PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13.07.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.07.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/MI001670**

(33) Země priority: **IT**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.07.2001**
(Věstník č. 7/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/04904**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/05218**

(21) Číslo dokumentu:
2001 - 241

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:

C 07 D 237/30
C 07 D 237/32
C 07 D 237/34
C 07 D 401/06
C 07 D 405/06
C 07 D 401/14
A 61 K 31/502

(71) Přihlašovatel:
ZAMBON GROUP S.P.A., Vicenza, IT;

(72) Původce:
Napoletano Mauro, Milano, IT;
Norcini Gabriele, Vizzola Ticino, IT;
Grancini Giancarlo, Nova Milanese, IT;
Pellacini Franco, Milan, IT;
Leali Gian Marco, Milan, IT;
Morazzoni Gabriele, Lainate, IT;

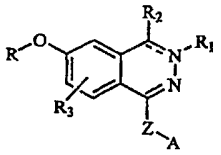
(74) Zástupce:
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Ftalazinové deriváty

(57) Anotace:

Ftalazinový derivát obecného vzorce I; Z je NH, methylen, alkylenový řetězec, který je popřípadě rozvětvený a/nebo nenasycený a/nebo přerušený (C_5-C_7)cykloalkylovým zbytkem; A je fenyl nebo heterocykl popřípadě substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny oxo, nitro, karboxy a halogen, nebo skupina COR_4; R znamená alkylovou nebo polyfluoralkylovou skupinu; R_1 je nepřítomná, jestliže ---- znamená dvojnou vazbu, nebo, jestliže ---- znamená jednoduchou vazbu, znamená a) atom vodíku; b) alkyl popřípadě substituovaný skupinou aryl, heterocyklem nebo skupinou COR_5; c) -COR_6; d) alkylsulfonyl; R_2 znamená dva atomy vodíku nebo skupinu =O, kde ---- je jednoduchá vazba, nebo jestliže ---- je dvojná vazba, skupina R_2 je atom vodíku, kyano, alkoxykarbonyl, amido, popřípadě substituovaný aryl nebo heterocykl, alkyl, alkenyl nebo alkinyl popřípadě rozvětvený a/nebo substituovaný; R_3 je atom vodíku, nebo a alkyl, alkenyl nebo alkinyl popřípadě substituovaný skupinou hydroxy, oxo, aryl nebo heterocykl, a popřípadě přerušený jedním nebo více heteroatomy nebo jednou nebo více heteroskupinami; N ? O deriváty sloučenin vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli. Popisují se také farmaceutické prostředky s obsahem těchto sloučenin a použití sloučenin jako inhibitorů PDE4.



(I)

(1)

CZ 2001 - 241 A3

02.04.01

2001-241

Ftalazinové deriváty

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká ftalazinových derivátů, farmaceutických prostředků s jejich obsahem a jejich použití jako inhibitorů fosfodiesterázy 4.

Dosavadní stav techniky

Fosfodiesterázy patří do skupiny isoenzymů, které tvoří základ hlavního mechanismu hydrolytické inaktivace cAMP (cyklický adenosin-3',5'-monofosfát). Bylo ukázáno, že cAMP je druhá přenosová látka (messenger) zprostředkující biologickou odpověď na mnoho hormonů, neurotransmiterů a léčiv (Krebs Endocrinology Proceedings of the 4th International Congress Excerpta Medica 17 - 29, 1973). Jestliže se na povrch buňky naváže vhodný agonista, adenylátcykláza aktivuje a převádí Mg^{2+}-ATP na cAMP. cAMP moduluje aktivitu většiny, jestli ne všech buněk přispívajících k patofyziologii různých respiračních onemocnění, jak alergického tak i jiného původu. Z toho vyplývá, že zvýšení koncentrace cAMP poskytne prospěšné účinky jako je relaxace hladkého svalstva dýchacích cest, inhibice uvolňování mediátorů kmenových buněk (bazofilní granulózní buňky), potlačení degranulace neutrofilů a bazofilů, inhibice aktivace monocytů a makrofágů. Sloučeniny schopné aktivovat adenylátcyklázu nebo inhibovat fosfodiesterázy by tedy mohly potlačovat nežádoucí aktivaci hladkého svalstva dýchacích cest a velký počet zánětlivých onemocnění.

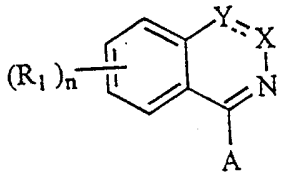
Do skupiny fosfodiesteráz patří určitá skupina isoenzymů, fosfodiesteráz 4 (dále PDE 4), specifických pro hydrolýzu cAMP v hladkém svalstvu dýchacích cest a v zánětlivých buňkách (Torphy,

02.04.01

„Phosphodiesterase Isoenzymes: Potential Targets for Novel Anti-asthmatic Agents" v New Drugs for Asthma, Barnes, ed. IBC Technical Services Ltd. 1989). Studie prováděné na tomto enzymu uvádějí, že jeho inhibice vede nejen k realxaci hladkého svalstva dýchacích cest, ale také k potlačení degranulace mastocytů, bazofilů a neutrofilů, stejně jako k inhibici aktivace monocytů a neutrofilů. Inhibitory PDE 4 jsou tedy účinné při léčení astmatu. Tyto sloučeniny nabízejí jedinečný přístup k léčení různých respiračních onemocnění, jak alergického, tak i jiného původu, a mají podstatné terapeutické výhody ve srovnání s běžnou terapií.

Nadměrná nebo nepravidelná produkce tumorového nekrózního faktoru (dále TNF_α), cytokinu s prozánětlivou aktivitou produkovaného různými druhy buněk, ovlivňuje vypuknutí mnoha patologických jevů, jako je například syndrom respirační nedostatečnosti dospělých (adult respiratory distress syndrome, ARDS) a chronická zánětlivá plicní onemocnění. Proto jsou sloučeniny schopné omezovat negativní účinky TNF_α, tj. inhibitory tohoto cytokinu, považovány za použitelné pro léčení mnoha patologických jevů.

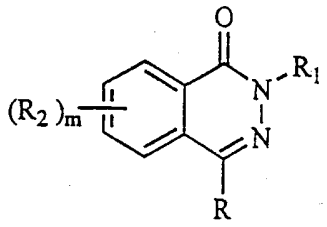
Patentová přihláška EP 722 936 (Eisai) nároku mj. sloučeniny vzorce,



kde n = 0 - 4; R_1 je popřípadě substituovaná skupina nižší alkoxy, popřípadě substituovaná skupina cykloalkyl, nebo skupina $-OR_9$, kde R_9 znamená popřípadě substituovanou arylalkylovou skupinu; X je -N= nebo $-NR_6-$, kde R_6 je atom vodíku, skupina nižší alkyl, nebo popřípadě substituované skupiny arylalkyl nebo

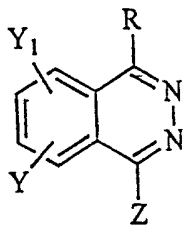
heteroarylalkyl; Y je -CO nebo -CB=, kde B je $-NR_7R_8$, kde jedna ze skupin R_7 a R_8 může být atom vodíku a druhá je popřípadě substituovaná heteroaralkylová skupina, nebo B je atom vodíku nebo popřípadě substituovaná arylová, heteroarylová, arylalkylová nebo heteroarylalkylová skupina; A je atom vodíku nebo atom halogenu, nebo popřípadě mono- nebo disubstituovaná aminová skupina, popřípadě substituované skupiny aryl, heteroaryl nebo heteroarylalkyl. Mezi skupinami, které mohou popřípadě substituovat výše uvedené zbytky, se uvádějí atomy halogenu. Tyto sloučeniny mají být účinné jako inhibitory cGMP-PDE, tj. PDE 5, fosfodiesterázy působící právě cGMP-dependentním mechanismem, jejichž oblast použití je výrazně kardiovaskulární (Schudt C. a další, Phosphodiesterase Inhibitors, Academic Press).

Patentová přihláška EP 634 404 (Rhone Poulenc Agriculture) popisuje mj. ftalazinony vzorce



kde R znamená arylalkylovou skupinu, zvláště pyridyl popřípadě substituovaný atomy halogenu; R_1 znamená alkylový řetězec obsahující až do 6 atomů uhlíku, nebo arylalkylovou skupinu, zvláště fenyl; R_2 znamená skupinu fenoxy nebo benzyloxy; a m = 0 - 4. Tyto sloučeniny jsou použitelné jako pesticidy.

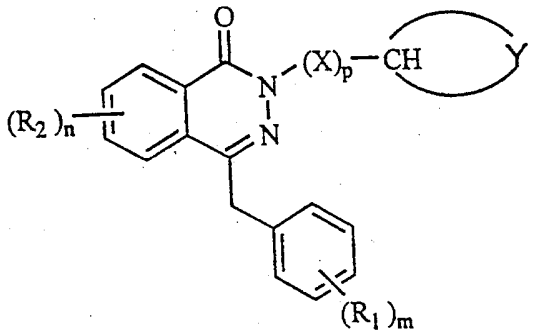
Patent US 3,274,185 (Messengill) popisuje mj. ftalaziny vzorce



02.04.01

kde Y a Y_1 znamenají nezávisle atom vodíku nebo skupinu nižší alkoxy; Z je fenyl popřípadě substituovaný atomem halogenu, nebo benzyl popřípadě substituovaný skupinou nižší alkyl nebo alkoxy; a R je atom vodíku. Ftalaziny mají sedativní a hypotenzivní účinky, přičemž mechanismus jejich účinku se neuvádí.

Patent US 3,813,384 (Asta-Werke) ilustruje mj. benzylftalazinony vzorce



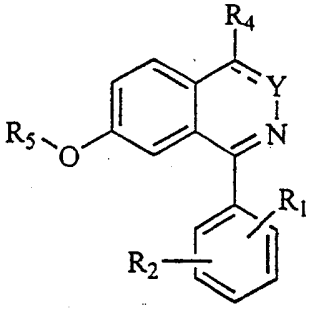
kde R_1 a R_2 znamenají atom vodíku, skupinu nižší alkoxy nebo halogen; X je popřípadě rozvětvený alkylenový řetězec; m a n jsou 1 - 3; p je 0 nebo 1; a skupina 

je popřípadě substituována (C_3-C_8)mono-, di- nebo tricyklickým zbytkem obsahujícím jeden nebo dva atomy dusíku. Tyto sloučeniny mají histaminolytické účinky a jsou použitelné například při léčení astmatu. Všechny sloučeniny uváděné v příkladech obsahují zbytek



který je nasycený heterocykl.

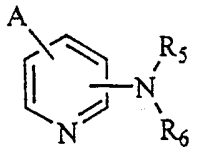
Patentová přihláška WO 97/40020 (Schering AG) popisuje sloučeniny vzorce



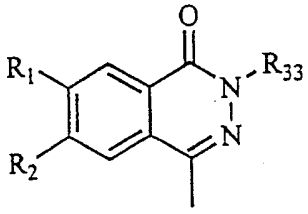
kde Y je $-NR_3-$ nebo -N=, R_1 a R_2 znamenají H, nižšá alkyl, nitro, halogen, amino, nižší alkoxy nebo $-CF_3$, R_3 je H, -CO- substituovaný H, nižší alkyl substituovaný skupinou aryl, amino, nižší alkoxy, cykloalkyl nebo cykloalkoxy, nebo R_3 je nižší alkyl nebo cykloalkyl, R_4 je H nebo nižší alkoxy, R_5 je nižší alkyl. Uvádí se, že tyto sloučeniny jsou nekompetitivními antagonisty excitačních aminokyselin.

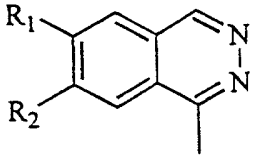
Patentová přihláška WO 97/48697 (Rhone Poulenc Rorer) popisuje bicyklické sloučeniny s inhibičními účinky na PDE 4 a TNF_α, které jsou reprezentovány velmi širokým obecným vzorcem. Ftalazinové sloučeniny by mohly být zahrnuty do obecného vzorce podle této patentové přihlášky, nicméně žádná ze sloučenin uváděných v patentových příkladech není ftalazinový derivát a tento druh struktury je z nároků vyloučen.

Patentová přihláška EP 848 000 (Tanabe Seiyaku) popisuje mj. ftalazinové deriváty vzorce



kde A jedna ze skupin





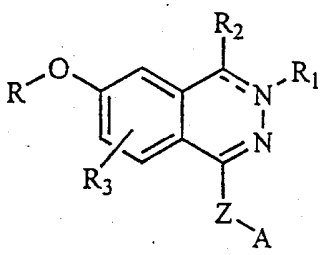
kde R, a R_2 znamenají H, nebo popřípadě chráněnou skupinu hydroxy; R_{33} je nižší alkyl; R_5 a R_6 jsou H, amino nebo mohou tvořit heterocykl. Tyto sloučeniny jsou inhibitory PDE 4.

02.04.01

Nyní bylo překvapivě zjištěno, že nová třída ftalazinových derivátů je schopna inhibovat PDE 4 a TNF_{α}.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se proto týká sloučenin obecného vzorce I



(I)

kde

---- znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu;

Z je NH, methylen, (C_2-C_6) alkylenový řetězec, který je popřípadě rozvětvený a/nebo nenasycený a/nebo přerušený (C_5-C_7)cykloalkylovým zbytkem;

A je fenyl nebo heterocykl popřípadě substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny oxo, nitro, karboxy a halogen, nebo skupina COR_4, kde R_4 je hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, skupina amino popřípadě substituovaná jednou nebo dvěma (C_1-C_6)alkylovými skupinami nebo skupinou hydroxy;

R znamená (C_1-C_6)alkylovou nebo polyfluor(C_1-C_6)alkylovou skupinu;

R_1 je nepřítomná, jestliže ---- znamená dvojnou vazbu, nebo, jestliže ---- znamená jednoduchou vazbu, znamená

a) atom vodíku;

b) (C_1-C_6)alkyl popřípadě substituovaný skupinou aryl, heterocyklem nebo skupinou COR_5, kde R_5 je hydroxy, (C_1-C_4)alkoxy nebo hydroxyamino;

c) -COR_6, kde R_6 atom vodíku, aryl, aryl-(C_1-C_6)alkyl, amino popřípadě alkylovaný nebo monohydroxylovaný, hydroxy, (C_1-C_4)alkoxy, karboxy, (C_1-C_4)alkoxykarbonyl, HN=C-NH_2, nebo (C_1-C_4)alkyl popřípadě substituovaný heterocyklem;

d) (C_1-C_4)alkylsulfonyl;

R_2 znamená dva atomy vodíku nebo skupinu =O, kde ---- je jednoduchá vazba, nebo jestliže ---- je dvojná vazba, skupina R_2 je atom vodíku, kyano, (C_1-C_4)alkoxykarbonyl, amido, popřípadě substituovaný aryl nebo heterocykl, (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl nebo (C_2-C_8)alkinyl popřípadě rozvětvený a/nebo substituovaný skupinou aryl nebo heterocykl; aryloxy, heterocyklyloxy, aryl-(C_1-C_4)-alkoxy, heterocyklyl-(C_1-C_4)alkoxy, amino substituovaný jednou nebo dvěma skupinami (C_1-C_4)alkyl, arylamino, heterocyklylamino, aryl-(C_1-C_4)alkylamino, heterocyklyl-(C_1-C_4)alkylamino;

R_3 je atom vodíku, nebo a (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl nebo (C_2-C_8)alkinyl popřípadě substituovaný skupinou hydroxy, oxo, aryl nebo heterocykl, a popřípadě přerušený jedním nebo více heteroatomy nebo jednou nebo více heteroskupinami;

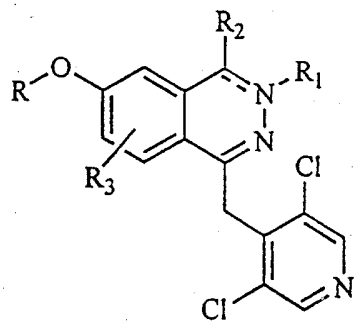
N $\rightarrow$ O deriváty sloučenin vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodné sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou sloučeniny vzorce I, kde ---- znamená dvojnou nebo jednoduchou vazbu; a Z je methylen nebo (C_2-C_6)alkylenový řetězec. Ještě výhodnější sloučeniny podle vynálezu jsou sloučeniny vzorce I, kde ---- je dvojná nebo jednoduchá vazba; Z je methylen nebo C_2-C_6)alkylenový řetězec; a A znamená heterocykl popřípadě

02.04.01

substituovaný jedním nebo více substituenty; ještě výhodnější sloučeniny podle vynálezu jsou slouženiny vzorce I, kde ---- znamená dvojnou nebo jednoduchou vazbu; Z je methylen; a A je pyridin substituovaný dvěma substituenty.

Uvnitř této třídy je výhodná skupina sloučenin reprezentována sloučeninami vzorce IA



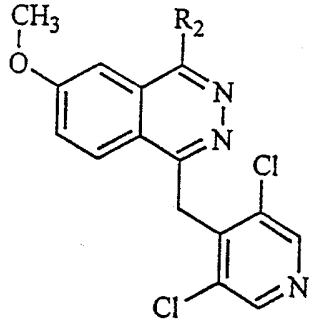
(I-A)

(vzorce I, kde Z je methylen a A je 3,5-dichlorpyridin-4-yl).

Ještě výhodnější sloučeniny jsou sloučeniny vzorce I-A, kde ---- je jednoduchá vazba a R_2 znamená dva atomy vodíku.

Další třídou ještě výhodnějších sloučenin jsou sloučeniny I-A, kde ---- znamená dvojnou vazbu; a R_2 je kyano, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxykarbonyl, amido, popřípadě substituovaný heterocykl, $(C_2\text{-}C_8)$alkenyl nebo $(C_2\text{-}C_8)$alkinyl popřípadě substituovaný skupinou aryl nebo heterocykl; aryloxy, heterocyklyloxy, arylamino, heterocyklylamino.

V této třídě sloučenin jsou zvláště výhodné sloučeniny vzorce I-B



(I-B)

(vzorce I-A, kde ---- znamená dvojnou vazbu, R_3 je atom vodíku, R je methyl), kde R_2 znamená heterocykl.

Konkrétními příklady výhodných sloučenin podle vynálezu jsou následující sloučeniny:

1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-4-fenylftalazin;

methylester kyseliny 4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-1*H*--ftalazin-2-karboxylové;

benzyl-{3-[1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxyftalazin-5-yl]--prop-2-inyl}-methylamin;

dihydrochlorid 1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-5-(5--morfolin-4-yl-pent-1-inyl)-ftalazinu;

3-[1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxyftalazin-5-yl]-prop-2-in-1--ol;

1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-4-morfolin-4-yl-ftalazin;

1- (3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-4-[1,2,4]triazol-1-yl--ftalazin.

Sloučeniny vzorce I mohou obsahovat jedno nebo více asymetrických center a mohou tedy být ve formě stereisomerů. Předmětem předkládaného vynálezu jsou sloučeniny vzorce I jak ve formě stereoisomerních směsí, tak i ve formě jednotlivých stereoisomerů.

Sloučeniny vzorce I jsou účinné jako inhibitory PDE 4 a TNF_α a používají se tedy jako léčiva při alergických a zánětlivých patologických stavech, jako je například COPD, astma a alergická rýma.

Jako heterocykly je možno zvláště jmenovat pyrrol, imidazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, piperazin, triazol, morfolin, pyrrolidin, pyrrolin, imidazolin, pyrazolin, pyrazolidin,

imidazolidin, piperidin, furan, pyran, thiazol, isothiazol, isoxazol, thiofen apod.

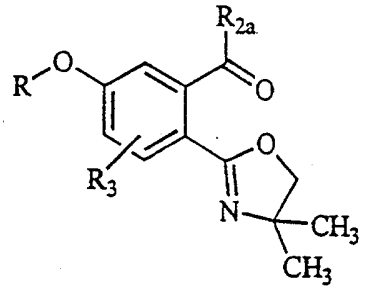
Atom halogenu znamená atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Konkrétními příklady alkylových skupin jsou skupiny methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, s-butyl, terc-butyl, n-pentyl, 1-methyl--butyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, 3-methyl-2-butyl, n-hexyl, heptyl, oktyl apod. Skupina (C_5-C_7)cykloalkyl znamená cyklopentyl, cyklohexyl a cykloheptyl, zatímco aryl znamená aromatický kruh nebo systém obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, přičemž jako konkrétní příklady skupin aryl a aryl-(C_1-C_{10})alkyl je možno uvést fenyl, benzyl, fenethyl, fenylpentyl, naftyl, indanyl, indanylpentyl apod.

Oxidovaná forma N → O, pokud je přítomna, může zahrnovat jak atomy dusíku přítomné na ftalazinovém kruhu, tak i atomy dusíku přítomné na skupině A, jestliže je touto skupinou heterocyklický substituent.

Farmaceuticky přijatelné soli sloučenin vzorce I jsou soli s organickými a anorganickými kyselinami, jako je například kyselina chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, dusičná, sírová, fosforečná, octová, benzoová, maleinová, fumarová, jantarová, vinná, citronová, asparagová, methansulfonová, 3,7-di-terc-butylnaftalen-1,5--disulfonová (kyselina dibudinová) nebo s anorganickými bázemi, jako je například hydroxid sodný nebo draselný nebo hydrogenuhličitan sodný.

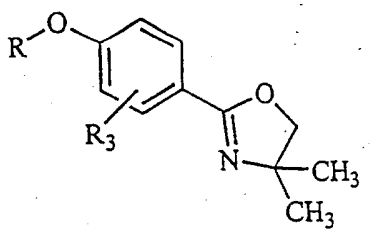
Syntéza sloučenin vzorce I probíhá způsoby známými odborníkům v oboru. Například je možno vycházet ze sloučeniny vzorce II



(II)

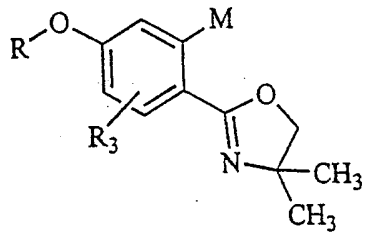
02.04.01

kde R a R_3 jsou jak definováno výše, a skupina R_{2a} je atom vodíku, popřípadě substituovaný aryl nebo heterocykl, nebo (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl nebo (C_2-C_8)alkinyl popřípadě substituovaný skupinou aryl nebo heterocykl, které je možno vyrobit různými způsoby. Například zpracování sloučeniny vzorce III



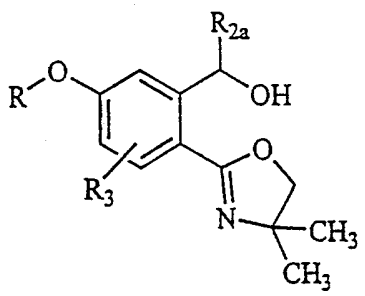
(III)

kde R a R_3 jsou jak definováno výše, působením silné báze, například n-butyllithiem, poskytne sloučeninu vzorce IIIa



(IIIa)

kde R a R_3 jsou jak definováno výše a M je lithium nebo sodík, která působením formylového elektrofilního činidla poskytne sloučeninu vzorce II, R_{2a} je atom vodíku. Tuto sloučeninu je možno převést na sloučeninu vzorce II, kde R_{2a} je různá od atomu vodíku, působením vhodného organokovového činidla, například Grignardova činidla, za získání sloučeniny vzorce IV



(IV)

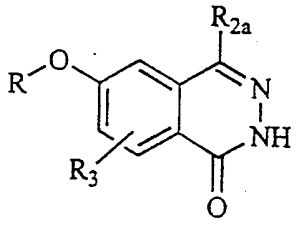
kde R, R_{2a} a R_3 jsou jak definováno výše, kde tato sloučenina poskytne oxidací, například komplexem pyridin-SO_3, DMSO a triethylaminem, poskytne požadovanou sloučeninu II.

Sloučeninu vzorce IV je možno také získat ze sloučeniny vzorce IIIa reakcí s aldehydem vzorce V

R_{2a}-CHO (V),

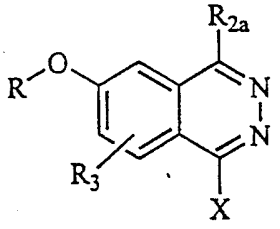
kde R_{2a} je jak definováno výše, použitým v molárním nadbytku vzhledem ke sloučenině IIIa. Sloučenina vzorce II, kde R_{2a} je různá od atomu vodíku, může být také syntetizována přímo ze sloučeniny vzorce IIIa transmetalací pomocí vhodné soli, například chloridu zinečnatého, a následnou redukcí acylchloridem v přítomnosti katalyzátoru přechodového kovu, například paladia.

Po odštěpení oxazolinové skupiny ze sloučeniny vzorce II se provede reakce s hydrazinem v protickém rozpouštědle za získání ftalazinonu vzorce VI



(VI)

kde R, R_{2a} a R_3 jsou jak definováno výše, která působením halogenačního činidla jako je například oxidochlorid fosforečný poskytne sloučeninu vzorce VII



(VII)

02.04.01

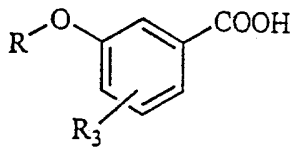
kde R, R_{2a} a R_3 jsou jak definováno výše, a X znamená atom bromu nebo chloru. Tato látka poskytne působením sloučeniny vzorce VIII

A-Z-Y (VIII),

kde A a Z jsou jak definováno výše a Y je sůl kovu, například Li, Na, Mg nebo komplex přechodového kovu, sloučeninu vzorce I, kde R_2 má významy uvedené výše, jestliže ---- je dvojná vazba a skupina R_1 není přítomna.

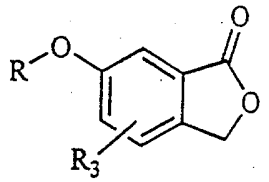
Jestliže se má připravit sloučenina vzorce I, kde je přítomna skupina R_1, sloučenin vzorce I, kde ---- znamená dvojnou vazbu a R_2 je atom vodíku, se zpracuje známými způsoby. Například redukcí vodíkem v přítomnosti Pd/C nebo PtO_2 se získá sloučenina vzorce I, kde R_1 je atom vodíku, která následným zpracováním vhodným sulfonačním nebo acylačním činidlem poskytne sloučeninu vzorce I, kde R_1 je $(C_1$-$C_4)$alkylsulfonyl nebo -CO-R_6, kde R_6 je jak definováno výše.

