 Nicht bekannte Ausgangsstoffe der Formel III können
zum Beispiel analog Houben-Weyl, Methoden der Organischen
Chemie, Band 5/3 (1962), Seite 503 ff., Band 6/2 (1963);
Seite 475 ff. oder Band 9 (1955), Seite 426 erhalten
werden.
- 15 Herstellung von Ausgangsstoffen der Formel II:
Die Ausgangsverbindung II, worin R₁ Fluor in 4-Stellung,
R₂ Wasserstoff und A der Piperidyl-(4)-rest ist, wird
beispielsweise wie folgt erhalten:
- 20 N-Benzoyl-N'-(N-methyl-piperidin-4-yl)-hydrazin
- In 1500 ml Methanol werden unter Rühren 272 g (2 mol)
Benzoessäurehydrazid eingetragen. Innerhalb einer Stunde
25 werden dann bei einer Temperatur von 30° C 226 g (2 mol)
1-Methyl-4-piperidinon zugetropft. Eine leichte Kühlung
ist erforderlich. Das Reaktionsgemisch wird eine halbe
Stunde bei 30° C und dann noch 1 Stunde bei 60° C nach-
gerührt. Die Lösung wird auf 0° C abgekühlt und spatel-
30 weise innerhalb von 2 Stunden 68 g (1,8 mol) NaBH₄ ein-
getragen (starkes Schäumen). Gegen Ende der Zugabe
wird auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wird
am Rotationsverdampfer abgedampft und zum Rückstand
werden 900 g Eis und 1000 ml Dichlormethan gegeben und

1 gerührt. Die organische Phase wird am Scheidetrichter
abgetrennt und die wäßrige Phase noch 2mal mit je 300 ml
Dichlormethan ausgeschüttelt. Die gesammelten organischen
Fraktionen werden über MgSO_4 getrocknet, das Dichlor-
5 methan abgedampft und der Rückstand in 1 Liter Iso-
propanol unter Zusatz von 10 g Aktiv-Kohle umkristallisiert.
Das Reaktionsprodukt wird im Trockenschrank bei 50°C
unter Vakuum getrocknet. (F. $149-150^\circ \text{C}$)

10 4-Hydrazino-N-methylpiperidin x 2 HCl

Zu 400 ml Wasser werden 700 ml 37 %ige HCl (8,4 mol)
gegeben, unter Rühren 233 g (1 mol) N-Benzoyl-N'-(N-
methyl-piperidin-4-yl)-hydrazin eingetragen und das
15 Reaktionsgemisch 2 Stunden unter Rückfluß gekocht.
Die freiwerdende Benzoesäure kristallisiert aus.
Es wird im Eisbad abgekühlt und abgesaugt. Das
Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingedampft.
Um eventuell vorhandenes Wasser zu entfernen, wer-
den 250 ml Methanol zugegeben und wieder abgedampft.
20 Durch Verrühren der schmierigen Substanz in 300 ml
Methanol erhält man ein kristallines Produkt, welches
abgesaugt, mit Methanol gewaschen und unter Vakuum
bei 50°C getrocknet wird. (F. 173°C)

25 2-(4-Fluorphenacetyl)-benzoesäure

Es werden 410 ml 29 %ige NaOH vorgelegt und bei einer
Ölbadtemperatur von 70°C unter Rühren 250 g (1,04 mol)
30 4-Fluorbenzylidenphthalid eingetragen. Gegen Ende der
Zugabe wird die Ölbadtemperatur auf 110°C erhöht.
Während der Reaktion entsteht ein rotes Öl. Nach 3 Stunden
wird abgekühlt, mit 500 ml Eiswasser versetzt und 340 ml
konzentrierte HCl zugetropft. Hierbei scheiden sich rosa
35 gefärbte Kristalle ab. Diese werden abgesaugt und mit

...

- 1 Eiswasser chloridfrei gewaschen. Nach dem Trocknen bei 50° C wird aus 900 ml Toluol umkristallisiert. (F. 147-150° C)
- 5 4-(4-Fluorbenzyl)-2-(N-methyl-piperidin-4-yl)-1-(2H)-phthalazinon
- 112,3 g KOH 85 % (1,7 mol) werden in 1890 ml Methanol unter Rühren gelöst. 214 g (0,945 mol) 4-Hydrazino-N-methylpiperidin x 2 HCl werden eingetragen und die Base freigesetzt. Das entstehende KCl kristallisiert aus. Nach der Zugabe von 244 g (0,945 mol) 2-(4-Fluorphenacetyl)-benzoesäure wird 4 Stunden unter Rückfluß gerührt (im Falle anderer Hydrazin-Verbindungen und/oder Phenacetylbenzoesäuren dauert diese Umsetzung gegebenenfalls länger, beispielsweise bis zu 20 Stunden). Nach dem Abkühlen wird das KCl abgetrennt und die Lösung am Rotationsverdampfer eingeengt. Es werden 1000 ml Eiswasser und 928 ml NaOH (2 molar) zugegeben und gerührt. Die N-Methylverbindung fällt aus und wird abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und im Trockenschrank bei 50° C unter Vakuum getrocknet (F. 140-143° C).
- 15
- 20
- 25 4-(4-Fluorbenzyl)-2-(N-carbethoxy-piperidin-4-yl)-1-(2H)-phthalazinon
- 366,5 g (1,043 mol) 4-(4-Fluorbenzyl)-2-(N-methyl-piperidin-4-yl)-1-(2H)-phthalazinon werden in 1100 ml über K₂CO₃ getrocknetem Toluol gelöst. Eventuell noch vorhandenes Wasser wird über einen Wasserabscheider azeotrop abdestilliert. 390 g (3,59 mol) Chlorameisensäureethylester werden in 1 1/2 Stunden zugetropft und 4 Stunden unter Rückfluß gerührt. Es fällt ein Niederschlag aus, der abgesaugt wird. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingedampft, der Rückstand in 400 ml
- 30
- 35

- 1 Ether aufgeschlämmt, kurz gerührt und abgesaugt. Nach dem Waschen mit Ether wird die Substanz im Trockenschrank getrocknet. (F. 151-152° C)
- 5 4-(4-Fluorbenzyl)-2-(piperidin-4-yl)-1-(2H)-phthalazinon
- 181,5 g 48 %ige HBr (1,077 mol) werden vorgelegt und unter Rühren 110,2 g (0,269 mol) des vorstehend beschriebenen N-Carbethoxy-piperidin-Derivats eingetragen.
- 10 Es wird Eisessig bis zur klaren Lösung zugetropft und bis zu einer Ölbadtemperatur von 100° C aufgeheizt. Nach 9 Stunden wird das Lösungsmittel abgedampft. Zu der zurückbleibenden zähen Masse werden 860 ml Wasser gegeben und gerührt, woraufhin weiße Substanz aus-
- 15 kristallisiert. Bei der Zugabe von 138 ml konzentriertem Ammoniak fällt das Reaktionsprodukt als Base aus. Diese wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Trockenschrank bei 50° C getrocknet. (F. 157-159° C)
- 20 Ausgangs-Hydrazino-Verbindungen mit dem Rest A, worin R₅ die Methylgruppe ist, können zum Beispiel auch wie folgt erhalten werden:
- In 120 ml Toluol werden 41,0 g (0,295 mol) Tropinon (N-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-on) und dann
- 25 22,8 g (0,31 mol) Acetylhydrazin eingetragen. Es wird 3 Stunden unter Rückfluß gekocht und dabei das entstehende Wasser azeotrop abdestilliert. Über Nacht kristallisiert das entstandene Produkt aus. Das restliche Lösungsmittel wird abgedampft und das erhaltene
- 30 N-acetyl-N'-[3-(N-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan)hydrazon aus 400 ml Essigsäureethylester umkristallisiert (F. 155-157° C).
- 58 g (0,297 mol) dieser Verbindung, 440 ml Eisessig und 5,8 g PtO₂ (81,05 %) werden nun in einen Schüttel-
- 35 autoklaven gegeben und ein Wasserstoffdruck von ca. 5,7 bar

- 1 aufgegeben. Es wird bei Raumtemperatur hydriert. Nach
ca. 4 Stunden ist die H_2 -Aufnahme beendet. Der Katalysator
wird abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer
eingeengt. Die N-Acetyl-hydrazin-Verbindung bleibt als
5 ölicher Rückstand zurück.
Zu 170,5 g des so erhaltenen öligen Rückstandes werden
1200 ml 22 %ige HCl gegeben. Das Gemisch wird in Stick-
stoffatmosphäre 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die
entstandene Lösung wird am Rotationsverdampfer einge-
10 dampft, wobei eine kristalline Substanz zurückbleibt.
Zur Entfernung von eventuell noch vorhandenem Wasser
wird 2mal mit je 150 ml Methanol versetzt und wieder
abgedampft. Der Rückstand wird im Trockenschrank bei
50° C unter Vakuum getrocknet. Das so erhaltene 3-Hydrazino-
15 N-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan x 2 HCl schmilzt bei
250° C unter Zersetzung.

- Andere Ausgangsverbindungen der Formel II können in
analoger Weise erhalten werden. Die entsprechenden
20 2-Phenacetyl-benzoesäuren enthalten im Phenacetylrest
die Reste R_1 und R_2 und im Benzoessäureteil die Reste
 R_3 und R_4 . Man stellt also zweckmäßig zuerst die
entsprechende Verbindung II her, wo R_5 des Restes A
eine Methylgruppe ist und spaltet diese über die
25 Carbethoxy-Verbindung ab. Die zugrunde liegenden
Verbindungen II, worin R_5 die Methylgruppe ist,
können auch gemäß beziehungsweise analog der deutschen
Offenlegungsschrift 21 64 058 hergestellt werden.