Alternativně mohou být sloučeniny vzorce I získány z kyseliny vzorce VIII



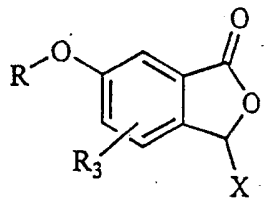
(VIII)

kde R a R_3 jsou jak definováno výše, která reakcí s formaldehydem a HCl poskytne sloučeninu vzorce IX



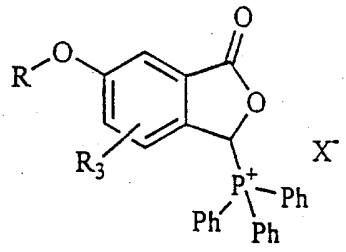
(IX)

kde R a R_3 jsou jak definováno výše. Tato sloučenina se halogenuje, například N-bromsukcinimidem, v přítomnosti katalyzátoru jako je benzoylperoxid, nebo 2,2'-azoisobutyronitril, za poskytnutí sloučeniny vzorce X



(X)

kde R, R_3 a X jsou jak definováno výše, na kterou se působí trifenylfosfinem za poskytnutí sloučeniny vzorce XI

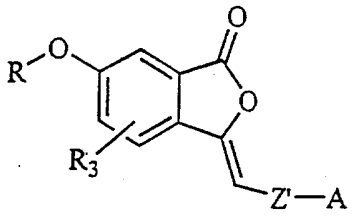


(XI)

kde R, R_3 a X jsou jak definováno výše, která reaguje s aldehydem vzorce XII

A-Z'-CHO (XII),

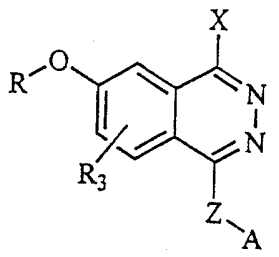
kde A je jak definováno výše a Z' je methylen nebo (C_2-C_5)alkylenový řetězec popřípadě rozvětvený a/nebo nenasycený a/nebo přerušený zbytkem (C_5-C_7)cykloalkyl, nebo je nepřítomná, v přítomnosti organické báze jako je například triethylamin, za poskytnutí sloučeniny vzorce XIII



(XIII)

kde R, R_3, Z' a A jsou jak definováno výše. Tato sloučenina se ponechá reagovat s hydrazinem za poskytnutí sloučeniny vzorce I, kde R_1 je atom vodíku, R_2 znamená skupinu =O, a Z je methylen, nebo (C_2-C_5)alkylenový řetězec popřípadě rozvětvený a/nebo nenasycený a/nebo přerušený (C_5-C_7)cykloalkylovým zbytkem, ale nikoli na prvním atomu uhlíku. Reakce této sloučeniny vzorce I s vhodným alkylhalogenidem nebo sulfonátem v přítomnosti báze, například hydridu sodného, poskytne sloučeninu vzorce I, kde R_1 je substituent jiný než vodík.

Sloučenina vzorce I, kde R_1 je atom vodíku, může poskytnout také jiné sloučeniny vzorce I, kde Z je methylen nebo (C_2-C_5)alkylenový řetězec popřípadě rozvětvený a/nebo nenasycený a/nebo přerušený (C_5-C_7)cykloalkylovým zbytkem, ale ne na prvním atomu uhlíku. Například reaguje tato sloučenina s halogenačním činidlem jako je například $POCl_3$ nebo $POBr_3$, za poskytnutí meziproduktu vzorce XIV



(XIV)

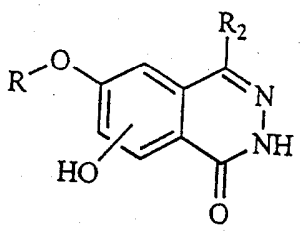
kde A, R, R_3, Z a X jsou jak definováno výše, který se potom vystaví vazebné reakci v přítomnosti katalyzátoru jako je například paladium, nebo aromatické nukleofilní substituci, za poskytnutí sloučeniny vzorce I, kde R_2 má významy uvedené výše, jestliže ---- je dvojná vazba, a Z je methylen nebo (C_2-C_5)alkylenový řetezec popřípadě rozvětvený a/nebo nenasycený a/nebo přerušený (C_5-C_7)cykloalkylovým zbytkem, ale nikoli na prvním atomu uhlíku.

Co se týče substituentu R_3 jestliže je jiný než atom vodíku, může již být přítomen ve výchozích produktech různých výše popsaných

02.04.01

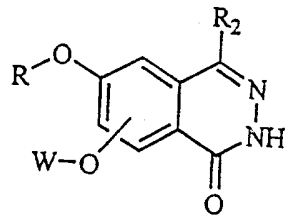
syntetických cest, nebo může být zaveden a modifikován při procesu metodami známými odborníkům v oboru. Například jestliže R_3 je (C_2-C_8)alkenyl nebo (C_2-C_8)alkinyl popřípadě substituovaný skupinou aryl nebo heterocykl, může být hydrogenován za poskytnutí odpovídajícího (C_1-C_8)alkylového nebo (C_2-C_8)alkenylového zbytku. Tato hydrogenace se uskutečňuje metodami známými odborníkům v oboru.

Alternativně s sloučenina vzorce XV



(XV)

kde R a R_2 jsou jak definováno výše, aktivuje na hydroxylové skupině, například anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové, za získání sloučeniny vzorce XVI

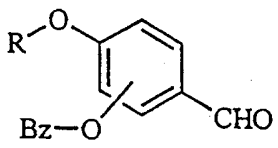


(XVI)

kde R a R_2 jsou jak definováno výše a W znamená aktivační skupinu. Tato sloučenina se potom zpracuje vazebnou reakcí v přítomnosti katalyzátoru, například paladia, za poskytnutí požadované sloučeniny vzorce VI, která se potom zpracuje jak bylo uvedeno výše za poskytnutí sloučeniny vzorce I.

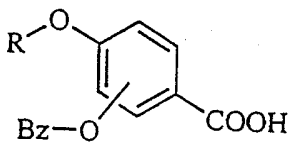
Sloučenina vzorce XV může být získána například ze sloučeniny vzorce XVII

02.04.01



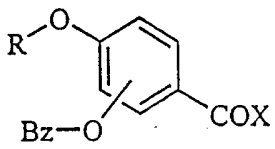
(XVII)

kde R je jak definováno výše a Bz znamená benzylovou skupinu, která se oxiduje, například manganistanem draselným a tetrabutylamoniumbromidem za poskytnutí kyseliny vzorce XVIII



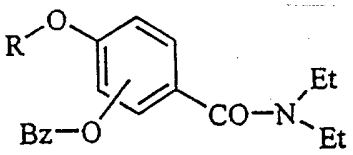
(XVIII)

kde R a Bz jsou jak definováno výše, která se převede například thionylchloridem na odpovídající acylhalogenid vzorce XIX



(XIX)

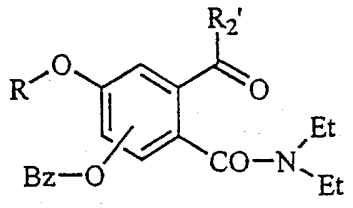
kde R, Bz a X jsou jak definováno výše. Tato sloučenina reaguje s diethylaminem v alespoň ekvimolárním množství za poskytnutí benzamidu vzorce XX



(XX)

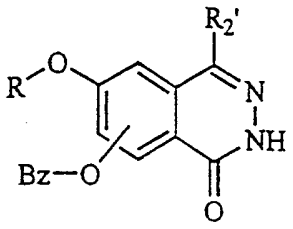
02.04.01

kde R a Bz jsou jak definováno výše, který reaguje s dimethylformamidem v přítomnosti silné organické báze, jako je například butyllithium, terc-butyllithium, sek-butyllithium, popřípadě v přítomnosti ligandu, jako je na příklad tetramethylethylendiamin, za poskytnutí sloučeniny vzorce XXIa



(XXIa)

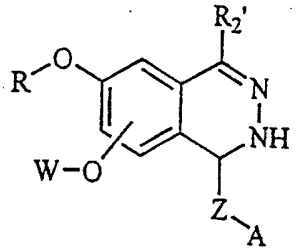
kde R a Bz jsou jak definováno výše a R_2' je atom vodíku. Tato sloučenina reaguje s hydrazinem v kyselině octové za poskytnutí sloučeniny vzorce XXII



(XXII)

kde R, Bz a R_2' jsou jak definováno výše, která se debenzyluje HCl v kyselině octové za poskytnutí sloučeniny vzorce XV.

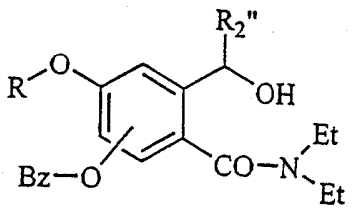
Sloučenina XXII, zpracovaná způsoby již uvedenými pro analogické sloučeniny (například sloučeninu XVI) může také poskytnout sloučeninu XXIII



(XXIII)

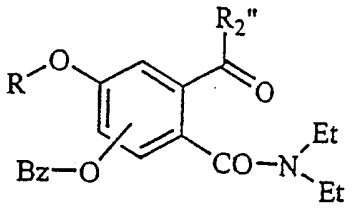
kde R, R_2', W, Z a A jsou jak definováno výše, která se ponechá reagovat za podmínek umožňujících vytvoření vazby v přítomnosti paladia za poskytnutí sloučeniny vzorce I, kde R_2 je atom vodíku.

Alternativa pro získání sloučeniny vzorce I, kde R_2 je různé od atomu vodíku předpokládá, že se na sloučeninu vzorce XXIa působí R_2''-magnesiumhalogenidem, například chloridem, nebo sloučeninou R_2''-lithium, kde R_2'' má význam R_2 uvedený výše, kromě vodíku, za získání sloučeniny vzorce XXIV



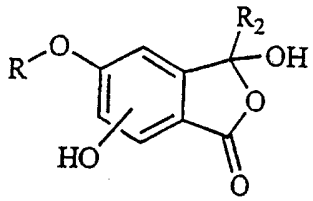
(XXIV)

kde R, Bz a R_2'' jsou jak definováno výše. Sloučenina vzorce XXIV se zpracuje působením vhodného oxidačního činidla jako je například pyridiniumchlorchromát a získá se sloučenina vzorce XXIb



(XXIb)

kde R a R_2'' jsou jak definováno výše. Na sloučeniny vzorce XXIa nebo XXIb se působí kyselinou octovou v kyselém médiu za poskytnutí sloučeniny vzorce XXV



(XXV)

02.04.01

kde R a R_2 jsou jak definováno výše, která reaguje s hydrazinem za poskytnutí ftalazinonu vzorce XV.

Syntéza N-oxidu sloučenin vzorce I se provádí reakcí sloučenin vzorce I s perkyselinami, jako je například kyselina m-chlorperbenzová.

Příprava solí sloučenin vzorce I se provádí známými způsoby.

Sloučeniny vzorce I jsou inhibitory PDE 4, jak je ukázáno testy inhibičních účinků na enzymatickou aktivitu in vitro (příklad 147), a jsou také schopné inhibovat uvolňování TNFα (příklad 148). Byla prováděna porovnání s následujícími sloučeninami: 6,7-dimethoxy-4--(pyridin-4-ylmethyl)-2*H*-ftalazin-1-on (odkaz 1) a 6,7-dimethoxy-4--(piperidin-4-ylmethyl)-2*H*-ftalazin-1-on (odkaz 2) zahrnutými do obecného vzorce již citované patentové přihlášky EP 722 936 (Eisai) a zvolenými z hlediska strukturní afinity se sloučeninami podle předkládaného vynálezu. Referenční sloučeniny, i když jsou chemicky podobné, neprokázaly účinky jako inhibitory PDE 4.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu navíc nemají žádné účinky na enzymy PDE 3 a 5 (příklad 149).

Je zřejmé, že tato selektivita a specificita ve spojení s nepřítomností vlivu na kardiovaskulární systém způsobují vhodnost sloučenin vzorce I pro léčení patologických stavů, jichž se účastní PDE 4 a TNF_α, jako je astma, chronické obstruktivní plicní onemocnění (COPD), syndrom dechové nedostatečnosti dospělých (ARDS), alergická rhinokonjunktivitida, psoriáza, atopická dermatitida, revmatoidní artritida, septický šok, ulcerativní kolitida, i když jsou souvislosti předkládaného vynálezu zaměřeny zvláště na patologické stavy respiračního traktu. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou použitelné zvláště při léčení alergických a zánětlivých onemocnění a především při terapii COPD, astmatu a alergické rýmy.

02.04.01

Terapeutické dávky budou obecně od 0,1 do 1000 mg za den a od 1 do 200 mg pro jednu dávku při orálním podání.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu jsou farmaceutické prostředky obsahující terapeuticky účinné množství sloučenin vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí ve směsi s vhodným nosičem.

Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu mohou být kapalné, vhodné pro enterální nebo parenterální podání, a s výhodou pevné jako jsou tablety, kapsle a granuláty vhodné pro orální podávání, nebo mohou být ve formě vhodné pro transdermální a inhalační podávání.

Výroba farmaceutických prostředků, které jsou předmětem předkládaného vynálezu, může být uskutečněna známými způsoby.

Pro lepší ilustraci vynálezu se poskytují následující příklady.

Spektra ^{1}H-NMR byla měřena při 200 MHz na přístroji Varian; δ jsou v dílech na milion.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

2-(4-Methoxyfenyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol

K roztoku 2-amino-2-methyl-propan-1-olu (10,45 g, 1,17 mol) v CH_2Cl_2 (400 ml) v atmosféře N_2 byl po kapkách přidáván v průběhu 30 min roztok 4-methoxybenzoylchloridu (100 g, 0,59 mol) v CH_2Cl_2 (500 ml), za udržování teploty na 18 °C směsí voda/led. Po 3 hod za míchání byla sraženina zfiltrována přes celit a promyta CH_2Cl_2. Organická fáze byla míchána v atmosféře N_2 při 2 °C a byl přikapáván thionylchlorid (123 ml, 1,77 mol), za udržování teploty pod 10 °C. Po ukončení přikapávání byla reakční směs míchána přes noc, potom zakoncentrována ve vakuu. Zbytek byl převeden do 5% HCl a dvakrát

extrahován ethyletherem. Extrakty byly extrahovány 5% HCl. Vodná fáze byla zalkalizována koncentrovaným NaOH a extrahována třikrát ethyletherem, potom odvodněna a koncentrována ve vakuu. Surovina byla destilována při 95 až 98 °C (30 Pa) za poskytnutí 106,43 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 87,6 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,87-6,84 (m, 4H); 4,04 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 1,34 (s, 6H).

Příklad 2

2-(4,4-Dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-5-methoxybenzaldehyd

V suchém prostředí v atmosféře N_2 byl rozpuštěn 2-(4--methoxyfenyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol (20 g, 0,097 mol), připravený podle popisu v příkladu 1, v ethyletheru (200 ml) a k roztoku bylo při -2 °C přidáno n-butyllithium (44 ml, 0,11 mol), při udržování teploty směsi pod 5 °C. Směs byla míchána a po 4 hod byl přidán DMF (15,4 g, 16,3 ml, 0,21 mol). Po míchání přes noc při teplotě laboratoře byla směs ochlazena a extrahována směsí voda/led. Vodná fáze byla extrahována znovu ethyletherem. Organická fáze byla promyta vodou/NaCl, odbarvena aktivním uhlím, odvodněna a koncentrována ve vakuu za poskytnutí 19 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 84 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,75 (s, 1H); 7,84-7,05 (m, 3H); 4,10 (s, 2H); 3,86 (s, 3H); 1,37 (s, 6H).

Příklad 3

6-Methoxy-2*H*-ftalazin-1-on

Roztok 2-(4,4-dimethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-5-methoxybenz--aldehydu (2 g, 8,58 mmol), připravený podle popisu uvedeného v příkladu 2, ve 30 ml směsi vody (5 ml), ethanolu (50 ml) a

02.04.01

koncentrované H_2SO_4 (4 ml) doplněné do 100 ml ethanolem, byl míchán pod zpětným chladičem 20 hod, potom zakoncentrován na malý objem, převeden do vody, extrahován ethyletherem a organická fáze byla promyta vodou, odvodněna a usušena. Získaný olej byl rozpuštěn v kyselině octové (14 ml) a po kapkách byl přidáván, v atmosféře N_2, hydrazinmonohydrát (1,25 ml, 25,7 mmol) rozpuštěný v kyselině octové (6 ml). Směs byla míchána 3,5 hod při teplotě laboratoře, potom při 80 °C 4 hod, ochlazena, téměř úplně vysušena, převedena do vody, neutralizována $NaHCO_3$, vícekrát extrahována CH_2Cl_2. Organické fáze byly promyty vodou, odvodněny a koncentrovány. Zbytek byl rozetřen v CH_2Cl_2 (10 ml) a zfiltrován za poskytnutí 1,1 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 73,4 %). Teplota tání: 200 - 205 °C.

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 12,50 (s-široký, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,14-7,37 (m, 3H); 3,91 (s, 3H).

Příklad 4

1-Chlor-6-methoxyftalazin

K suspenzi 6-methoxy-2*H*ftalazin-1-onu (6,4 g, 36,3 mmol), připraveného jak bylo popsáno v příkladu 3, v acetonitrilu (65 ml), za míchání a v atmosféře suchého N_2 při teplotě laboratoře, byl po kapkách přidán oxidochlorid fosforečný (6,8 ml, 73 mmol), potom byla směs zahřívána pod zpětným chladičem. Po 3 hod byla směs zakoncentrována, převedena do vody, neutralizována $NaHCO_3$ a vícekrát extrahována CH_2Cl_2. Organické fáze byly promyty vodou, odvodněny a koncentrovány za poskytnutí 6,94 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 98,3 %). Teplota tání: 181 - 183 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,33 (s, 1H); 8,21-7,20 (m, 3H); 4,00 (s, 3H).

02.04.01

Příklad 5

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxyftalazin (sloučenina 1)

Roztok 3,5-dichlor-4-methylpyridinu (11,32 g, 70 mmol) v suchém DMF (100 ml) byl míchán v atmosféře N_2 při teplotě laboratoře, potom byl přidán 60% NaH v oleji (2,8 g, 70 mmol). Po 1 hod při teplotě laboratoře byl přidán roztok 1-chlor-6-methoxy--ftalazinu (6,8 g, 35 mmol), připravený podle popisu uvedeného v příkladu 4, v DMF (250 ml). Směs byl ponechána při teplotě laboratoře 20 hod, potom byla vlita do směsi ledu a vody (pH ≅ 8) a vícekrát extrahována CH_2Cl_2. Organické fáze byly promyty vodou, odvodněny a usušeny za poskytnutí pevné látky, která byla rozetřena v isopropyletheru (100 ml) a zfiltrována. Matečné louhy byly usušeny a zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií ethylacetátem za poskytnutí 8,9 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 79,5 %). Teplota tání: 173 - 175 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,32 (s, 1H); 8,50 (s, 2H); 8,11 (d, 1H, J=9,0 Hz); 7,56 (dd, 1H); 7,20 (d, 1H, J=2,6 Hz); 4,90 (s, 2H); 4,00 (s, 3H).

Příklad 6

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxyftalazin-3-oxid (sloučenina 2)

K roztoku 1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxyftalazinu (1 g, 3,13 mmol), připraveného podle popisu uvedeného v příkladu 5, v suchém CH_2Cl_2 (15 ml), byla za míchání a v atmosféře N_2 při teplotě laboratoře přidána kyyselina m-chlorperbenzoová (0,81 g, 4,7 mmol). Po 1 hod byla směs promyta 10% NaOH a vodou, odvodněna a usušena. Zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: ethylacetát 100 %, potom ethylacetát/CH_3OH, 8 : 2) za poskytnutí pevné látky, která krystalizovala ze směsi kyselina octová/ethylacetát

02.04.01

za poskytnutí 0,32 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 31 %). Teplota tání: >230 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,70 (s, 2H); 8,66 (s, 1H); 8,37 (d, 1H, J=9,1 Hz); 7,42 (dd, 1H); 7,34 (d, 1H, J=2,4 Hz); 4,91 (s, 2H); 3,94 (s, 3H).

Příklad 7

1-(3,5-Dichlor-1-oxypyridin-4-ylmethyl)-6-methoxyftalazin-3-oxid (sloučenina 3)

K roztoku 1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxyftalazinu (1 g, 3,12 mmol), připraveného podle popisu uvedeného v příkladu 5, v suchém $CHCl_3$ (15 ml), za míchání a v atmosféře N_2 při teplotě laboratoře, byla přidána kyselina m-chlorperbenzoová (1,62 g, 9,37 mmol) a směs byla vařena pod zpětným chladičem. Po 3 hod byla směs ochlazena a pevná látka byla oddělena. Matečné louhy byly usušeny a zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: CH_2Cl_2/CH_3OH 95 : 5, potom 9 : 1) za poskytnutí 0,68 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 62 %). Teplota tání: >230 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,41 (s, 1H); 8,18 (s, 21H); 8,00 (d, 1H, J=9,2 Hz); 7,32 (dd, 1H); 6,93 (d, 1H, J=2,5 Hz); 4,72 (s, 2H); 3,98 (s, 3H).

Příklad 8

1-[2-(4,4-Dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-5-methoxyfenyl]-propan-1--on

K roztoku 2-(4-methoxyfenyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazolu (4,5 g, 21,9 mmol), připraveného podle popisu uvedeného v příkladu 1, v suchém ethyletheru (90 ml), za míchání a v atmosféře N_2 při 0 °C, bylo přidáno 2,5 M n-butyllithium (9,6 ml, 24,1 mmol) v hexanu. Reakce probíhala 4 hod. V další baňce byla připravena suspenze

02.04.01

$ZnCl_2$ (4,48 g, 33 mmol) v suchém ethyletheru (60 ml) a při 0 °C byl k této suspenzi přidáván roztok derivátu lithia. Na konci přidávání byla směs ponechána při teplotě laboratoře 1,5 hod, ochlazena na 0 °C a postupně byl přidán octan paladnatý (0,25 g, 1,09 mmol), trifenylfosfin (0,57 g, 2,19 mmol) a po 5 min propanoylchlorid (2,13 g, 23,02 mmol). Směs byla ponechána stát 20 hod, potom byla vlita do směsi ledu a vody a extrahována ethylacetátem. Organická fáze byla odvodněna, odbarvena a usušena za poskytnutí 6,6 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 75 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,87-6,73 (m, 3H); 4,00 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 2,71 (q, 2H); 1,31 (s, 6H); 1,16 (t, 3H, J=7,4 Hz).

Příklad 9

4-Ethyl-6-methoxy-2*H*ftalazin-1-on

Roztok 1-[2-(4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-5-methoxy--fenyl]-propan-1-onu (6,4 g, 15,9 mmol), připravený podle popisu uvedeného v příkladu 8, ve 110 ml směsi vody (10 ml), ethanolu (100 ml) a koncentrované H_2SO_4 (8 ml) doplněné do 200 ml ethanolem, byl míchán v atmosféře N_2 pod zpětným chladičem 20 hod, potom zakoncentrován, převeden do vody a vícekrát extrahován ethyletherem. Organické fáze byly promyty vodou, odvodněny a usušeny za poskytnutí oleje, který byl rozpuštěn v kyselině octové, a byl přidán, při teplotě 15 °C, hydrazinmonohydrát (1,56 g, 31,12 mmol) v kyselině octové (10 ml). Po ukončení přidávání byla směs zahřáta na 80 °C a po 20 hod zahuštěna na malý objem, převedena do vody, neutralizována $NaHCO_3$ a vícekrát extrahována $CHCl_3$. Organické fáze byly odvodněny a usušeny za poskytnutí zbytku, který byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: hexan/ethylacetát 9 : 1, potom 7 : 3). Bylo získáno 1,34 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 44 %). Teplota tání: 230 - 235 °C.

02.04.01

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,3 (s-široký, 1H); 8,18-7,27 (m, 3H); 3,92 (s, 3H); 2,93 (q, 2H); 1,24 (t, 3H, J=7,5 Hz).

Příklad 10

1-Chlor-4-ethyl-6-methoxyftalazin

K suspenzi 4-ethyl-6-methoxy-2*H*-ftalazin-1-onu (1,3 g, 6,76 mmol), připraveného podle popisu uvedeného v příkladu 9, v suchém acetonitrilu (20 ml), byl za míchání a v atmosféře N_2 při teplotě laboratoře přidán oxidochlorid fosforečný (2,07 g, 13,52 mmol). Směs byla vařena pod zpětným chladičem a po 2 hod ochlazena, zahuštěna na malý objem, převedena do vody, byl přidán Na_2CO_3 v nadbytku a byla provedena extrakce třikrát CH_2Cl_2. Organické fáze byly odvodněny a usušeny za poskytnutí 1,34 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 89 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,20-7,54 (m, 3H); 4,01 (s, 3H); 3,30 (q, 2H); 1,36 (t, 3H, J=7,4 Hz).

Příklad 11

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-4-ethyl-6-methoxyftalazin (sloučenina 4)

Při použití v podstatě stejného postupu jako byl popsán v příkladu 5 a s použitím jako výchozích látek 3,5-dichlor-4--methylpyridinu (1,75 g, 10,77 mmol), suchého DMF (20 ml), 60 % NaH v oleji (0,26 g, 10,77 mmol) a 1-chlor-4-ethyl-6-methoxyftalazinu (1,2 g, 5,39 mmol), připraveného podle popisu uvedeného v příkladu 10, v DMF (25 ml) bylo získáno 0,66 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 36 %). Teplota tání: 136 - 138 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,48 (s, 2H); 8,12 (d, 1H, J=9Hz); 7,52 (dd, 1H); 7,33 (d, 1H, J=2,5 Hz); 4,85 (s, 2H); 4,00 (s, 3H); 3,27 (q, 2H); 1,47 (t, 3H, J=7,3 Hz).

Příklad 12

[2-(4,4-Dimethyl-4,4-dihydrooxazol-2-yl]-5-methoxyfenyl]-fenyl--methanon

K roztoku 2-(4-methoxyfenyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazolu (4,5 g, 21,9 mmol), připraveného podle popisu uvedeného v příkladu 1, v suchém ethyletheru (90 ml), za míchání a v N_2 při 0 °C, bylo přidáno 2,5 M n-butyllithium (9,6 ml, 24,1 mmol) v hexanu, a reakce probíhala 4 hod. V další baňce byla připravena suspenze $ZnCl_2$ (4,48 g, 33 mmol) v suchém ethyletheru (60 ml) a po kapkách byl přidán roztok derivátu lithia při 0 °C, a po 1 hod benzoylchlorid (3,24 g, 23,02 mmol). Směs byla ponechána stát při teplotě laboratoře 3 hod, potom byl přidán bis(trifenylfosfin)paladiumchlorid (280 mg) a po 3 dnech byla reakční směs vlita do směsi voda/led a extrahována ethylacetátem. Organické fáze byly promyty vodou, odvodněny a usušeny za poskytnutí 3,5 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 52 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_s$) δ: 7,86-6,95 (m, 8H); 3,84 (s, 3H); 3,51 (s, 2H); 0,98 (s, 6H).