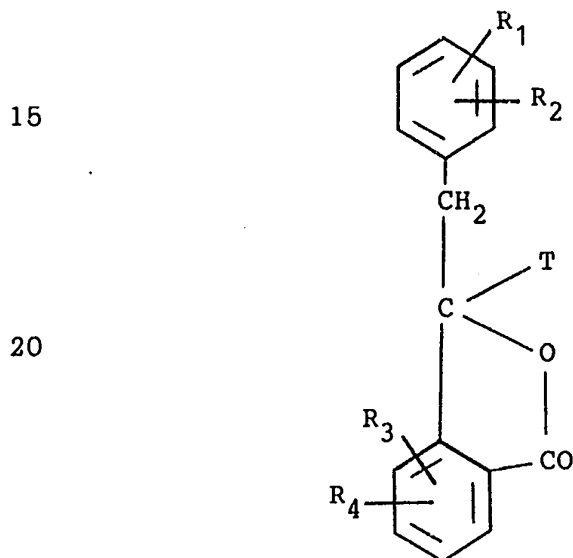
30

...

35

1 Zu dem Verfahren b)

Als reaktionsfähige Derivate der Carbonsäure der
 allgemeinen Formel IV kommen insbesondere die
 5 Säurehalogenide (-chloride, -bromide, -jodide), -ester
 (insbesondere mit C_1 - C_6 -Alkanolen; oder auch innere
 Ester mit der enolisierten Ketogruppe (beispielsweise
 p-Chlor-benzyliden-phthalid) und -anhydride in Frage.
 Die Verbindungen der Formel IV sowie der entsprechenden
 10 Säurehalogenide und Ester mit C_1 - C_6 -Alkanolen können
 auch in der tautomeren cyclischen Form vorliegen. Diese
 cyclische Form wird durch folgende Formel ausgedrückt:



25 Hierbei bedeutet T die Hydroxygruppe, Halogen oder
 C_1 - C_6 -Alkoxy.

Die Umsetzung wird in An- oder Abwesenheit der üblichen
 30 Lösungs- und Hilfsmittel bei Temperaturen zwischen 40
 und 200° C und in weitem pH-Bereich vom Säuren bis zum
 Alkalischen durchgeführt.

Als Lösungsmittel eignen sich zum Beispiel Wasser,
 aromatische Kohlenwasserstoffe wie zum Beispiel Benzol,
 35 Mesitylen, Toluol, Xylol; halogenierte Kohlenwasserstoffe

1 wie zum Beispiel Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Tetra-
chlorkohlenstoff, Chlorbenzol, Methylenchlorid; Ether
wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, Dioxan, Diisopropyl-
ether; Sulfoxyde wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid;
5 tertiäre Säureamide wie zum Beispiel Dimethylformamid,
Dimethylacetamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid,
Tetramethylharnstoff, N-Methylpyrrolidon; niedere
Alkohole wie zum Beispiel Methanol, Äthanol, Iso-
propanol, Amylalkohol, Butanol, tert.-Butanol und
10 Mischungen der genannten Mittel sowie auch tertiäre
Amine, zum Beispiel Pyridin. Als Hilfsmittel können in
Frage kommen Basen, Säuren und für diese Reaktionen
übliche Kondensationsmittel.

15 Die Verbindung V kann auch in Form eines N-Acylderivats
eingesetzt werden, das dann zuerst hydrolysiert wird und
ohne weitere Reinigung oder Isolierung in demselben
Reaktionsmedium sofort weiter mit der Verbindung IV
umgesetzt wird.

20 Für die Umsetzung von solchen Benzyl-phthalazinon-
Derivaten, die erhalten werden, wenn Z der Formel V
Wasserstoff ist, mit einer Verbindung Y - A, kommen
ebenfalls die oben angegebenen Lösungsmittel sowie der
25 oben angegebene Temperaturbereich in Frage.

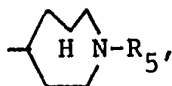
Insbesondere kommen als Lösungsmittel tertiäre Säure-
amide (zum Beispiel Dimethylformamid), aromatische
Kohlenwasserstoffe (zum Beispiel Toluol), niedere Alkohole
30 oder auch Wasser in Frage, wobei häufig in Gegenwart
basischer Stoffe (zum Beispiel Alkalihydroxiden beziehungs-
weise Alkalialkoholaten) gearbeitet wird. Vorzugsweise
wird bei Temperaturen zwischen 50 - 200° C, insbesondere
80 - 150° C gearbeitet.

35 Falls Y der Formel VI ein Halogenatom bedeutet, handelt

...

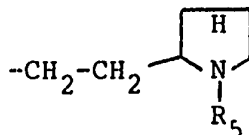
1 es sich um Chlor, Brom oder Jod. Falls Y der Formel VI
 eine Sulfonsäureestergruppe darstellt, handelt es sich
 beispielsweise um einen C_1 - C_6 -Alkylsulfonsäurerest
 (zum Beispiel CH_3-SO_2-O-) oder einen Arylsulfonsäure-
 5 rest, wie zum Beispiel den Rest einer C_1 - C_4 -Alkylbenzol-
 sulfonsäure (zum Beispiel p-Toluolsulfonyloxyrest).
 Die Benzyl-phthalazinon-Ausgangsverbindung (Verbindung
 der Formel I, bei der sich an dem Säureamid-Stickstoffatom
 anstelle des Restes A ein Wasserstoffatom befindet)
 10 wird beispielsweise auch in Form ihres Alkalisalzes
 (Na, K) eingesetzt. Derartige Alkalisalze können
 beispielsweise in üblicher Weise aus dem entsprechenden
 Phthalazinon und dem Alkalimetall in alkoholischer
 Lösung (zum Beispiel Ethanol) oder einem anderen hierfür
 15 üblichen Mittel zwischen 40 und 100° C erhalten werden.
 Falls bei der Ausgangsverbindung der Formel V der Rest Z
 Wasserstoff ist, entstehen bei der anschließenden Um-
 setzung des entstandenen 4-Benzylphthalazinons mit der
 Verbindung VI, worin A entweder den Rest

20

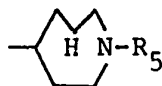


oder den Rest

25



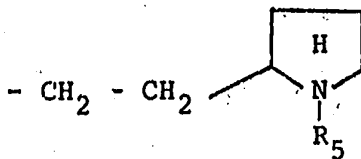
bedeutet, als Endprodukte jeweils Gemische aus
 Verbindungen der Formel I, worin A den Hexahydroazepin-
 30 Rest



35 und Verbindungen der Formel I, worin A den 2-Pyrrolidin-

...

1 ethylrest



5

darstellt (Cyclammonium-Umlagerung). Die Isolierung der entsprechenden reinen Verbindungen kann beispielsweise in üblicher Weise durch fraktionierte Kristallisation erfolgen.

10

Herstellung von Ausgangsverbindungen der Formel V:

Solche Ausgangsstoffe können beispielsweise wie folgt erhalten werden:

15

Umsetzung der entsprechenden cyclischen Ketonen der Formel $O = A'$ mit Acetylhydrazin (zum Beispiel in einem aromatischen Kohlenwasserstoff (Toluol) zwischen $50 - 150^\circ C$) oder Benzoylhydrazin (zum Beispiel in einem aliphatischen Alkohol zwischen $20 - 100^\circ C$) zu den

20

entsprechenden Hydrazonen, anschließende Reduktion derselben durch katalytische Hydrierung (zum Beispiel in Eisessig in Gegenwart von PtO_2 bei 5-6 bar) oder Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid ($NaBH_4$) in einem inerten Mittel (niedere Alkohole wie Methanol oder Dioxan) und anschließende Abspaltung der Acylgruppe durch Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure (20-37 %ig).

25

Bei den Ketonen der Formel $O = A'$ bedeutet A' den Rest A, wobei über das tertiäre Kohlenstoffatom (über welches A mit dem Phthalazinon-Rest verbunden ist) anstelle einer Wasserstoffbindung die zweite Bindung mit dem Keto-

30

Sauerstoff erfolgt.
Eine andere Möglichkeit ist beispielsweise die Umsetzung eines Acylhydrazins (zum Beispiel Benzoylhydrazin) mit einer Verbindung der Formel VI in einem inerten Mittel (zum Beispiel Dimethylformamid) zwischen 50 und $180^\circ C$

35

...

1 in Gegenwart eines säurebindenden Mittels (tertiäre
Amine).

Die verschiedenen Reste R_5 können beispielsweise vor
5 der Umsetzung mit dem Acylhydrazin aus den cyclischen
Ketonen, bei denen R_5 Wasserstoff ist, durch Umsetzung
mit einer Verbindung R_5X ($X = Cl, Br, J$ oder Alkyl-
oder Arylsulfonsäurerest) in einem inerten Lösungsmittel,
gegebenenfalls in Gegenwart einer basischen Verbindung
10 bei Temperaturen zwischen 20-200° C erhalten werden.

Ausgangsstoffe der Formel IV können beispielsweise in
bekannter Weise durch übliche Perkin-Synthese aus
einem die Reste R_3 und R_4 enthaltenden Phthalsäure-
15 anhydrid und der durch die Reste R_1 und R_2 substituierten
Phenyllessigsäure erhalten werden.

...