Příklad 13

6-Methoxy-4-fenyl-2*H*-ftalazin-1-on

Suspenze [2-(4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-5-methoxy--fenyl]-fenylmethanonu (3,4 g, 11 mmol), připraveného podle popisu uvedeného v příkladu 12, v 3N HCl (45 ml) byla vařena pod zpětným chladičem za míchání 2 dny, potom byl přidán 36% HCl (10 ml). Po

02.04.01

20 hod byla směs ochlazena a vícekrát extrahována $CHCl_3$. Organické fáze byly odvodněny a usušeny. Zbytek byl rozpuštěn v kyselině octové smísen s monohydrátem hydrazinu (0,96 g, 19,24 mmol) v kyselině octové (7 ml). Směs byla zahřáta na 80 °C v suchém N_2 a míchána 20 hod, potom zahuštěna na malý objem, vlita do vody, neutralizována nadbytečným $NaHCO_3$ a extrahována $CHCl_3$. Organické fáze byly odvodněny a usušeny za získání 0,6 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 37 %). Teplota tání: 230 - 235 °C.

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 12,71 (s, 1H); 8,29-7,00 (m, 8H); 3,8 (s, 3H).

Příklad 14

1-Chlor-6-methoxy-4-fenylftalazin

Při použití stejného pracovního postupu jako byl popsán v příkladu 4, vycházeje z 6-methoxy-4-fenyl-2*H*-ftalazin-1-onu (0,6 g, 2,38 mmol), připraveného podle popisu uvedeného v příkladu 13, v acetonitrilu (10 ml) a oxidochloridu fosforečném (0,44 ml, 4,76 mmol), bylo získáno 0,4g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 62,5 %).

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,33-7,26 (m, 8H); 3,88 (s, 3H).

Příklad 15

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-4-fenylftalazin (sloučenina 5)

Při postupu stejným způsobem jak bylo popsáno v příkladu 5, vycházeje z 3,5-dichlor-4-methylpyridinu (0,45 g, 2,81 mmol) v suchém DMF (10 ml), 60% NaH (67 mg, 2,81 mmol) a 1-chlor-6-methoxy-4-fenylftalazinu (0,38 g, 1,4 mmol), připraveného jak bylo popsáno v příkladu 14, v DMF (10 ml), bylo získáno 0,26 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 47,3 %). Teplota tání: 206 - 208 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,51 (s, 2H); 8,22-7,39 (m, 8H); 4,94 (s, 2H); 3,87 (s, 3H).

Příklad 16

[2-(4,4-Dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-5-methoxy-fenyl]-fenyl--methanol

Hořčíkové hobliny pro přípravu Grignardova činidla (0,12 g, 4,71 mmol) v ethyletheru (8 ml) byly vloženy pod N_2 a směs byla míchána při teplotě laboratoře. Byl přidán ethylbromid (2 kapky) a potom pomalu brombenzen (0,52 ml, 4,93 mmol) v ethyletheru (10 ml) a 1,2-dibromethan (2 kapky). Teplota směsi vzrůstala až k varu pod zpětným chladičem a byla udržována 1 hod. Ke směsi byl přidán 2--(4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-5-methoxybenzaldehyd (1 g, 4,29 mmol), připravený jak bylo popsáno v příkladu 2, a směs byla vařena pod zpětným chladičem další hodinu, potom byla ochlazena a vlita do směsi led/voda a extrahována vícekrát ethylacetátem. Organické fáze byly promyty vodou, odvodněny a usušeny, za získání 1,44 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 98 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,23 (s-široký, 1H); 7,80-6,67 (m, 8H); 5,86 (s-široký, 1H); 4,15- 3,79 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 1,31 a 0,96 (2s, 6H).

Příklad 17

1-[2-(4,4-Dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-5-methoxyfenyl]-5-fenyl--pentan-1-ol

K roztoku 2-(4-methoxyfenyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazolu (1,85 g, 9 mmol), připraveného jak bylo popsáno v příkladu 1, v suchém ethyletheru (37 ml), při 0 °C bylo přidáno 2,5 M n--butyllithium (4 ml, 9,9 mmol) v hexanu, za udržování teploty pod 5 °C. Směs byla ponechána při 0 °C 4 hod, po kapkách byl přidán roztok 5-

02.04.01

-fenylpentanalu (3,25 g, 20 mmol) v suchém ethyletheru (10 ml), za udržování teploty pod 5 °C. Směs byla udržována při teplotě laboratoře 2 dny, potom byla vlita do směsi voda/led. Fáze byly odděleny a vodná fáze byla extrahována opět ethyletherem. Organické podíly byly odbarveny aktivním uhlím, odvodněny a zakoncentrovány za získání oleje, který byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: petrolatum/ethylacetát 8 : 2, potom 7 : 3), za získání 1,17 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 35 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,83-6,75 (m, 8H); 4,65-4,58 (m, 1H); 4,12-4,02 (m, 2H); 3,81 (s, 3H); 2,63-2,55 (m, 2H); 2,00-1,28 (m, 6H); 1,36 (s, 6H).

Příklad 18

1-[2-(4,4-Dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-5-methoxyfenyl]-5-fenyl--pentan-1-on

K roztoku 1-[2-(4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-5-methoxy--fenyl]-5-fenylpentan-1-olu (0,62 g, 1,7 mmol), připraveného jak bylo popsáno v příkladu 17, v DMSO (10 ml), byl přidán triethylamin (35 ml) a po 30 min komplex oxidu sírového a pyridinu (1,62 g, 10,2 mmol). Po 6 hod byla směs zředěna 10 objemy vody a dvakrát extrahována ethyletherem. Organické fáze byly promyty vodou, odbarveny aktivním uhlím, odvodněny a zakoncentrovány. Zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: petrolatum/ethylacetát 7 : 3), za získání 0,37 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 60 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,79-6,73 (m, 8H); 3,96 (s, 2H); 3,81 (s, 3H); 2,78-2,58 (m, 4H); 1,82-1,59 (m, 4H); 1,28 (s, 6H).

02.04.01

Příklad 19

6-Methoxy-4-(4-fenylbutyl)-2*H*-ftalazin-1-on

Roztok 1-[2-(4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-5-methoxy--fenyl]-5-fenylpentan-1-onu (0,37 g, 1 mmol), připraveného jak bylo popsáno v příkladu 18, v 5 ml směsi vody (0,5 ml), ethanolu (5 ml), koncentrované H_2SO_4 (0,4 ml) doplněné do 10 ml ethanolem, byl míchán pod zpětným chladičem 20 hod, potom byl za koncentrován na malý objem, převeden do vody, extrahován ethyletherem a etherová fáze byla promyta vodou, odvodněna a usušena. Získaný olej byl rozpuštěn v kyselině octové (10 ml) a po kapkách byl přidán, v atmosféře N_2, roztok monohydrátu hydrazinu (0,45 ml, 3 mmol) v kyselině octové (2 ml). Směs byla míchána 3 hod při 80 °C, potom přes noc při teplotě laboratoře a při 80 °C dalších 5 hod, ochlazena, usušena, vložena do vody, zalkalizována NaOH, a extrahována vícekrát ethylacetátem. Organické fáze byly promyty směsí voda/NaCl, odvodněny a zakoncentrovány. Zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: petroleum/ethylacetát 6 : 4) za získání 0,09 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 29 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,03 (s-široký, 1H); 8,40-7,06 (m, 8H); 3,91 (s, 3H); 2,93-2,63 (m, 4H); 1,88-1,71 (m, 4H).

Příklad 20

1-Chlor-6-methoxy-4-(4-fenylbutyl)-ftalazin

S použitím stejného postupu jak bylo popsáno v příkladu 10, vycházeje z 6-methoxy-4-(4-fenylbutyl)-2*H*-ftalazin-1-onu (0,2 g, 0,65 mmol), připraveného jak bylo popsáno v příkladu 19, v suchém acetonitrilu (10 ml) a $POCl_3$ (0,31 g, 1,95 mmol), bylo získáno 0,22 g v názvu uvedené sloučeniny (steichiometrický výtěžek).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,20-7,13 (m, 8H); 3,93 (s, 3H); 3,29-3,22 (m, 2H); 2,72-2,64 (m, 2H); 1,98-1,72 (m, 4H).

02.04.01

Příklad 21

1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-4-(4-fenylbutyl)ftalazin (sloučenina 6)

S použitím stejného postupu jak bylo popsáno v příkladu 5, vycházeje z 3,5-dichlor-4-methylpyridinu (0,23 g, 1,4 mmol) v suchém DMF (10 ml), 55% NaH v oleji (0,061 g, 1,4 mmol) a 1-chlor-6-methoxy-4-(4-fenyl-butyl)-ftalazinu (0,23 g, 0,7 mmol), připraveného jak bylo popsáno v příkladu 20, v DMF (5 ml), bylo získáno 0,082 g v názvu uvedené sloučeniny ve formě amorfní hygroskopické pevné látky (výtěžek: 21 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,79-7,94 (m, 3H); 8,72 (s, 2H); 7,27-7,10 (m, 5H); 5,70 (široký, H^+); 5,12 (s, 2H); 4,09 (s, 3H); 3,48 (t-široký); 2,60 (t-široký, 2H); 1,88-1,61 (m, 4H).

Příklad 22

4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-1,2-dihydroftalazin (sloučenina 7)

Suspenze 1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxyftalazinu (23,5 g, 73,4 mmol), připraveného jak bylo popsáno v příkladu 5, a hydrátu PtO_2 (0,5 g, 2,2 mmol) v THF (600 ml) byla vložena do hydrogenačního reaktoru při teplotě laboratoře a tlaku 0,2 MPa. Po 22 hod byla směs zfiltrována přes celit a usušena za získání 23,8 g v názvu uvedené sloučeniny (steichiometrický výtěžek). Teplota tání: 181 - 183 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,45 (s, 2H); 7,37-6,63 (m, 3H); 4,20 (s, 2H); 4,08 (s, 2H); 3,83 (s, 3H).

Příklad 23

1-[4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-1*H*-ftalazin-2-yl]--ethanon (sloučenina 8)

A. K roztoku 1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy--ftalazinu (1 g, 3,12 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 5, v ledové kyselině octové (30 ml), za míchání vN_2, bylo přidáno 10% Pd/C v katalytickém množství, a roztok byl vložen do hydrogenačního reaktoru při tlaku 0,4 MPa. Po 2 dnech byla směs zfiltrována a usušena. Zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: hexan/ethylacetát 3 : 7), za získání 0,5 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 50 %). Teplota tání: 186 - 188 °C.

B. Jako alternativa k předchozí syntéze byla sloučenina uvedená v názvu připravena z roztoku 4-(3,5-dichlorpyridin-4--ylmethyl)-7-methoxy-1,2-dihydroftalazinu (2 g, 6,2 mmol), připraveného jak bylo popsáno v příkladu 22, v suchém THF (60 ml), jako výchozí látky, za míchání v suchém N_2 při 0 °C. Ke směsi byl přidán triethylamin (1,57 g, 15,5 mmol), potom acetylchlorid (0,44 ml, 6,2 mmol). Po 10 min byla směs přivedena na teplotu laboratoře a udržována při této teplotě 2,5 hod, potom byla vlita do směsi voda/led a extrahována vícekrát CH_2Cl_2. Organické fáze byly promyty 5% NaOH a vodou, odvodněny a usušeny, za získání pevné látky, která krystalizovala z acetonitrilu (70 ml), za získání 1,95 g v názvu uvedené sloučeniny, která měla stejné fyzikálně-chemické vlastnosti jako sloučenina získaná v odstavci A.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,48 (s, 2H); 7,46 (d, 1H, J=8,6 Hz); 6,88 (dd, 1H) ; 6,70 (d, 1H, J=2,4 Hz); 4,85 (s, 2H); 4,29 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 1,84 (s, 3H).

02.04.01

Příklad 24

Amid kyseliny 4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-1H-ftalazin--2-karboxylové (sloučenina 9)

K roztoku 4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-1,2--dihydroftalazinu (0,4 g, 1,24 mmol), připraveného jak bylo popsáno v příkladu 22, v ledové kyselině octové (8 ml), za míchání a v atmosféře suchého N_2 při teplotě laboratoře, byl přidán kyanatan draselný (0,2 g, 2,48 mmol) a reakční směs byla ponechána stát 20 hod, potom byla vlita do 10% NaOH v přebytku a extrahována vícekrát CH_2Cl_2. Organické fáze byly promyty vodou, odvodněny a zakoncentrovány za získání zbytku, který byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: hexan/ethylacetát 3 : 7), za získání 0,36 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 80 %). Teplota tání: >230 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,50 (s, 2H); 7,47-6,69 (m, 3H); 5,01 (široký, 2H); 4,82 (s, 2H); 4,29 (s, 2H); 3,85 (s, 3H).

Příklad 25

1-[4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-1*H*-ftalazin-2-yl]-propan--1-on (sloučenina 10)

K roztoku 4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-1,2-di--hydroftalazinu (1 g, 3,1 mmol), připraveného jak bylo popsáno v příkladu 22, v THF (35 ml), za míchání v atmosféře suchého N_2 při teplotě laboratoře, byl po kapkách přidán triethylamin (1,08 ml, 7,76 mmol), potom při 0 °C propionylchlorid (0,323 ml, 3,72 mmol). Po 10 min byla směs přivedena na teplotu laboratoře a po 3 hod byla vlita do směsi voda/led a THF byl odpařen. Směs byla vícekrát extrahována CH_2Cl_2 a organické fáze byly promyty 5% NaOH a vodou, odvodněny a usušeny, za získání pevné látky, která krystalizovala z acetonitrilu (50 ml). Byl získán 1 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 86 %). Teplota tání: 195 - 197 °C.

02.04.01

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,48 (s, 2H); 7,48-6,70 (m, 3H); 4,85 (s, 2H); 4,29 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 2,15 (q, 2H); 0,87 (t, 3H, J=7,5 Hz).

Příklad 26

1-[4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-1*H*-ftalazin-2-yl]-2--methylpropan-1-on (sloučenina 11)

Při použití v podstatě stejného postupu jak bylo popsáno v příkladu 25, vycházeje z 4-(3,5-dichlorpyridin-4ylmethyl)-7-methoxy--1,2-dihydroftalazinu (1 g, 3,1 mmol), připraveného jak bylo popsáno v příkladu 22, v suchémTHF (35 ml), triethylaminu (1,08 ml, 7,76 mmol) a isobutanoylchloridu (0,39 ml, 3,72 mmol), byl získán 1 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 83 %). Teplota tání: 210 - 212 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,48 (s, 2H); 7,46 (d, 1H, J=8,6 Hz); 6,88 (dd, 1H); 6,71 (d, 1H, J=2,6 Hz); 4,83 (s, 2H); 4,29 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 2,80-2,60 (m, 1H); 0,83 (d, 6H, J=6,8 Hz).

Příklad 27

[4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl]-7-methoxy-1*H*-ftalazin-2-yl]-fenyl--methanon (sloučenina 12)

Při použití v podstatě stejného postupu jak bylo popsáno v příkladu 25, vycházeje z 4-(3,5-dichlorpyridin-4ylmethyl)-7-methoxy--1,2-dihydroftalazinu (1 g, 3,1 mmol), připraveného jak bylo popsáno v příkladu 22, v suchém THF (35 ml), triethylaminu (1,08 ml, 7,76 mmol) a benzoylchloridu (0,43 ml, 3,72 mmol), bylo získáno 1,1 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 85 %). Teplota tání: 190 - 192 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,24 (s, 1H); 7,50-6,77 (m, 8H); 5,03 (s, 2H); 4,22 (s, 2H); 3,87 (s, 3H).

02.04.01

Příklad 28

1-[4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-1*H*-ftalazin-2-yl]fenyl--ethanon (sloučenina 13)

Při použití v podstatě stejného způsobu jak bylo popsáno v příkladu 25, vycházeje z 4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy--1,2-dihydroftalazinu (1 g, 3,1 mmol), připraveného jak bylo popsáno v příkladu 22, v suchém THF (35 ml), triethylaminu (1,08 ml, 7,76 mmol) a fenylacetylchloridu (0,49 ml, 3,72 mmol), bylo získáno 0,9 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 66,2 %). Teplota tání: 143 - 145 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,48 (s, 2H); 7,47 (d, 1H, J=8,6 Hz); 7,2-6,85 (m, 6H)+ 6,71 (d, 1H, J=2,6 Hz); 4,88 (s, 2H); 4,41 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,58 (s, 3H).

Příklad 29

4-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-1*H*-ftalazin-2-karbaldehyd (sloučenina 14)

K roztoku kyseliny mravenčí (0,123 ml, 3,255 mmol) v suchém THF (40 ml), za míchání a v atmosféře suchého N_2 při teplotě laboratoře, byl přidán 1,1'-karbonyldiimidazol (0,53 g, 3,255 mmol) a směs byla ponechána stát 1 hod. Potom byl po částech přidán 4-(3,5--dichlorpyridin-4ylmethyl)-7-methoxy-1,2-dihydroftalazin (1 g, 3,1 mmol), připravený jak bylo popsáno v příkladu 22. Po 6,5 hod byla přidána další část směsi kyselina mravenčí/karbonyldiimidazol (přibližně 1/3 předchozí dávky) a směs byla míchána při teplotě laboratoře 1 hod a ponechána stát přes noc. Směs byla vlita do směsi voda/led, THF byl odpařen a roztok byl vícekrát extrahován CH_2Cl_2. Organická fáze byla promyta $KHSO_4$, potom $NaHCO_3$ a vodou, odvodněna a zakoncentrována. Zbytek byl krystalizován z acetonitrilu

02.04.01

(40 ml) za získání 1 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 92,6 %). Teplota tání: 165 - 167 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,48 (s, 2H); 8,29 (s, 1H); 7,47 (s, 1H, J=8,6 Hz); 6,89 (dd, 1H); 6,71 (d, 1H, J=2,6 Hz); 4,82 (s, 2H); 4,29 (s, 2H); 3,85 (s, 3H).

Příklad 30

4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-2-methansulfonyl-7-methoxy-1,2--dihydroftalazin (sloučenina 15)

Při použití v podstatě stejného způsobu jak bylo popsáno v příkladu 25, vycházeje z 4-(3,5-dichlorpyridin-4ylmethyl)-7-methoxy--1,2-dihydroftalazinu (1 g, 3,1 mmol), připraveného jak bylo popsáno v příkladu 22, v suchém THF (30 ml), triethylaminu (1,08 ml, 7,76 mmol) a methansulfonylchloridu (0,29 ml, 3,72 mmol), bylo získáno 0,9 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 75,6 %). Teplota tání: 171 - 173 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,48 (s, 2H); 7,48-6,73 (m, 3H); 4,45 a 4,31 (2s, 4H); 3,85 (s, 3H); 2,75 (s, 3H).

Příklad 31

Methylester kyseliny 4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-1*H*--ftalazin-2-karboxylové (sloučenina 16)

Roztok 4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-1,2-dihydro--ftalazinu (1 g, 3,1 mmol), připravený jak bylo popsáno v příkladu 22, v THF (35 ml), za míchání v atmosféře suchého N_2 při teplotě laboratoře, byl smísen s 1,1'-karbonyldiimidazolem (0,55 ml, 3,41 mmol). Směs byla vařena pod zpětným chladičem 1 hod. Byl přidán suchý CH_3OH (2 ml) a zahřívání pokračovalo další 2,5 hod. Směs byla ochlazena, vlita do směsi voda/led a extrahována CH_2Cl_2.

02.04.01

Organické fáze byly promyty $KHSO_4$, potom 5% NaOH, a nakonec vodou, odvodněny a zakoncentrovány za získání pevné látky, která byla vložena do CH_3OH s katalytickým množstvím $NaOCH_3$. Roztok byl vařen pod zpětným chladičem 1,5 hod, ochlazen, CH_3OH byl odpařen, zbytek byl převeden do vody a CH_2Cl_2. Organické fáze byly promyty NaOH a vodou, odvodněny a zakoncentrovány za získání pevné látky, která byla rozetřena s CH_3OH. Bylo získáno 0,6 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 52 %). Teplota tání: 184 - 186 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,46 (s, 2H); 7,36 (d, 1H, J=8,6 Hz); 6,83 (dd, 1H); 6,69 (d, 1H, J=2,6 Hz); 4,77 (s, 2H); 4,32 (s, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,70 (s, 3H).

Příklad 32

Methylamid kyseliny 4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-1*H*--ftalazin-2-karboxylové (sloučenina 17)

Při použití v podstatě stejného způsobu jak bylo popsáno v příkladu 31, vycházeje z 4-(3,5-dichlorpyridin-4ylmethyl)-7-methoxy--1,2-dihydroftalazinu (1 g, 3,1 mmol), připraveného jak bylo popsáno v příkladu 22, v suchém THF (35 ml), 1,1'-karbonyldiimidazolu (0,55 g, 3,41 mmol) a 8,03 M methylaminu v ethanolu (2 ml), byl získán 1 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 86 %). Teplota tání: 203 - 205 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,50 (s, 2H); 7,41 (d, 1H, J=8,6 Hz); 6,86 (dd, 1H); 6,7 (d, 1H, J=2,6 Hz); 5,63-5,55(m, 1H); 4,80(s,2H); 4,27 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 2,69 (d, 3H, J=5 Hz).

02.04.01

Příklad 33

Dimethylamid kyseliny 4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-1*H*--ftalazin-2-karboxylové (sloučenina 18)

Roztok 4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-1,2-dihydro--ftalazinu (1 g, 3,1 mmol), připravený jak bylo popsáno v příkladu 22, v suchém THF (35 ml), za míchání v atmosféře suchého N_2 při teplotě laboratoře, byl smísen s 1,1'-karbonyldiimidazolem (0,6 g, 3,72 mmol), potom byla směs vařena pod zpětným chladičem 3 hod, ochlazena, byl přidán 5,6 M dimethylamin v ethanolu (5 ml) a směs byla opět vařena pod zpětným chladičem. Po 44 hod byla směs ochlazena, vlita do směsi voda/led a extrahována vícekrát CH_2Cl_2. Organické fáze byly promyty 5% NaOH, potom vodou, odvodněny a zakoncentrovány. Zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: hexane/ethylacetát 1 : 1), potom krystalizován z acetonitrilu (30 ml) za poskytnutí 0,44 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 36,4 %). Teplota tání: 160 - 162 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,45 (s, 2H); 7,43 (d, 1H, J=8,5 Hz); 6,88 (dd, 1H); 6,71 (d, 1H, J=2,6 Hz); 4,49 (s, 2H); 4,27 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 2,64 (s, 6H).

Příklad 34

6-Methoxy-3H-isobenzofuran-1-on

Koncentrovaná HCl (1 l) byla smísena s 40% hmotnost/objem formaldehydem (65 ml, 0,86 mol) za důkladného míchání, potom byla přidána kyselina 3-methoxybenzoová (100 g, 0,66 mol) a směs byla zahřívána na 100 °C, přičemž byla řízena tvorba plynu, po dobu 30 min. Ochlazení směsi poskytlo sraženinu, která byla zfiltrována a uchována, zatímco směs byla promyta vodou a potom 5% NaOH. Nová sraženina byla dvakrát extrahována CH_2Cl_2, extrakt byl odvodněn, zakoncentrován, spojen s předtím odfiltrovanou pevnou látkou a obě

02.04.01

části byly rozpuštěny v CH_2Cl_2 a ponechány reagovat s diethylaminem (120 ml, 1,15 mol). Po 24 hod byla směs extrahována 10% HCl a fáze byly odděleny a extrahovány CH_2Cl_2. Organická fáze byla promyta 10% NaOH, odbarvena aktivním uhlím, odvodněna a zakoncentrována. Zbytek byl rozpuštěn v CH_2Cl_2 a za míchání ponechán reagovat s 10% HCl 30 min. Organická fáze byla promyta vodou, odvodněna a usušena. Zbytek byl rozpuštěn v CH_2Cl_2 a smísen s 10% NaOH za míchání 30 min. Organická fáze byla promyta vodou, odvodněna a zakoncentrována za získání pevné látky, která byla krystalizována ze směsi CH_3OH/H_2O 65 : 35 a sušena při 50 °C nad P_2O_5, potom opět krystalizována ze směsi CH_3OH/H_2O 6 : 4 zaz ískání 35,28 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 32 %). Teplota tání: 115 - 117 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,37-7,20 (m, 3H); 5,21 (s); 3,85 (s, 3H).

Příklad 35

3-Brom-6-methoxy-3*H*-isobenzofuran-1-on

6-Methoxy-3H-isobenzofuran-1-on (35,28 g, 0,215 mol), připravený jak bylo popsáno v příkladu 34 a suspendovaný v CCl_4 (350 ml) v atmosféře N_2 byl smísen s N-bromsukcinimidem (40 g, 0,225 mol) a benzylperoxidem v katalytickém množství a směs byla pomalu přivedena k varu pod zpětným chladičem. Po 2,5 hod bylo zahřívání zastaveno a směs byla ponechána stát přes noc při teplotě laboratoře. Byl přidán další katalyzátor a směs byla zahřívána další 3,5 hod. Směs byla ochlazena v ledu, zfiltrována přes celit, dobře promyta CCl_4 a sušena za získání 41 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 78 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,50-7,25 (m, 4H); 3,87 (s, 3H).

02.04.01

Příklad 36

(5-Methoxy-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl)-trifenylfosfonium--bromid

3-Brom-6-methoxy-3*H*-isobenzofuran-1-on (41 g, 0,169 mol), připravený jak bylo popsáno v příkladu 35, suspendovaný v suchém acetonitrilu (205 ml) v atmosféře N_2 byl smísen s trifenylfosfinem (42 g, 0,16 mol). Směs byla vařena pod zpětným chladičem a po přibližně 3 hod byla ochlazena a zakoncentrována za poskytnutí pevné látky, která byla smísena s ethyletherem, zfiltrována a usušena ve vakuu. Takto bylo získáno 74 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 84 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,63 (s, 1H); 7,84-7,75 (m, 15H); 7,09-6,91 (m, 3H); 3,77 (s, 3H).

Příklad 37

3-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethylen)-6-methoxy-3*H*-isobenzofuran-1-on

K suspenzi pod N_2 (5-methoxy-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran--1-yl)-trifenylfosfoniumbromidu (74 g, 0,134 mol), vyrobené jak bylo popsáno v příkladu 36 a 3,5-dichlorpyridin-4-karbaldehydu (23,6 g, 0,134 mol) v CH_2Cl_2 (500 ml) byl po kapkách přidán triethylamin (18,5 ml, 0,134 mol), s nastavením teploty pomocí vodní lázně. Směs byla míchána přes noc, potom byla ochlazena a smísena s 5% HCl. Fáze byly odděleny a kyselá fáze byla extrahována CH_2Cl_2, promyta H_2O/NaCl, odbarvena aktivním uhlím, odvodněna a zakoncentrována ve vysokém vakuu. Bylo získáno 85,4 g surového materiálu, který byl použit jako takový v následujícím krokul. Vzorek surového materiálu byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: hexan/ethylacetát 1 : 1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,60 (s, 2H); 7,77-6,68 (m, 4H); 3,80 (s, 3H).

02.04.01

Příklad 38

4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-2*H*-ftalazin-1-on (sloučenina 19)

K suspenzi 3-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethylen)-6-methoxy-3*H*-isobenzofuran-1-onu (84,4 g, 0,126 mole), připraveného jak bylo popsáno v příkladu 37, v CH_3OH (200 ml) pod N_2 byl přidán hydrazinmonohydrát (18,4 ml, 0,378 mol). Směs byla vařena pod zpětným chladičem 1 hod, ponechána přes nos při teplotě laboratoře a ochlazena ledem. Pevná fáze byla odfiltrována, promyta chladným CH_3OH a sušena v sušárně při 50 °C ve vakuu; takto bylo získáno 33,3 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 80 %). Teplota tání: 259 - 262 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,34 (s, 1H); 8,64 (s, 2H); 8,19-7,54 (m, 3H); 4,58 (s, 2H); 3,95 (s, 3H).

Příklad 39

4-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-2-ethyl-7-methoxy-2*H*-ftalazin-1-on (sloučenina 20)

Suspenze 4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-2*H*--ftalazin-1-onu (0,52 g, 1,55 mmol), připravená jak bylo popsáno v příkladu 38, v DMF (10 ml), byla smísena s NaH (0,057 g, 1,55 mmol) a po 1 hod s ethyljodidem (0,125 ml, 1,55 mmol). Po jedné noci byla směs zředěna vodou (10 objemů) a extrahována dvakrát ethylacetátem. Organická fáze byla odvodněna a zakoncentrována za získání pevné látky, která byla čištěna bleskovou chromatografií (eluent: ethylacetát/petrolatum 3 : 7). Takto bylo získáno 0,44 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 78 %). Teplota tání: 150,2 - 151,2 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,50 (s, 2H); 7,86-7,36 (m, 3H); 4,51 (s, 2H); 4,01 (q, 2H, J=7,02 Hz); 3,96 (s, 3H); 1,13 (t, 3H).

Příklad 40

2-Benzyl-4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-2*H*-ftalazin-1-on (sloučenina 21)

Při použití v podstatě stejného způsobu jak bylo popsáno v příkladu 39, vycházeje z 4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy--2*H*-ftalazin-1-onu (1 g, 2,55 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 38, v DMF (10 ml), NaH (0,1 g, 2,55 mmol) a benzylchloridu (0,32 ml, 2,8 mmol), bylo získáno 0,6 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 55 %). Teplota tání: 134 - 135 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,50 (s, 2H); 7,85-7,35 (m, 3H); 7,22-7,12 (m, 5H); 5,10 (s, 2H); 4,50 (s, 2H); 3,95 (s, 3H).

Příklad 41

4-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-2-fenethyl-2*H*-ftalazin-1--on (sloučenina 22)

Při použití v podstatě stejného způsobu jak bylo popsáno v příkladu 39, vycházeje z 4-(3,5-dichlorpyridin-4ylmethyl)-7-methoxy--2*H*-ftalazin-1-onu (1 g, 2,55 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 38, v DMF (10 ml), NaH (0,1 g, 2,55 mmol) a (2-chlorethyl)--benzenu (0,36 ml, 2,8 mmol), bylo získáno 0,7 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 62 %). Teplota tání: 147,5 - 148,5 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,52(s, 2H); 7,84-7,37 (m, 3H); 7,21-7,06 (m, 5H); 4,51 (s, 2H); 4,26- 4,19 (m, 2H); 3,96 (s, 3H); 2,92-2,84 (m, 2H).

02.04.01

Příklad 42

4-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-2-(5-fenylpentyl)-2*H*--ftalazin-1-on (sloučenina 23)

Při použití v podstatě stejného způsobu jak bylo popsáno v příkladu 39, vycházeje z 4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy--2*H*-ftalazin-1-onu (1,34 g, 3,4 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 38, v DMF (25 ml), NaH (0,13 g, 3,4 mmol) a (5-fenylpent--1-yl)-4-methylfenylsulfonátu (1,34 ml, 4,2 mmol), bylo získáno 1,1 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 24 %). Teplota tání: 107,9 - 109,9 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,49 (s, 2H); 7,86-7,37 (m, 3H); 7,27-7,07 (mm, 5H); 4,51 (s, 2H); 4,01-3,94 (m, 2H); 3,97 (s, 3H); 2,55-2,17 (m, 2H); 1,68-1,12 (m, 6H)

Příklad 43

4-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-2-methansulfonyl-7-methoxy-2*H*--ftalazin-1-on (sloučenina 24)

Při použití v podstatě stejného způsobu jak bylo popsáno v příkladu 39, vycházeje z 4-(3,5-dichlorpyridin-4ylmethyl)-7-methoxy--2*H*-ftalazin-1-onu (0,5 g, 1,27 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 38, v DMF (10 ml), NaH (0,05 g, 1,27 mmol) a mesylchloridu (0,1 ml, 1,27 mmol), bylo získáno 0,18 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 35 %). Teplota tání: 192,6 - 193,6 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,52 (s, 2H); 7,86 (d, 1H, J=2,5 Hz); 7,845 (d, 1H, J=8,7 Hz); 7,48 (dd, 1H); 4,55 (s, 2H); 3,98 (s, 3H); 3,32 (s, 3H).

Příklad 44

Ethylester kyseliny [4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-1-oxo--1*H*-ftalazin-2-yl]-octové (sloučenina 25)

Při použití v podstatě stejného způsobu jak bylo popsáno v příkladu 39, vycházeje z 4-(3,5-dichlorpyridin-4ylmethyl)-7-methoxy--2*H*-ftalazin-1-onu (2 g, 5,1 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 38, v DMF (20 ml), NaH (0,2 g, 5,1 mmol) a ethyl brom--acetátu (0,62 ml, 5,61 mmol), byla získána surovina, která krystalizovala ze směsi isopropylether/acetonitril 85 : 15 (40 ml), za získání 1,12 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 52 %). Teplota tání: 141 - 142 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,48 (s, 2H); 7,85-7,39 (m, 3H); 4,688 (s, 2H); 4,52 (s, 2H); 4,14 (q, 2H); 3,96 (s, 3H); 1,20 (t, 3H, J=7,1 Hz).

Příklad 45

4-Chlor-1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxyftalazin

K suspenzi 4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-2*H*--ftalazin-1-onu (10 g, 25,5 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 38, v acetonitrilu (300 ml), byl přidán $POCl_3$ (22,2 ml, 230 mmol) a směs byla vařena pod zpětným chladičem. Po 3 hod byl roztok zakoncentrován, převeden do CH_2Cl_2 ve vodě a pH bylo upraveno na 7 až 8 Na_2CO_3. Organické fáze byly odbarveny aktivním uhlím, odvodněny a koncentrovány za získání 10 g v názvu uvedené sloučeniny (stechiometrický výtěžek). Teplota tání: 156 - 166 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,50 (s, 2H); 8,13-754 (m, 3H); 4,88 (s, 2H); 4,04 (s, 3H).

Příklad 46

4-Brom-1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxyftalazin

K suspenzi 4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-2*H*--ftalazin-1-onu (10 g, 25,5 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 38, v acetonitrilu (300 ml), byl přidán $POBr_3$ (22 g, 76,5 mmol) a směs byla vařena pod zpětným chladičem. Po jedné noci pod zpětným chladičem a další noci stání byl roztok zakoncentrován, převeden do vody, ochlazen v ledu a zalkalizován koncentrovaným NaOH. Směs byla třikrát extrahována CH_2Cl_2 a organické fáze byly odbarveny aktivním uhlí, odvodněny a koncentrovány. Surovina byla čištěna bleskovou chromatografií (eluent: petrolatum/ethylacetát 8 : 2, potom 6 : 4) za získání 8,4 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 82 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,49 (s, 2H); 8,12-7,50 (m, 3H); 4,83 (s, 2H); 4,04 (s, 3H).

Příklad 47

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-4-fenylftalazin (sloučenina 5)

K $ZnCl_2$ (2,04 g, 15 mmol) v atmosféře N_2 v THF (100 ml) bylo přidáno fenyllithium (7,5 ml, 15 mmol; 2M ve směsi cyklohexan/ethylether 7 : 3) při 0 až 4 °C. Směs byla míchána při teplotě laboratoře 1 hod. Byl přidán 4-brom-1-(3,5-dichlorpyridin-4--ylmethyl)-6-methoxyftalazin (3 g, 7,5 mmol), vyrobený jak bylo popsáno v příkladu 46, octan paladnatý (0,034 g, 0,15 mmol) a trifenylfosfin (0,08 g, 0,3 mmol) a směs byla vařena pod zpětným chladičem 24 hod, ochlazena a extrahována nasyceným roztokem NH_4Cl. Organické fáze byly extrahovány znovu ethylacetátem, odbarveny aktivním uhlím, odvodněny a koncentrovány za získání pevné látky, která byla čištěna bleskovou chromatografií (eluent:

02.04.01

petrolatum/ethylacetát 6 : 4). Získaný olej, který byl smísen s ethyletherem, krystalizoval z acetonitrilu (80 ml) a byl sušen přes noc za získání 1,44 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 55 %).

Analytická data získaná u této sloučeniny souhlasí s údaji stejné sloučeniny získané způsobem popsaným v příkladu 15.

Příklad 48

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-4-thiazol-2-yl-ftalazin (sloučenina 26)

K suspenzi zinku (0,18 g, 2,76 mmol) ve směsi THF/toluen 2 : 1 (15 ml), za míchání v atmosféře N_2 pod zpětným chladičem, byl přidán 2-bromthiazol (0,23 ml, 2,5 mmol). Po 2 1/2 hod byl přidán 4-brom-1--(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxyftalazin (0,5 g, 1,25 mmol), vyrobený jak bylo popsáno v příkladu 46, octan paladnatý (14 mg, 0,0625 mmol) a trifenylfosfin (32 mg, 0,125 mmol) k chladné směsi. Směs byla vařena pod zpětným chladičem dalších 30 min. Po 21 hod bylo přidáno stejné množství octanu paladnatého a trifenylfosfinu. Po 3 hod pod zpětným chladičem byla směs ochlazena a vlita do směsi voda/led a NH_4Cl, potom byla extrahována nejprve ethylacetátem, potom CH_2Cl_2. Organické fáze byly promyty vodou, odvodněny a zakoncentrovány za získání pevné látky, která byla čištěna bleskovou chromatografií (eluent: hexan/ethylacetát 7 : 8) za získání 0,26 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 51 %). Teplota tání: 225 - 230 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,34 (d, 1H, J=2,6 Hz); 8,51 (s, 2H); 8,19-7,56 (m, 3H); 7,49 (d, 1H); 4,93 (s, 2H); 4,07 (s, 3H).

Příklad 49

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-4-fenylethinylftalazin (sloučenina 27)

K roztoku 4-chlor-1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy--ftalazinu (0,52 g, 1,5 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 45, v suchém DMF (10 ml) v atmosféře N_2, byly přidány piperidin (1 ml, 10 mmol), fenylacetylen (0,15 g, 1,5 mmol), $PdCl_2$ (0,013 g, 0,075 mmol), trifenylfosfin (0,039 g, 0,15 mmol) a CuI (0,014 g, 0,075 mmol). Směs byla míchána 20 hod, vlita do nasyceného NH_4Cl (10 objemů) a extrahována dvakrát CH_2Cl_2, potom byla promyta 5% HCl, odvodněna a koncentrována za získání pevné látky, která byla čištěna bleskovou chromatografií (eluent: CH_2Cl_2/ethylether 9 : 1). Získaná pevná látka byla rozetřena v ethyletheru za získání 0,41 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 52 %). Teplota tání: 213,4 - 214,4 °C (rozkl.).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,51 (s, 2H); 8,15-7,37 (m, 8H); 4,91 (s, 2H); 4,05 (s, 3H).

Příklad 50

1-[4-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-1*H*-ftalazin-1-yl]--pyrrolidin-2-on (sloučenina 28)

K roztoku 2-pyrrolidinonu (0,14 ml, 1,83 mmol) v suchém DMF (10 ml) v atmosféře N_2 byl přidán NaH (0,068 g, 1,7 mmol; 60 % v oleji) a směs byla zahřívána na 40 °C 1 hod, ochlazena a byl přidán 4-chlor-1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxyftalazin (0,5 g, 1,41 mmol), vyrobený jak bylo popsáno v příkladu 45. Směs byla zahřívána na 80 °C přes noc, potom byla vlita do vody (10 objemů) a extrahována třikrát ethylacetátem. Organické fáze byly odbarveny aktivním uhlím, odvodněny a zakoncentrovány za získání pevné látky, která byla čištěna bleskovou chromatografií (eluent: ethylacetát/petrolatum 9 : 1). Získaná pevná látka byla smísena

s ethyletherem a bylo získáno 0,306 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 53 %). Teplota tání: 223 - 225 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,50 (s, 2H); 8,14-7,23 (m, 3H); 4,87 (s, 2H); 4,22 (t, 2H, J=6,9 Hz); 3,97 (s, 3H); 2,69 (t, 2H, J=7,9 Hz); 2,37-2,22 (m, 2H).

Příklad 51

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-4-[1,2,4]triazol-1-yl--ftalazin (sloučenina 29)

Při použití v podstatě stejného způsobu jak bylo popsáno v příkladu 50, vycházeje z 1,2,4-triazolu (0,19 g, 2,8 mmol) v suchém DMF (10 ml), NaH (0,084 g, 2,1 mmol; 60 % v oleji) a 4-chlor-1-(3,5--dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxyftalazinu (0,5 g, 1,4 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 45, bylo získáno 0,42 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 77 %). Teplota tání: 207 - 208 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,21 (s, 1H); 8,53 (s, 2H); 8,46 (d, 1H, J=2,6 Hz); 8,25 (s, 1H); 8,22 (d, 1H, J=9,1 Hz); 7,66 (dd, 1H); 4,94 (s, 2H); 4,02 (s, 3H).

Příklad 52

3-Benzyloxy-4-methoxybenzaldehyd

Směs 3-hydroxy-4-methoxybenzaldehydu (100 g, 0,657 mol), ethanolu (300 ml), K_2CO_3 (108,9 g, 0,788 mol), benzylchloridu (86,8 ml, 0,755 mol) a NaI (5 g) v atmosféře N_2 byla za míchání vařena pod zpětným chladičem 2,5 hod, potom ochlazena, a byla přidána voda (900 ml). Sraženina byla zfiltrována, promyta vodou a potom petrolatem, potom byla sušena ve vakuu při 40 °C za získání 159 g

v názvu uvedené sloučeniny, která byla použita jako taková v následujícím kroku.

Příklad 53

Kyselina 3-benzyloxy-4-methoxybenzoová

K roztoku $KMnO_4$ (24,81 g, 0,157 mol) ve vodě (100 ml) byl za míchání přidán roztok tetrabutylamoniumbromidu (50,61 g, 0,157 mol) ve vodě (200 ml), a směs byla zředěna další vodou (200 ml). Pevná látka byla oddělena filtrací, vymačkána a rozpuštěna v pyridinu (300 ml). Roztok byl přikapáván do roztoku 3-benzyloxy-4-methoxybenzaldehydu (38,2 g, 0,157 mol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 52, v pyridinu (150 ml), ve vodní lázni. Po 3 hod byla směs převedena do kyselého pH 1N HCl, pevná látka byla zfiltrována a matečné louhy byly extrahovány vícekrát CH_2Cl_2. Organická fáze byla odvodněna, zakoncentrována a zbytek byl převeden do 1N NaOH a promyt ethyletherem. Vodný roztok byl okyselen a extrahován dvakrát CH_2Cl_2, usušen, odbarven materiálem TONSIL® a zakoncentrován na malý objem. Sraženina byla odfiltrována za získání 35,869 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 88 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,78-6,69(m, 8H); 5,18 (s, 2H); 3,39 (s, 3H).

Příklad 54

3-Benzyloxy-4-methoxybenzoylchlorid

Roztok kyseliny 3-benzyloxy-4-methoxybenzoové (35,86 g, 0,139 mol), vyrobené jak bylo popsáno v příkladu 53, v thionylchloridu (150 ml), byl vařen pod zpětným chladičem 2 hod v atmosféře N_2, odpařen do sucha a dvakrát převeden do toluenu (100 ml) za získání 35,01 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 98 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,84-6,90 (m, 8H); 5,16 (s, 2H); 3,95 (s, 3H).

Příklad 55

3-Benzyloxy-*N,N*-diethyl-4-methoxybenzamid

K roztoku 3-benzyloxy-4-methoxybenzoylchloridu (35,01 g, 0,127 mol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 54, v CH_2Cl_2 (200 ml) byl po kapkách přidáván při 5 až 10 °C diethylamin (131 ml, 92,54 g, 1,27 mol) v CH_2Cl_2 (130 ml). Směs byla odpařena do sucha, rozpuštěna v ethylacetátu, promyta vodou, 2% $KHSO_4$, znovu vodou a $NaHCO_3$, odvodněna nad Na_2SO_4 a usušena. Zbytek byl zpracován petrolatem (250 ml), za získání 37,65 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 95 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,43-6,84 (m, 8H); 5,14 (s, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,31 (m, 4H); 1,07 (m, 6H).

Příklad 56

3-Benzyloxy-*N,N*-diethyl-2-formyl-4-methoxybenzamid

K roztoku 3-benzyloxy-*N,N*-diethyl-4-methoxybenzamidu (39,54 g, 126,2 mmol), připraveného jak bylo popsáno v příkladu 55, a tetramethylethylendiaminu (16,13 g, 138,8 mmol) v THF (4,250 ml), ochlazenému na -78 °C v atmosféře N_2, bylo po kapkách přidáváno 1,21M *sek*-butyllithium (115,64 ml, 138,8 mmol). Po 2 hod byl přidán DMF (43 ml, 555 mmol) a směs byla ponechána při -78 °C 4 hod, potom přes noc ponechána zvyšovat teplotu. Směs byla promyta 0,4M fosfátovým pufrem pH 7, organická fáze byla oddělena a vodná fáze byla extrahována ethyletherem. Organická fáze byla odvodněna a usušena za získání pevné látky, která byla odfiltrována. Matečné louhy byly usušeny a surovina byla čištěna bleskovou chromatografií (eluent:

ethylacetát/petrolatum 1 : 1) za získání 13,76 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 32 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ δ: 10,22 (s, 1H); 7,36-7,29 (m, 5H); 7,13 a 6,94 (2s, 2H,J=8,3 Hz); 5,17 (s, 2H); 3,94 (s, 3H); 3,52 a 2,93 (2q, 4H); 1,26 a 0,93 (2t, H).

Příklad 57

3,4-Dihydroxy-5-methoxy-3*H*-isobenzofuran-1-on

Roztok 3-benzyloxy-*N,N*-diethyl-2-formyl-4-methoxybenzamidu (11,6 g, 34 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 56, v 10% HCl (80 ml) a kyselině octové (80 ml) byl vařen pod zpětným chladičem 18 hod. Rozpouštědla byla odpařena a surovina byla převedena do toluenu. Pevná látka byla promyta ethyletherem a usušena za získání 6,66 g v názvu uvedené sloučeniny (kvantitativní výtěžek), která byla použita jako taková v následujícím kroku.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,64 a 7,82 (2s široký, 2H); 7,28-7,16 (m, 2H); 3,89 (s, 3H); 6,53 (s široký, 1H).

Příklad 58

5-Hydroxy-6-methoxy-2*H*-ftalazin-1-on

K roztoku 3,4-dihydroxy-5-methoxy-3*H*-isobenzofuran-1-onu (6,63 g, 34 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 57, v ethanolu (60 ml), byl přidán 98% hydrazin (8,5 ml). Směs byla zahřívána až do vyčeření a po 5 min byla vytvořená sraženina odfiltrována a smíchána s 1N HCl. Matečné louhy byly vícekrát zakoncentrovány a získané pevné frakce spojeny za získání 4,65 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 72 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,33 (m, 1H); 10,06 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 7,68 a 7,49 (2d, 2H, J=8,6 Hz); 3,94 (s, 3H).

Příklad 59

6-methoxy-1-oxo-1,2-dihydroftalazin-5-yl ester kyseliny trifluormethan--sulfonové

K suspenzi 5-hydroxy-6-methoxy-2*H*-ftalazin-1-onu (4,9 g, 25,5 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 58, v CH_2Cl_2 (100 ml) a pyridinu (10,27 ml, 127,5 mmol), v atmosféře N_2 byl po kapkách přidáván při -5 až 0 °C anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové (4,72 ml, 28,05 mmol). Po 30 min při -5 °C byl přidán další anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové (0,94 ml) a po 30 min byla směs zředěna CH_2Cl_2 (500 ml), promyta 5% kyselinou citronovou (200 ml) a vodou, odvodněna nad Na_2SO_4 a odpařena na malý objem. Krystalický produkt byl zfiltrován a promyt CH_2Cl_2 za získání 4,14 g v názvu uvedené sloučeniny. Matečné louhy byly usušeny a čištěny bleskovou chromatografií (eluent: petrolatum/ethylacetát 1 : 1). Získaná pevná látka byla zpracována petrolatem a zfiltrována za získání 1,9 g v názvu uvedené sloučeniny, která spojena s předchozím materiálem poskytla celkový výtěžek 6,04 g (výtěžek: 73 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,60 (s-široký, 1H); 8,44 (d, 1H, J=8 Hz); 8,29 (s, 1H); 7,49 (d, 1H); 4,07 (s, 3H).

Příklad 60

6-Methoxy-5-fenylethinyl-2*H*-ftalazin-1-on

Směs 6-methoxy-1-oxo-1,2-dihydroftalazin-5-yl esteru kyseliny trifluormethansulfonové (1 g, 3,08 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 59, fenylacetylenu (0,507 ml, 4,62 mmol), bis--(trifenylfosfin)$PdCl_2$ (108 mg, 0,154 mmol), triethylaminu (1,71 ml, 12,32 mmol) v DMF (20 ml) byla zahřívána při 90 °C za míchání 3 hod, potom byla ochlazena, vlita do vody a extrahována CH_2Cl_2. Extrakt byl

promyt vodou, odvodněn nad Na_2SO_4 a usušen. Zbytek byl vložen do ethyletheru a zfiltrován za získání 680 mg v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 80 %).

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 12,70 (s-široký, 1H); 8,53 (s, 1H); 8,25-7,45 (m, 7H); 4,03 (s, 3H).

Příklad 61

1-Chlor-6-methoxy-5-fenylethinylftalazin

Suspenze 6-methoxy-5-fenylethinyl-2H-ftalazin-1-onu (0,67 g, 2,42 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 60, v $POCl_3$ (20 ml) byla zahřívána na 80 °C za míchání až do rozpuštění. Po 30 min byl roztok usušen a zbytek byl vložen do CH_2Cl_2 (100 ml), promýván až do alkalického stavu roztokem K_2CO_3, potom vodou, byl odvodněn nad Na_2SO_4 a odpařen za získání 715 mg v názvu uvedené sloučeniny (kvantitativní výtěžek). Sloučenina byla použita jako taková v následujícím kroku.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,17 (s-široký, 1H); 8,51 (d, 1H, J=10 Hz); 8,07 (d, 1H); 8,70-7,37 (m, 6H); 4,25 (s, 3H).

Příklad 62

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-5-fenylethinylftalazin (sloučenina 30)

K roztoku pod N_2 sloučeniny 3,5-dichlor-4-methylpyridinu (0,768 g, 4,74 mmol) v suchém DMF (10 ml) byl přidán při teplotě laboratoře 60% NaH (189,6 mg, 4,74 mmol) a směs byla míchána 1 hod, potom byl po kapkách přidán 1-chlor-6-methoxy-5-fenylethinyl--ftalazin (700 mg, 2,37 mmol), vyrobený jak bylo popsáno v příkladu 61, v suchém DMF (20 ml). Po 3 hod byla směs vlita do vody, extrahována ethylacetátem, promyta vodou, odvodněna nad Na_2SO_4

a usušena. Zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: petrolatum/ethylacetát 3 : 7). Oddělený produkt byl zpracován ethyletherem a krystalizován z 30 ml směsi ethylacetát/CH_2Cl_2 za získání 600 mg v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 60 %). Teplota tání: 217 - 219 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,88 (s, 1H); 8,51 (s, 2H); 8,20-7,38 (m, 7H); 4,90 (s, 2H); 4,13 (s, 3H).

Příklad 63

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-5-styrylftalazin (sloučenina 31)

Roztok 1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-5-fenyl--ethinylftalazinu (0,47 g, 1,12 mmol), vyrobený jak bylo popsáno v příkladu 62, v THF (50 ml) byl hydrogenován v Parrově přístroji v přítomnosti 10% Pd/C (0,1 g) 2 hod, potom byl zfiltrován, usušen a čištěn bleskovou chromatografií (eluent: petrolatum/ethylacetát 1 : 1). Frakce obsahující produkt byly zakoncentrovány a zpracovány 20 ml směsi ethylether/petrolatum 1 : 1. Vykrystalizovaná sloučenina byla zfiltrována a sušena ve vakuu při 40 °C za získání 0,37 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 78 %). Teplota tání: 180 - 182 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,37 (s, 1H); 8,48 (s, 2H); 8,17 (d, 1H, J=9,2 Hz); 7,62 (d, 1H); 7,07- 6,65 (m, 7H); 4,89 (s, 2H); 3,92 (s, 3H).