20

(
25

30

35

1 Bei der Einführung einer C_2-C_6 -Alkanoylgruppe durch
Acylierung handelt es sich um die entsprechende
Acylierung von Verbindungen der Formel I, bei denen
die Reste R_1 , R_2 , R_3 und/oder R_4 Hydroxygruppen,
5 Aminogruppen oder C_1-C_6 -Alkylaminogruppen darstellen.
Die Acylierung erfolgt mittels einer C_2-C_6 -Alkan-
carbonsäure, wobei diese vorzugsweise aktiviert ist.
Falls für die Acylierung eine solche aktivierte
Säure verwendet wird, handelt es sich vorzugsweise
10 um Verbindungen der Formel C_2-C_6 -Alkanoyl-W, worin
W Halogen (zum Beispiel Chlor oder Brom) ist, aber
auch zum Beispiel eine Gruppe der Formel $-OR'$, $-SR'$
oder eine Gruppe der Formel $-OSO_3H$ oder $-OCO-R''$ be-
deutet und R' einen C_1-C_6 -Alkylrest oder auch einen
15 Phenylrest, einen durch Nitrogruppen, C_1-C_4 -Alkoxy-
gruppen, C_1-C_4 -Alkylgruppen oder Halogenatome (Chlor,
Fluor, Brom) substituierten Phenylrest, einen Cyan-
methylrest oder einen Carboxymethylrest und R''
einen geraden oder verzweigten C_1-C_5 -Alkylrest
20 darstellt. Falls W ein Halogenatom bedeutet, handelt
es sich vorzugsweise um Chlor, Brom oder Jod; falls R'
beziehungsweise R'' Alkylreste, Alkylthioester
oder Alkoxyester bedeuten, dann sind diese vor-
zugsweise niedermolekular und bestehen aus 1 - 4
25 Kohlenstoffatomen. Häufig, insbesondere wenn W
ein Halogenatom oder die Gruppe $-OCOR''$ bedeutet, ist
die Gegenwart eines säurebindenden Stoffes wie Alkali-
hydroxiden, Alkalicarbonaten, Alkalihydrogencarbonaten,
Alkaliacetaten, Erdalkalicarbonaten, tertiären Aminen
30 (Trialkylamine wie Triethylamin, Pyridin) oder auch
Alkalihydriden und ähnlichen zweckmäßig. Dabei kann
das säurebindende Agens auch gleichzeitig allein
oder im Gemisch mit anderen üblichen Mitteln als
Lösungsmittel benutzt werden (zum Beispiel Pyridin).

35

...

- 1 Falls die freie Säure verwendet wird, so ist deren
Aktivierung durch die Gegenwart von Kondensations-
mitteln wie Dicyclohexylcarbodiimid, Tetraäthyl-
pyrophosphit, 5-(3'-Sulfonphenyl)-äthylisooxazol,
5 Schwefligsäure-bis-alkylamiden (zum Beispiel $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $\text{N,N}'$ -Carbonyldiimidazol und so weiter erforderlich
(Organic Reactions, Vol. 12, 1962, Seiten 205 und 239).

- Bei der Einführung einer C_1 - C_6 -Alkylgruppe beziehungs-
10 weise der Benzylgruppe handelt es sich um die Alkylierung
von Verbindungen der Formel I, bei denen die Reste R_1 ,
 R_2 , R_3 und/oder R_4 Hydroxygruppen, Aminogruppen oder
Alkanoylaminogruppen darstellen.

- Diese Alkylierung (beziehungsweise Benzylierung) erfolgt
15 beispielsweise durch Umsetzung mit Verbindungen der
Formel C_1 - C_6 -Alkyl-Hal, Benzyl-Hal, $\text{ArSO}_2\text{O}-\text{C}_1$ - C_6 -Alkyl
und $\text{SO}_2(\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-Alkyl})_2$, wobei Hal ein Halogenatom
(insbesondere Chlor, Brom oder Jod) und Ar ein aro-
matischer Rest (zum Beispiel ein gegebenenfalls durch
20 einen oder mehrere niedere Alkylreste substituierter
Phenyl- oder Naphthylrest sein kann). Beispiele sind
 p -Toluolsulfonsäure- C_1 - C_6 -alkylester, C_1 - C_6 -Dialkyl-
sulfate, C_1 - C_6 -Alkylhalogenide und ähnliche. Die
Alkylierungsreaktion wird gegebenenfalls zweckmäßig
25 in Gegenwart von üblichen säurebindenden Mitteln durch-
geführt. Als säurebindende Mittel kommen beispielsweise
die gleichen in Frage wie für die Acylierung.

- Die Acylierung beziehungsweise die Alkylierung wird
30 zum Beispiel bei Temperaturen zwischen -20 und 220°C ,
vorzugsweise 0 und 150°C , insbesondere 20°C und
 80°C in inerten Lösungsmitteln oder Suspensionsmitteln
durchgeführt. Als Lösungs- oder Dispergiermittel kommen
beispielsweise in Betracht: aromatische Kohlenwasser-
35 stoffe wie zum Beispiel Benzol, Toluol, Xylol; ali-

...

1 phatische Ketone wie zum Beispiel Aceton, Methylethyl-
keton; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie zum Beispiel
Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol, Methylen-
chlorid; aliphatische Ether, wie zum Beispiel Butylether;
5 cyclische Ether, wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, Dioxan;
Sulfoxide, wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid; tertiäre
Säureamide, wie zum Beispiel Dimethylformamid, N-Methyl-
pyrrolidon, Hexamethylphosphorsäuretriamid; aliphatische
Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Amylalkohol,
10 tert.-Butanol, cycloaliphatische Kohlenwasserstoffe, wie
Cyclohexan und ähnliche. Auch wässrige Mischungen der
genannten Lösungsmittel können verwendet werden. Häufig
arbeitet man bei der Rückflußtemperatur der verwendeten
Lösungs- beziehungsweise Dispergiermittel. Häufig werden
15 die Alkylierungsreaktionskomponenten im Überschuß ein-
gesetzt. Die Alkylierung kann auch in Gegenwart von Tetra-
alkylammoniumsalzen (insbesondere der Halogenide) in
Kombination mit Alkalihydroxiden bei Temperaturen zwischen
0 - 100° C, vorzugsweise 20 - 80° C in einem aprotischen
20 Lösungsmittel oder auch in Chloroform oder Methylenchlorid
vorgenommen werden. Als aprotische Lösungsmittel kommen
insbesondere in Betracht: tertiäre Amide (Dimethyl-
formamid, N-Methyl-pyrrolidon, Hexamethylphosphorsäure-
triamid), Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Dimethyloxy-
25 ethan, Aceton, Tetrahydrofuran. Bei der Acylierung und
Alkylierung kann man auch so vorgehen, daß man erst von
der umzusetzenden Verbindung eine Alkaliverbindung her-
stellt, indem man sie in einem inerten Lösungsmittel wie
Dioxan, Dimethylformamid, Benzol oder Toluol mit einem
30 Alkalimetall, Alkalihydriden oder Alkaliaminen (ins-
besondere Natrium oder Natriumverbindungen) oder
Butyllithium bei Temperaturen zwischen 0 und 150° C
umsetzt und zum Beispiel dann das acylierende be-
ziehungsweise alkylierende Agens zufügt.

- 1 Anstelle der angeführten Alkylierungs- und Acylierungs-
mittel können auch andere in der Chemie gebräuchliche
chemisch-äquivalente Mittel verwendet werden (siehe
zum Beispiel auch L.F. und Mary Fieser "Reagents for
5 Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., New
York, 1967, Vol. 1, Seiten 1303-4 und Vol. 2, Seite 471).

- Die Acylgruppen in den Verbindungen der Formel I können
solvolytisch wieder abgespalten werden, wodurch die
10 entsprechenden Verbindungen der Formel I erhalten werden,
die freie Hydroxygruppen, Aminogruppen oder C₁-C₆-Alkyl-
aminogruppen haben. Diese solvolytische Abspaltung
erfolgt beispielsweise durch Verseifung mit verdünnten
Säuren oder mittels basischer Substanzen (Pottasche,
15 Soda, wässrige Alkalilösungen, NH₃) bei Temperaturen
zwischen 10 und 150° C, insbesondere 20 - 100° C.

- Je nach den Verfahrensbedingungen und Ausgangsstoffen
erhält man die Endstoffe der Formel I in freier Form
20 oder in Form ihrer Salze. Die Salze der Endstoffe
können in an sich bekannter Weise, beispielsweise mit
Alkali oder Ionenaustauschern, wieder in die Basen über-
geführt werden. Von den letzteren lassen sich durch Um-
setzung mit organischen oder anorganischen Säuren, ins-
(
25 besondere solchen, die zur Bildung von therapeutisch ver-
wendbaren Salzen geeignet sind, Salze gewinnen.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I ent-
halten teilweise ein asymmetrisches Kohlenstoffatom
30 (zum Beispiel C-Atom des 7-Ringes, welches mit dem
Säureamid-Stickstoffatom des Phthalazinons verbunden ist)
und werden in der Regel als Racemate erhalten. Solche
Racemate können in an sich bekannter Weise beispielsweise
durch fraktionierte Kristallisation der Salze von race-
35 mischen Verbindungen I mit optisch aktiven Säuren oder auch

1 durch chromatographische Racemattrennung (siehe bei-
spielsweise Angewandte Chemie 92/1 (1980) Seite 14)
in die optisch aktiven Isomeren gespalten werden. Es
ist aber auch möglich, von vornherein eine optisch
5 aktive Ausgangssubstanz einzusetzen, wobei dann als
Endprodukte eine entsprechende optisch aktive Form
erhalten wird. Bei weiteren asymmetrischen C-Atomen
erhält man diastereomere Gemische. Trennung kann nach
den hierfür bekannten Methoden erfolgen.

10 Die vorliegende Erfindung umfasst also die Racemate
und diastereomeren Formen sowie die entsprechenden
optisch aktiven rechts- und linksdrehenden Formen.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Herstellung
pharmazeutischer Zusammensetzungen beziehungsweise
Zubereitungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammen-
setzungen beziehungsweise Arzneimittel enthalten als
Wirkstoff einen oder mehrere der erfindungsgemäßen
20 Verbindungen, gegebenenfalls in Mischung mit anderen
pharmakologisch beziehungsweise pharmazeutisch wirk-
samen Stoffen. Die Herstellung der Arzneimittel kann
unter Verwendung der bekannten und üblichen pharma-
zeutischen Trägermittel und Hilfsstoffe erfolgen.

25

...

30

35

263058

- 28a -

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

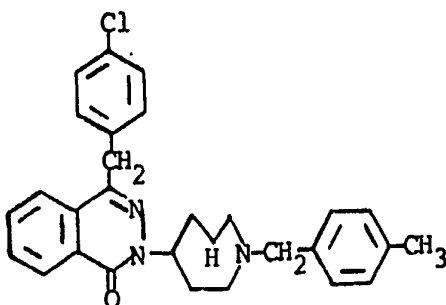
1

Beispiel 1

4-(p-Chlor-benzyl)-2-[hexahydro-1-(p-methyl-benzyl)-
azepin-4-yl]-1-(2H)-phthalazinon

5

10



15

0,016 mol (7 g) 4-(p-Chlor-benzyl)-2-(hexahydro-
azepin-4-yl)-1-(2H)-phthalazinon-hydrobromid
werden in 50 ml Dioxan bei 50° C gelöst. Zu dieser
Lösung gibt man unter Rühren 0,048 mol (6,5 ml
beziehungsweise 4,7 g) Triethylamin und

20

0,016 mol (2,1 ml beziehungsweise 2,2 g) 4-Methyl-
benzylchlorid. Danach wird 5 Stunden bei 85° C
gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen,

25

filtriert das Gemisch und engt die erhaltene
Lösung am Rotationsverdampfer ein. Der dunkle, ölige
Rückstand wird in propanolischer Salzsäure ge-
löst und durch Zusetzen von Ether ein zähöliges
Produkt gefällt. Die überstehende Lösung dekan-

30

tiert man ab. Der ölige Rest wird mit Ether über-
schichtet und über Nacht im verschlossenen Kolben
bei Raumtemperatur stehen gelassen. Danach verreibt
man die etwas gehärtete Substanz portionsweise mit
Ether, saugt ab und trocknet an der Luft.

35

1 Abschließend löst man in warmen Methylethylketon,
gibt Ether bis zur Trübung zu und läßt das Salz
über Nacht auskristallisieren. Das abfiltrierte
Produkt wird im Vakuum getrocknet.

5 Ausbeute: 3,4 g (43 %)
F. 191-195° C (Hydrochlorid).

Die Ausgangssubstanz wird zum Beispiel wie folgt
erhalten:

10 60 g (0,157 mol) 4-(p-Chlorbenzyl)-2-(hexahydro-1-
methyl-azepin-4-yl)-1-(2H)-phthalazinon werden unter
Erwärmung auf 95° C in 600 ml trockenem Toluol ge-
löst. Anschließend werden 51,1 g (0,471 mol = 45 ml)
Chlorameisensäureethylester in 45 ml Toluol unter
15 Rühren zugetropft. Die Mischung wird 5 Stunden bei
95° C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur
wird das Reaktionsgemisch von Unlöslichem abgesaugt
und am Rotationsverdampfer eingeengt. Es verbleibt
ein öliges Rückstand, der mit wenig Ether verrieben
20 als weißes kristallines Produkt anfällt und bei
103-105° C schmilzt (Ausbeute: 53,4 g (77 %).

53,4 g (0,12 mol) des so erhaltenen 1-Carbethoxy-
Derivats (Formel I, R_5 im Rest A = COOC_2H_5) und 114 ml
25 einer 40 %igen Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig
werden unter intensivem Rühren 4 Stunden auf 85-90° C
erhitzt; bei zunehmender Erwärmung geht die Carb-
ethoxyverbindung in Lösung. Nach dem Abkühlen wird die
Lösung im Vakuum eingeengt. Aus dem erhaltenen, zähen,
30 öligen Rückstand erhält man durch Umkristallisation aus
Methanol die Ausgangsverbindung der Formel I, worin R_5
Wasserstoff ist, in Form des weißen kristallinen
Hydrobromids.

1 Man saugt ab, wäscht mehrfach mit Methanol und trocknet
im Vakuum.

Ausbeute: 51 g (95 %)

F.: 138-140° C.

5

Zur Darstellung der freien Base wird das Hydrobromid
in 300 ml destilliertem Wasser aufgeschlämmt und mit
100 ml konzentriertem Ammoniak alkalisch gestellt.

10 Nach 2stündigem Rühren wird abgesaugt und mit Wasser
gewaschen, bis die Waschlösung neutral bleibt. Das
weiße Produkt wird im Vakuumexsikator über P_2O_5
mehrere Tage getrocknet.

Ausbeute: 125 g (77 % der Theorie)

F. 123-125° C.

15

...

20

25

30

35

1 Analog Beispiel 1 werden die Verbindungen der
Formel I erhalten, die in der Tabelle 1 auf-
führt sind. Falls nichts anderes angegeben ist,
5 sind in Spalte 4 die Schmelzpunkte der entsprechenden
Hydrochloride angegeben. Bei den Beispielen 2 bis 8
sind die Molmengen an den Ausgangsverbindungen II
und III jeweils dieselben; bei den Beispielen
9, 10 11 und 13
werden jeweils 0,027 mol und bei Beispiel 12 0,015 mol
10 Ausgangsverbindung II eingesetzt. Bei den
Beispielen 5 bis 11 sowie 13
wird die Ausgangsverbindung in Form der freien
Base eingesetzt, bei den Beispielen 1 bis 4 und
12 als Hydrobromid.

15 Die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes nach Ein-
engen beziehungsweise Entfernung der Reaktions-
lösung erfolgt bei den Beispielen 6, 7, 10 und 13
analog Beispiel 1.

20 Bei den Beispielen 2 und 8 wird der nach Eindampfen
der Reaktionsmischung erhaltene Rückstand (nachdem
er durchkristallisiert ist) vor der Salzbildung
mit isopropanolischer HCl aus Isopropanol, bei
Beispiel 3 aus Methanol und bei Beispiel 5 aus
25 Ethanol umkristallisiert.

Bei den Beispielen 4, 9, 11 und 12 wird der Ein-
dampfrückstand der Reaktionsmischung (gegebenenfalls
nach Verrühren mit Isopropanol und Ether) zunächst
30 über eine Kieselgelsäure gereinigt und dann nach Ent-
fernung des Elutionsmittel mit isopropanolischer
HCl das Hydrochlorid hergestellt. Elutionsmittel
ist: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 25%ig = 85/15/1.

35

1 Im Falle von Beispiel 12 wird auch nach der chroma-
tographischen Reinigung die Base in Aceton gelöst und
durch Zugabe von in Aceton gelöster wasserfreier
5 Oxalsäure des Oxalat erhalten, im Falle von Beispiel 9
wird der Rückstand nach der Chromatographie nicht
in ein Salz überführt.

Um die Salze kristallin zu erhalten ist es gegebenen-
falls ganz allgemein zweckmäßig, wiederholt mit Ether
10 oder auch Methylethylketon zu verreiben; manchmal
empfiehlt sich auch die Freisetzung der Base mit
konzentriertem Ammoniak, Ausschütteln mit Ether,
Trocknen und nochmalige Salzbildung mit isopro-
panolischer HCl in Isopropanol oder Methylethyl-
15 keton und Ausfällung des Salzes durch Etherzusatz
(Beispiel 13). Die erhaltenen Salze können dann
auch noch aus einem geeigneten Lösungsmittel (z.B.
Isopropanol) umkristallisiert werden.

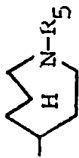
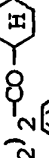
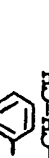
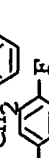
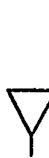
20 Die Ausgangsverbindung II für die Beispiele 2 bis 4
sowie 9 bis 13 ist jeweils 4-(p-Chlor-benzyl)-2-
(hexahydro-azepin-4-yl)-1-(2H)-phthalazinon.
Die Ausgangsverbindung II (4-(p-Fluor-benzyl)-2-
25 (hexahydro-azepin-4-yl)-1-(2H)-phthalazinon) für
die Beispiele 5 - 8 kann beispielsweise wie folgt
erhalten werden:

50 g (0,136 mol) gut getrocknetes 4-(Fluorbenzyl)-2-
(hexahydro-1-methyl-azepin-4-yl)-1-(2H)-phthalazinon
30 werden in 400 ml Toluol durch Erwärmen auf 80° C ge-
löst. Sollten sich Wassertropfen an der Kolben-
innenwand abscheiden, wird dieses Restwasser mit
Hilfe eines Wasserabscheiders azeotrop abdestilliert.