Příklad 64

6-Methoxy-5-(5-fenylpent-1-inyl)-2*H*-ftalazin-1-on

Směs umístěná pod N_2 6-methoxy-1-oxo-1,2-dihydroftalazin-5-yl esteru kyseliny trifluormethansulfonové (2 g, 6,16 mmol), vyrobené jak bylo popsáno v příkladu 59, pent-4-inyl-benzen (1,33 g, 9,24 mmol), bis(trifenylfosfin)$PdCl_2$ (216 mg, 0,308 mmol) a triethylamin (3,42 ml,

24,64 mmol) v DMF (40 ml) byla zahřívána na 90 °C 3 hod, potom vlita do vody (200 ml), zfiltrována a sraženina byla promyta vodou za získání 1,28 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 65 %).

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 12,63 (s, 1H); 8,41 (s, 1H); 8,16 (d, 1H, J=8,8 Hz); 7,6 (d,H); 7,34-7,14 (m, 5H); 3,98 (s, 3H); 2,82-2,53 (m, 4H); 1,98-1,83 (m)

Příklad 65

1-Chlor-6-methoxy-5-(5-fenylpent-1-inyl)-ftalazin

Suspenze 6-methoxy-5-(5-fenylpent-1-inyl)-2*H*-ftalazin-1-onu (1,26 g, 3,96 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 64, a $POCl_3$ (30 ml) byla zahřívána na 80 °C za míchání až do rozpuštění. Po 30 min byl roztok usušen, zbytek byl rozpuštěn v CH_2Cl_2, promýván až do alkality zředěným roztokem K_2CO_3, potom vodou, odvodněn nad Na_2SO_4 a usušen za získání 1,33 g v názvu uvedené sloučeniny (kvantitativní výtěžek). Sloučenina byla použita jako taková v následujícím kroku.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,77 (s, 1H); 8,21 (d, 1H, J=9,2 Hz); 7,59 (d, 1H); 7,34-7,14 (m, 5H); 4,08 (s, 3H); 2,89-2,58 (m, 4H); 2,10-1,96 (m).

Příklad 66

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-5-(5-fenylpent-1-inyl)--ftalazin (sloučenina 32)

Roztok pod N_2 3,5-dichlor-4-methylpyridinu (1,28 g, 7,9 mmol) v suchém DMF (15 ml) byl smísen za míchání při teplotě laboratoře s 60% NaH (316 mg, 7,9 mmol). Směs byla míchána 1 hod, potom byl po kapkách přidán 1-chlor-6-methoxy-5-(5-fenylpent-1-inyl)-ftalazin (1,33 g, 3,95 mmol), vyrobený jak bylo popsáno v příkladu 65, v suchém DMF (20 ml). Po 3 hod byla směs vlita do vody, extrahována

ethylacetátem, promyta vodou, odvodněna nad Na_2SO_4 a usušena. Zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: petrolatum/ethylacetát 1 : 1). Oddělený produkt byl zpracován v ethanolu (10 ml) a krystalizován. Získaný produkt byl zfiltrován a sušen ve vakuu při 40 °C za získání 940 mg v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 51 %). Teplota tání: 130 - 132 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,78 (s, 1H); 8,50 (s, 2H); 8,12 a 7,60 (2d, 2H); 7,33-7,14 (m, 5H); 4,88 (s, 2H); 4,09 (s, 3H); 2,89-2,81 (m, 2H); 2,62 (t, 2H, J=7,0 Hz); 2,11-1,96 (m, 2H).

Příklad 67

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-5-(5-fenylpent-1-enyl)--ftalazin (sloučenina 33)

Roztok 1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-5-(5-fenyl--pent-1-inyl)-ftalazinu (280 mg, 0,6 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 66, v THF (15 ml) byl hydrogenován v Parrově přístroji v přítomnosti 10% Pd/C (50 mg) 1 hod, potom byl zfiltrován, usušen a čištěn bleskovou chromatografií (eluent: CH_2Cl_2/CH_3OH 98 : 2). Oddělený olej byl zpracován v ethyletheru (5 ml) a krystalizován. Krystalický získaný materiál byl odfiltrován a sušen ve vakuu při 40 °C za získání 120 mg v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 43 %). Teplota tání: 121 - 123 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,42 (s, 1H); 8,51 (s, 2H); 8,16 a 7,62 (2d, 2H, J=9,1 Hz); 7,20-6,97 (m, 5H); 6,50 (d-široký, 1H, J=11,4 Hz); 6,14 (dt, 1H, J=7,1 Hz); 4,90 (s, 2H); 3,99 (s, 3H); 2,51-2,43 (m, 2H); 1,94-1,63 (m, 4H).

Příklad 68

Hydrochlorid 1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-5-(5-fenyl--pentyl)-ftalazinu (sloučenina 34)

Roztok 1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-5-(5-fenyl--pent-1-inyl)-ftalazinu (770 mg, 1,665 mmol), vyrobený jak bylo popsáno v příkladu 66, v THF (50 ml) byl hydrogenován v Parrově přístroji v přítomnosti 10% Pd/C (100 mg) 24 hod. Katalyzátor byl odfiltrován a hydrogenace byla udržována dalších 24 hod při teplotě laboratoře a 5 hod při 80 °C. Roztok byl usušen a čištěn bleskovou chromatografií (eluent: petrolatum/ethylacetát 1 : 1). Frakce odpovídající výchozí sloučenině byly usušeny a znovu hydrogenovány 24 hod a potom zpracovány jako výše. Frakce obsahující požadovaný produkt byly spojeny s frakcemi získanými výše, rozpuštěny v ethylacetátu a okyseleny směsí HCl/ethylacetát. Sraženina byla odfiltrována a krystalizována z ethanolu (2 ml) a ethylacetátu (8 ml) s následnou koncentrací. Bylo získáno 142 mg v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 17 %). Teplota tání: 170 - 173 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,83 (s, 1H); 8,54 (s, 2H); 8,39 a 7,97 (2d, 2H, J=9,1 Hz); 7,29-7,11 (m, 5H); 5,02 (s, 2H); 4,12 (s, 3H); 3,16-3,08 a 2,63-2,56 (2m, 4H); 1,72-1,38 (m, 6H).

Příklad 69

5-Benzyloxy-6-methoxy-2*H*-ftalazin-1-on

Ledová kyselina octová (285 ml) při 10 až 20 °C byla mísena s monohydrátem hydrazinu (10,16 ml, 209 mmol) přidávaným po kapkách a byl přidán 3-benzyloxy-*N,N*-diethyl-2-formyl-4-methoxy--benzamid (14,27 g, 41,8 mmol), vyrobený jak bylo popsáno v příkladu 56. Směs byla ponechána stát 2 hod, potom byla odpařena a rozpuštěna v CH_2Cl_2, promyta vodou, odvodněna nad Na_2SO_4, usušena a surový materiál byl rozetřen ve směsi petrolatum/ethylether

2 : 1 (150 ml) a zfiltrován za získání 11,3 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 96 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,61 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,18-7,31 (m, 7H); 5,17 (s, 2H); 4,03 (s, 3H).

Příklad 70

5-Benzyloxy-1-chlor-6-methoxyftalazin

Suspenze 5-benzyloxy-6-methoxy-2*H*-ftalazin-1-onu (4 g, 14,17 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 69, v acetonitrilu (40 ml), a $POCl_3$ (6,5 ml, 70,8 mmol) byla zahřívána na 80 °C za míchání až do rozpuštění. Po 30 min byl roztok odpařen a zbytek převeden do CH_2Cl_2 (100 ml), promyt chladným roztokem NaOH (20 ml) a vodou (200 ml) a extrahován do ethyletheru (dvakrát) a ethylacetátu (jednou) a byla prováděna kontrola, zda je hodnota pH v okolí sedmi. Organická fáze byla promyta nasyceným roztokem NaCl, odvodněna a zakoncentrována, za získání 4,15 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 97 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,49 (s, 1H); 7,95 (d, 1H, J=9,0 Hz); 7,62 (d, 1H); 7,41-7,28 (m, 5H); 5,24 (s, 2H); 4,86 (s, 2H); 4,06 (s, 3H).

Příklad 71

5-Benzyloxy-1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxyftalazin

Roztok 3,5-dichlor-4-methylpyridinu (5,57 g, 34,38 mmol) v DMF (30 ml) pod N_2 byl smísen s NaH (60% v oleji, 1,38 g, 34,38 mmol) a směs byla zahřívána ve vodní lázni při 40 °C. Po 1 hod byl do směsi přikapáván roztok 5-benzyloxy-1-chlor-6-methoxyftalazinu (4,15 g, 13,75 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 70, v DMF (30 ml) a celek byl ponechán stát při teplotě laboratoře 2 hod a potom byla směs vlita do slané vody a extrahována ethylacetátem. Získaná

směs byla vlita do slané vody a pufru pH = 7 a třikrát extrahována ethylacetátem. Získaná pevná látka byla odfiltrována, ponechána usušit na vzduchu, byla rozpuštěna v CH_2Cl_2 a zakoncentrována. Organická fáze byla odvodněna a zakoncentrována za získání pevné látky, která rozetřením ve směsi ethylacetát + propylether poskytla 3,866 g, který ve spojení s pevnou látkou zpracovanou výše poskytl celkem 4,346 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 78 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,60 (s, 1H); 8,49 (s, 2H); 7,93 (d, 1H, J=9,2 Hz); 7,66 (d, 1H); 7,49-7,31 (m, 5H); 5,26 (s, 2H); 4,86 (s, 2H); 4,08 (s, 3H).

Příklad 72

Dihydrochlorid 1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxyftalazin-5--olu

5-Benzyloxy-1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxyftalazin (4,3 g, 10,08 mmol), vyrobený jak bylo popsáno v příkladu 71, v ledové kyselině octové a 37% HCl byl vložen do baňky za míchání při teplotě laboratoře na 1/2 hod, a potom při teplotě 60 °C na 1 hod. Směs byla usušena, zpracována vícekrát toluenem za získání pevné látky, která byla rozetřena v acetonu a usušena, za poskytnutí 4,04 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 98 %).

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 10,14 (s, 1H); 8,72 (s, 2H); 8,35-8,25 (m, 2H); 5,10 (s, 2H); 4,12 (s, 3H).

Příklad 73

1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxyftalazin-5-yl ester kyseliny trifluormethansulfonové

Suspenze pod N_2 1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy--ftalazin-5-olu (0,469 g, 1,4 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno

v příkladu 72, v acetonitrilu (5 ml), při 40 °C byla smísena s K_2CO_3 (0,77 g, 5,58 mmol), katalytickým množstvím $Na_2S_2O_5$ a *N,N*-bis(trifluormethansulfonyl)fenylaminem (1 g, 2,8 mmol). Suspenze zčervenala a změnila se v roztok, který byl usušen, zbytek převeden do CH_2Cl_2 a promyt 5% kyselinou citronovou a vodou. Roztok byl odvodněn a zakoncentrován za získání pevné látky, která byla rozetřena v ethyletheru za získání 1 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 56 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,52 (s, 1H); 8,41 (s, 2H); 8,27 (d, 1H, J=9,0 Hz); 7,79 (d, 1H); 5,26 (s, 2H); 4,87 (s, 2H); 4,08 (s, 3H).

Příklad 74

Dihydrochlorid benzyl-{3-[1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-ftalazin-5-yl]-prop-2-inyl}-methylaminu (sloučenina 35)

K suspenzi pod N_2 1-(3,5-dichlorpyridin-4ylmethyl)-6-methoxy-ftalazin-5-yl esteru kyseliny trifluormethansulfonové (5 g, 10,68 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 73, benzylmethylprop-2-inyl-aminu (2,16 ml, 12,82 mmol) a diethylaminu (100 ml) byl za míchání přidán bis(trifenylfosfin)$PdCl_2$ (150,2 mg, 0,214 mmol) a CuI (40,75 mg, 0,214 mmol). Směs byla vařena pod zpětným chladičem 6 hod usušena a zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: ethylacetát) za získání pevné látky, která byla rozpuštěna v CH_2Cl_2/CH_3OH 1 : 1 (50 ml), okyselena roztokem HCl v ethylacetátu a usušena. Zbytek byl rozpuštěn v CH_2Cl_2 (100 ml), znovu usušen, rozetřen v ethylacetátu (150 ml), zfiltrován a sušen v sušárně ve vakuu při 40 °C, za poskytnutí 5,22 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 83 %).

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 11,70 (s-široký, 1H); 9,91 (s, 1H); 8,72 a 8,13 (2d, 2H, J=9,3 Hz); 8,69 (s, 2H); 7,69-7,45 (m, 5H); 5,05 (s, 2H); 4,54-4,37 (m, 4H); 4,15 (s, 3H); 2,48 (s, 3H).

Příklad 75

Dihydrochlorid 1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-5-(5--morfolin-5-yl-pent-1-inyl)ftalazinu (sloučenina 36)

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxyftalazin-5-yl ester kyseliny trifluormethansulfonové (0,935 g, 2 mmol), vyrobený jak bylo popsáno v příkladu 73, 4-pent-4-inylmorfolin (0,37 g, 2,4 mmol), diethylamin (9 ml) a suchý acetonitril (6 ml), then bis(trifenyl--fosfin)$PdCl_2$ (0,014 g, 0,02 mmol) a CuI (0,004 g, 0,02 mmol) byly vloženy do baňky pod N_2 a směs byla míchána při teplotě laboratoře přes noc, usušena, zbytek byl vložen do ethylacetátu a promyt vodou. Organická fáze byla promyta vodou, odvodněna a zakoncentrována, za poskytnutí oleje, který byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_3$ 95 : 5 : 0,5), za získání oleje, který byl rozpuštěn v ethylacetátu a vysrážen přidáním HCl v ethyletheru. Bylo získáno 0,09 g v názvu uvedené sloučeniny. Teplota tání: 129 - 131 °C (rozkl.).

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 9,71 (s, 1H); 8,67 (s, 2H); 8,59 a 8,02 (2d, 2H, J=9,2 Hz); 5,00 (s, 2H); 4,08 (s, 3H); 4,02-3,63 (m, 4H); 3,49-2,70 (m, 8H); 2,14-1,99 (m, 2H).

Příklad 76

3-[1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxyftalazin-5-yl]-prop-2-in-1--ol (sloučenina 37)

Pod N_2 byly vloženy do baňky prop-2-in-1-ol (0,151 ml, 2,55 mmol), triethylamin (0,95 ml, 6,8 mmol), 1-(3,5-dichlorpyridin-4--ylmethyl)-6-methoxyftalazin-5-yl ester kyseliny trifluormethan--sulfonové (0,795 g, 1,7 mmol), vyrobený jak bylo popsáno v příkladu 73, bis(trifenylfosfin)$PdCl_2$ (0,06 g, 0,08 mmol) a DMF (10 ml) a zahřívány na 85 °C 5 hod, potom byla směs udržována při teplotě

laboratoře přes noc. Směs byla zředěna ethylacetátem a promyta vodou. Organická fáze byla odvodněna a zakoncentrována za poskytnutí pevné látky, která byla rozetřena s ethyletherem. Přidáním tohoto produktu do produktu získaného extrakcí a chromatografií matečných louhů (eluent: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_3$ 95 : 5 : 0,5) bylo získáno 0,164 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 26 %).

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 9,69 (s, 1H); 8,68 (s, 2H); 8,57 (d, 1H, J=9,3 Hz); 7,79 (d, 1H); 5,50 (t, 1H); 4,98 (s, 2H); 4,47 (d, 2H, J=5,9 Hz); 4,08 (s, 3H).

Příklad 77

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-4-morfolin-4-yl-ftalazin (sloučenina 38)

K roztoku 4-chlor-1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy--ftalazinu (1 g, 2,82 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 45, v DMF (25 ml), při teplotě laboratoře, byl přidán za míchání a v atmosféře suchého N_2 morfolin (0,73 g, 8,46 mmol) a teplota byla zvýšena na 100 °C. Po 14 hod byla veškerá směs usušena a pevná látka byla rozdělena mezi vodu a CH_2Cl_2. Organická fáze byla promyta vodou, odvodněna a usušena za získání pevné látky, která byla čištěna bleskovou chromatografií (eluent: hexan/ethylacetát 6 : 4, potom v gradientu až do 3 : 7), za získání 0,9 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 79 %). Teplota tání: 179 - 180 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,48 (s, 2H); 8,10-7,34 (m, 3H); 4,78 (s, 2H); 3,98 (s, 3H); 3,96-3,91 (m, 4H); 3,41-3,36 (m, 4H).

Příklad 78

[4-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxyftalazin-1-yl]-propylamin (sloučenina 39)

4-Chlor-1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-ftalazin (3,9 g, 11 mmol), vyrobený jak bylo popsáno v příkladu 45, a n-propyl--amin (40 ml) byly vloženy do autoklávu při vnější teplotě 120 °C (vnitřní teplota 100 °C, 0,4 MPa) na 2 hod. Roztok byl zakoncentrován až do poskytnutí zbytku, převeden do CH_2Cl_2 a 5% HCl a vícekrát extrahován. Vodná fáze byla zalkalizována K_2CO_3 a extrahována $CHOCl_2$. Získaná pevná látky krystalizovala z acetonitrilu (110 ml) a potom byla zfiltrována, za získání 3,26 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 82 %). Teplota tání: 222 - 223 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,42 (s, 2H); 7,99 (d, 1H, J=9,0 Hz); 7,44 (dd, 1H); 7,03 (d, 1H, J=2,5 Hz); 4,89 (t, 1H, J=5,3 Hz); 4,68 (s, 2H); 3,95 (s, 3H); 3,63-3,53 (m, 2H); 1,79-1,60 (m, 2H); 0,96 (t, 3H, J=7,3 Hz).

Příklad 79

Hydroxyamid kyseliny 4-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-1*H*-ftalazin-2-karboxylové (sloučenina 40)

Při teplotě laboratoře, za míchání pod N_2, byl k roztoku 4-(3,5--dichlorpyridin-4ylmethyl)-7-methoxy-1*H*-ftalazinu (1 g, 3,1 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 22, v THF (35 ml), přidán 1,1'-karbonyldiimidazol (0,55 g, 3,41 mmol) a roztok byl zahříván pod zpětným chladičem, zakoncentrován a vložen do ethanolu. Byl přidán hydroxylaminhydrochlorid (0,26 g, 3,72 mmol) v ethanolu. Po 10 hod pd zpětným chladičem byla směs ochlazena, zakoncentrována, a rozdělena mezi vodu a CH_2Cl_2. Organická fáze byla promyta vodou, odvodněna a usušena, za získání zbytku, který byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: CH_2Cl_2/CH_3OH 98 : 2, potom hexan/ethylacetát

3 : 7), za získání 0,3 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 25 %). Teplota tání: 155 - 158 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,50 (s, 2H); 7,72 (d, 1H, J=3,5 Hz); 7,45 (d, 1H, J=8,7 Hz); 7,22 (d, 1H); 6,88 (dd, 1H); 6,69 (d, 1H, J=2,5 Hz); 4,79 (s, 2H); 4,27 (s, 2H); 3,84 (s, 3H).

Příklad 80

Ethylester kyseliny [4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-1*H*--ftalazin-2-yl]-oxooctové (sloučenina 41)

Při teplotě laboratoře, pod N_2 a za míchání, byl k roztoku 4-(3,5--dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-1*H*-ftalazinu (2 g, 6,2 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 22, v THF (70 ml), přidán triethylamin (2,16 ml, 15,5 mmol), roztok byl ochlazen na 0 °C a po kapkách byl přidáván ethyloxalylchlorid (0,83 ml, 7,44 mmol). Po 30 min bylo ochlazování zastaveno a po 5 hod při teplotě laboratoře byla směs vlita do směsi voda/led, zakoncentrována a vícekrát extrahována CH_2Cl_2. Organická fáze byla promyta vodou, odvodněna a usušena za získání pevné látky, která krystalizovala z acetonitrilu, za získání 1,87 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 73 %). Teplota tání: 140 - 142 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,46 (s, 2H); 7,52-6,70 (m, 3H); 4,87 (s, 2H); 4,28 (s, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,79 (q, 2H); 1,15 (t, 3H, J=7,1 Hz).

Příklad 81

2-Chlor-1-[4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methyl)-7-methoxy-1*H*--ftalazin-2 -yl]-ethanon

Při teplotě laboratoře, pod N_2 a za míchání, byl k roztoku 1-[4--(3,5-dichlorpyridin-4ylmethyl)-7-methoxy-1*H*-ftalazinu (1,9 g, 5,9 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 22, v suchém THF

(70 ml) přidán triethylamin (2,05 ml, 14,7 mmol) a směs byla ochlazena na 0 °C. Po kapkách byl přidáván chloracetylchlorid (0,56 ml, 7,07 mmol) a vytvořila se sraženina. Po 1 noci bylo přidáno dalších 50 % triethylaminu a chloracetylchloridu, a po 20 hod při teplotě laboratoře byla směs vlita do směsi voda/led, zakoncentrována a vícekrát extrahována CH_2Cl_2. Organická fáze byla promyta vodou, odvodněna a usušena, za získání 2,6 g v názvu uvedené sloučeniny (kvantitativní výtěžek).

Příklad 82

1-[4-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-1*H*-ftalazin-2-yl]-2--morfolin-4-yl-ethanon (sloučenina 42)

K roztoku pod N_2, a za míchání, 2-chlor-1-[4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-1*H*-ftalazin-2-yl]-ethanonu (1,3 g, 3,26 mmol), připravenému jak bylo popsáno v příkladu 81, v suchém $SHCl_3$ (15 ml), při pokojové teplotě, byl přidán morfolin (0,85 g, 9,78 mmol) a směs byla vařena pod zpětným chladičem 20 hod. Směs byla vlita do směsi voda/led, fáze byly odděleny a organická fáze byla promyta vodou, odvodněna a usušena, za získání pevné látky, která krystalizovala z acetonitrilu (45 ml), za poskytnutí 0,77 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 53 %). Teplota tání: 180 - 182 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,50 (s, 2H); 7,46 (d, 1H, J=8,5 Hz); 6,89 (dd, 1H); 6,71 (d, 1H, J=2,6 Hz); 4,85 (s, 2H); 4,29 (s, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,70-3,65 (m, 4H); 3,01 (s, 2H); 2,39-2,35 (m, 4H).

Příklad 83

1-[4-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-1*H*-ftalazin-2-yl]-2--pyrrolidin-1-yl-ethanon (sloučenina 43)

K roztoku pod N_2, a za míchání, 2-chlor-1-[4-(3,5-dichlorpyridin--4-ylmethyl)-7-methoxy-1*H*-ftalazin-2-yl]-ethanonu (1,3 g, 3,26 mmol),

vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 81, v suchém $CHCl_3$ (15 ml) při teplotě laboratoře, byl přidán pyrrolidin (0,82 ml, 9,78 mmol) a směs byla vařena pod zpětným chladičem. Po 20 hod byla vlita do směsi voda/led, fáze byly odděleny a organická fáze byla promyta vodou, odvodněna a usušena, za získání zbytku, který krystalizoval z acetonitrilu (40 ml), za získání 0,79 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 58 %). Teplota tání: 148 - 150 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,49 (s, 2H); 7,45 (d, 1H, J=8,6 Hz); 6,88 (dd, 1H, J); 6,70 (d, 1H, J=2,6 Hz); 4,85 (s, 2H); 4,28 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,14 (s, 2H); 2,48-2,41 (m, 4H); 1,77-1,68 (m, 4H).

Příklad 84

[4-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxyftalazin-1-yl]-dimethyl--amin (sloučenina 44)

Při teplotě laboratoře byl roztok [4-(3,5-dichlorpyridin-4-yl--methyl)-7-methoxyftalazin-1-yl]-propylaminu (3,5 g, 5,64 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 78, v DMF (35 ml), míchán v atmosféře N_2, byly přidány K_2CO_3 (0,78 g, 5,64 mmol) a methyljodid (0,35 ml, 5,64 mmol). Směs byla zahřívána na 50 °C a po 20 hod byla usušena a rozdělena mezi vodu a CH_2Cl_2. Organická fáze byla promyta vodou, odvodněna a zakoncentrována za získání oleje, který byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: hexan/ethylacetát 4 : 6), za poskytnutí 1 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 50 %). Teplota tání: 170 - 173 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,46 (s, 2H); 8,05-7,39 (m, 3H); 4,75 (s, 2H); 3,98 (s, 3H); 3,07 (s, 6H).

02.04.01

Příklad 85

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-4-imidazol-1-yl-6-methoxyftalazin (sloučenina 45)

Roztok imidazolu (0,814 g, 11,21 mmol) v suchém DMF (30 ml) byl míchán pod N_2 při teplotě laboratoře a byl přidán NaH (8,46 mmol). Po 30 min byl přidán 4-chlor-1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6--methoxyftalazin (2 g, 5,64 mmol), vyrobený jak bylo popsáno v příkladu 45, v suchém DMF (30 ml). Směs byla zahřívána na 80 °C 3,5 hod, ochlazena, vlita do směsi voda/led a třikrát extrahována CH_2Cl_2. Organická fáze byla promyta vodou, odvodněna a koncentrována za získání pevné látky, která byla čištěna bleskovou chromatografií (eluent: ethylacetát), za poskytnutí 0,9 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 50 %). Teplota tání: >250 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,53 (s, 2H); 8,27-7,31 (m, 6H); 4,94 (s, 2H); 3,95 (s, 3H).

Příklad 86

[4-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxyftalazin-1-yl]-thiazol-2-yl--amin (sloučenina 46)

Při 100 °C byl míchán roztok 4-chlor-1-(3,5-dichlorpyridin-4--ylmethyl)-6-methoxyftalazinu (0,5 g, 1,41 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 45, 2-aminothiazolu (0,424 g, 4,23 mmol), triethylaminu (0,59 ml, 4,23 mmol), octanu paladnatého (16 mg, 0,07 mmol) a trifenylfosfinu (56 mg, 0,21 mmol) pod N_2. Po 20 hod byla směs vlita do směsi voda/led a vícekrát extrahována CH_2Cl_2. Organická fáze byla promyta vodou, odvodněna a koncentrována za získání pevné látky, která byla čištěna bleskovou chromatografií (eluent: hexan/ethylacetát 7 : 3), za poskytnutí 0,24 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 50 %). Teplota tání: 218 - 220 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 14,41 (s, 1H); 8,51 (s, 2H); 8,09 (d, 1H,

02.04.01

J=2,7 Hz); 7,81 (d, 1H, J=8,8 Hz); 7,42-7,36 (m, 2H); 6,82 (d, 1H, J=3,8 Hz); 4,55 (s, 2H); 4,03 (s, 3H).