- 1 Anschließend werden 44,5 g (0,408 mol = 38 ml)
Chlorameisensäureethylester zugetropft und 1 1/2
Stunden nachgerührt. Nach dem Abkühlen auf Raum-
temperatur wird von unlöslichen Bestandteilen ab-
5 gesaugt und die erhaltene Lösung im Vakuum ein-
geengt. Den zurückbleibenden Sirup, der von
selbst durchkristallisiert, verreibt man mit
Ether. Das weiße kristalline Produkt wird ab-
gesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet.
10 Ausbeute: 33 g (57%) F. 95 - 96° C.
Eine Mischung aus 33 g (0,078 mol) der so er-
haltenen Verbindung und 65 ml 40%igen HBr/Eis-
essig wird langsam auf 100° C Ölbadtemperatur
erhitzt und 2 Stunden gerührt. Man läßt abkühlen
15 und engt die Lösung am Rotationsverdampfer ein.
Der ölige Rückstand wird in 250 ml destilliertem
H₂O gelöst und die Lösung durch Zusetzen von
40 ml konzentriertem Ammoniak alkalisch gestellt.
Nachfolgend fällt die Base als kristalliner
20 Niederschlag aus, wird abgesaugt und im Exsikkator
über Phosphorpentoxid getrocknet. Ausbeute: 23g (48%)
F. 86 - 88° C.
Das 4-(Fluorbenzyl)-2-(hexahydro-1-methyl-azepin-4-yl-
1-(2H))-phthalazinon wird zum Beispiel wie folgt erhalten:
25 230 g (0,809 Mol) N-Benzoyl-N'-(1-methyl-hexahydroazepin-
4-yl)-hydrazin werden 4 Stunden mit 830 ml 23 %iger
Salzsäure unter Rückfluß erhitzt (Benzoessäure fällt aus).
Man kühlt ab und engt am Rotationsverdampfer ein, gibt
ca. 200 ml Toluol zu und engt erneut ein. Der Rückstand
30 wird mit 209 g 2-(4-Fluor-phenacetyl)-benzoessäure,
149,5 g KOH 85 %ig und 2300 ml Methanol 2 1/2 Stunden
gekocht. Man engt das Gemisch ein und verrührt den Rück-
stand mit 3,3 Liter H₂O und 785 ml 2molarer NaOH. Die
Base fällt aus. Man rührt nach, saugt ab und wäscht mit
35 H₂O neutral. Bei 50° C im Vakuum wird getrocknet.

...

Tabelle 1

Beispiel Nr.	R ₁ R ₂ =H	$\Lambda =$ 	F. (Hydro- chlorid) °C	Ausbeute in %	Ausgangsstoff Cl-R ₃ in mol	Triethylamin in mol	Reaktions- temperatur/ Dauer (in Stunden)
2	p-Cl	-CH ₂ - 	145	68	0,016	0,048	90° C / 5
3	p-Cl	-CH ₂ - 	204 - 7	30	0,013	0,032	95° C / 4
4	p-Cl	-(CH ₂) ₂ -CO- 	140	25	0,0156	0,47	85° C / 5
5	p-F	-CH ₂ - 	197 - 199	65	0,02	0,04	85 - 90° C / 3
6	p-F	-CH ₂ -CH=CH ₂ - 	180 - 182	64	0,02	0,04	75° C / 3
7	p-F	-CH ₂ -CH ₂ - 	212 - 215	40	0,014	0,028	95° C / 4
8	p-F	-CH ₂ - 	197 - 200	45	0,014	0,028	80° C / 3
9	p-Cl	-CO-CH=CH-C ₆ H ₅	204 - 206 Base	55	0,054	0,081	20 - 23° C / 8
10	p-Cl	-CH ₂ -CH=CH-C ₆ H ₅	224 - 226 Zersetzung	69	0,054	0,081	101° C / 13
11	p-Cl	-CH ₂ - 	226 - 228 Zersetzung	53	0,054	0,081	101° C / 13
12	p-Cl	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OH	112 - 116 Oxalat	49	0,018	0,027	101° C / 8
13	p-Cl	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	248-250 (2HCl)	44	0,054	0,054	101° C / 4

1

Beispiele 14 bis 43

(Tabelle 2 und 3)

5

Die Herstellung von Verbindungen I gemäß den Beispielen 14 - 38 erfolgt gemäß der folgenden Arbeitsvorschrift:

10

Zu 1 mol Ausgangsverbindung II (freie Base) gibt man bei Zimmertemperatur 10 mol Dioxan, 3 mol Triethylamin und 2 mol der Ausgangsverbindung III, erhitzt das Reaktionsgemisch mehrere Stunden bei 100° C und gießt dieses nach dem Einengen in destilliertes Wasser. Die weitere Aufarbeitung erfolgt nach der Methode A oder B.

15

Methode A: Das in Wasser unlösliche Öl wird 2 mal mit Ether, die vereinigten etherischen Extrakte 1 mal mit Wasser ausgeschüttelt und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Abdampfen wird das zurückbleibende Öl in einem Isobutylmethylketon (oder auch Ethylmethylketon)-Toluol-Gemisch aufgenommen, mit isopropanolischer Salzsäure angesäuert und gegebenenfalls etwas eingeengt. Durch Animpfen der heißen Lösung mit im Reagenzglas erzeugten Kristallen (und/oder Etherzusatz) wird ein kristallines Produkt erhalten.

25

30

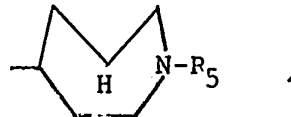
Methode B: Das in Wasser ungelöste Öl wird 3 mal mit Methylenchlorid, die vereinigten organischen Phasen 2 mal mit Wasser ausgeschüttelt. Die über Na₂SO₄ getrocknete Lösung wird am Reaktionsverdampfer eingeengt, der Rückstand mit 50-70 ml Aceton aufgenommen und mit 20 g Kieselgel verrührt (dient zur Adsorption von Ausgangsmaterial). Nach 10minütigem Rühren wird vom Kieselgel abgesaugt, um das Filtrat

35

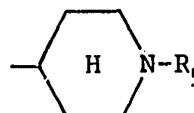
1 einzuengen. Den Abdampfdruckstand nimmt
 man in Methylketon/Toluol auf, säuert
 mit isopropanolischer HCl an und engt
 die Lösung bis zur bleibenden Trübung
 5 ein. Gegebenenfalls wird durch Ether-
 zusatz die Kristallisation begünstigt.
 Das anfallende Rohprodukt wird abgesaugt,
 mit Aceton gewaschen und mit CH_2Cl_2 /
 Methylketon ausgekocht. Nach mehr-
 10 stündigem Stehen saugt man das reine
 Produkt ab, wäscht mit viel Aceton und
 Diethylether, trocknet die Kristalle im
 Vakuum bei 50°C .

15 Für die Beispiele 14 bis 24 wird eine Ausgangsverbindung
 der Formel II eingesetzt, worin R_1 ein Chloratom in p-
 Stellung ist, für die Beispiele 25 bis 43 eine Ausgangs-
 verbindung II, worin R_1 ein Fluoratom in p-Stellung ist.
 In Tabelle 2 ist A stets der Rest

20



in Tabelle 3 stets der Rest



25

Die Ausgangsstoffe der Formel III für die Beispiele 14
 bis 43 sind Chloride der Formel Cl-R_5 , wobei R_5 die in
 Tabelle 2 beziehungsweise Tabelle 3 in Spalte 2 angege-
 benen Bedeutungen hat.

30

Der Buchstabe Z hinter der Schmelzpunkttemperatur bedeutet,
 daß die betreffende Substanz unter Zersetzung schmilzt.

Die Verfahrensprodukte gemäß den Beispielen 16, 19, 22, 24, 31
 und 33 von Tabelle 2 sowie Beispiel 37 von Tabelle 3 ent-
 35 halten je ein Molekül Kristallwasser.

- 1 Die Herstellung von Verbindungen I gemäß den Beispielen
39 - 43 erfolgt (siehe Tabelle 3) nach folgender Arbeits-
vorschrift (Die Reaktionstemperatur und die Lösungsmittel-
menge ist hier in der letzten Spalte von Tabelle 3 ange-
5 geben):

0,05 Mol der Ausgangssubstanz II (freie Base) werden
in das Lösungsmittel eingetragen und bei 40 - 50° C
unter Rühren gelöst. Es erfolgt die Zugabe des Protonen-
10 fängers (K_2CO_3 oder Triethylamin) und das Zutropfen der
Ausgangsverbindung III ($Cl-R_5$). Das Reaktionsgemisch wird
mehrere Stunden unter Rückfluß gekocht oder bei einer
bestimmten Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen auf
Zimmertemperatur werden die ausgefallenen Salze abge-
15 saugt und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt.
Der Rückstand wird aufgearbeitet und das entstandene
Produkt durch Umkristallisation oder Säulenchromatographie
gereinigt. In den meisten Fällen schließt sich eine Salz-
bildung zur Löslichkeitsverbesserung an. Zur Gewinnung des
20 Hydrochlorids wird die Base in Ethylmethylether oder
Isopropanol aufgeschlämmt, mit isopropanolischer HCl
bis zur sauren Reaktion versetzt und mit Diethylether
bis zur ersten leichten Trübung verrührt. Das ent-
sprechende Oxalat erhält man durch Lösen der Substanz
25 in Aceton und Zugabe von ebenfalls in Aceton gelöster
wasserfreier Oxalsäure.

Bei den Beispielen 39, 40, 41 und 43 wird als Lösungs-
mittel Dioxan und als basische Verbindung Triethyl-
amin verwendet (bei Beispiel 43 0,15 Mol Triethyl-
30 amin, sonst 0,1 Mol).

Bei Beispiel 42 wird als Lösungsmittel Dimethylacetamid
und als basische Verbindung 0,1 Mol K_2CO_3 verwendet.
Die Menge an Ausgangsverbindung III R_5-Cl bei den
Beispielen 39-41 ist 0,06 Mol, bei den Beispielen 42

35

...

1

und 43 jeweils 0,1 Mol.

- 5 Aufarbeitung: Bei den Beispielen 39 bis 41 wird der Rückstand nach Eindampfen der Reaktionsmischung aus Ethanol (50 - 250 ^{ml} ~~ml~~) unter Kohlezusatz (bei Beispiel 41 Kieselgur-Zusatz) umkristallisiert und anschließend das Hydrochlorid hergestellt.
- 10 Bei den Beispielen 42 und 43 wird der ölige Rückstand mit jeweils 50 ml Diethylether verrührt, wobei Kristallisation erfolgt; bei Beispiel 43 schließt sich eine Chromatographie über eine Kieselgelsäule an (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak
- 15 25%ig = 85/15/1).

Bei den Beispielen 14-43 ist R_2 stets Wasserstoff.

20

25

30

35

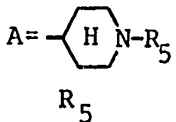
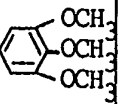
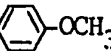
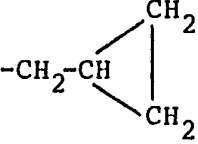
1

Tabelle 2

Beispiel Nr.	$\text{A} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{H} \diagdown \end{array} \text{N-R}_5$ R_5	F. C ^O Hydro- chlorid	Ausbeute in %	Reaktions- zeit (in Stun- den)	Methode der Auf- arbeitung
14	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	218-223	20	10	B
15	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	210-214	34	8	A
16	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$	180-186	37	12	B
17	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	225-231	49	12	B
18	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$	205-208	36	16	B
19	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_5$	192-195	77	5	B
20	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	207-212 Z	80	1	A
21	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$	228-234 Z	33	5	A
22	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$	204-207	90	2	B
23	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})_2-\text{OCH}_3$	189-194	33	6	A
24	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})_2-\text{OCH}_3$	123-135 Z	20	6	B
25	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$	194-197	30	10	B
26	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	215-219 Z	33	10	A
27	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	215-218 Z	34	3	A
28	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	241-244 Z	30	8	A
29	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$	182-186 Z	23	10	A
30	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$	181-186 Z	46	16	B
31	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$	185-191 Z	50	4	B
32	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$	207-211	29	4	B
33	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})_2$	190-193	15	4	B
34	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})_2$	189-191	69	6	B

1

Tabelle 3

Beispiel Nr.	A= 	F. °C Hydro- chlorid	Ausbeute in %	Reaktions- zeit in Stunden	Methode der Aufarbei- tung
5					
35	$-(CH_2)_3$ 	209-211	90	.5	A
10 36	$-(CH_2)_3$ 	191-195	62	2	B
37	$-(CH_2)_3$ 	172-176	64	13	B
15 38	$-(CH_2)_2$ 	191-195Z	63		B
20					Menge Lösungs- mittel/ Reaktions- temperatur (siehe Seite 37)
39	$-CH_2$ 	219-221	53	3	120/65- 90°C
25 40	$-CH_2-CH=CH_2$	157-158	57	3	120/70°C
41	$-(CH_2)_2$ 	246-248	59	8	120/101°C
30 42	$-(CH_2)_2-OCH_3$	180-183 Oxalat	46	6	115/120°C
43	$-CH_2-CH$ 	195-197	15	16	70/101°C
35					

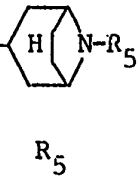
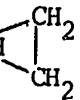
Beispiele 44-48

Die Herstellung von Verbindungen der Formel I
(R_1 = Fluor in 4-Stellung; R_2 = H; A siehe Tabelle 4
gemäß den Beispielen 44 - 48 erfolgt nach folgender
Arbeitsvorschrift:

0,011 Mol der Ausgangssubstanz II (freie Base) werden
in 50 ml Dioxan eingetragen (30 ml Dioxan bei Bei-
spiel 48; 25 ml Dioxan bei Beispiel 49) und bei
40 - 50° C unter Rühren gelöst. Es erfolgt Zugabe
von jeweils 0,033 Mol Triethylamin (bei Beispiel 49
0,013 Mol) und das Zutropfen der Ausgangsverbindung
III ($Cl-R_2$). Das Reaktionsgemisch wird mehrere
Stunden unter Rückfluß gekocht oder bei einer be-
stimmten Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen auf
Zimmertemperatur werden die ausgefallenen Salze
abgesaugt und das Filtrat am Rotationsverdampfer
eingeeengt. Der Rückstand wird aufgearbeitet und das
entstandene Produkt durch Umkristallisation
(Beispiele 44, 45, 47 und 48) oder Säulenchroma-
tographie (Beispiel 46) gereinigt. Elutionsmittel:
Dichlormethan / Methanol / Ammoniak 25% = 85/15/1.
In den meisten Fällen schließt sich eine Salzbildung
zur Löslichkeitsverbesserung an. Zur Gewinnung des
Hydrochlorids wird die Base in Ethylmethylether oder
Isopropanol aufgeschlämmt, mit isopropanolischer
HCl bis zur sauren Reaktion versetzt und mit Di-
ethylether bis zur ersten leichten Trübung verrührt.

1

Tabelle 4

Bei- spiel Nr.	A =  R ₅	F. (Hydro- chlorid) ° C	Aus- beute in %	Aus- gangs- stoff III Cl-R ₂ in Mol	Reaktions- temperatur/ Dauer (in Stunden)
44	$\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$	135-140 sintert bei 130°C	73	0,033	101°C/8
45	$\text{CH}_2\text{-}$ 	156-157 (Base)	45	0,047	101°C/24
46	$\text{CH}_2\text{-CH}$ 	152-160	26	0,054	101°C/32
47	$\text{-(CH}_2\text{)-CO-}$ 	143-146	56	0,033	101°C/6
48	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$ 	245-247	30	0,033	101°C/10
49	$\text{-CH}_2\text{-}$  R ₁ =p-Cl	230-232	53	0,0065	90°C/6

25

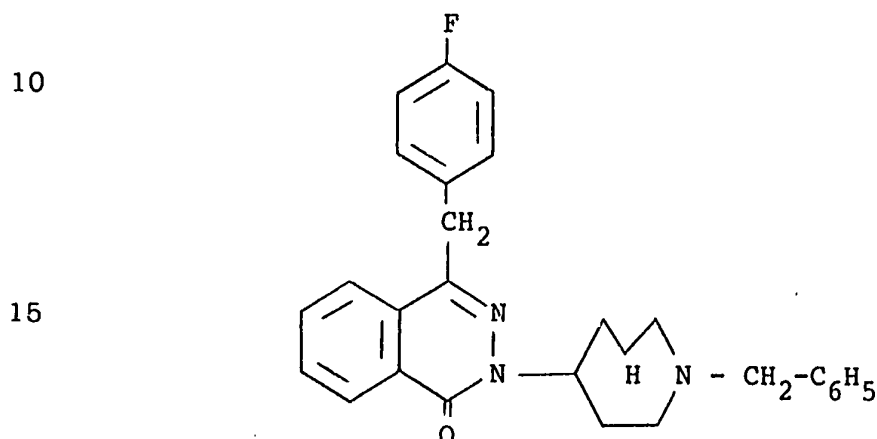
30

35

1 Beispiele für das Verfahren b):

Beispiel 50

5 4-(4-Fluor-benzyl)-2-(hexahydro-1-benzyl-azepin-4-yl)-1-(2H)-phthalazinon



20 34 g (0,088 mol) 1-Benzoyl-2-(hexahydro-1-benzyl-azepin-4-yl)-hydrazin x HCl werden zusammen mit 90 ml 23 %iger HCl 4 Stunden unter Rückfluß und Rühren erhitzt. Nach dem Abkühlen rotiert man das

(

25 Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockene ein. Dem verbleibenden Rückstand werden 22,7 g (0,088 mol) 2-(p-Fluor-phenacetyl)-benzoesäure und 14 g (0,25 mol) Kaliumhydroxid, gelöst in 250 ml Methanol, zugesetzt. und die Lösung 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend destilliert man das Solvens im Vakuum ab und versetzt den Rückstand mit

30 500 ml H₂O und 85 ml 2N NaOH. Unter Rühren fällt das Reaktionsprodukt in Form der Base als kristalliner Niederschlag aus, der abfiltriert und gründlich mit H₂O nachgewaschen wird. Das Produkt wird im Exsikkator über Phosphorpentoxid getrocknet und aus Isopropanol umkristallisiert.

35 Ausbeute: 26 g, F. 197-199° C.

...

- 1 Die Ausgangssubstanzen werden zum Beispiel wie folgt erhalten:

1-Benzöyl-2-(hexahydro-1-benzyl-azepin-4-yl)-hydrazin
5 x HCl

Die Mischung aus 68,3 g (0,27 mol) N-Benzylazepin-on-(4)-hydrochlorid, 38 g (0,28 mol) Benzoylhydrazin und 250 ml Methanol wird 1,5 Stunden bei 30° C bis zur
10 Lösung gerührt. Nach dem Abkühlen auf 4° C wird unter Einhaltung dieser Temperatur (Eiskühlung) 15,3 g (0,27 mol) Kaliumhydroxid, gelöst in 150 ml Methanol, unter Rühren zugetropft. Nach erfolgter Zugabe werden bei einer Innentemperatur von 14 - 18° C 15,8 g (0,42 mol) Natrium-
15 borhydrid im Verlauf von 1 Stunde in kleinen Portionen eingetragen (exotherme Reaktion; starkes Aufschäumen wegen H₂-Entwicklung) und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 2 Stunden nachgerührt. Anschließend stellt man durch Zugabe von 120 ml isopropanolischer
20 Salzsäure das Reaktionsgemisch auf pH 5 ein und rührt 2 Stunden bei Eis/Wasser-Kühlung. Nach dem Abfiltrieren der anorganischen Salze wird das Filtrat im Vakuum eingeengt. Das zurückbleibende Öl wird mit 250 ml Aceton/Methanol = 10:1 versetzt. Unter Rühren
25 fällt das Hydrochlorid als kristallines Produkt aus. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 27 g (35 %), F. 175-180° C.

30 2-(p-Fluor-phenacetyl)-benzoesäure

In 410 ml (3,9 mol) 29 %ige Natronlauge trägt man 250 g (1,04 mol) p-Fluor-benzylidenphthalid bei einer Ölbadtemperatur von 70° C unter Rühren ein. Gegen Ende der
35 Zugabe wird die Ölbadtemperatur auf 110° C erhöht. Es

...