Příklad 87

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-4-fenoxyftalazin (sloučenina 47)

Suspenze DMF (15 ml), fenolu (0,53 g, 5,64 mmol) a NaH (4,23 mmol) byla míchána pod suchým N_2 při teplotě laboratoře. Po 15 min byl přikapáván 4-chlor-1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6--methoxyftalazin (0,5 g, 1,41 mmol), vyrobený jak bylo popsáno v příkladu 45, a teplota byla přivedena na 100 °C. Po 20 hod byla směs rozdělena mezi vodu a CH_2Cl_2. Organická fáze byla promyta vodou, odvodněna a zakoncentrována za poskytnutí zbytku, který byl rozetřen v ethyletheru. Nerozpustný podíl byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: hexan/ethylacetát 7 : 3), za získání pevné látky, která krystalizovala z isopropyletheru (15 ml) a bylo získáno 0,25 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 49 %). Teplota tání: 130 - 132 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,43 (s, 2H); 8,10-7,54 (m, 3H); 7,43-7,15 (m, 5H); 4,78 (s, 2H); 4,03 (s, 3H).

Příklad 88

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)--ftalazin (sloučenina 48)

Roztok 4-chlor-1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy--ftalazinu (1 g, 2,82 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 45, v DMF (25 ml), byl míchán pod suchým N_2 při teplotě laboratoře, a po kapkách byl přidáván 1-methylpiperazin (0,848 g, 8,46 mmol). Směs byla zahřívána na 100 °C 20 hod, potom zakoncentrována na malý objem a rozdělena mezi vodu CH_2Cl_2. Organická fáze byla

promyta vodou, odvodněna a zakoncentrována, za získání zbytku, který byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 95 : 5 : 0,5). Získaná pevná látka krystalizovala z *terc*-butylmethyletheru (35 ml), za poskytnutí 0,4 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 34 %). Teplota tání: 160 - 162 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,47 (s, 2H); 8,05 (d, 1H, J=9,1 Hz); 7,42 (dd, 1H); 7,36 (d, 1H, J=2,5 Hz); 4,77 (s, 2H); 3,98 (s, 3H); 3,49-3,44 (m, 4H); 2,69-2,63 (m, 4H); 2,37 (s, 3H).

Příklad 89

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-4-pyrrolidin-1-yl-ftalazin (sloučenina 49)

Roztok 4-chlor-1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy--ftalazinu (1 g, 2,82 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 45, v DMF (25 ml), byl míchán pod suchým N_2 při teplotě laboratoře, a po kapkách byl přidán pyrrolidin. Směs byla zahřívána za 100 °C 20 hod, potom byla zakoncentrována a rozdělena mezi vodu a CH_2Cl_2. Organická fáze byla promyta vodou, odvodněna a koncentrována, za získání pevné látky, která krystalizovala z ethylacetátu (25 ml), za získání 0,77 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 71 %). Teplota tání: 170 - 172 °C.

^{1}H-NMR (CDC_3) δ: 8,45 (s, 2H); 7,98 (d, 1H, J=9,1Hz); 7,55 (d, 1H, J=2,6 Hz); 7,44 (dd, 1H); 4,69 (s, 2H); 3,95 (s, 3H); 3,85-3,78 (m, 4H); 2,00-1,94 (m, 4H).

Příklad 90

Kyselina [4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-1-oxo-1*H*--ftalazin-2-yl]octová (sloučenina 50)

K suspenzi ethylesteru kyseliny [4-(3,5-dichlorpyridin-4-yl-

02.04.01

-methyl)-7-methoxy-1-oxo-1*H*-ftalazin-2-yl]-octové (0,65 g, 1,54 mmol), vyrobené jak bylo popsáno v příkladu 44, v ethanolu (30 ml), byl přidán koncentrovaný NaOH (3 ml). Směs byla míchána přes noc při teplotě laboratoře, potom sušena, vložena do vody a promyta dvakrát CH_2Cl_2. Vodná fáze byla okyselena koncentrovaným HCl. Sraženina byla zfiltrována a sušena nad P_2O_5 při 60 °C, potom krystalizovala z CH_3OH (25 ml) a filtrát byl sušen při 45 °C za získání 0,36 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 60 %). Teplota tání: 221,4 - 222,4 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,63 (s, 2H); 8,20 (d, 1H, J=8,8 Hz); 7,68 (d, 1H, J=2,8 Hz); 7,60 (dd, 1H); 4,61 a 4,50 (2s, 4H); 3,96 (s, 3H).

Příklad 91

2-[4-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-1-oxo-1*H*-ftalazin-2-yl]--*N*-hydroxyacetamid (sloučenina 51)

K roztoku kyseliny [4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy--1-oxo-1*H*-ftalazin-2-yl]-octové (0,61 g, 1,55 mmol), vyrobené jak bylo popsáno v příkladu 90, v suchém DMF (25 ml), pod N_2, byl přidán 1,1'--karbonyldiimidazol (0,38 g, 2,32 mmol). Směs byla míchána při teplotě laboratoře 4 hod, potom byla ochlazena, byl přidán hydroxylaminhydrochlorid (0,18 g, 2,55 mmol) a směs byla míchána přes noc. Vytvořila se sraženina a roztok byl sušen ve vakuu a potom převeden do 10% NaOH. Míchání bylo udržováno ještě 2 hod, potom byla pevná látka zfiltrována, promyta vodou, potom acetonem a ethyletherem. Tento materiál byl převeden do 5% HCl a míchán 1 hod, potom byla směs zfiltrována a promyta vodou, acetonem a ethyletherem. Pevná látka byla sušena ve vakuu při 50 °C, krystalizována z kyseliny octové (60 ml) a sušena ve vakuu při 40 °C, za získání 0,3 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 40 %). Teplota tání: 256,4 - 258 °C.

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 10,51 (široký, 1H); 8,82 (široký, 1H); 8,63 (s,

02.04.01

2H); 8,21-7,57 (m, 3H); 4,60 (s, 2H); 4,35 (s, 2H); 3,96 (s, 3H).

Příklad 92

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-4-[1,2,4]triazol-1-yl--ftalazin-3-oxid (sloučenina 52)

K roztoku pod N_2 při 0 °C 1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6--methoxy-4[1,2,4]triazol-1-yl-ftalazinu (5,1 g, 13,2 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 51, v kyselině trifluoroctové (25 ml), byl po kapkách přidáván H_2O_2 (1,35 ml, 13,5 mmol). Teplota byla ponechána stoupat až do teploty laboratoře a po 48 hod bylo pH upraveno NaOH. Po dalších 24 hod za míchání byla směs usušena, vložena do CH_2Cl_2. Organická fáze byla promyta vodou, odvodněna a sušena za získání pěny, která byla čištěna bleskovou chromatografií (eluent: ethylacetát/ethylether 6 : 4, potom 8 : 2), za poskytnutí 2,2 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 41 %). Teplota tání: 218 - 220 °C (rozkl.).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,12 a 8,26 (2s, 2H); 8,42 (s, 2H); 8,48-7,49 (m, 3H); 4,90 (s, 2H); 3,98 (s, 3H).

Příklad 93

6-Hydroxy-3*H*-isobenzofuran-1-on

K roztoku 6-methoxy-3*H*-isobenzofuran-1-onu (50 g, 0,3 mol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 34, v CH_2Cl_2 (250 ml), pod N_2 při -5 °C, byl po kapkách přidán BBr_3 (360 ml, 0,36 mol). Po ukončení přidávání byl roztok míchán při teplotě laboratoře přes noc, potom ochlazen a byl přidán další BBr_3 (60 ml, 60 mmol). Míchání bylo udržováno ještě 4 hod při teplotě laboratoře. Směs byla ochlazena a byl přidán CH_3OH (250 ml), potom byla sušena ve vakuu za získání pevné látky, která byla smísena s ethyletherem a promyta ethyletherem a ethylacetátem. Po sušení ve vakuu při teplotě 40 °C

02.04.01

byla získána pevná látka, která byla spojena s pevným materiálem získaným usušením matečných louhů, odbarvením a rozetřením v ethyletheru. Bylo získáno 33,51 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 73 %).

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 10,05 (s, 1H); 7,50-7,08 (m, 3H); 5,29 (s, 2H).

Příklad 94

6-Difluormethoxy-3*H*-isobenzofuran-1-on

V autoklávu, k roztoku 6-hydroxy-3*H*-isobenzofuran-1-onu (34,06 g, 0,227 mol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 93, v DMF (340 ml), byl přidán K_2CO_3 (34,5 g, 0,25 mol), v atmosféře freonu. Po jedné noci za důkladného míchání při 110 °C byla směs ochlazena a K_2CO_3 byl odfiltrován. Roztok byl usušen za získání pevné látky, která byla vložena do směsi voda/ethylacetát. Nerozpustné podíly byly odfiltrovány a smíchány s vodou a ethylacetátem. Organická fáze byla odvodněna a sušena ve vakuu za získání oleje, který byl vložen do $CHCl_3$. Roztok byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: petrolatum/ethylacetát 7 : 3), za poskytnutí 24,1 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 53 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,61-7,40 (m, 3H); 6,56 (t, 1H, J=72 Hz); 5,29 (s, 2H).

Příklad 95

3-Brom-6-difluormethoxy-3*H*-isobenzofuran-1-on

K suspenzi 6-difluormethoxy-3*H*-isobenzofuran-1-onu (1 g, 5 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 94, v CCl_4 (10 ml), pod N_2, byl přidán N-bromsukcinimid (0,91 g, 5,1 mmol) a směs byla zahřívána při 76 °C. Pomalu byl přidán roztok α,α'-azaisobutyronitrilu

02.04.01

(0,01 g) v $CHCl_3$ (1 ml). Směs byla vařena pod zpětným chladičem 1,5 hod, potom byla ochlazena, zfiltrována přes celit a promyta CCl_4. Po usušení bylo získáno 1,41 g v názvu uvedené sloučeniny jako oleje (kvantitativní výtěžek).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,65-7,49 (m, 3H); 7,37 (s, 1H); 6,60 (t, 1H, J=72 Hz).

Příklad 96

(5-Difluormethoxy-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl)-trifenyl--fosfoniumbromid

Pod N_2 byl k roztoku 3-brom-6-difluormethoxy-3*H*-iso--benzofuran-1-onu (6,2 g, 22,2 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 95, v suchém acetonitrilu (30 ml) přidán trifenylfosfin (6,4 g, 24,4 mmol). Po 4 hod pod zpětným chladičem byla směs sušena za poskytnutí pěny, která byla roztírána v ethyletheru přes noc, potom zfiltrována, promyta ethyletherem a sušena, za získání 11,4 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 95 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,96 (s, 1H); 7,89-7,16 (m, 18H); 6,58 (t, 1H, J_{HF}=72 Hz).

Příklad 97

3-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethylen)-6-difluormethoxy-3*H*-isobenzo--furan-1-on

K roztoku (5-difluormethoxy-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1--yl)-trifenylfosfoniumbromidu (11,4 g, 21 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 96, v suchém CH_2Cl_2 (110 ml), pod N_2, byl přidán 3,5-dichlor-4-formylpyridin (4,06 g, 23,1 mmol). Směs byla ochlazena na 4 °C a byl přidán triethylamin (3,8 ml, 27,3 mmol), přičemž teplota byla udržována pod 10 °C. Po ukončení přidávání byla směs míchána

02.04.01

při teplotě laboratoře 3 hod, potom byla ochlazena a byl přidán 5% HCl. Organická fáze byla promyta vodným roztokem NaCl, odbarvena aktivním uhlím, zfiltrována přes celit a sušena, za získání 14,4 g v názvu uvedené sloučeniny (steichiometrický výtěžek s obsahem 1 ekvivalentu trifenylfosfinoxidu).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,62 (s, 2H); 8,29-7,78 (m, 4H); 6,59 (t, 1H, J_{HF}=72 Hz).

Příklad 98

4-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-difluormethoxy-2*H*-ftalazin-1-on (sloučenina 53)

K roztoku 3-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethylen)-6-difluormethoxy--3*H*-isobenzofuran-1-onu (14,4 g, 21 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 97, v CH_3OH (100 ml), pod N_2, byla přidána kyselina octová (3,6 ml, 63 mmol) a monohydrát hydrazinu (3,15 ml, 63 mmol). Vytvořila se sraženina a směs byla vařena pod zpětným chladičem 2 hod. Po 1 noci stání byla směs ochlazena ledem a pevná látka byla zfiltrována a promyta malým množstvím CH_3OH. Po usušení ve vakuu při 50 °C bylo získáno 6,64 g v názvu uvedené sloučeniny [výtěžek: 85 % z (5-difluormethoxy-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1--yl)-trifenylfosfoniumbromidu].

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,54 (s, 1H); 8,65 (s, 2H); 8,36-7,80 (m, 3H); 7,58 (t, 1H, J_{HF}=74 Hz); 4,62 (s, 2H).

Příklad 99

4-Chlor-1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-difluormethoxyftalazin

K suspenzi 4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-difluormethoxy--2H-ftalazin-1-onu (6,64 g, 17,8 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 98, v acetonitrilu (70 ml), pod N_2, byl přidán $POCl_3$ (83 ml,

02.04.01

89 mmol). Po 4,5 hod pod zpětným chladičem a 1 noci stání byla směs sušena ve vakuu, vložena do $CHOCl_2$ a promyta vodným roztokem Na_2CO_3, odbarvena aktivním uhlím, zfiltrována přes celit a znovu sušena, za získání 6,8 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 97 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,50 (s, 2H); 8,29-7,78 (m, 3H); 6,77 (t, 1H, J_{HF}=72 Hz); 4,89 (s, 2H).

Příklad 100

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-difluormethoxy-4-[1,2,4]triazol-1-yl--ftalazin (sloučenina 54)

K roztoku pod N_2 1,2,4-triazolu (2,4 g, 34,8 mmol) v DMF (100 ml) byl přidán NaH (1,05 g, 26,1 mmol). Směs byla míchána při teplotě laboratoře až do vyčeření a potom byl přidán 4-chlor-1-(3,5--dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-difluormethoxyftalazin (6,8 g, 17,4 mmol), vyrobený jak bylo popsáno v příkladu 99. Směs byla zahřívána na 100 °C 5 hod, extrahována třikrát CH_2Cl_2. Organická fáze byla odvodněna a sušena a získání pevné látky, která byla čištěna bleskovou chromatografií (eluent: ethylacetát/petrolatum 7 : 3 až 100% ethylacetát) za poskytnutí 4,14 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 28 %). Teplota tání: 220 - 224 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,26 a 8,27 (2s, 2H); 8,97 (d, 1H, J=2,4 Hz); 8,55 (s, 2H); 8,36 (d, 1H, J=7,2 Hz); 7,86 (dd, 1H); 6,79 (t, 1H, J=72 Hz); 4,97 (s, 2H).

Příklad 101

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-difluormethoxy-4-morfolin-4-yl--ftalazin (sloučenina 55)

Suspenze pod N_2 4-chlor-1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6--difluormethoxyftalazinu (5,5 g, 14,1 mmol), vyrobeného jak bylo

02.04.01

popsáno v příkladu 99, v morfolinu (11 ml), byla zahřívána na 100 °C 1 hod, potom byla ochlazena a vlita do vody (150 ml). Pevná látka, která se vytvořila, byla míchána 15 min, byla zfiltrována, promyta vodou, sušena nad P_2O_5 při 50 °C ve vysokém vakuu. Bylo získáno 6 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 96 %). Teplota tání: 128,6 - 130,6 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,49 (s, 2H); 8,20-7,65 (m, 3H); 6,70 (t, 1H, J=71,9 Hz); 4,81 (s, 2H); 3,95- 3,91 (m, 4H); 3,47-3,42 (m, 4H).

Příklad 102

Methylester kyseliny 4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy--ftalazin-1-karboxylové

K suspenzi 4-chlor-1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy--ftalazinu (9,7 g, 27 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 45, v DMSO/CH_3OH (80/40 ml) byl přidán K_2CO_3 (7,4 g, 54 mmol), octan paladnatý (0,31 g, 1,4 mmol) a 1,3-bis-(difenylfosfin)propan (0,75 g, 1,82 mmol). Směs byla umístěna v autoklávu v atmosféře CO (0,8 MPa) a zahřívána při 50 °C. Po 4 hod byla směs vlita do vody (10 objemů) a extrahována čtyřikrát ethylacetátem. Organická fáze byla promyta vodným NaCl a odbarvena aktivním uhlím, zfiltrována a sušena za poskytnutí pevné látky, která byla čištěna bleskovou chromatografií (eluent: petrolatum/ethylacetát 1 : 1), za získání 5 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 49 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,48 (s, 2H); 8,22-7,55 (m, 3H); 4,91 (s, 2H); 4,02 a 4,01 (2s, 6H).

02.04.01

Příklad 103

[4-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxyftalazin-1-yl]-methanol

K suspenzi methylesteru kyseliny 4-(3,5-dichlorpyridin-4-yl--methyl)-7-methoxyftalazin-1-karboxylové (3,9 g, 103 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 102, v DMF/CH_3OH (30/50 ml) pod N_2 byl po částech přidán $NaBH_4$ (1,17 g, 30,9 mmol) v průběhu 1,5 hod. Míchání pokračovalo 2,5 hod. Směs byla ochlazena na ledu a byl přidán koncentrovaný HCl do pH <1, potom byla směs sušena a extrahována třikrát CH_2Cl_2, organická fáze byla odvodněna a sušena za získání 3,5 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 97 %). Teplota tání: 190 - 195 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,51 (s, 2H); 8,20-7,10 (m, 3H); 5,22 (s, 2H, J=4,4 Hz); 4,90 (s, 2H); 4,50 (t, 1H); 4,01 (s, 3H).

Příklad 104

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-4-morfolin-4-ylmethyl--ftalazin (sloučenina 56)

K suspenzi pod N_2 [4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy--ftalazin-1-yl]-methanolu (1,25 g, 3,6 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 103, v CH_2Cl_2 (30 ml), byl přidán triethylamin (0,75 ml, 5,4 mmol). Směs byla ochlazena na 0 až 4 °C a po kapkách byl přidáván methansulfonylchlorid (0,33 ml, 4,32 mmol) v CH_2Cl_2 (5 ml). Po skončení přidávání byl získaný roztok míchán 1 hod při teplotě laboratoře, ochlazen a byl přidán morfolin (0,94 ml, 10,8 mmol). Směs byla míchána při teplotě laboratoře 3 hod, potom byla vlita do 5% HCl. Kyselá fáze byla zalkalizována a dvakrát extrahována CH_2Cl_2, potom byla odbarvena aktivním uhlím, zfiltrována přes celit a sušena za získání pěny, která byla čištěna bleskovou chromatografií (eluent: CH_2Cl_2/CH_3OH 98 : 2). Získaná pěna byla

02.04.01

rozetřena v ethyletheru za poskytnutí 1,1 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 52 %). Teplota tání: 202,6 - 205,6 C.°

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,49 (s, 2H); 8,14-7,52 (m, 3H); 4,87 (s, 2H); 4,10 (s, 2H); 4,00 (s, 3H); 3,68-3,64 (m, 4H); 2,57-2,52 (m, 4H).

Příklad 105

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl--ftalazin (sloučenina 57)

Při použití v podstatě stejného způsobu jak bylo popsáno v příkladu 104, vycházeje z [4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6--methoxyftalazin-1-yl]-methanolu (1,75 g, 5 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 103, v CH_2Cl_2 (30 ml), triethylaminu (1 ml, 7,5 mmol), methansulfonylchloridu (0,47 ml, 6 mmol) v CH_2Cl_2 (5 ml), a pyrrolidinu (1,24 ml, 15 mmol), byl získán 1,04 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 51 %). Teplota tání: 174,6 - 176,6 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,48 (s, 2H); 8,12-7,49 (m, 3H); 4,86 (s, 2H); 4,19 (s, 2H); 4,00 (s, 3H); 2,63- 2,57 (m, 4H); 1,77-1,71 (m, 4H).

Příklad 106

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-4-(3-morfolin-4-yl-prop-1--inyl)-ftalazin (sloučenina 58)

K roztoku pod N_2 4-chlor-1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6--methoxyftalazinu (1,3 g, 3,7 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 45, v suchém DMF (50 ml), byl přidán K_2CO_3 (1,28 g, 9,25 mmol), octan paladnatý (0,017 g, 0,074 mmol), CuI (0,028 g, 0,15 mmol) a trifenylfosfin (0,58 g, 0,22 mmol). Po 30 min míchání byl přidán 4-prop-2-inyl-morfolin (1,16 g, 9,25 mmol) a směs byla míchána přes noc, vlita do vody (10 objemů) a extrahována dvakrát ethylacetátem. Po odbarvení aktivním uhlím byla směs zfiltrována přes

02.04.01

celit, zakoncentrována a rozetřena v ethyletheru; bylo získáno 1,15 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 70 %). Teplota tání: 171,7 - 172,7 °C (rozkl.).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,49 (s, 2H); 8,13-7,54 (m, 3H); 4,88 (s, 2H); 4,02 (s, 3H); 3,77-3,72 (m, 4H); 3,72 (s, 2H); 2,76-2,71 (m, 4H).

Příklad 107

4-[4-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxyftalazin-1-yl]-2-methyl--but-3-in-2-ol (sloučenina 59)

Při použití v podstatě stejného způsobu jak bylo popsáno v příkladu 106, vycházeje z 4-chlor-1-(3,5- dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6--methoxyftalazinu (1 g, 2,8 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 45, v suchém DMF (25 ml), K_2CO_3 (0,97 g, 7 mmol), octanu paladnatého (0,013 g, 0,056 mmol), CuI (0,021 g, 0,11 mmol), trifenylfosfinu (0,044 g, 0,17 mmol) a 2-methyl-3-butin-2-olu (0,59 g, 7 mmol), bylo získáno 0,93 g v názvu uvedené sloučeniny. Teplota tání: 203,6 - 205,6 °C (rozkl.).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,48 (s, 2H); 8,10-7,52 (m, 3H); 4,87 (s, 2H); 4,00 (s, 3H); 2,65 (s, 1H); 1,70 (s, 6H).

Příklad 108

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-4-ethinyl-6-methoxyftalazin (sloučenina 60)

V Claisenově baňce pod N_2, k suspenzi 4-[4-(3,5-dichlorpyridin--4-ylmethyl)-7-methoxyftalazin-1-yl]-2-methyl-but-3-in-2-olu (0,4 g, 1 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 107, v suchém toluenu (50 ml), bylo přidáno katalytické množství NaH, směs byla vařena pod zpětným chladičem, potom destilována na poloviční objem. Směs byla ponechána stát přes noc, potom byla vlita do vody,

02.04.01

extrahována třikrát CH_2Cl_2, odbarvena aktivním uhlím, zfiltrována přes celit a sušena za poskytnutí pevné látky, která byla rozetřena v ethyletheru za získání 0,21 g v názvu uvedené sloučeniny. Teplota tání: 210,3 - 211,3 °C (rozkl.).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,49 (s, 2H); 8,14-7,54 (m, 3H); 4,90 (s, 2H); 4,03 (s, 3H); 3,62 (s, 1H).

Příklad 109

Amid kyseliny 4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxyftalazin-1--karboxylové (sloučenina 61)

Nadbytek NH_3 byl probubláván do suspenze methylesteru kyseliny 4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxyftalazin-1--karboxylové (1,6 g, 4,23 mmol), připraveného jak bylo popsáno v příkladu 102, v suchém CH_3OH, za míchání pod suchým N_2 při 10 °C, a směs byla ponechána 3 hod při teplotě laboratoře, potom vařena pod zpětným chladičem 1,5 hod v prostředí nasyceném NH_3. Po 2 dnech při teplotě laboratoře byla směs sušena za získání 1,48 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 67,7 %).

^{1}H-NMR ($DCDl_3$) δ: 9,00-7,57 (m, 3H); 8,53 (s, 2H); 4,95 (s, 2H); 4,05 (s, 3H).

Příklad 110

4-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxyftalazin-1-karbonitril (sloučenina 62)

Roztok amidu kyseliny 4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7--methoxyftalazine-1-karboxylové (1,06 g, 2,92 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 109, v pyridinu (80 ml) a anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové (1,65 ml, 11,67 mmol), pod suchým N_2, při teplotě laboratoře, byl míchán 3 hod, potom sušen, převeden do

02.04.01

CH_2Cl_2, promyt kyselinou citronovou, 5% NaOH a vodou. Organická fáze byla odvodněna a sušena za získání pevné látky, která byla čištěna bleskovou chromatografií (eluent: CH_2Cl_2/CH_3OH 99 : 1) za poskytnutí 0,33 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 33 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,52 (s, 2H); 8,22 (d, 1H, J=9,2 Hz); 7,69 (dd, 1H); 7,47 (d, 1H, J=2,5 Hz); 4,96 (s, 2H); 4,07 (s, 3H).

Příklad 111

4-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl-7-methoxy-1-fenyl-1,2-dihydroftalazin (sloučenina 63)

K 1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-4-fenyl-6-methoxyftalazinu (0,5 g, 1,26 mmol), vyrobenému jak bylo popsáno v příkladu 47, v THF (40 ml), byl přidán hydrát oxidu platiny (katalytické množství), a směs byla hydrogenována v Parrově přístroji při tlaku 0,4 MPa za míchání 4 dny a při 50 °C 24 hod. Katalyzátor byl odfiltrován a směs byla sušena za získání pevné látky, která byla čištěna bleskovou chromatografií (eluent: petrolatum/ethylacetát 8 : 2), za poskytnutí 0,16 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 32 %). Teplota tání: 175,3 - 177,3 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,45 (s, 2H); 7,42-6,27 (m, 8H); 5,78 (s, 1H); 5,21 (s, 1H); 4,36-4,15 (m, 2H); 3,71 (m, 3H).

Příklad 112

4-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-2-methansulfonyl-7-methoxy-1-fenyl--1,2-dihydroftalazin (sloučenina 64)

K 4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxy-1-fenyl-1,2-di--hydroftalazinu (0,16 g, 0,4 mmol), vyrobenému jak bylo popsáno v příkladu 111, v suchém CH_2Cl_2 (10 ml), pod N_2, byl přidán triethylamin (0,1 ml, 0,72 mmol) a methansulfonylchlorid (0,037 ml,

02.04.01

0,48 mmol). Směs byla míchána při teplotě laboratoře přes noc, byl přidán další triethylamin (0,05 ml, 0,36 mmol) a methansulfonylchlorid (0,02 ml, 0,24 mmol). Po 4 hod byl přidán methansulfonylchlorid (0,04 ml, 0,48 mmol) a 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en (0,085 ml, 0,56 mmol). Po 24 hod byla směs vlita do vodya vodná fáze byla oddělena a extrahována CH_2Cl_2. Organická fáze byla promyta zředěnou kyselinou citronovou, odvodněna a sušena za získání pevné látky, která byla čištěna bleskovou chromatografií (eluent: petrolatum/ethylacetát 7 : 3). Získaná pevná látka byla rozetřena v ethyletheru za získání 0,21 g v názvu uvedené sloučeniny (kvantitativní výtěžek). Teplota tání: 222,6 - 224,4 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,47 (s, 2H); 7,60 (d, 1H, J=8,7 Hz); 7,28-7,24 (m, 5H); 6,94 (dd, 1H); 6,64 (d, 1H, J=2,6 Hz); 6,23 (s, 1H); AB systém: Va=4,51, Vb=4,33, Jab=16,3 Hz); 3,80 (s, 3H); 2,21 (s, 3H).