- 1 setzt sich dabei ein rotgefärbtes Öl ab. Beim Abkühlen
fällt das Öl als kristallines Produkt an. Diese Substanz
wird in 500 ml destilliertem H₂O gelöst (rot gefärbte
Lösung) und diese Lösung unter Rühren durch Zutropfen
5 von 340 ml konzentrierter HCl sauer eingestellt. Der
ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mehrmals mit
destilliertem H₂O gewaschen und im Vakuum getrocknet.
Anschließend wird aus Toluol umkristallisiert.
Ausbeute: 220,8 g (82 %), F. 146-150° C.

10

...

15

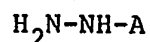
20

(25

30

35

- 1 Analog dem vorangegangenen Beispiel können aus jeweils
0,088 Mol der durch die Reste R_1 , R_2 , R_3 und R_4
substituierten Phenacetylbenzoesäure (zum Beispiel
2-(p-Chlor-phenacetyl)-benzoesäure beziehungsweise
5 2-(p-Fluor-phenacetyl)-benzoesäure) und 0,088 Mol eines
Hydrazins der Formel



10

- ebenfalls die Verbindungen der Formel I erhalten werden
(zum Beispiel die Verbindungen, die in den Tabellen 1 - 4
aufgeführt sind). Das Hydrazin wird hierbei zum Beispiel
15 in Form des Acylderivats (Benzoyl- oder Acetylderivat)
eingesetzt, aus welchem vor der eigentlichen Umsetzung
durch Abspaltung der Acylgruppe das Hydrazin freige-
setzt wird.

- 20 Die Hydrochloride können zum Beispiel durch Behandeln der
entsprechenden Base mit Isopropanol/HCl, anschließende
Fällung mit Ether und Umkristallisation aus Methyl-
ethylketon + Ether erhalten werden.

25

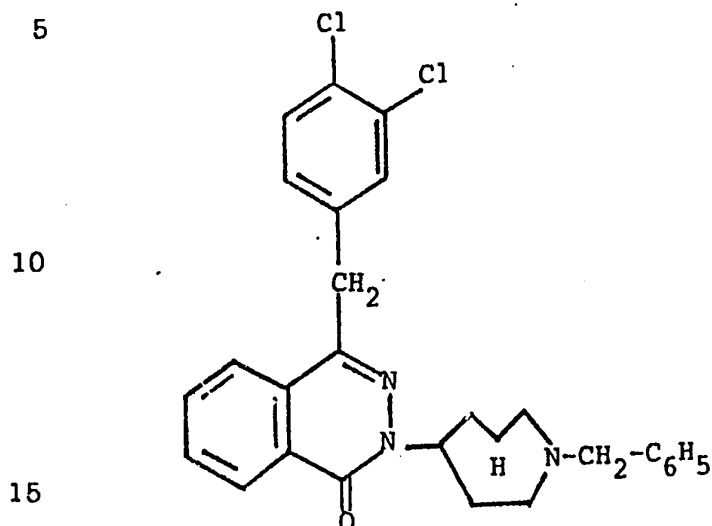
...

30

35

Beispiel 51

4-(3,4-Dichlorbenzyl)-2-(hexahydro-1-benzyl-azepin-4-yl)-
1-(2H)-phthalazinon



Eine Lösung von 3,28 g (8,15 mmol)

4-(3,4-Dichlorbenzyl)-2-(hexahydro-1H-azepin-4-yl)-
-1-(2H)-phthalazinon, 3,4 ml (29,5 mmol) Benzylchlorid
und 9 ml (64,6 mmol) Triethylamin in 20 ml Dioxan wird
12 Stunden bei 200° C erhitzt.

Danach wird eingeeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt
und Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase
wird mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt.
Das zurückbleibende Öl kristallisiert über Nacht. Die
Kristalle werden in Ether aufgeschlämmt und verrührt.
Nach Absaugen und Waschen der Substanz mit Ether wird
die Lösung einrotiert.

Es resultiert eine farblose kristalline Substanz vom
F. 117 - 118° C. Ausbeute 0,55 g (14%).

1

Beispiel 52

5

4-(3,4-Dichlorbenzyl)-2-(hexahydro-1-phenethyl-azepin-4-yl)-1-(2H)-phthalazinon

10

3,36 g (8,35 mmol) 4-(3,4 Dichlorbenzyl)-2-(hexahydro-1H-azepin-4-yl)-1-(2H)-phthalazinon, 4 ml (29,3 mmol) Phenethylbromid und 4,5 ml (32,20 mmol) Triethylamin werden in 20 ml Dioxan gelöst.

Das Reaktionsgemisch wird für 12 Stunden bei 100° C unter Rühren erhitzt.

15

Es wird einrotiert, der Rückstand mit Wasser versetzt, Dichlormethan eluiert, mit $MgSO_4$ getrocknet, filtriert, eingeeengt und das resultierende Öl über eine Kieselgelsäule chromatografiert. Die aus den entsprechenden Eluaten gewonnene Base wird in das Oxalat überführt.

20

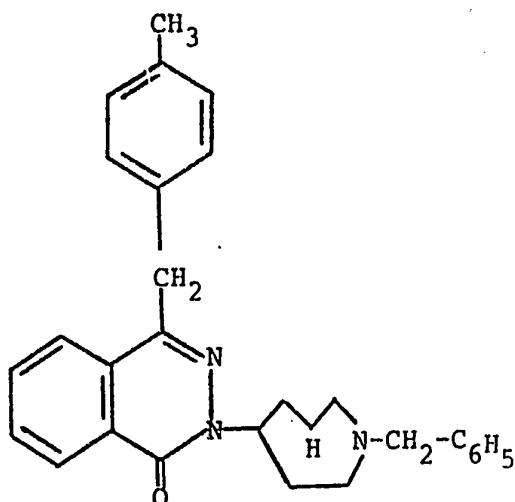
Ausbeute 0,39 g (ca. 8%) F. 161 - 162° C.

25

30

35

4-(4-Methylbenzyl)-2-(hexahydro-1-benzyl-azepin-4-yl)-
1-(2H)-phthalazinon

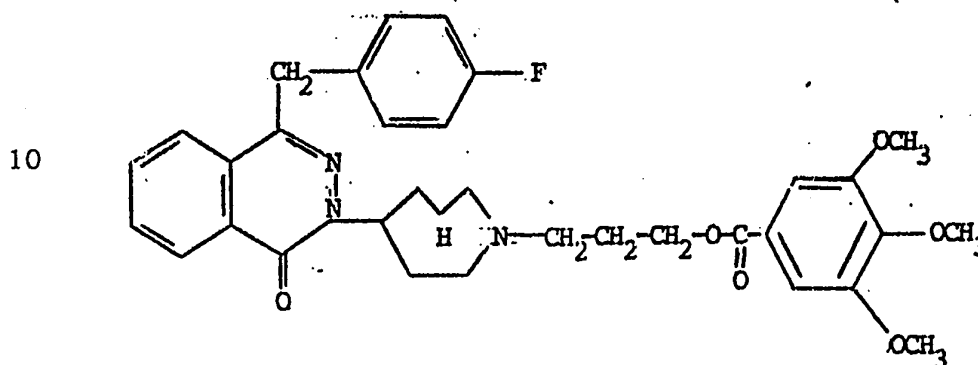


Das Reaktionsgemisch wird für 10 Stunden unter Rühren bei 100° C erhitzt. Danach wird eingengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die Lösung wird mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Der ölige Rückstand wird über eine Kieselgelsäule chromatografiert.

Ausbeute: 1 g (26,3%) F. 128 - 129° C.

1 Beispiel 54

4-(4-Fluor-benzyl)-2- {1-[3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl-
 5 carbonyl)-propyl-(1)]- hexahydroazepin-4-yl}-1-(2H)-
 phthalazinon



In einer Rührapparatur werden

120 ml getrocknetes Dioxan
 20 11,7 g (0,033 Mol) 4-(4-Fluor-benzyl)-2-(hexahydro-
 azepin-4-yl)-1-(2H)-phthalazinon
 13,7 ml (3x0,033 Mol) Triethylamin und
 12,4 g (1,3x0,033 Mol) 3-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl-
 25 carbonyl)-propylchlorid

15 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wird das Dioxan
 im Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand mit
 Methylenchlorid verrührt, die so erhaltene Lösung mit
 30 Wasser extrahiert, die Methylenchlorid-Lösung im
 Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand über
 eine Kieselgelsäule gereinigt.

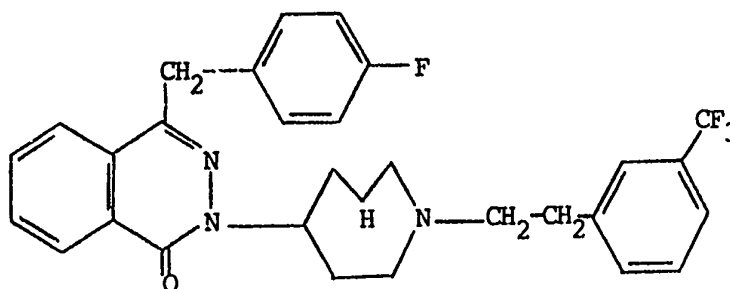
Das so erhaltene Produkt wird in Ether gelöst und mit
 35 HCl das Hydrochlorid gefällt. Nach Umkristallisation aus
 30 ml Isopropamol schmilzt das Hydrochlorid bei 145 - 148°C
 (Ausbeute 4,2 g)

1 Beispiel 55

4-(Fluor-benzyl)-2- { 1- [2-(3-trifluormethyl-phenyl)-
ethyl] -hexahydroazepin-4-yl } -1-(2H)-phthalazinon

5

10



15

Zu 80 ml Dioxan gibt man 10,5 g (0,03 Mol) 4-(4-Fluor-
benzyl)-2-(hexahydro-azepin-4-yl)-1-(2H)-phthalazinon,
9,1 g Triethylamin und 5 Tropfen Dimethylformamid,
tropft zu dieser Mischung bei Raumtemperatur

20

10 g (0,04 Mol) 2- [3- Trifluormethyl-phenyl] -ethylchromid zu
und erhitzt 6 Stunden unter Rückfluß. Nach dem

25

Abkühlen saugt man ab. Die Lösung wird im Rotation-
verdampfer eingeeengt und in 150 ml CHCl_3 gelöst und
2 mal mit je 50 ml H_2O extrahiert. Die CHCl_3 -Phase
wird über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und eingeeengt.

30

Der Rückstand wird mit Ether verrieben, über Nacht
stehenlassen, abgesaugt, mit Ether nachgewaschen und
im Vakuum bei 40°C getrocknet. In Isopropanol wird
mit ätherischer Salzsäure das Hydrochlorid hergestellt
und aus der 40 fachen Menge Aceton umkristallisiert.
Das Hydrochlorid schmilzt bei $184-187^\circ\text{C}$ (Ausbeute 6,1 g).

35

1 Beispiele für pharmazeutische Zubereitungen

Tabletten, 5 mg Wirkstoff

- 5 50 g Wirksubstanz nach Beispiel 5, 450 g Lactose,
150 g Maisstärke und 10 g hochreines amorphes Silicium-
dioxid werden durch ein Sieb (Maschenweite 0,8 mm)
gegeben, gemischt und mit 200 g einer 5 %igen wässrigen
Gelatinelösung in der Wirbelschicht granuliert. Das
10 trockene Granulat, 242 g mikrokristalline Cellulose,
80 g Maisstärke und 8 g Magnesiumstearat werden gesiebt
(0,8 mm Maschenweite), homogen gemischt und in üblicher
Weise zu Tabletten von 100 mg Gewicht und einem Durch-
messer von 6 mm gepreßt.
15 1 Tablette enthält 5 mg Wirkstoff.

Kapseln, 5 mg Wirkstoff

- 20 50 g Wirkstoff nach Beispiel 7, 50 g Maisstärke, 1070 g
Calciumhydrogenphosphat-dihydrat und 10 g hochreines
amorphes Siliciumdioxid werden durch ein Sieb (0,8 mm
Maschenweite) gegeben, homogenisiert und in der Wirbel-
schicht mit 200 g einer 10 %igen wässrigen Gelatine-
lösung granuliert. 200 g Maisstärke und das trockene
25 Granulat werden gesiebt (0,8 mm Maschenweite), homo-
genisiert und in üblicher Weise zu 140 mg in Hart-
gelatinekapseln der Größe 3 dosiert.
1 Kapsel enthält 5 mg Wirkstoff.

30

Wasser-in-Öl-Creme, 1 % Wirkstoff

- 10 g mikronisierte Wirksubstanz entsprechend Beispiel 5
werden in einer Schmelze (70° C) aus 250 g weißer
Vaseline, 20 g eines Emulgators auf Basis von Fettsäure-
35 monoestern des Glycerins oder anderer mehrwertiger
Alkohole (Lunacera alba), 5 g Cetylalkohol und 30 g

...

- 1 eines nichtionogenen Emulgators (Cremophor[®] Wasser-
in-Öl-7) mit Hilfe eines hochtourigen Dispergier-
gerätes verteilt. In diese Schmelze wird eine 70° C
5 warme Mischung aus 10 g Phenoxyethanol, 20 g Glycerin
und 655 g Wasser unter Verwendung eines hochtourigen
Emulgiergerätes eingearbeitet und die Emulsion bis
30° C unter Rühren abgekühlt.
1 g Creme enthält 10 mg Wirkstoff.

10

Öl-in-Wasser-Creme, 1 % Wirkstoff

- 10 g mikronisierter Wirkstoff nach Beispiel 7 wird in
100 g dünnflüssigem Paraffin suspendiert und in eine
Schmelze (70° C) aus 60 g eines Polyoxyethylenpolyol-
15 fettsäureesters, 20 g einer Mischung von Cetylalkohol
und Stearylalkohol (1:1), 40 g Stearinsäure und 55 g
eines Lösungsvermittlers auf Basis eines Triglycerid-
gemisches von gesättigten Pflanzenfettsäuren C₈, C₁₀
und C₁₂ (Miglyol[®] 812) eingearbeitet. Die wässrige
20 Phase besteht aus 10 g Phenoxyethanol, 30 g Glycerin,
655 g Wasser und 20 g 1N-Natronlauge. Bei 60° C werden
beide Phasen mit Hilfe eines hochtourigen Dispergierge-
rätes emulgiert und kaltgerührt.
1 g Creme enthält 10 mg Wirkstoff.

25

30

35

- 1 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen im allergischen
(Ovalbumin-)Asthma am wachen Meerschweinchen eine gute
asthmaprophylaktische und antiallergische Wirkung.
Beispielsweise wird bei obengenannter Versuchsmethode
5 bei einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht am Meer-
schweinchen eine 50 %ige Schutzwirkung gegenüber dem
allergisch induzierten Asthmaanfall erhalten.

Die niedrigste, bereits wirksame Dosis in dem oben
10 angegebenen Tierversuch ist beispielsweise 0,1 mg/kg
oral.

Als allgemeiner Dosisbereich für die Wirkung (Tier-
versuch wie oben) kommt beispielsweise in Frage:
0,01 - 3 mg/kg oral, insbesondere 0,1 - 1 mg/kg.

- 15 Die Wirkungsrichtung der erfindungsgemäßen Verbindungen
ist mit der Wirkung des bekannten Wirkstoffs Dinatrium-
Cromoglicinsäure vergleichbar, jedoch bestehen hierzu
insbesondere folgende Unterschiede: gute perorale
20 Wirkung; Leukotrien C₄-Antagonismus.

Indikationen, für die die erfindungsgemäßen Verbindungen
in Betracht kommen können: Prophylaxe des Asthma bronchiale.

- 25 Kontraindikationen: keine.

Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten im
allgemeinen zwischen 0,5 bis 30, vorzugsweise 1 bis 10 mg, insbes.
1,5mg der erfindungsgemäßen aktiven Komponenten.

- 30 Die Verabreichung kann beispielsweise in Form von
Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Zäpfchen, Salben,
Gelees, Cremes, Puder, Stäubepulver, Aerosolen oder
in flüssiger Form erfolgen. Als flüssige Anwendungs-

- 1 formen kommen zum Beispiel in Frage: Ölige oder
alkoholische beziehungsweise wässrige Lösungen sowie
Suspensionen und Emulsionen. Bevorzugte Anwendungs-
formen sind Tabletten, die zwischen 0,5 und 10 mg
5 oder Lösungen, die zwischen 0,01 bis 5 % an aktiver
Substanz enthalten.

Die Einzeldosis der erfindungsgemäßen aktiven
Komponenten kann beispielsweise liegen

10

- a) bei oralen Arzneiformen zwischen 0,5 - 10 mg,
vorzugsweise 1 - 3 mg;

15

- b) bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel intra-
venös, intramuskulär) zwischen 0,05 - 3 mg,
vorzugsweise 0,1 - 1 mg;

20

- c) bei Arzneiformen zur Inhalation (Lösungen oder
Aerosole) zwischen 0,1 - 2 mg, vorzugsweise
0,5 - 1 mg;

25

- d) bei Arzneiformen zur rektalen oder vaginalen
Applikation zwischen 0,1 - 10 mg, vorzugsweise
0,5 - 5 mg;

30

- e) bei Arzneiformen zur lokalen Applikation auf die
Haut und Schleimhäute (zum Beispiel in Form von
Lösungen, Lotionen, Emulsionen, Salben und so
weiter) zwischen 1 - 10 mg, vorzugsweise 0,5 - 5 mg.

...

35

- Die Dosen sind jeweils bezogen auf die freie Base -

- 1 Beispielsweise können 3 mal täglich 1 bis 3 Tabletten mit einem Gehalt von 0,5 - 5 mg wirksamer Substanz oder zum Beispiel bei intravenöser Injektion 1 bis 3 mal täglich eine Ampulle von 1 bis 5 ml Inhalt
- 5 mit 1 bis 5 mg Substanz empfohlen werden. Bei oraler Verabreichung ist die minimale tägliche Dosis beispielsweise 0,5 mg; die maximale tägliche Dosis bei oraler Verabreichung soll nicht über 50 mg liegen.
- 10 Für die Behandlung von Hunden und Katzen liegt die orale Einzeldosis im allgemeinen zwischen ungefähr 0,03 und 5 mg/kg Körpergewicht; die parenterale Dosis ungefähr zwischen 0,01 und 3 mg/kg Körpergewicht.
- 15 Für die Behandlung von Pferden und Vieh liegt die orale Einzeldosis im allgemeinen zwischen ungefähr 0,03 und 5 mg/kg; die parenterale Einzeldosis ungefähr zwischen 0,01 und 3 mg/kg Körpergewicht.
- 20 Die akute Toxizität der erfindungsgemäßen Verbindungen an der Maus (ausgedrückt durch die LD 50 mg/kg; Methode nach Miller und Tainter: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 57 (1944) 261) liegt beispielsweise bei oraler Applikation zwischen 500 und 1000 mg/kg.
- 25 Die Arzneimittel können in der Humanmedizin, der Veterinärmedizin sowie in der Landwirtschaft allein oder im Gemisch mit anderen pharmakologisch aktiven Stoffen verwendet werden.
- 30
- 35