Příklad 113

Methylester kyseliny 4-(6-methoxy-4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-yl)-máselné (sloučenina 65)

K roztoku methylesteru kyseliny 3-formylpropionové (13,4 g, 0,1155 mol) a (5-methoxy-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl)--trifenylfosfoniumbromidu (55,6 g, 0,11 mol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 36, v CH_2Cl_2 (440 ml) ve vodní lázni byl přikapáván triethylamin (16,1 ml, 0,1155 mol). Po ukončení přidávání byla směs míchána při teplotě laboratoře přes noc, potom promyta vodou, odvodněna a sušena za získání zbytku, který byl vložen do ethanolu (180 ml). Roztok byl ochlazen a byl přidán monohydrát hydrazinu (11 g, 0,22 mol). Vytvořená sraženina byla zfiltrována. Po 6 dnech poskytly matečné louhy sraženinu, která poskytla spojena s předcházejícím materiálem 23 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 75,5 %). Teplota tání: 175 - 177 °C.

02.04.01

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 12,40 (široký, 1H); 7,96-7,45 (m, 3H); 3,92 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 2,92- 2,85 (m, 2H); 2,48-2,40 (m, 2H); 2,00-1,84 (m, 2H).

Příklad 114

Methylester kyseliny 4-(4-chlor-6-methoxyftalazin-1-yl)-máselné

Suspenze methylesteru kyseliny 4-(6-methoxy-4-oxo-3,4--dihydroftalazin-1-yl)-máselné (9,23 g, 0,034 mol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 113, a $POCl_3$ (1,87 ml, 0,2 mol) v acetonitrilu (100 ml) byla vařena pod zpětným chladičem. Po 1,5 hod byla směs sušena, převedena do vody a neutralizována $NaHCO_3$. Směs byla extrahována ethylacetátem a organická fáze byla usušena za získání zbytku, který byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: petrolatum/ethylacetát 7 : 3). Bylo získáno 7,4 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 63,9 %).

Příklad 115

Methylester kyseliny 4-(6-methoxy-4-thiazol-2-yl-ftalazin-1-yl)-máselné (sloučenina 66)

Při použití v podstatě stejného způsobu jak bylo popsáno v příkladu 48, vycházeje z methylesteru kyseliny 4-(4-chlor-6--methoxyftalazin-1-yl)-máselné (12,5 g, 0,0424 mol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 114, zinku (17,3 g), 2-bromthiazolu (24,3 g, 0,1484 mol), octanu paladnatého (0,476 g, 2,12 mmol), trifenylfosfinu (1,67 g, 6,36 mmol), bylo získáno 3,8 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 12,6 %). Teplota tání: 136 - 137 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,24 (d, 1H, J=2,7); 8,11 (d, 1H, J=9,1); 8,04 (d, 1H, J=3,3); 7,53- 7,47 (m, 2H); 4,03 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); 3,42-3,34 (m, 2H); 2,57-2,50 (m, 2H); 2,33-2,19 (m, 2H).

02.04.01

Příklad 116

N-hydroxy-4-(6-methoxy-4-thiazol-2-yl-ftalazin-1-yl)-butyramid (sloučenina 67)

K roztoku sodíku (388 mg, 16,9 mmol) v CH_3OH (6 ml) byl přidán hydroxylaminhydrochlorid (1,3 g, 18,71 mmol). Získaný roztok byl přidán k roztoku methylesteru kyseliny 4-(6-methoxy-4-thiazol-2-yl-ftalazin-1-yl)-máselné (1,5 g, 4,4 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 115, v CH_3OH (30 ml), a směs byla míchána při teplotě laboratoře 2 dny, potom pod zpětným chladičem 7 hod. Byly přidány $NH_2OH.HCl$ (1,6 g) a sodík (450 mg) a směs byla vařena pod zpětným chladičem. Po jedné noci byly přidány další $NH_2OH.HCl$ (0,9 g) a sodík (257 mg) a směs byla vařena pod zpětným chladičem 24 hod. Sraženina byla odfiltrována a matečné louhy usušeny, převedeny do vody a zfiltrovány. Získaná pevná látka byla čištěna chromatografií (eluent: CH_2Cl_2/CH_3OH 95 : 5) za poskytnutí pevné látky, která byla suspendována ve vodě, rozpuštěna v 10% NaOH a vysrážena nasyceným roztokem chloridu amonného za získání 430 mg v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 28,6 %). Teplota tání: 189 - 190 °C (rozkl.).

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 10,36 a 8,72 (2 široký, 2H); 9,15 (d, 1H, J=2,6); 8,32(d, 1H, J=9,2); 8,19 (d, 1H, J=3,3); 7,99 (d, 1H); 7,70 (dd, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,35-3,27 (m, 2H); 2,18-1,97 (m, 4H).

Příklad 117

4-(6-Methoxy-4-thiazol-2-yl-ftalazin-1-yl)-butyramid (sloučenina 68)

K suspenzi methylesteru kyseliny 4-(6-methoxy-4-thiazol-2-yl--ftalazin-1-yl)-máselné (1,2 g, 3,5 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 115, v NH_3/THF (10 ml) byl přidán THF (15 ml), směs byla umístěna v autoklávu při 85 °C. Po jedné noci byla směs usušena,

02.04.01

převedena do CH_3OH (30 ml) a nasycena NH_3 při 0 °C, potom zahřívána na 85 °C 44 hod. Směs byla ochlazena a usušena za získání zbytku, který byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: CH_2Cl_2/CH_3OH 95 : 5 až 90 : 10). Pevná látka byla rozetřena v CH_2Cl_2 za poskytnutí 840 mg v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 73,1 %).

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 9,15 (d, 1H, J=2,6); 8,35 (d, 1H, J=9,2); 8,19 (d, 1H, J=3,2); 7,99 (d, 1H); 7,69 (dd, 1H); 7,30 a 6,77 (2s široký, 2H); 3,99 (s, 3H); 3,35-3,28 (m, 2H); 2,26-2,19 (m, 2H); 2,09-1,95 (m, 2H).

Příklad 118

Kyselina 4-(6-methoxy-4-thiazol-2-yl-ftalazin-1-yl)-máselná (sloučenina 69)

Methylester kyseliny 4-(6-methoxy-4-thiazol-2-yl-ftalazin-1-yl)-máselné (1,2 g, 3,5 mmol), vyrobený jak bylo popsáno v příkladu 115, byl rozpuštěn v horkém CH_3OH (30 ml) a byl přidán 10% NaOH (2,8 ml, 7 mmol), a směs byla vařena pod zpětným chladičem. Po 30 min byla směs ochlazena, sušena, vložena do vody a extrahována CH_2Cl_2. Vodná fáze byla odbarvena aktivním uhlím a okyselena kyselinou octovou. Sraženina byla zfiltrována, promyta vodou a usušena, za získání 0,95 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 82,4 %). Teplota tání: 218 - 220 °C.

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 12,11 (s, 1H); 9,13 (d, 1H, J=2,7); 8,32 (d, 1H, J=9,2); 8,18 (d, 1H, J=3,3); 7,98 (d, 1H); 7,67 (dd, 1H); 3,98 (s, 3H); 3,37-3,29 (m, 2H); 2,45-2,38 (m, 2H); 2,11-1,96 (m, 2H).

02.04.01

Příklad 119

Ethylester kyseliny 3-(6-methoxy-4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-yl)--propionové (sloučenina 70)

Při použití v podstatě stejného způsobu jak bylo popsáno v příkladu 113, vycházeje z 2-ethoxykarbonylethenolátu draselného (771 mg, 5 mmol), (5-methoxy-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl)-trifenylfosfoniumbromidu (2,53 g, 5 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 36, CH_2Cl_2 (20 ml) a monohydrátu hydrazinu (250 mg, 5 mmol) v ethanolu (20 ml), bylo získáno 0,52 g v názvu uvedené sloučeniny.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,80-7,35 (m, 3H); 4,13 (q, 2H); 3,95 (s, 3H); 3,28-2,77 (m, 4H); 1,23 (t, 3H, J=7,1).

Příklad 120

Ethylester kyseliny 3-(3-methansulfonyl-6-methoxy-4-oxo-3,4-dihydro--ftalazin-1-yl)-propionové (sloučenina 71)

Suspenze ethylesteru kyseliny 3-(6-methoxy-4-oxo-3,4-dihydro--ftalazin-1-yl)-propionové (4 g, 0,0 145 mol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 119, a NaH (0,638 g, 0,016 mol) v acetonitrilu (80 ml) byla zahřívána na 55 °C. Po 2 hod byla směs ochlazena, byl přidán methansulfonylchlorid (1,35 ml, 0,017 mol), a směs byla míchána při teplotě laboratoře přes noc. Byly přidány K_2CO_3 (2 g, 0,0145 mol) a methansulfonylchlorid (1,12 ml, 0,0145 mol) a směs byla míchána přes noc, potom sušena a rozdělena mezi vodu a $CHCl_3$. Organická fáze byla promyta roztokem K_2CO_3, odvodněna a sušena za získání zbytku, který byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: CH_2Cl/ethylacetát 95 : 5). Získaná pevná látka krystalizovala z acetonitrilu (5 ml) za získání 0,9 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 17,5 %).

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 7,81 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 4,41 (dd, 1H,

02.04.01

J=8,9 Hz, 2,8 Hz); 4,15 (q, 2H); 3,95 (s, 3H); 3,55 (s, 3H); 3,31-3,24 (m, 2H); 2,90-2,83 (m, 2H); 1,26 (t, 3H, J=7,1).

Příklad 121

Ethylester kyseliny 3-(4-chlor-6-methoxyftalazin-1-yl)-propionové

Při použití v podstatě stejného způsobu jak bylo popsáno v příkladu 114, vycházeje z ethylesteru kyseliny 3-(6-methoxy-4-oxo--3,4-dihydroftalazin-1-yl)-propionové (552 mg, 2 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 119, a $POCl_3$ (1,12 ml, 12 mmol) v acetonitrilu (5 ml), bylo získáno 0,5 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 84,8 %).

Příklad 122

Ethylester kyseliny 3-(6-methoxy-4-thiazol-2-yl-ftalazin-1-yl)--propionové (sloučenina 72)

Při použití v podstatě stejného způsobu jak bylo popsáno v příkladu 48, vycházeje z ethylesteru kyseliny 3-(4-chlor-6-methoxy--ftalazin-1-yl)-propionové (4,5 g, 0,0153 mol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 121, zinku (2,2 g), 2-bromthiazolu (5 g, 0,0305 mol), octanu paladnatého (180 mg, 0,8 mmol), trifenyfosfinu (630 mg, 2,4 mmol), bylo získáno 1,4 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 21 %). Teplota tání: 153 - 154 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,26 (d, 1H, J=2,7); 8,11 (d, 1H, J=9,2); 8,09 (d, 1H, J=3,2); 7,52 (dd, 1H); 7,50 (d, 1H); 4,15 (q, 2H); 4,04 (s, 3H); 3,68-3,61 (m, 2H); 3,16-3,09 (m, 2H); 1,24 (t, 3H, J=7,1).

02.04.01

Příklad 123

Kyselina 3-(6-methoxy-4-thiazol-2-yl-ftalazin-1-yl)-propionová (sloučenina 73)

Při použití v podstatě stejného způsobu jak bylo popsáno v příkladu 118, vycházeje z ethylesteru kyseliny 3-(6-methoxy-4--thiazol-2-yl-ftalazin-1-yl)-propionové (1,05 g, 3,06 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 122, CH_3OH (25 ml) a 10% NaOH (2,5 ml, 6,25 mmol), bylo získáno 0,8 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 82,9 %). Teplota tání: 228 - 229 °C.

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 12,7 (s, 1H); 9,14 (d, 1H, J=2,6); 8,33 (d, 1H, J=9,3); 8,19 a 7,99 (2d, 2H, J=3,3); 7,69 (dd, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,60-3,54 (m, 2H); 2,96-2,89 (m, 2H).

Příklad 124

N-hydroxy-3-(6-methoxy-4-thiazol-2-yl-ftalazin-1-yl)-propionamid (sloučenina 74)

Roztok kyseliny 3-(6-methoxy-4-thiazol-2-yl-ftalazin-1-yl)--propionové (200 mg), vyrobené jak bylo popsáno v příkladu 123, H_2SO_4 (3 kapky) a CH_3OH (15 ml) byl vařen pod zpětným chladičem přes noc, odbarven aktivním uhlím, neutralizován Na_2CO_3 a usušen. Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát a vodu, organická fáze byla odvodněna a sušena, za získání zbytku (A). V další baňce byl k sodíku (47 mg, 2,04 mmol) v CH_3OH (2 ml) přidán $NH_2OH.HCl$ (142 mg, 2,04 mmol) a zbytek (A) v CH_3OH (12 ml). Směs byla zahřívána pod zpětným chladičem v atmosféře N_2 2 hod, potom byla míchána při teplotě laboratoře 4 dny. Vytvořila se sraženina, směs byla ochlazena v lázni vody s ledem, zfiltrována, promyta vodou a vysušena, za získání 75 mg v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 53,4 %).

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 10,51 a 8,72 (2s, 2H); 9,16 (d, 1H, J=2,6); 8,33 (d, 1H, J=9,1); 8,20 (d, 1H, J=3,3); 7,99 (d, 1H); 7,71 (dd, 1H);

02.04.01

4,00 (s, 3H); 3,57 (t, 2H, J=7,3); 2,64 (t, 2H).

Příklad 125

1-[4-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7-methoxyftalazin-1-yl]-pyrrolidin--2-karboxylát sodný (sloučenina 75)

K suspenzi L(-)prolinu (5,2 g, 0,045 mol) v acetonitrilu (50 ml), pod N_2, byl přidán NaH (0,9 g, 0,0375 mol) a směs byla míchána 1 hod při teplotě laboratoře. Byl přidán 4-chlor-1-(3,5-dichlorpyridin-4--ylmethyl)-6-methoxyftalazin (5,32 g, 0,015 mol), vyrobený jak bylo popsáno v příkladu 45, a směs byla vařena pod zpětným chladičem. Po 2 dnech byla směs sušena ve vakuu, zbytek byl převeden do vody a extrahován CH_2Cl_2. Alkalická vodná fáze byla odbarvena aktivním uhlím, zfiltrována přes celit a filtrát byl okyselen (pH = 4) 10% HCl a extrhován třikrát CH_2Cl_2. Organická fáze byla odvodněna nad Na_2SO_4 a sušena. Zbytek byl převeden na sůl methoxidem sodným, rozpuštěn v CH_3OH a sušen. Sůl byla smísena s horkým *terc*-butylmethyletherem (100 ml), ochlazena ve směsi voda/led a zfiltrována za získání 6,4 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 84,3 %).

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,10 (s, 2H); 8,10 (d, 1H, J=9,0); 7,79 (d, 1H, J=2,4); 7,45 (dd, 1H); 4,64 (s, 2H); 4,65-4,58 (m, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,78-3,66 (m, 2H); 2,24-1,66 (m, 4H).

Příklad 126

4-Furan-2-ylmethyl-7-methoxy-2*H*-ftalazin-1-on (sloučenina 76)

Ke směsi (5-methoxy-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl)-tri--fenylfosfoniumbromidu (8 g, 15,83 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 36, CH_2Cl_2 (100 ml) a furfuralu (1,31 ml, 15,83 mmol), chlazené ledem pod N_2, byl po kapkách přidáván triethylamin (2,2 ml, 15,83 mmol). Chlazení bylo přerušeno a směs byla míchána 1,5 hod, potom promyta vodou, odvodněna nad Na_2SO_4

02.04.01

a sušena. Zbytek byl rozpuštěn v CH_3OH (50 ml) a byl přidán monohydrát hydrazinu (2,3 ml, 47,49 mmol). Směs byla vařena pod zpětným chladičem 1 hod, potom byla zakoncentrována na poloviční objem. Sraženina krystalizovala a byla sušena ve vakuu při 40 °C, za poskytnutí 1,82 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 45 %).

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 12,50 (s, 1H); 7,96-7,43 (m, 3H); 7,51-6,20 (m, 3H); 4,27 (s, 2H); 3,91 (s, 3H).

Příklad 127

4-Chlor-1-furan-2-ylmethyl-6-methoxyftalazin

K suspenzi, pod N_2, 4-furan-2-ylmethyl-7-methoxy-2H-ftalazin-1--onu (1,8 g, 7,02 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 126, v acetonitrilu (40 ml), byl za míchání přidán $POCl_3$ (3,27 ml, 35,1 mmol), a směs byla vařena pod zpětným chladičem 1 hod, potom byla usušena. Zbytek byl suspendován ve vodě (50 ml), byl přidán $NaHCO_3$ až do alkality a směs byla míchána 30 min, a potom extrahována CH_2Cl_2. Organická fáze byla odvodněna nad Na_2SO_4 a sušena za získání zbytku, který byl smíchán s petrolatem a zfiltrován. Získaná pevná látka byla sušena ve vakuu při 40 °C za poskytnutí 1,72 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 89 %).

Příklad 128

1-Furan-2-ylmethyl-6-methoxy-4-fenylftalazin (sloučenina 77)

K roztoku pod N_2 $ZnCl_2$ v THF 0,5M (18,35 ml, 9,18 mmol) bylo po kapkách přidáváno za míchání při 0 °C 2M fenyllithium (4,37 ml, 8,74 mmol). Směs byla ponechána při teplotě laboratoře 1 hod, potom byl postupně přidán 4-chlor-1-furan-2-ylmethyl-6-methoxyftalazin (1,2 g, 4,37 mmol), vyrobený jak bylo popsáno v příkladu 127, octan paladnatý (49 mg, 0,218 mmol) a trifenylfosfin (114,4 mg, 4,36 mmol). Směs byla vařena pod zpětným chladičem 45 min, potom byla zředěna

ethylacetátem a promyta vodou. Organická fáze byla odvodněna nad Na_2SO_4 a usušena. Zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: petrolatum/ethylacetát 1 : 1). Získaný olej krystalizoval z ethyletheru (15 ml) za poskytnutí 480 mg v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 34 %). Teplota tání: 128 - 129 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,14 (d, 1H, J=9,2 Hz); 7,76-7,50 (m, 5H); 7,44 (dd, 1H, J=2,6 Hz); 7,31-7,29 (m, 2H); 6,28-6,25 (m, 1H); 6,10 (d, 1H, J=3,3 Hz); 4,72 (s, 2H); 3,82 (s, 3H).

Příklad 129

1-Furan-2-ylmethyl-6-methoxy-4-pyrrolidin-1-yl-ftalazin (sloučenina 78)

K roztoku 4-chlor-1-furan-2-ylmethyl-6-methoxyftalazinu (500 mg, 1,82 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 127, v DMF (10 ml), byl za míchání přidán pyrrolidin (0,91 ml, 10,92 mmol), a směs byla zahřívána na 60 °C přes noc. Směs byla zředěna ethylacetátem, promyta třikrát vodou, odvodněna nad Na_2SO_4 a usušena. Zbytek krystalizoval ze směsi ethylether/petrolatum 1 : 1 (10 ml) za získání 420 mg v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 75 %). Teplota tání: 148 - 149 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,91 (d, 1H, J=9,1 Hz); 7,48 (d, 1H, J=2,6 Hz); 7,34-7,26 (m, 2H); 6,24-6,21 (m, 1H); 6,01 (d, 1H, J=3,3 Hz); 4,49 (s, 2H); 3,91 (s, 3H); 3,87-3,81 (m, 4H); 2,03-1,96 (m, 4H).

Příklad 130

7-Methoxy-4-pyridin-4-ylmethyl-2*H*-ftalazin-1-on (sloučenina 79)

K roztoku (5-methoxy-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl)-tri--fenylfosfoniumbromidu (43,5 g, 0,0861 mol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 36, a 4-pyridinkarboxaldehydu (9,22 g, 0,0861 mole) v CH_2Cl_2 (300 ml) byl po kapkách přidáván triethylamin

(12 ml, 0,0861 mol), při udržování teploty ve vodní lázni. Po jedné noci za míchání při teplotě laboratoře byla směs promyta vodou, odbarvena, odvodněna a usušena. Zbytek byl suspendován v CH_3OH (135 ml) a byl přidán monohydrát hydrazinu (12,55 ml, 0,2583 mol). Směs byla vařena pod zpětným chladičem 1 hod, potom byla ochlazena ve směsi voda/led, zfiltrována a sušena. Zbytek krystalizoval v CH_3OH za poskytnutí 8 g v názvu uvedené sloučeniny. Matečné louhy byly usušeny a zbytek byl rozetřen v CH_3OH (50 ml) za získání dalších 3,5 g v názvu uvedené sloučeniny (celkový výtěžek: 50 %).

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 12,54 (s, 1H); 8,46-7,27 (m, 7H); 4,28 (s, 2H); 3,90 (s, 3H).

Příklad 131

4-Chlor-6-methoxy-1-pyridin-4-ylmethylftalazin

Suspenze 7-methoxy-4-pyridin-4-ylmethyl-2H-ftalazin-1-onu (11,4 g, 42,65 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 130, a $POCl_3$ (7,95 ml, 85,30 mmol) v acetonitrilu (110 ml) byla vařena pod zpětným chladičem 1,5 hod. byl přidán další $POCl_3$ (40 ml) a var pod zpětným chladičem byl udržován přes noc. Směs byla usušena, rozpuštěna ve vodě, neutralizována $NaHCO_3$, extrahována CH_2Cl_2 a sušena. Zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: CH_2Cl_2/CH_3OH 97 : 3) za získání 2,9 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 23,8 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,48-7,15 (m, 4H); 7,85-7,40 (m, 3H); 4,62 (s, 2H); 4,00 (s, 3H).

02.04.01

Příklad 132

6-Methoxy-1-pyridin-4-ylmethyl-4-pyrrolidin-1-ylftalazin (sloučenina 80)

Při použití v podstatě stejného způsobu jak bylo popsáno v příkladu 129, ale pod N_2, a vycházeje z 4-chlor-6-methoxy-1-pyridin--4-ylmethylftalazinu (200 mg, 0,7 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 131, v DMF (5 ml) a pyrrolidinu (0,17 ml, 2,1 mmol), bylo získáno 180 mg v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 65 %).

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,90-8,86 (m, 2H); 8,27 (d, 1H, J=9,1 Hz); 8,00-7,95 (m, 3H); 7,78 (dd, 1H, J=2,1 Hz); 4,88 (s, 2H); 4,05-3,96 (m, 4H); 4,02 (s, 3H); 2,09-2,02 (m, 4H).

Příklad 133

3-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-propin

K roztoku, pod N_2, 2-(2-methoxyethoxy)-ethanolu (4,9 ml, 41,61 mmol) v suchém THF (50 ml), byl po částech přidáván, při teplotě laboratoře, za míchání 60% NaH v oleji (1,66 g, 41,61 mmol). Směs byla míchána 30 min, potom přikapána do roztoku 80% 3--brompropinu v toluenu (5,1 ml, 45,77 mmol), a míchána 1 hod, potom rozpuštěna v ethyletheru, třikrát promyta vodou, odvodněna nad Na_2SO_4 a sušena za získání 5 g v názvu uvedené sloučeniny jako oleje (výtěžek: 76 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4,18 (d, 2HJ=2,4 Hz); 3,71-3,51 (m, 8H); 3,36 (s, 3H); 2,40 (t, 1H).

Příklad 134

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-5-{3-[2-(2-methoxyethoxy)--ethoxy]-prop-1-inyl}-ftalazin (sloučenina 81)

K suspenzi, pod N_2, 3-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-propinu (810 mg, 5,12 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 133, byl

02.04.01

přidán 1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxyftalazin-5-yl ester kyseliny trifluormethansulfonové (2 g, 4,27 mmol), vyrobený jak bylo popsáno v příkladu 73, a diethylamin (40 ml), za míchání, bis(trifenylfosfin)$PdCl_2$ (60 mg, 0,085 mmol) a CuI (16,18 mg, 0,085 mmole) Směs byla vařena pod zpětným chladičem 6 hod, potom sušena. Zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: ethylacetát) za získání pevné látky, která byla převedena do ethyletheru, zfiltrována a sušena ve vakuu při 40 °C, za poskytnutí 940 mg v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 46 %).

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 9,62 (s, 1H); 8,68 (s, 2H); 8,59-7,99 (2d, 2H, J=9,3 Hz); 4,99 (s, 2H); 4,59 (s, 2H); 4,09 (s, 3H); 3,74-3,40 (m, 8H); 3,21 (s, 3H).

Příklad 135

Benzyl-{3-[1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxyftalazin-5-yl]--allyl}-methylamin (sloučenina 82)

Roztok benzyl-{3-[1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy--ftalazin-5-yl]-prop-2-inyl}-methylaminu (0,17 g, 0,36 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 74, v THF (5 ml) a 10% Pd/C (0,07 g), byl umístěn v Parrově přístroji při tlaku 0,27 MPa na 1,5 hod. Směs byla zfiltrována přes celit a sušena za poskytnutí oleje, který byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_3 98 : 2 : 0,2, potom 98 : 2 : 0,5). Získaný olej krystalizoval z isopropyletheru za poskytnutí 0,105 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 61 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,40 (s, 1H); 8,51 (s, 2H); 8,17 a 7,62 (2d, 2H, J=9,2 Hz); 7,23-7,11 (m, 5H); 6,65 (dt, 1H); 6,29 (dt, 1H, J=11,5 Hz, J=6,6 Hz); 4,91 (s, 2H); 3,98 (s, 3H); 3,34 (s, H); 2,83 (dd, 2H, J_{2HH}=1,65 Hz).

02.04.01

Příklad 136

Prop-2-inyl ester kyseliny methansulfonové

Roztok prop-2-in-1-olu (5 g, 89,19 mmol) v CH_2Cl_2 (25 ml) byl ochlazen na 0 až 5 °C a byl přidán triethylamin (13,6 ml, 98,11 mmol) a roztok methansulfonylchloridu (7,6 ml, 98,11 mmol) v CH_2Cl_2 (20 ml). Po 2 hod byla směs vložena do chladničky přes noc. Směs byla promyta vodou a organická fáze byla sušena za získání 6,88 g v názvu uvedené sloučeniny.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4,82 (d, 2H, J=2,4 Hz); 3,11 (s, 3H); 2,68 (t, 1H).

Příklad 137

4-Prop-2-inylmorfolin

Směs prop-2-inyl esteru kyseliny methansulfonové (3,44 g, 25,7 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 136, morfolinu (5,4 g) a Na_2CO_3 (3,3 g, 30,84 mmol) v ethanolu byla míchána při teplotě laboratoře 6 hod. Pevná látka byla odfiltrována a roztok byl zakoncentrován a vlit do vody. Směs byla okyselena HCl, extrahována ethyletherem, zalkalizována $NaHCO_3$ a extrahována ethylacetátem. Organická fáze byla odvodněna nad Na_2SO_4 a sušena za získání 3,87 g v názvu uvedené sloučeniny, která byla jako taková použita v následujícím kroku.

Příklad 138

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-5-(3-morfolin-4-yl-prop-1--inyl)-ftalazin (sloučenina 83)

Při použití v podstatě stejného způsobu jak bylo popsáno v příkladu 74, vycházeje z 1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy--ftalazin-5-yl esteru kyseliny trifluormethansulfonové (2 g, 4,27 mmol),

vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 73, 4-prop-2-inyl-morfolinu (640 mg, 5,12 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 137, diethylaminu (40 ml), bis(trifenylfosfin)$PdCl_2$ (60 mg, 0,0854 mmol) a CuI (16 mg, 0,0854 mmol), bylo získáno 728 mg v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 38,6 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,76 (s, 1H); 8,50 (s, 2H); 8,16 a 7,60 (2d, 2H); 4,88 (s, 2H); 4,08 (s, 3H); 3,80-3,75 (m, 4H); 3,72 (s, 2H); 2,73-2,68 (m, 4H).

Příklad 139

6-Methoxy-5-trimethylsilanylethinyl-2*H*-ftalazin-1-on

Roztok 6-methoxy-1-oxo-1,2-dihydroftalazin-5-yl esteru kyseliny trifluormethansulfonové (4,52 g, 13,94 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 59, trimethylsilylethinu (3,94 ml, 27,88 mmol), bis(trifenylfosfin)$PdCl_2$ (245 mg, 0,384 mmol) a triethylaminu (6,56 ml) v DMF (30 ml) byl zahříván na 60 °C 4 hod. Byl přidán další trimethylsilylethin (2 ml) a směs byla zahřívána na 90 °C 3 hod. Po odpaření rozpouštědla byl zbytek převeden do ethylacetátu a pevná látka byla odfiltrována. Po odpaření byl zbytek převeden do diethylkarbonátu, promyt vodou, sušen znovu odpařen a převeden do ethyletheru a zfiltrován, za získání 2,87 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 75,6 %).

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 12,70 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,22-7,58 (m, 2H); 3,98 (s, 3H); 0,28 (s, 9H).

Příklad 140

5-Ethinyl-6-methoxy-2*H*-ftalazin-1-on

K suspenzi 6-methoxy-5-trimethylsilanylethinyl-2*H*-ftalazin-1-onu (2,87 g, 10,20 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 139,

02.04.01

v acetonitrilu (50 ml), byl přidán 32% NaOH (15 ml) a směs byla míchána při teplotě laboratoře 1 hod. Směs byla neutralizována koncentrovaným HCl a sraženina byla odfiltrována. Vodná fáze byla odfiltrována ethylacetátem, organická fáze byla sušena a převedena do acetonu. Pevná látka byla odfiltrována a spojena se sraženinou získanou předtím za získání 1,99 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 97,3 %).

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 12,68 (bs, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,24-7,60 (m, 2H); 4,82 (s, 1H); 4,00 (s, 3H).

Příklad 141

6-Methoxy-5-pyridin-4-ylethinyl-2*H*-ftalazin-1-on

Suspenze 5-ethinyl-6-methoxy-2*H*-ftalazin-1-onu (1,9 g, 9,49 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 140, hydrochloridu 4-brompyridinu (2,214 g, 11,39 mmol), bis(trifenylfosfin)PdCl2 (133 mg, 0,1998 mmol) a CuI (36 mg, 0,1898 mmol) v diethylaminu (40 ml) byla zahřívána na 75 °C 1 hod, ochlazena, zředěna vodou (40 ml) a pevná látka byla zfiltrována po 30 min míchání. Pevná látka byla suspendována v acetonu, míchána 15 min, znovu zfiltrována a sušena v sušárně při 45 °C ve vakuu, za získání 2,263 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 86 %).

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,56 (s, 1H); 8,30-7,65 (m, 2H); 4,05 (s, 3H).

Příklad 142

1-Chlor-6-methoxy-5-pyridin-4-ylethinylftalazin

Suspenze pod N_2 6-methoxy-5-pyridin-4-ylethinyl-2*H*-ftalazin-1--onu (2,26 g), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 141, v $POCl_3$ (40 ml), byla zahřívána 3 hod na 85 °C, potom usušena. Zbytek byl zpracován v nasyceném roztoku $NaHCO_3$ až do dosažení alkalického

pH, potom zfiltrován a extrahován ethylacetátem. Pevná látka byla rozpuštěna ve směsi CH_2Cl_2/CH_3OH/ethylacetát, sušena nad Na_2SO_4 a zfiltrována. Roztok byl spojen s předem získanou organickou fází a sušen za získání zbytku, který byl smísen s acetonem a zfiltrován, za poskytnutí 1,5 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 62 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,87 (s, 1H); 8,70-7,70 (m, 4H); 8,41-8,04 (m, 2H); 4,14 (s, 3H).

Příklad 143

1-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-5-pyridin-4-ylethinyl--ftalazin (sloučenina 84)

Při použití v podstatě stejného způsobu jak bylo popsáno v příkladu 15, vycházeje z 1-chlor-6-methoxy-5-pyridin-4-ylethinyl--ftalazinu (1,38 g, 4,66 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 142, 3,5-dichlor-4-methylpyridinu (1,887 mg, 11,65 mmol), DMF (20 ml), NaH (466 mg, 11,65 mmol), bylo získáno 793 mg v názvu uvedené sloučeniny.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,83 (s, 1H); 8,68-8,64 (m, 2H); 8,52 (s, 2H); 8,25 a 7,66 (2d, 2H, J=9,3 Hz); 7,51-7,48 (m, 2H); 4,91 (s, 2H); 4,15 (s, 3H).

Příklad 144

3-(3,5-Dichlorpyridin-4-ylmethylen)-6-methoxy-1-thiazol-2-yl-1,3--dihydroisobenzofuran-1-ol

Mléčný roztok 2-bromthiazolu (5,6 g, 34,2 mmol) v suchém ethyletheru (17 ml) byl přikapáván k roztoku n-butyllithia (14,4 ml, 36 mmol) v suchém ethyletheru (50 ml), pod N_2 při -80 °C. Reakční směs byla míchána při -80 °C 15 min, potom byl pomalu přidán roztok 3--(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethylen)-6-methoxy-3*H*-isobenzofuran-1-onu

02.04.01

(10 g, 31 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 37, v suchém THF (60 ml). Po 45 min při -78 C, byl získaný roztok rozetřen s nasyceným NH_4Cl, vodou a ohřát na teplotu laboratoře. Vodná fáze byla oddělena a extrahována ethylacetátem, odbarvena aktivním uhlím, zfiltrována přes celit a zakoncentrována ve vakuu. Získaná pěna byla čištěna bleskovou chromatografií (eluent: petrolatum : ethylacetát 6 : 4) za poskytnutí 4,64 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 38 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,42 (s, 2H); 7,88-6,80 (m, 3H); 7,77 (d, 1H, J=3 Hz); 7,38 (d, 1H); 5,37 (s, 1H); 3,87 (s, 1H); 3,83 (s, 3H).

Příklad 145

3-(3,5-Dichlor-1-oxypyridin-4ylmethylen)-6-methoxy-1-thiazol-2-yl-1,3--dihydroisobenzofuran-1-ol

Pod N_2 m-chlorperbenzoová kyselina (4,15 g, 13,2 mmol) byla přidána k roztoku 3-(3,5dichlorpyridin-4-ylmethylen)-6-methoxy-1--thiazol-2-yl-1,3-dihydroisobenzofuran-1-olu (4,47 g, 11 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 144, v $CHCl_3$ (45 ml) a směs byla vařena pod zpětným chladičem přes noc. Byla přidána další kyselina m-chlorperbenzoová (0,34 g) a směs byla znovu zahřívána pod zpětnám chladičem, potom ochlazena ledem. Pevná látka byla zfiltrována a promyta $CHCl_3$ a ethyletherem, za získání surové pevné látky. Matečné louhy byly promyty vodou, $Na_2S_2O_5$ a směsí voda/Na_2CO_3, odbarveny aktivním uhlím, zfiltrovány přes celit a zakoncentrovány ve vakuu. Získaná pevná látka byla spojena s předchozími podíly a čištěna bleskovou chromatografií (eluent CH_2Cl_2 : CH_3OH 95 : 5) za získání pevné látky, která byla rozetřena v ethyletheru za poskytnutí 2,56 g v názvu uvedené sloučeniny (výtěžek: 55 %). Teplota tání: 230 - 233 °C (rozkl.)

02.04.01

^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,59-8,55 (m, 2H); 7,80-7,71 (m, 2H); 7,77-6,82 (m, 3H); 7,33 (s, 1H); 5,22 (s, 1H); 3,81 (s, 3H).

Příklad 146

1-(3,5-Dichlor-1-oxypyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-4-thiazol-2-yl--ftalazin (sloučenina 85)

Kyselina octová (1,68 g, 28 mmol) a monohydrát hydrazinu (0,3 g, 5,88 mmol) byly přidány k suspenzi 3-(3,5-dichlor-1-oxy-pyridin--4-ylmethylen)-6-methoxy-1-thiazol-2-yl-1,3-dihydroisobenzofuran-1--olu (2,36 g, 5,6 mmol), vyrobeného jak bylo popsáno v příkladu 145. Směs byla vařena pod zpětným chladičem 5 hod, ponechána stát 2 dny, potom znovu zahřívána pod zpětným chladičem přes noc. Byl přidán další monohydrát hydrazinu (5,88 mmol) a směs byla vařena pod zpětným chladičem přes noc, ochlazena ledem a zfiltrována, promyta velkým množstvím vody. Po usušení při 60 °C ve vakuu byla získaná pevná látka čištěna chromatografií (eluent: ethylacetát), za získání pevné látky, která byla rozetřena v ethyletheru za poskytnutí 1,59 g v názvu uvedené sloučeniny. Teplota tání: 248,4 - 249,4 °C (rozkl.).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,35 (d, 2H, J=2,6 Hz); 8,22 (s, 2H); 8,14 (d, 1H, J=9,1 Hz); 8,06 (d, 1H, J=3,3 Hz); 7,61 (dd, 1H); 7,51 (d, 1H); 4,87 (s, 2H); 4,07 (s, 3H).

Příklad 147

Inhibice enzymu PDE 4

a) Izolace lidských polymorfonukleárních leukocytů

Polymorfonukleární leukocyty (PMN) byly izolovány z periferní krve zdravých dobrovolníků metodou podle Boyum A. (Scand. J. Immunol. , 1976, 5. suppl., 9). Ve stručnosti, PMN byly čištěny

02.04.01

centrifugací v gradientu materiálu Ficoll-Paque s následnou sedimentací na dextranu, a kontaminace erythrocyty byla odstraněna lyzí v hypotonickém prostředí.

b) Čištění enzymu PDE 4

Lidské PMN byly suspendovány v pufru TRIS/HCl (10 mM, pH 7,8) s obsahem $MgCl_2$ (5 mM), EGTA (4 mM), merkaptoethanolu (5mM), látky TRITON-X100 (1%), pepstatinu A (1 μM), PMSF (100 μM) a leupeptinu (1 μM), a homogenizovány na homogenizátoru Polytron. Homogenát byl centrifugován při 25 000 x g 30 min při 4 °C a enzym PDE 4 byl čištěn iontoměničovou chromatografií s použitím techniky FPLC podle autorů Schudt C. a další (Naunyn-Schmidberg's Arch. Pharmacol., 1991, 334, 682).Supernatant byl nanesen na kolonu UNO Q12 (Bio-Rad) a enzymbyl eluován lineárním gradientem octanu sodného od 50mM do 1M s průtokem 4,5 ml/min. Frakce obsahující enzymatickou aktivitu byly spojeny, dialyzovány proti vodě a zakoncentrovány. Enzym PDE 4 byl skladován při -20 °C v přítomnosti ethylenglykolu (30 % objem/objem) až do použití.

c) Test na aktivitu PDE 4

Enzymatická aktivita byla vyhodnocována pomocí kitu Scintillation Proximity Assay (SPA) (Amersham). Enzymatická reakce byla prováděna v konečném objemu 100 μl pufru TRIS/HCl (50 mM, pH 7,5), $MgCl_2$ (8,3 mM), EGTA (1,7 mM), cAMP (1 μM) a [^{3}H]cAMP (~100 000 dpm) jako stopovací látkou. Sloučeniny podle vynálezu, referenční sloučeniny nebo vehikulum byly přidávány v různých koncentracích. Jako referenční sloučeniny byly použity 6,7-dimethoxy--4-(pyridin-4-yl-methyl)-2*H*-ftalazin-1-on (odkaz 1) a 6,7-dimethoxy-4--(piperidin-4-yl-methyl)-2*H*-ftalazin-1-on (odkaz 2), které jsou zahrnuty obecným vzorcem podle patentové přihlášky EP-0 722 936 (Eisai). Reakce byla zahájena přidáním 1,5 μg proteinu a směs byla inkubována 40 min při 30 °C. Pro zastavení reakce byly přidány kuličky SPA (50 μl) obsahující 18mM síran zinečnatý a po 20 min při teplotě

02.04.01

laboratoře byla měřena radioaktivita použitím scintilačního čítače.

Hodnota IC_{50} se týká nanomolární koncentrace sloučeniny nutné pro inhibici hydrolýzy cyklického nukleotidu o 50 %, a byla vypočtena nelineární regresní analýzou.

Sloučeniny vzorce I podle předkládaného vynálezu jsou schopny selektivně inhibovat PDE 4. Výsledky jsou ukázány v následující tabulce 1.

Tabulka 1

Sloučenina	IC_{50} nM
5	37 ± 6
8	51 ± 7
9	36 ± 4
10	28 ± 4
11	26 ± 3
12	30 ± 8
13	12 ± 2
15	21 ± 4
16	72 ± 16
17	131 ± 24
20	158 ± 34
22	225 ± 35
23	209 ± 26
24	36 ± 9
26	14 ± 2
27	48 ± 12
29	241 ± 73

02.04.01

Tabulka 1 - pokračování

Sloučenina	IC_{50} nM
32	10 ± 2
33	19 ± 3
35	7,1 ± 0,5
36	96,4 ± 7,3
37	61 ± 2,4
38	132 ± 30
55	312 ± 48
56	364 ± 67
60	93 ± 29
Odkaz 1	>100 μM
Odkaz 3	>100 μM

Příklad 148

Inhibice uvolňování TNF_α

a) Izolace lidských monocytů

Monocyty byly izolovány z periferní krve zdravých dobrovolníků postupem podle Schreek L. a další (J. Natl. Cancer Inst., 1964, 32, 507). Populace monocytů a lymfocytů byla izolována gradientovou centrifugací na materiálu Ficoll, a buňky zředěné na hustotu 2,5 x 10^6 buněk/ml v inkubačním médiu RPMI1640 obsahujícím 1 % teplem inaktivovaného fetálního telecího séra, penicilin (100 U/ml) a streptomycin (100 μg/ml) byly vysety do 24-jamkových destiček (1 ml/jamka) a ponechány přichytit 1 hod při 37 °C v koncentraci 5 % CO_2. Neadherentní lymfocyty byly odstraněny odsátím a monocyty přichycené na destičku byly použity v následujícím kroku.

02.04.01

b) Test uvolňování TNF_α

Uvolňování TNF_α z lidských monocytů bylo měřeno metodou podle autorů Barnette M. a další (Biochemical Pharmacology, 1996, 51, 949). Monocyty byly inkubovány 1 hod s 1 ml inkubačního média RPMI1640 (1 % teplem inaktivovaného fetálního telecího séra, 100 U/ml penicilinu a 100 µg/ml streptomycinu) s obsahem různých koncentrací produktů podle předkládaného vynálezu nebo vehikula jako kontrol. Uvolňování TNF_α z monocytů bylo indukováno přidáním 1 ng/ml LPS (lipopolysacharid E. coli) a po 16 hod inkubace při 37 °C 5 % CO_2, bylo inkubační médium odstraněno, centrifugováno a supernatant byl skladován při -80 °C až do provedení testu na TNF_α kitem ELISA (Amersham). Výsledky jsou vyjádřeny jako hodnoty IC_{50} získané stejným výpočtem, jako byl vysvětlen v příkladu 147.

Tabulka 2

Sloučenina	IC_{50} nM
5	46 ± 15
8	48 ± 14
29	73 ± 21
38	62 ± 17
49	9,1 ± 2,9
56	260 ± 44

Příklad 149

Inhibice enzymů PDE 3 a PDE 5

a) Příprava lidských krevních destiček

Lidské destičky byly připraveny z plasmy bohaté na destičky (platelet rich plasma, PRP) získané od zdravých dobrovolníků. PRP

byla centrifugována při 2200 ot/min 15 min při 4 °C a destičky byly suspendovány v lyzačním roztoku (15 ml; 155 mM NH_4Cl, 10mM $KHCO_3$ a 0,1 mM Na_2EDTA, pH = 7,4) a inkubovány 10 min v ledové lázni pro odstranění kontaminujících erythrocytů. Po centrifugaci při 1400 ot/min 10 min při 4 °C, byly destičky suspendovány v 10 ml 145nM NaCl, 5mM KCl, 1mM $MgSO_4$, 10mM glukózy, 10mM HEPES (pH 7,4) a 0,05 U/ml hirudinu, a uchovány při -20 °C až do homogenizace. Destičky byly ponechány roztát a bylo přidáno 50 ml 20mM TRIS (pH = 6,5) s obsahem 5mM β-merkaptoethanolu, 2mM EDTA, 50mM octanu sodného a 50 µM PMSF (homogenizační pufr). Suspenze destiček byla potom homogenizována na homogenizátoru Polytron (Polytron PT 1200) 20 s. Homogenát byl centrifugován při 14 500 ot/min 20 min při 4 °C, a supernatant byl nanesen na kolonu UNO Q12 (Bio-Rad). Enzymy PDE 3 a PDE 5 byly eluovány lineárním gradientem octanu sodného od 0,05M do 1M při průboku 4,5 ml/min. Frakce obsahující enzymatické aktivity (PDE 3 nebo PDE 5) byly spojeny, dialyzovány proti vodě a koncentrovány desetkrát ultrafiltrací. Frakce PDE 3 a PDE 5 byly skladovány při -20 °C v přítomnosti ethylenglykolu (30 % objem/objem) až do použití.

b) Test aktivity PDE 3 a PDE 5

Enzymatická aktivita byla vyhodnocována kitem Scintillation Proximity Assay (SPA) (Amersham). Enzymatická reakce byla prováděna v konečném objemu 100 µl pufru TRIS/HCl (50mM, pH 7,5), $MgCl_2$ (8,3mM), EGTA (1,7 mM), cAMP (pro test PDE 3) nebo cGMP (pro test PDE 5) (1 µM), [^{3}H]cAMP nebo [^{3}H]cGMP (10 µl), a 10 µl sloučenin podle vynálezu nebo vehikula. Reakce byla zahájena přidáním enzymu (1,0 µg) a inkubací 40 min při 30 °C.

Pro zastavení reakce byly přidány kuličky SPA (50 µl) obsahující 18mM síran zinečnatý a po 20 min při teplotě laboratoře byla měřena radioaktivita pomocí scintilačního čítače.

Sloučeniny byly testovány v koncentraci 10^{-6} M a výsledky jsou

02.04.01

vyjádřeny jako procenta inhibice.

Tabulka 3

Sloučenina	% inhibice PDE 3 při 10^{-6} M	% inhibice PDE 5 při 10^{-6} M
5	7	21
8	12	35
11	17	10
15	15	0
17	12	21
20	5	11
22	20	8
23	19	21
26	-	0
27	15	9
29	-4	1
38	-2	1
49	-10	10
54	2	33
56	-9	14
60	-2	1

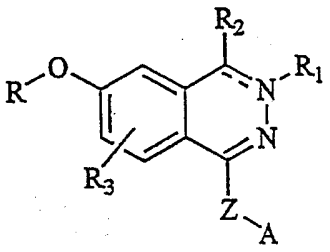
Zastupuje:

02.04.01

2001-241

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce I



(I)

kde

---- znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu;

Z je NH, methylen, (C_2-C_6) alkylenový řetězec, který je popřípadě rozvětvený a/nebo nenasycený a/nebo přerušený (C_5-C_7)cykloalkylovým zbytkem;

A je fenyl nebo heterocykl popřípadě substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny oxo, nitro, karboxy a halogen, nebo skupina COR_4, kde R_4 je hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, skupina amino popřípadě substituovaná jednou nebo dvěma (C_1-C_6)alkylovými skupinami nebo skupinou hydroxy;

R znamená (C_1-C_6)alkylovou nebo polyfluor(C_1-C_6)alkylovou skupinu;

R_1 je nepřítomná, jestliže ---- znamená dvojnou vazbu, nebo, jestliže ---- znamená jednoduchou vazbu, znamená

a) atom vodíku;

b) (C_1-C_6)alkyl popřípadě substituovaný skupinou aryl, heterocyklem nebo skupinou COR_5, kde R_5 je hydroxy, (C_1-C_4)alkoxy nebo hydroxyamino;

c) -COR_6, kde R_6 atom vodíku, aryl, aryl-(C_1-C_6)alkyl, amino popřípadě alkylovaný nebo monohydroxylovaný, hydroxy, (C_1-C_4)alkoxy, karboxy, (C_1-C_4)alkoxykarbonyl, HN=C-NH_2, nebo (C_1-C_4)alkyl popřípadě substituovaný heterocyklem;

d) (C_1-C_4)alkylsulfonyl;

R_2 znamená dva atomy vodíku nebo skupinu =O, kde ---- je jednoduchá vazba, nebo jestliže ---- je dvojná vazba, skupina R_2 je atom vodíku, kyano, (C_1-C_4)alkoxykarbonyl, amido, popřípadě substituovaný aryl nebo heterocykl, (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl nebo (C_2-C_8)alkinyl popřípadě rozvětvený a/nebo substituovaný skupinou aryl nebo heterocykl; aryloxy, heterocyklyloxy, aryl-(C_1-C_4)-alkoxy, heterocyklyl-(C_1-C_4)alkoxy, amino substituovaný jednou nebo dvěma skupinami (C_1-C_4)alkyl, arylamino, heterocyklylamino, aryl-(C_1-C_4)alkylamino, heterocyklyl-(C_1-C_4)alkylamino;

R_3 je atom vodíku, nebo a (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl nebo (C_2-C_8)alkinyl popřípadě substituovaný skupinou hydroxy, oxo, aryl nebo heterocykl, a popřípadě přerušený jedním nebo více heteroatomy nebo jednou nebo více heteroskupinami;

N → O deriváty sloučenin vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli;

za předpokladu, že R_2 je pyridyl, R je methyl, R_1 není přítomná a R_3 je atom vodíku, a skupina Z není NH.

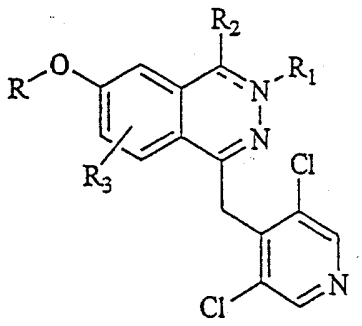
2. Sloučenina podle nároku 1, kde ---- znamená dvojnou nebo jednoduchou vazbu; a Z je methylen nebo (C_2-C_6)alkylenový řetězec.

02.04.01

3. Sloučenina podle nároku 1, kde ---- je dvojná nebo jednoduchá vazba; Z je methylen nebo (C_2-C_6)alkylenový řetězec; a A znamená heterocykl popřípadě substituovaný jedním nebo více substituenty.

4. Sloučenina podle nároku 1, kde ---- znamená dvojnou nebo jednoduchou vazbu; Z je methylen; a A je pyridin substituovaný dvěma substituenty.

5. Sloučenina podle nároku 4, obecného vzorce



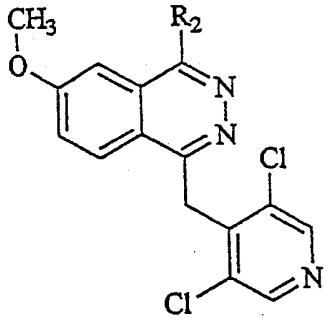
(I-A)

6. Sloučenina podle nároku 5, kde ---- je jednoduchá vazba a R_2 znamená dva atomy vodíku.

7. Sloučenina podle nároku 5, kde ---- znamená dvojnou vazbu; a R_2 je kyano, (C_1-C_4)alkoxykarbonyl, amido, popřípadě substituovaný heterocykl, (C_2-C_8)alkenyl nebo (C_2-C_8)alkinyl popřípadě substituovaný skupinou aryl nebo heterocykl; aryloxy, heterocyklyloxy, arylamino, heterocyklylamino.

8. Sloučenina podle nároku 7 vzorce

02.04.01



(I-B)

kde R_2 znamená heterocykl.

9. Sloučenina podle nároku 1, kterou je:

1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-4-fenylftalazin;

methylester kyseliny 4-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-7--methoxy-1*H*-ftalazin-2-karboxylové;

benzyl-{3-[1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxyftalazin--5-yl]-prop-2-inyl}-methylamin;

dihydrochlorid 1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-5-(5--morfolin-4-yl-pent-1-inyl)-ftalazinu;

3-[1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxyftalazin-5-yl]--prop-2-in-1-ol;

1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-4-morfolin-4-yl--ftalazin;

1-(3,5-dichlorpyridin-4-ylmethyl)-6-methoxy-4-[1,2,4]triazol-1-yl--ftalazin.

10. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e obsahuje terapeuticky účinné množství podle nároku 1 spolu s vhodným nosičem.

11. Farmaceutický prostředek podle nároku 10 pro léčení alergických a zánětlivých onemocnění.

12. Farmaceutický prostředek podle nároku 10 pro léčení respiračních onemocnění.

Zastupuje: