

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

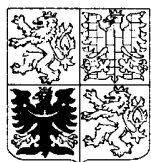
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2853-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **11. 02. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **13.02.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **97/315**

(33) Země priority: **CH**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 11. 99**
(**Věstník č. 11/99**)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/00764**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/35958**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 401/06
C 07 D 401/12
A 61 K 31/50
C 07 D 401/14
C 07 D 403/06
C 07 F 5/02
C 07 D 413/14
C 07 D 405/14
C 07 D 471/04

(71) Přihlašovatel:

NOVARTIS AG, Basel, CH;

(72) Původce:

Bold Guido, Gipf-Oberfrick, CH;

Frei Jörg, Hölstein, CH;

Traxler Peter, Schönenbuch, CH;

Altmann Karl-Heinz, Reinach, CH;

Mett Helmut, Neuenburg, DE;

Stover David Raymond, Wilmington, MA, US;

Wood Jeanette, Biel-Benken, CH;

(74) Zástupce:

Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7,
17000;

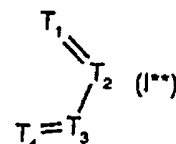
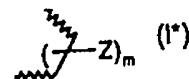
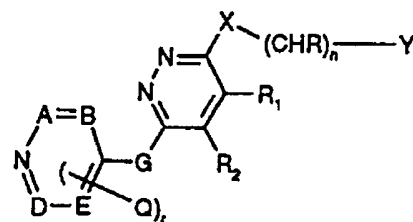
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Ftalaziny s inhibiční aktivitou vůči
angiogenezi, způsob jejich přípravy,
jejich použití a prostředky, které je
obsahují**

(57) Anotace:

Sloučeniny vzorce I, kde r je 0 až 2, n je 0 až 2; m je 0 až 4; R_1 a R_2 /i/ jsou v každém případě nižší alkyl, nebo /ii/ společně tvoří můstek vzorce I* nebo /iii/ společně tvoří můstek vzorce I**, kde jeden nebo dva členy kruhu T_1 , T_2 , T_3 a T_4 jsou dusík a ostatní jsou vždy CH; A, B, D a E jsou N nebo CH, kde ne více než 2 tyto zbytky jsou N; G je nižší alkyl, acyloxy- nebo hydroxyalkyl, $-\text{CH}_2\text{-O-}$, $-\text{CH}_2\text{-S-}$, $-\text{CH}_2\text{-NH-}$, oxa, thia, nebo imino; Q je methyl; R je H nebo nižší alkyl; X je imino, oxa nebo thia; Y je aryl, pyridyl, nebo /ne/ substituovaný cykloalkyl; Z je mono- nebo disubstituovaná aminoskupina, halogen, alkyl, substituovaný alkyl, hydroxyl, etherifikovaný nebo esterifikovaný hydroxyl, nitro, kyano, karboxy, esterifikovaný karboxyl, alkanoyl, karbamoyl, N-mono- nebo N,N-disubstituovaná

karbamoyl, amidino, guanidino, merkpto, sulfo, fenylthio, fenylalkylthio obsahující nižší alkyl, alkylfenylthio, fenylsulfenyl, fenylalkylsulfenyl, alkylfenylsulfenyl, fenylsulfonfyl, fenylalkylsulfonfyl nebo alkylfenylsulfonfyl; a kde vazby označené vlnovkou jsou buď jednoduché nebo dvojně vazby; nebo N-oxid této sloučeniny, pod podmínkou, že pokud Y je pyridyl nebo nesubstituovaný cykloalkyl, X je imino a ostatní zbytky jsou jako bylo definováno, potom G je vybráno ze skupiny, kterou tvoří nižší alkyl, $-\text{CH}_2\text{-O-}$, $-\text{CH}_2\text{-S-}$, oxa a thia; nebo a její soli. Sloučeniny inhibují angiogenezi.



Ftalaziny s inhibiční aktivitou vůči angiogenezi, způsob jejich přípravy, jejich použití a prostředky, které je obsahují

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká použití derivátů ftalazinu, samotných nebo v kombinaci s jednou nebo více farmaceuticky aktivními sloučeninami, pro léčení zejména proliferativních onemocnění, jako jsou nádorová onemocnění, způsobu léčení takových onemocnění u živočichů, zejména u člověka a použití těchto sloučenin, samotných nebo v kombinaci s jednou nebo více farmaceutickými prostředky (léky) pro léčení zejména proliferativních onemocnění, jako jsou nádory; dále se týká určitých těchto sloučenin pro použití při léčení živočichů nebo člověka; nových derivátů ftalazinu; a způsobu jejich přípravy.

Dosavadní stav techniky

Při vývoji cévních systémů orgánů a tkání živočichů se účastní dva procesy, *de novo* vznik cév z různých buněk endotelu při vývoji embrya (vaskulogeneze) a růst nových kapilárních cév z existujících cév (angiogeneze). U dospělých se také vyskytují přechodné fáze vzniku nových cév (neovaskularizace), například během menstruačního cyklu, těhotenství nebo při hojení ran.

Na druhou stranu je známo mnoho onemocnění, která jsou spojena s neregulovanou angiogenezí, například retinopathie, psoriáza, hemangioblastom, hemangiom a neoplastická onemocnění (pevné nádory).

Ukázalo se, že komplex procesů vaskulogeneze a angiogeneze zahrnuje celou řadu molekul, zejména angiogenické růstové faktory a jejich endoteliální receptory, a také buněčné adhezní molekuly.

Nedávné výzkumy ukázaly, že ve středu sítě regulující růst a dělení cévního systému a jeho složek, jak při vývoji embrya, tak při normálním růstu a při mnoha patologických anomáliích a onemocněních, leží angiogenický faktor jako „cévní endotelový růstový faktor“ (=VGEF), společně s buněčnými receptory (viz. Breier G. a kol., Trends in Cell Biology 6, 454-456 (1996) a odkazy, které jsou zde uvedené).

EP 0 722 936 popisuje určité ftalaziny, kde n ve vzorci I uvedeném níže je jiné než nula, ale nepopisuje jejich použití proti onemocněním souvisejícím s neřízenou angiogenezí. DE 1 061 788 popisuje sloučeninu vzorce I níže, kde X = oxaskupina, ale neuvádí medicínální použití. Žádná z těchto publikací nepopisuje žádnou sloučeninu vzorce I, kde n je 0 a X je iminoskupina nebo thiaskupina.

VEGF je dimerní, disulfidovou skupinou připojený 46-kDa glykoprotein a je příbuzný s „růstovým faktorem odvozeným od krevních destiček“ (PDGF). Je produkován normálními buněčnými kmeny a nádorovými buněčnými kmeny, je endotelovým buněčně specifickým mitogenem, vykazuje angiogenní aktivitu v *in vivo* testovacím systému (například králičí rohovka), je chemotaktický pro buňky endotelu a monocyty a indukuje plasminogenní aktivátory v buňkách endotelu, které jsou potom zapojeny do proteolytické degradace extracelulární matrice během vzniku vlasečnic. Je známo mnoho isoform VEGF, které vykazují srovnatelnou biologickou aktivitu, ale liší se typem buněk, které je vylučují a v kapacitě vazby heparinu. Dále existují další členové skupiny VEGF, jako je „růstový faktor placenty“ (PLGF) a VEGF-C.

VEGF receptory jsou naproti tomu transmembránové receptory tyrosinkinázy. Jsou charakterizovány extracelulární doménou se sedmi doménami podobnými imunoglobulinu a intracelulární tyro-

sinkinázovou doménou. Jsou známy různé typy VEGF receptorů, například VEGFR-1, VEGFR-2 a VEGFR-3.

Mnoho lidských nádorů, zejména gliomů a karcinomů, exprimuje velké hladiny VEGF a jeho receptorů. To vede k předpokladu, že VEGF uvolněný nádorovými buňkami může stimulovat růst vlásečnic a proliferaci nádorového endotelu parakrinním způsobem a tedy pomocí zlepšeného zásobování krví urychlit růst nádoru. Zvýšené vylučování VEGF může vysvětlovat výskyt mozkového edému u pacientů s gliomem. Přímý důkaz úlohy VEGF jako nádorového angiogenního faktoru *in vivo* byl získán ze studie, při které bylo inhibováno vylučování VEGF nebo aktivita VEGF. Bylo toho dosaženo protilátkami, které inhibují aktivitu VEGF, dominantně negativními VEGFR-2 mutanty, které inhibovaly transdukci signálu nebo použitím antisens-VEGF RNA technik. Všechny přístupy vedou ke snížení růstu gliomových buněčných kmenů *in vivo*, což je výsledek inhibované nádorové angiogeneze.

Hypoxie a také mnoho růstových faktorů a cytokinů, například epidermální růstový faktor, transformující růstový faktor α , transformující růstový faktor β , interleukin 1 a interleukin 6 vyvolávají při buněčných pokusech vylučování VEGF. Angiogeneze je považována za absolutní nezbytnou podmínku pro takové nádory, které rostou až na maximální průměr asi 1-2 mm; do této hranice mohou být kyslík a živiny nádorovým buňkám dodávány difuzí. Růst všech nádorů, bez ohledu na jejich původ a jejich příčiny, je po dosažení určité velikosti závislý na angiogenezi.

Při aktivitě inhibitorů angiogeneze proti nádorům hrají důležitou roli tři základní mechanismy: 1) inhibice růstu cév, zejména vlásečnic, do avaskulárních nádorů, čímž dojde k tomu, že neroste síť nádoru následkem rovnováhy, které se dosáhne mezi apoptózou a proliferací; 2) prevence migrace nádorových buněk díky nepřítomnosti přívodu a odvádění krve z nádorů; a 3)

inhibice proliferace buněk endotelu, a tak zabránění efektu stimulace růstu projevujícího se na okolních tkáních pomocí buněk endotelu, které normálně lemují cévy.

Německá patentová přihláška DE 1 061 788 vyjmenovává všeobecné meziprodukty pro antihypersensitiva, jako látky patřící do skupiny ftalazinů. Není uvedeno žádné farmaceutické použití těchto meziproduktů.

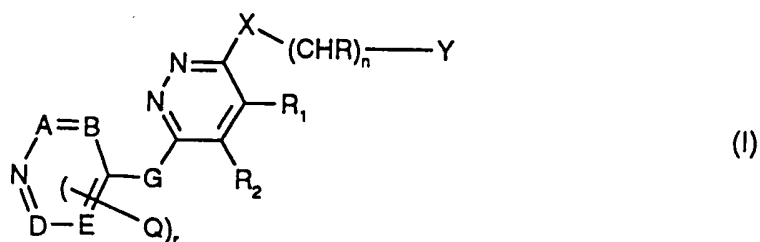
Podstata vynálezu

Překvapivě bylo zjištěno, že deriváty ftalazinů obecného vzorce I, popsané níže, mají výhodné farmaceutické vlastnosti a inhibují například aktivitu VEGF receptorů tyrosinkinázy a růst nádorů.

Sloučeniny obecného vzorce I umožňují například nečekaný nový terapeutický přístup, zejména při onemocněních, při jejichž léčení a také prevenci, výhodně působí inhibice angiogeneze a/nebo VEGF receptorů tyrosinkinázy.

Podrobný popis vynálezu

Sloučeniny obsažené ve farmaceutickém prostředku nebo používané podle předkládaného vynálezu mají obecný vzorec I



kde

r je 0 až 2,

n je 0 až 2,

m je 0 až 4,

R_1 a R_2 (i) jsou nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina nebo

(ii) společně tvoří můstek vzorce I*



přičemž k vazbě dochází přes dva koncové atomy uhlíku nebo

(iii) společně tvoří můstek vzorce I**



kde jeden nebo dva členy kruhu T_1 , T_2 , T_3 a T_4 jsou atom dusíku a ostatní jsou ve všech případech skupina CH a k vazbě dochází přes T_1 a T_4 ;

A, B, D a E jsou nezávisle na sobě atom dusíku nebo skupina CH s výhradou, že ne více než dva tyto zbytky jsou atom dusíku;

G je nižší alkylenová skupina, nižší alkylenová skupina substituovaná acyloxyskupinou nebo hydroxylovou skupinou, skupina $-\text{CH}_2-\text{O}-$, skupina $-\text{CH}_2-\text{S}-$, skupina $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, skupina oxa $(-\text{O}-)$, skupina thia $(-\text{S}-)$ nebo skupina imino $(-\text{NH}-)$;

Q je nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina;

R je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina;

X je iminoskupina, oxaskupina nebo thiaskupina;

Y je arylová skupina, pyridylová skupina nebo nesubstituovaná nebo substituovaná cykloalkylová skupina; a

Z je mono- nebo disubstituovaná aminoskupina, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, hydroxylová skupina, etherifikovaná nebo esterifikovaná hydroxylová skupina, nitroskupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, ester-

fikovaná karboxylová skupina, alkanoylová skupina, karbamoylová skupina, N-mono nebo N,N-disubstituovaná karbamoylová skupina, amidinová skupina, guanidinová skupina, merkaptoskupina, sulfo-skupina, fenylthioskupina, fenylalkylthioskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, alkylfenylthioskupina, fenylsulfinylová skupina, fenylalkylsulfinylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu, alkylfenylsulfinylová skupina, fenylsulfonylová skupina, fenylalkylsulfonylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu nebo alkylfenylsulfonylová skupina, kde - pokud je přítomen více než jeden zbytek Z ($m = \geq 2$) - substituenty Z jsou stejné nebo různé;

a kde vazby označené vlnovkou, pokud jsou přítomny, jsou jednoduché nebo dvojné;

nebo N-oxid definované sloučeniny, kde jeden nebo více atomů dusíku nese atom kyslíku;

s výjimkou, že pokud Y je pyridylová skupina nebo nesubstituovaná cykloalkylová skupina, X je imonoskupina a ostatní zbytky odpovídají definici, G je vybráno ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylenová skupina, skupina $-\text{CH}_2\text{-O-}$, skupina $-\text{CH}_2\text{-S-}$, oxaskupina a thiaskupina;

nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

Pokud není uvedeno jinak, obecné termíny uvedené výše a níže v tomto popisu mají následující význam:

"Farmaceutický prostředek" je prostředek pro léčení onemocnění, které je spojeno s neregulovanou angiogenezí, s výhodou onemocnění popsaného podle vynálezu, zejména proliferativního onemocnění, jako je nádor. V termínu "použití sloučeniny" se slovem použití rozumí léčení onemocnění, které je spojeno s neregulovanou angiogenezí, s výhodou onemocnění, která jsou popsána podle vynálezu, zvláště proliferativních onemocnění, jako jsou nádory; použití pro přípravu farmaceutických prostředků pro

lечение jmenovaného onemocnění; nebo způsob použití sloučeniny vzorce I, její farmaceuticky přijatelné soli nebo N-oxidu, pro léčeni jmenovaného onemocnění.

Předkládaný vynález se týká sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího N-oxidu, pro použití při léčbě člověka nebo živočichů, kde ve jmenované sloučenině n je 0 a r , m , R_1 , R_2 , A , B , D , E , G , Q , R , X , Y a Z je definováno výše nebo níže.

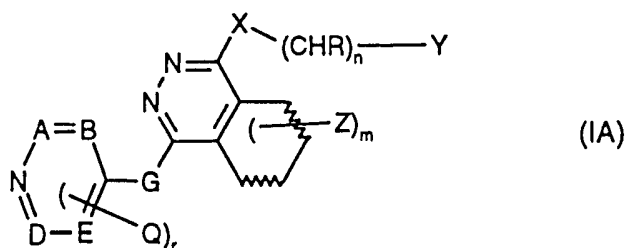
Předkládaný vynález se také týká sloučeniny obecného vzorce I, její soli a jejího N-oxidu, kde n je 0 a X je iminoskupina nebo thiaskupina a r , m , R_1 , R_2 , A , B , D , E , G , Q , R , Y a Z je definováno výše.

Slovo "nižší" znamená zbytek obsahující maximálně 7, s výhodou maximálně 4 atomy uhlíku, jmenovaný zbytek je buď lineární nebo rozvětvený a obsahuje jednoduché a dvojné vazby.

Pokud se pro sloučeniny, soli a podobně použije množné číslo, znamená to také jednu sloučeninu, sůl a podobně.

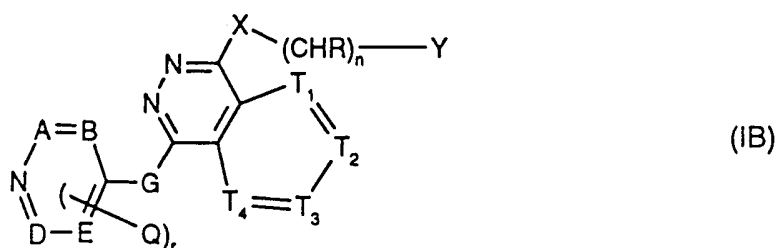
Jakékoli asymetrické atomy uhlíku (například ve sloučenině vzorce I [nebo jejím N-oxidu], kde $n = 1$ a R je nižší alkylová skupina) mohou být přítomny v konfiguracích (R)-, (S)- nebo (R,S), s výhodou v konfiguracích (R)- nebo (S)-. Substituenty na dvojné vazbě nebo kruhu mohou být přítomny ve formě cis- (= Z-) nebo trans- (= E-). Sloučeniny mohou být tedy přítomny jako směsi isomerů nebo jako čisté isomery, s výhodou jako enantiomerně čisté diastereoizomery.

Pokud R_1 a R_2 společně tvoří můstek vzorce I*, odpovídající sloučenina má vzorec IA (pokud jsou uvedeny sloučeniny vzorce I, sloučeniny tohoto vzorce jsou výše a níže zvláště výhodné),



kde zbytky jsou definovány výše pro sloučeninu vzorce I.

Pokud R_1 a R_2 společně tvoří můstek vzorce I**, příslušná sloučenina vzorce I má vzorec IB,



kde zbytky jsou stejné, jako bylo definováno výše pro sloučeniny vzorce I

Ze členů kruhu T_1 , T_2 , T_3 a T_4 , je s výhodou pouze jeden atom dusíku, ostatní tři jsou skupina CH; s výhodou pouze T_3 , zejména T_4 , je atom dusíku, kdy ostatní členy kruhu T_1 , T_2 a T_4 nebo T_1 , T_2 a T_3 jsou skupina CH.

Index r je s výhodou 0 nebo 1.

Index n je s výhodou 0 nebo 1, zejména 0.

Index m je s výhodou 0, 1, nebo 2, zejména 0 nebo také 1.

Z členů kruhu A, B, D a E ve vzorci I, ne více než 2 jsou atom dusíku a ostatní jsou skupina CH. S výhodou všechny členy kruhu A, B, D a E jsou skupina CH.

Pokud G je dvouvazná skupina $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$ nebo $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, methylenová skupina v každém případě je vázána ke kruhu se členy A, B, D a E, kdežto heteroatom (O, S, nebo NH) je vázán ke ftalazinovému kruhu ve vzorci I.

Nižší alkylenová skupina G může být rozvětvená nebo s výhodou přímá a je to zejména rozvětvená nebo s výhodou přímá alkylenová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, zejména methylenová skupina ($-\text{CH}_2-$), ethylenová skupina ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), trimethylenová skupina ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) nebo tetramethylenová skupina ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$). G je s výhodou methylenová skupina.

Acylová skupina v nižší alkylenové skupině substituované acyloxyskupinou je s výhodou arylkarbonyloxyskupina, kde arylová skupina je definována níže, zejména benzoyloxyskupina nebo nižší alkanoyloxyskupina, zejména benzoyloxyskupina; nižší alkylenová skupina substituovaná acyloxyskupinou je zejména methylenová skupina substituovaná benzoyloxyskupinou.

Nižší alkylenová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou je s výhodou hydroxymethylenová skupina ($-\text{CH}(\text{OH})-$).

G jako nižší alkylenová skupina substituovaná acyloxyskupinou nebo hydroxylovou skupinou je výhodná, nebo G jako skupina definovaná jinak výše a níže je v každém případě výhodná.

Q je s výhodou vázaná k A nebo D ($r=1$) nebo k oběma ($r=2$), kde v případě vazby Q, A a/nebo D jsou/je C(-Q).

Nižší alkylová skupina je zejména alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, například n-butylová skupina, sek.butylová skupina, terc.butylová skupina, n-propylová skupina, isopropylová skupina nebo zejména metylová skupina nebo také ethylová skupina.

Ve výhodném provedení je arylová skupina aromatický zbytek obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, zejména fenylová skupina, naftylová skupina, fluorenylová skupina nebo fenanthrenylová skupina, zbytky definované výše jsou nesubstituované nebo substituované jednou nebo více, s výhodou až třemi, zejména jedním nebo dvěma, substituenty, zvláště vybranými ze skupiny, kterou tvoří aminoskupina, mono- nebo disubstituovaná amino-

skupina, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, hydroxylová skupina, etherifikovaná nebo esterifikovaná hydroxylová skupina, nitroskupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, esterifikovaná karboxylová skupina, alkanoylová skupina, karbamoylová skupina, N-mono- nebo N,N-disubstituovaná karbamoylová skupina, amidinoskupina, guanidinoskupina, merkaptoskupina, sulfoskupina, fenylthioskupina, fenylalkylthioskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, alkylfenylthioskupina, fenylsulfinylová skupina, fenylalkylsulfinylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu, alkylfenylsulfinylová skupina, fenylsulfonylová skupina, fenylalkylsulfonylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu a alkylfenylsulfonylová skupina nebo (jako alternativa nebo dále kromě výše uvedených substituentů) nižší alkenylová skupina, jako je ethenylová skupina, fenylová skupina, nižší alkylthioskupina, jako je methylthioskupina, nižší alkanoylová skupina, jako je acetylová skupina, nižší alkylmerkaptoskupina, jako je methylmerkaptoskupina ($-S-CH_3$), halogenalkylmerkaptoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, jako je trifluormethylmerkaptoskupina ($-S-CF_3$), nižší alkylsulfonylová skupina, halogenalkylsulfonylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu, jako je zejména trifluormethansulfonylová skupina, skupina dihydroxybora ($B(OH)_2$), heterocyklylová skupina, nižší alkylen-dioxy vazba na sousední atomy uhlíku kruhu, jako je methylen-dioxyskupina; arylová skupina je s výhodou fenylová skupina, která je buď nesubstituovaná nebo nezávisle substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří aminoskupina; nižší alkanoylaminoskupina, zejména acetylaminoskupina; atom halogenu, zejména atom fluoru, chloru nebo bromu; nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina nebo také ethylová skupina nebo propylová skupina; halogenalkylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu, zejména trifluormethylová skupina; hydroxylová skupina; nižší alkoxyskupina, zejména methoxyskupina nebo také ethoxyskupina; fenylalkoxy-

skupina obsahující nižší alkoxy skupinu, zejména benzyloxy skupina; kyanoskupina nebo (jako alternativní nebo další skupina substituentů) alkoxy skupina obsahující 8 až 12 atomů uhlíku, zejména n-decyloxy skupina, karbamoylová skupina, nižší alkylkarbamoylová skupina, jako je n-methyl- nebo n-terc-butylkarbamoylová skupina, nižší alkanoylová skupina, jako je acetylová skupina, fenyl oxy skupina, halogenalkyloxy skupina obsahující nižší alkylovou skupinu, jako je trifluormethoxy skupina nebo 1,1,2,2-tetrafluorethyloxy skupina, nižší alkoxykarbonylová skupina, jako je ethoxykarbonylová skupina, nižší alkylmerkaptoskupina, jako je methylmerkaptoskupina, halogenalkylmerkaptoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, jako je trifluormethylmerkaptoskupina, hydroxyalkylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu, jako je hydroxymethylová skupina nebo 1-hydroxymethylová skupina, nižší alkylsulfonylová skupina, jako je methansulfonylová skupina, halogenalkylsulfonylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu, jako je trifluormethansulfonylová skupina, fenylsulfonylová skupina, skupina dihydroxybora ($B(OH)_2$), 2-methylpyrimidin-4-ylová skupina, oxazol-5-ylová skupina, 2-methyl-1,3-dioxolan-2-ylová skupina, 1H-pyrazol-3-ylová skupina, 1-methyl-pyrazol-3-ylová skupina a nižší alkylendioxy skupina vázaná k sousedním atomům uhlíku, jako je methylendioxy skupina.

Pokud je výše nebo níže u zbytků nebo substituentů uvedeno "alternativně nebo dále" kromě předchozích skupin zbytků nebo substituentů, tyto zbytky nebo substituenty a ty z předchozí skupiny jsou považovány společně za jednu skupinu substituentů, ze které mohou být vybrány příslušné substituenty nebo zejména za oddělené skupiny. Toto vyjádření neznámá, že jeden ze zbytků následujících po vyjádření může být připojen je členům předchozí skupiny vazbou. Toto platí i pokud není výraz "alternativně nebo dále k" není uveden znovu a to u zbytků nebo substituentů, které jsou zde definované ve výhodných sloučeninách vzorce I definovaných níže.

Mono- nebo disubstituovaná aminoskupina je zejména aminoskupina substituovaná jedním nebo dvěma zbytky vybranými ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylová skupina, jako je methylová skupina; hydroxyalkylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu, jako je 2-hydroxyethyllová skupina; fenylalkylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu; nižší alkanoylová skupina, jako je acetylová skupina; benzoylová skupina; substituovaná benzoylová skupina, kde fenylový zbytek je nesubstituovaný nebo zejména substituovaný jedním nebo více, s výhodou jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří nitroskupina nebo aminoskupina, nebo také atom halogenu, aminoskupina, N-alkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, N,N-dialkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, nižší alkoxykarbonylová skupina, nižší alkanoylová skupina a karbamoylová skupina; fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující nižší alkoxyskupinu, kde fenylová skupina je nesubstituovaná nebo zejména substituovaná jedním nebo více, s výhodou jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří, nitroskupina nebo aminoskupina, nebo také atom halogenu, aminoskupina, N-alkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, N,N-dialkylamino skupina obsahující nižší alkylové skupiny, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, nižší alkoxykarbonylová skupina, nižší alkanoylová skupina a karbamoylová skupina; a je s výhodou N-alkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, jako je N-methylaminoskupina, hydroxyalkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, jako je 2-hydroxyethylaminoskupina, fenylalkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, jako je benzylaminoskupina, N,N-dialkylaminoskupina obsahující nižší alkylové skupiny, N-fenylalkyl-N-alkylaminoskupina obsahující nižší alkylové skupiny, N,N-dialkylfenylaminoskupina obsahující nižší alkylové skupiny, nižší alkanoylaminoskupina, jako je acetylaminoskupina nebo substituent vybraný ze skupiny, kterou tvoří

benzoylamínoskupina a fenylalkoxykarbonylamínoskupina obsahující nižší alkoxykupinu, kde fenyllová skupina je v každém případě nesubstituovaná nebo zejména substituovaná nitroskupinou nebo aminoskupinou nebo také atomem halogenu, aminoskupinou, N-alkylaminoskupinou obsahující nižší alkylovou skupinu, N,N-dialkylaminoskupinou obsahující nižší alkylové skupiny, hydroxylovou skupinou, kyanoskupinou, karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, nižší alkanoylovou skupinou nebo karbamoylovou skupinou nebo jako alternativa nebo dále k výše uvedeným skupinám aminokarbonylamínoskupinou.

Atom halogenu je zejména atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, zejména fluoru, chloru nebo bromu.

Ve výhodném provedení alkylová skupina obsahuje maximálně 12 atomů uhlíku a je to zejména nižší alkylová skupina, zvláště methylová skupina nebo také ethylová skupina, n-propylová skupina, isopropylová skupina nebo terc.butylová skupina.

Substituovaná alkylová skupina je alkylová skupina jako bylo definováno výše, zejména nižší alkylová skupina, s výhodou methylová skupina; kde mohou být přítomny jeden nebo více, zejména až tři substituenty vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, zejména atom fluoru a také aminoskupina, N-alkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, N,N-dialkylaminoskupina obsahující nižší alkylové skupiny, N-alkanoylamínoskupina obsahující nižší alkanoylovou skupinu, hydroxylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, nižší alkoxykarbonylová skupina a fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující nižší alkoxykupinu. Trifluormethylová skupina je zvláště výhodná.

Etherifikovaná hydroxylová skupina je zejména alkyloxyskupina obsahující 8 až 20 atomů uhlíku, jako je n-decyloxyskupina, nižší alkoxykupina (výhodná), jako je methoxyskupina, ethoxyskupina, isopropyloxyskupina nebo n-pentyloxyskupina, fenylal-

koxyskupina obsahující nižší alkoxyskupinu, jako je benzyl-oxyskupina nebo také fenyloxyskupina nebo alternativně nebo dále k uvedeným substituentům alkyloxyskupina obsahující 8 až 20 atomů uhlíku, jako je n-decyloxyskupina, halogenalkoxy-skupina obsahující nižší alkoxyskupinu, jako je trifluormethyloxy-skupina nebo 1,1,2,2-tetrafluorethoxyskupina.

Esterifikovaná hydroxylová skupina je zejména nižší alkanoyloxyskupina, benzoyloxyskupina, nižší alkoxykarbonyloxy-skupina, jako je terc.butoxykarbonyloxyskupina nebo fenylalkoxykarbonyloxyskupina obsahující nižší alkoxyskupinu, jako je benzyloxkarbonyloxyskupina.

Esterifikovaná karboxylová skupina je zejména nižší alkoxykarbonylová skupina, jako je terc.butoxykarbonylová skupina nebo ethoxykarbonylová skupina, fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující nižší alkoxyskupinu nebo fenyloxykarbonylová skupina.

Alkanoylová skupina je zejména alkylkarbonylová skupina, zejména nižší alkanoylová skupina, například acetylová skupina.

N-mono- nebo N,N-disubstituovaná karbamoylová skupina je zejména substituovaná jedním nebo dvěma substituenty jako je nižší alkylová skupina, fenylalkylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu nebo hydroxyalkylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu na koncovém atomu dusíku.

Alkylfenylthioskupina je zejména nižší alkylfenylthioskupina.

Alkylfenylsulfinylová skupina je zejména nižší alkylfenylsulfinylová skupina.

Alkylfenylsulfinylová skupina je zejména nižší alkylfenylsulfinylová skupina.

Pyridylová skupina Y je s výhodou 3- nebo 4-pyridylová skupina.

Z je s výhodou aminoskupina, hydroxyalkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, jako je 2-hydroxyethylaminoskupina, nižší alkanoylaminoskupina, jako je acetylaminoskupina, nitrobenzoylaminoskupina, jako je 3-nitrobenzoylaminoskupina, aminobenzoylaminoskupina, jako je 4-aminobenzoylaminoskupina, fenylalkoxykarbonylaminoskupina obsahující nižší alkoxyskupinu, jako je benzyloxykarbonylaminoskupina nebo atom halogen, jako je atom bromu; s výhodou je přítomen pouze jeden substituent ($m = 1$), zvláště jeden z posledně jmenovaných, zvláště atom halogenu. Sloučenina vzorce I (nebo její N-oxid), kde Z není přítomno ($m = 0$) je zejména výhodná.

Nesubstituovaná nebo substituovaná cykloalkylová skupina je s výhodou cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná stejným způsobem, jako arylová skupina, zejména jako je definováno pro fenylovou skupinu. Cyklohexylová skupina nebo také cyklopentylová skupina nebo cyklopropylová skupina jsou výhodné.

Heterocyklylová skupina je zejména pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický systém s 1 nebo 2 heteroatomy vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry, který může být nenasycený nebo úplně nebo částečně nasycený a je nesubstituovaný nebo substituovaný zejména nižší alkylovou skupinou, jako je methylová skupina; zbytek vybraný ze skupiny, kterou tvoří 2-methylpyrimidin-4-ylová skupina, oxazol-5-ylová skupina, 2-methyl-1,3-dioxolan-2-ylová skupina, 1H-pyrazol-3-ylová skupina a 1-methyl-pyrazol-3-ylová skupina je výhodná.

Arylová skupina ve formě fenylové skupiny, která je substituovaná nižší alkylendioxyskupinou vázanou ke dvěma sousedním atomům uhlíku, jako je methylendioxyskupina, je s výhodou 3,4-methylendioxyfenylová skupina.

Vazby ve vzorci I označené vlnovkou jsou přítomny buď jako jednoduché nebo dvojné vazby. S výhodou jsou obě současně buď jednoduché nebo dvojné.

N-oxid sloučeniny vzorce I je s výhodou N-oxid, ve kterém ftalazinový kruhový atom dusíku nebo atom dusíku v kruhu se členy kruhu A, B, D a E nese atom kyslíku nebo několik jmenovaných atomů dusíku nese atom kyslíku.

Solemi jsou zejména farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I (nebo jejich N-oxid).

Takové soli vznikají například jako kyselé adiční soli, s výhodou s organickými nebo anorganickými kyselinami, ze sloučenin vzorce I (nebo jejich N-oxidů) s bazickými atomy dusíku, zejména jsou to farmaceuticky přijatelné soli. Vhodnými anorganickými kyselinami jsou například halogenkyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina fosforečná. Vhodnými organickými kyselinami jsou například karboxylové kyseliny, fosfonové kyseliny, sulfonové kyseliny nebo sulfamové kyseliny, například kyselina octová, kyselina propionová, kyselina oktanová, kyselina dekanová, kyselina dodekanová, kyselina glykolová, kyselina mléčná, kyselina 2-hydroxybutanová, kyselina glukonová, glukosmonokarboxylová kyselina, kyselina fumarová, kyselina jantarová, kyselina adipvá, kyselina pimelová, kyselina korková, kyselina azelaová, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina glukarová, kyselina galaktarová, aminokyseliny, jako je kyselina glutamová, kyselina asparagová, N-methylglycin, kyselina acetylaminooctová, N-acetylasparagin nebo N-acetylcystein, kyselina pyrohroznová, kyselina acetoctová, fosfoserin, kyselina 2- nebo 3-glycerofosforečná, kyselina glukos-6-fosforečná, kyselina glukos-1-fosforečná, kyselina fruktos-1,6-bisfosforečná, kyselina maleinová, kyselina hydroxymaleinová, kyselina methylmaleinová, kyselina cyklohexankarboxylová, kyselina ada-

mantankarboxylová, kyselina benzoová, kyselina salicylová, kyselina 1- nebo 3-hydroxynaftyl-2-karboxylová, kyselina 3,4,5-trimethoxybenzoová, kyselina 2-fenoxybenzoová, kyselina 2-acetoxybenzoová, kyselina 4-aminosalicylová, kyselina ftalová, kyselina fenylactová, kyselina mandlová, kyselina skořicová, kyselina glukuronová, kyselina galakturonová, kyselina methan- nebo ethansulfonová, kyselina 2-hydroxyethansulfonová, kyselina ethan-1,2-disulfonová, kyselina benzensulfonová, 2-naftalensulfonová, kyselina 1,5-naftalendisulfonová, kyselina 2-, 3- nebo 4-methylbenzensulfonová, kyselina methylsírová, kyselina ethylsírová, kyselina dodecylsírová, kyselina N-cyklohexylsulfamová, N-methyl-, N-ethyl- nebo N-propyl-sulfamová kyselina nebo další organické protonové kyseliny, jako je kyselina askorbová.

V přítomnosti záporně nabitých skupin, jako je karboxylová skupina nebo sulfoskupina, se mohou také tvořit s bázemi, například kovové nebo amonné soli, jako jsou soli alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, například sodíku, draslíku, hořčíku nebo vápníku nebo amonné soli nebo soli vhodných organických aminů, jako jsou terciární monoaminy, například triethylamin nebo tri(2-hydroxyethyl)amin, nebo heterocyklické báze, například N-ethylpiperidin nebo N,N'-dimethylpiperazin.

Pokud jsou ve stejné molekule přítomny kyselá i bazická skupina, sloučenina vzorce I (nebo její N-oxid) může také tvořit vnitřní soli.

Pro účely izolace a čištění je také možné použít farmaceuticky nepřijatelné soli, například pikráty nebo chloristany. Pro léčebné účely se používají pouze farmaceuticky přijatelné soli volných sloučenin (které jsou použitelné ve farmaceutických prostředcích) a tyto jsou tedy výhodné.

Protože existuje těsný vztah mezi novými sloučeninami ve volné formě a ve formě solí, včetně solí, které se mohou použít jako

meziprodukty, například při čištění nebo identifikaci nových sloučenin, jakákoli zmínka týkající se volných sloučenin výše nebo níže se také týká odpovídajících solí, pokud je to vhodné a účelné.

Sloučeniny obecného vzorce I (nebo jejich N-oxidy) mají cenné farmakologické vlastnosti, což je popsáno výše a níže.

Účinnost sloučenin podle předkládaného vynálezu jako inhibitorů aktivity VEGF receptoru tyrosinkinázy může být demonstrována následujícím způsobem:

Test aktivity proti VEGF receptoru tyrosin kinázy. Test se prováděl za použití Flt-1 VEGF receptoru tyrosinkinázy. Podrobný postup je následující: 30 μ l roztoku kinázy (10 ng kinázové domény Flt-1, Shibuya a kol., Oncogene 5, 519-24 [1990]) v 20 mM Tris·HCl pH 7,6, 5 mM chloridu manganatého (MnCl_2), 5 mM chloridu hořečnatého (MgCl_2), 1 mM dithiothreitolu, 10 μ M Na_3VO_4 (vanadičnan sodný) a 30 μ g/ml poly(Glu,Tyr) 4:1 (Sigma, Buchs, Švýcarsko), 8 μ M [^{33}P]-ATP (0,05 μ Ci/dávka), 1 % dimethylsulfoxidu, a 0 až 100 μ M sloučeniny, která se má testovat se společně inkubuje 15 minut při teplotě místnosti. Reakce se potom ukončí přidáním 10 μ l 0,25M ethylendiamintetraacátu (EDTA) pH 7. Za použití vícekanálové pipety (LAB SYSTEMS, USA) se alikvotní díly 20 μ l nanesou na PVDF (= polyvinylidifluorid) Immobilon P membránu (Millipore, USA), obsahující zařízení pro vícenásobnou filtraci Millipore a připojí se k vakuu. Po dokončení odstraňování kapaliny se membrána promyje čtyřikrát postupně roztokem obsahujícím 0,5% kyselinu fosforečnou, inkubuje se pokaždé 10 minutin za třepání, potom se umístí do Hewlett Packard TopCount Manifold a měří se radioaktivita po přidání 10 μ l Microscint® (β -scintilační počítačí kapalina). Hodnoty IC_{50} se určí pomocí lineární regresní analýzy procen-

tuálních hodnot pro inhibici každé sloučeniny při třech koncentracích (0,01, 0,1 a 1 μmol).

Protinádorová účinnost sloučenin podle předkládaného vynálezu se může demonstrovat *in vivo* následujícím způsobem:

In vivo aktivita na modelu xenotransplantátu nahé myši: samice BALB/c nahé myši (8-12 týdný staré), Novartis Animal Farm, Sisseln, Švýcarsko) se drží za sterilních podmínek s vodou a krmením dle potřeby. Nádory se zavedou podkožní injekcí nádorových buněk (buněčný kmen lidského epitelu A-431; American Type Culture Collection (ATCC), Rockville, MD, USA, Catalogue Number ATCC CRL 1555; buněčný kmen od ženy 85 let staré; epidermoidní rakovinný buněčný kmen) myším. Vzniklé nádory projdou nejméně třemi následnými transplantacemi před začátkem léčby. Části nádoru (asi 25 mg) se podkožně implantují do levého boku zvířat za použití trokarové jehly č. 13 za anestézie Forene® (Abbott, Švýcarsko). Léčení testovanou sloučeninou se zahájí jakmile nádor dosáhne středního objemu 100 mm³. Růst nádoru se měří dvakrát nebo třikrát za týden a 24 hodin po posledním ošetření určením délky dvou kolmých os. Objemy nádorů se vypočtou podle známých publikovaných metod (viz. Evans kol., Brit. J. Cancer 45, 466-8 [1982]). Protinádorová účinnost se určí jako střední vzrůst objemu nádoru léčených zvířat dělený středním vzrůstem objemu nádorů neléčených zvířat (kontrola) a násobí se 100, vyjádřeno jako T/C%. Regrese nádoru (udaná v %) je uvedena jako nejmenší střední objem nádoru vzhledem ke střednímu objemu nádoru na začátku léčení. Testovaná sloučenina se podává denně pomocí trubice zavedené do žaludku.

Jako alternativa k buněčnému kmenu A-431 se mohou také podobným způsobem použít jiné buněčné kmeny, například:

- MCF-7 buněčný kmen prsního adenokarcinomu (ATCC č. HTB 22; viz. také J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda) 51, 1409-16 [1973]);

- MDA-MB 468 buněčný kmen prsního adenokarcinomu (ATCC č. HTB 132; viz. také In Vitro 14, 91 1-15 [1978]);
- MDA-MB 231 buněčný kmen prsního adenokarcinomu (ATCC č. HTB 26; viz. také J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda) 53, 661-74 [1974]);
- Colo 205 buněčný kmen karcinomu tlustého střeva (ATCC č. CCL 222; viz. také Cancer Res. 38, 1345-55 [1978]);
- HCT 116 buněčný kmen karcinomu tlustého střeva (ATCC č. CCL 247; viz. také Cancer Res. 41, 1751-6 [1981]);
- DU145 buněčný kmen karcinomu prostaty DU 145 (ATCC č. HTB 81; viz. také Cancer Res. 37, 4049-58 [1978]); a
- PC-3 buněčný kmen karcinomu prostaty PC-3 (ATCC č. CRL 1435; viz. také Cancer Res. 40, 524-34 [1980]).

Sloučenina obecného vzorce I nebo její N-oxid, inhibuje různou měrou také jiné tyrosinkinázy obsažené při transdukci signálu, které jsou zprostředkovány trofickými faktory, například Abl kinázu, kinázy ze skupiny Src, zejména c-Src kinázu, Lck a Fyn; také kinázy ze skupiny EGF, například c-erbB2 kinázu (HER-2), c-erbB3 kinázu, c-erbB4 kinázu; kinázu růstového faktoru podobného insulinu (IGF-1 kinázu), zejména členy skupiny PDGF-receptor tyrosinkinázy, jako je PDGF-receptorkináza, CSF-1-receptorkináza, Kitreceptorkináza a VEGF-receptorkináza; a také serin/threoninkinázy, které všechny hrají roli při regulaci růstu a tranformaci buněk savců, včetně buněk člověka.

Inhibice c-erbB2 tyrosinkinázy (HER-2) se může měřit například stejným způsobem jako inhibice EGF-R proteinkinázy (viz. House kol., Europ. J. Biochem. 140, 363-7 [1984]). erbB2 kináza se může izolovat a její aktivita se může určit za použití známých způsobů (viz. T. Akiyama a kol., Science 232, 1644 [1986]).

Inhibiční účinek se může také zjistit zejména na PDGF-receptoru kinázy a určí se podle způsobu popsaného v Trinks a kol., (viz. J. Med. Chem. 37(7): 1015-27 [1994]). Inhibiční aktivita je zde

uvedena v mikromolárním rozsahu za použití sloučeniny obecného vzorce I (nebo jejího N-oxidu); sloučenina definovaná v příkladu 1 zejména vykazuje inhibiční aktivitu při IC_{50} asi 1 μM .

Na základě těchto studií sloučenina vzorce I (nebo její N-oxid) podle předkládaného vynálezu vykazuje terapeutickou účinnost zejména proti poruchám závislým na proteinkináze, zejména proliferativním onemocněním.

Na základě účinnosti jako inhibitorů aktivity VEGF-receptoru tyrosinkinázy, sloučeniny podle předkládaného vynálezu primárně inhibují růst cév a jsou tedy například účinné proti mnoha onemocněním spojeným s neregulovanou angiogenezí, zejména retinopathii, psoriáze, hemangioblastomu, hemangiomu a zejména proti neoplastickým onemocněním (pevné nádory), jako je zejména rakovina prsu, rakovina tlustého střeva, rakovina plic (zejména rakovina plic malých buněk), nebo rakovina prostaty. Sloučenina obecného vzorce I (nebo její N-oxid) inhibuje růst nádorů a je zejména vhodná pro prevenci rozšíření metastáz nádorů a růstu mikromestáz.

Sloučenina obecného vzorce I (nebo její N-oxid) se může podávat samotná nebo v kombinaci s jedním nebo více terapeutickými činidly, v kombinované terapii ve formě pevných kombinací nebo při podávání sloučeniny podle předkládaného vynálezu a jednoho nebo více terapeutických činidel najednou nebo nezávisle na sobě nebo při kombinovaném podávání pevných kombinací a jednoho nebo více terapeutických činidel. Sloučenina vzorce I (nebo její N-oxid) může být podávána kromě nebo společně s nádorovou terapií v kombinaci s chemoterapií, radioterapií, imunoterapií, chirurgickým zásahem nebo jejich kombinacemi. Je také možné dlouhodobé léčení jako adjuvantní terapie společně s jinými strategiemi léčby, jak je popsáno výše. Další možností je léčba pro udržení pacienta ve stavu po regresi nádoru nebo při chemopreventivní terapii, například u ohrožených pacientů.

Terapeutickými činidly pro možnou kombinovanou terapii jsou zejména jedna nebo více cytostatických nebo cytotoxických sloučenin, například chemoterapeutická činidla nebo různá činidla vybraná ze skupiny, kterou tvoří inhibitor polyaminové biosyntézy, inhibitor proteinkinázy, zejména serin/threonin proteinkinázy, jako je proteinkináza C nebo tyrosin proteinkinázy, jako je tyrosinkinázový receptor epidermálního růstového faktoru, cytokin, negativní růstový regulátor, jako je TGF- β , IFN- β , inhibitor aromatázy, klasická cytostatika a inhibitor interakce SH2 domény s fosforylovaným proteinem.

Sloučenina podle předkládaného vynálezu není vhodná pouze pro ošetření (profylaxi a s výhodou léčbu) člověka, ale také pro léčbu dalších teplokrevných živočichů, například komerčně využitelných živočichů, například hlodavců, jako jsou myši, králíci nebo krysy nebo morčata. Tato sloučenina se může také použít jako referenční standard při testování jako je popsáno výše pro srovnání s jinými sloučeninami.

Předkládaný vynález se týká také použití sloučeniny obecného vzorce I (nebo jejího N-oxidu) pro inhibici aktivity VEGF receptoru tyrosinu.

Sloučenina obecného vzorce I (nebo její N-oxid) se může také použít pro diagnostické účely, například nádorů, které se získaly od teplokrevných živočichů jako "hostitelů", zejména člověka a implantovaly se myším, aby se testovalo potlačení růstu po léčbě takovou sloučeninou, aby se určila jejich citlivost ke jmenované sloučenině, a tak aby se zlepšila detekce a určení možného terapeutického přístupu k neoplastické léčbě původního hostitele.

U skupin výhodných sloučenin obecného vzorce I uvedených níže se mohou použít definice substituentů z obecných definicí uvedených výše, například aby se nahradily obecnější definice

(A) Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I obsažené ve farmaceutických prostředcích nebo pro použití podle předkládaného vynálezu, kde

n je 0 nebo 1,

m je 0 nebo také 1,

R₁ a R₂ (i) jsou nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina nebo

(ii) společně tvoří můstek vzorce I*



který je vázán přes dva koncové atomy uhlíku nebo

(iii) společně tvoří můstek vzorce I**



kde jeden z členů kruhu T_1 , T_2 , T_3 a T_4 je atom dusíku a ostatní jsou v každém případě skupina CH a můstek je vázán přes T_1 a T_4

A, B, D, a E jsou v každém případě skupina CH nebo také A, D, a E jsou skupina CH a B je atom dusíku;

G je nižší alkylenová skupina, zejména methylenová skupina nebo ethylenová skupina (-CH₂-CH₂-), skupina -CH₂-NH-, skupina -CH₂-O-, hydroxymethylenová skupina nebo benzoyloxymethylenová skupina,

Q je methylová skupina, která je vázána k A, k D, nebo k A a D;

R je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina, zejména atom vodíku nebo methylová skupina,

X je iminoskupina, oxaskupina nebo thiaskupina,

Y je fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná jedním nebo dvěma substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny, kterou tvoří aminoskupina; nižší alkanoylaminoskupina, zejména acetylaminoskupina; atom halogenu, zejména atom fluoru, chloru nebo bromu; nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina nebo také ethylová skupina nebo propylová skupina; halogenalkylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu, zejména trifluormethylová skupina; hydroxylová skupina; nižší alkoxykupina, zejména methoxykupina nebo také ethoxykupina; fenylalkoxykupina obsahující nižší alkoxykupinu, zejména benzyloxykupina; kyanoskupina nebo (alternativně nebo dále k předchozím substituentům) nižší alkenylová skupina, jako je ethenylová skupina, alkoxykupina obsahující 8 až 12 atomů uhlíku, zejména n-decyloxykupina, nižší alkoxykarbonylová skupina, jako je terc.butoxykarbonylová skupina, karbamoylová skupina, nižší alkylkarbamoylová skupina, jako je N-methyl- nebo N-terc-butylkarbamoylová skupina, nižší alkanoylová skupina, jako je acetylová skupina, fenyloxykupina, halogenalkyloxykupina obsahující nižší alkoxykupinu, jako je trifluormethoxykupina nebo 1,1,2,2-tetrafluorethyloxykupina, nižší alkoxykarbonylová skupina, jako je ethoxykarbonylová skupina, nižší alkylmerkaptoskupina, jako je methylmerkaptoskupina, halogenalkylmerkaptoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, jako je trifluormethylmerkaptoskupina, hydroxyalkylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu, jako je hydroxymethylová skupina nebo 1-hydroxymethylová skupina, nižší alkylsulfonylová skupina, jako je methansulfonylová skupina, halogenalkylsulfonylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu, jako je trifluormethansulfonylová skupina, fenylsulfonylová skupina, skupina dihydroxybora ($-B(OH)_2$), 2methylpyrimidin-4-ylová skupina, oxazol-5-ylová skupina, 2-methyl-1,3-dioxolan-2-ylová skupina, 1H-pyrazol-3-ylová skupina, 1-methylpyrazol-3-ylová skupina a nižší alkylendioxykupina vázaná ke

dvěma sousedním atomům uhlíku, jako je methylendioxyskupina nebo také pyridylová skupina, zejména 3-pyridylová skupina; zejména fenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-aminofenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-acetylaminofenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-fluorfenylová skupina, 2-, 3- nebo 4chlorfenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-bromfenylová skupina, 2,3-, 2,4-, 2,5- nebo 3,4-dichlorfenylová skupina, chlorfluorfenylová skupina, jako je 3-chlor-4-fluorfenylová skupina nebo také 4-chlor-2-fluoranilinoskupina, 2-, 3- nebo 4-methylfenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-ethylfenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-propylfenylová skupina, methylfluorfenylová skupina, jako je 3-fluor-4-methylfenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-trifluormethylfenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-hydroxyfenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-methoxyfenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-ethoxyfenylová skupina, methoxychlorfenylová skupina, jako je 3-chlor-4-methoxykarbonylová skupina, 2-, 3- nebo 4-benzyloxyfenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-kyanofenylová skupina, nebo také 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina;

Z je aminoskupina; N-alkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, jako je N-methylaminoskupina; hydroxyalkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, jako je 2-hydroxyethylaminoskupina; fenylalkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, jako je benzylaminoskupina; N,N-dialkylaminoskupina obsahující nižší alkylové skupiny; n-fenylalkyl-N-alkylaminoskupina obsahující nižší alkylové skupiny; N,N-dialkylfenylaminoskupina obsahující nižší alkylové skupiny; nižší alkanoylaminoskupina, jako je acetylaminoskupina; nebo substituent ze skupiny, kterou tvoří benzoylaminoskupina nebo fenylalkoxykarbonylaminoskupina obsahující nižší alkoxykupinu, kde fenylová skupina ve všech případech je nesubstituovaná nebo zejména substituovaná nitroskupinou nebo aminoskupinou nebo také atomem halogenu, aminoskupinou, N-alkylaminoskupinou, N,N-dialkylaminoskupinou obsahující nižší alkylové skupiny, hydroxylovou skupinou, kyanoskupinou, karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, nižší alkanoylovou skupinou nebo

karbamoylovou skupinou; nebo je atom halogenu, zejména atom bromu; zvláště aminoskupina, acetylaminoskupina, nitrobenzoylaminoskupina, aminobenzoylaminoskupina, 2-hydroxyethylaminoskupina, benzyloxykarbonylaminoskupina nebo atom bromu; a

pokud jsou přítomny (ve vzorci IA), vazby vyznačené vlnovkou jsou v každém případě dvojná vazba nebo v každém případě jednoduchá vazba;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli; nebo takové sloučeniny nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde $n = 0$ a ostatní skupiny jsou stejné, jako bylo definováno pod (A) pro použití při léčbě onemocnění uvedených výše nebo níže; nebo takové sloučeniny, kde $n = 0$ a X je thiaskupina nebo iminoskupina a ostatní skupiny jsou stejné, jako bylo definováno pod (A) nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

(B) Zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, zejména vzorce IA obsažené ve farmaceutických prostředcích nebo vhodné podle předkládaného vynálezu, kde

r je 0;

n je 0 nebo 1,

m je 0;

A, B, D, a E jsou v každém případě skupina CH,

G je nižší alkylenová skupina, zejména methylenová skupina,

R je atom vodíku,

X je iminoskupina,

Y je fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří aminoskupina; nižší alkanoylaminoskupina, zejména acetylaminoskupina; atom halogenu, zejména atom fluoru, chloru nebo bromu; nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina; halogenalkylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu, zejména trifluormethylová skupina; hydroxylová skupina; nižší alkoxyskupina, zejména methoxyskupina; fenylalkoxy-

skupina obsahující nižší alkoxy skupinu, zejména benzyloxy skupina; a kyanoskupina; zejména fenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-aminofenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-acetylaminofenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-fluorfenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-chlorfenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-bromfenylová skupina, 2,3-, 2,4-, 2,5- nebo 3,4-dichlorfenylová skupina, chlorfluorfenylová skupina, jako je 3-chlor-4-fluorfenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-methylfenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-trifluormethylfenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-hydroxyfenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-methoxykarbonylová skupina, methoxychlorfenylová skupina, jako je 3-chlor-4-methoxykarbonylová skupina, 2-, 3- nebo 4-benzyl-oxyfenylová skupina nebo 2-, 3- nebo 4-kyanofenylová skupina; a vazby označené vlnovkou jsou dvojné vazby;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli; nebo takové sloučeniny vzorce I, zejména vzorce IA, kde $n = 0$ a ostatní skupiny jsou definovány pod (B) nebo jejich soli.

Zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, zejména vzorce IA, které jsou uvedeny v příkladech níže nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, zejména sloučenina specificky uvedená v příkladech a její soli.

Zvláště výhodné jsou také sloučeniny obecného vzorce I, které mají IC_{50} nižší než $1 \mu M$ v příkladu 80.

Velmi výhodné jsou sloučeniny vybrané ze skupiny, kterou tvoří:

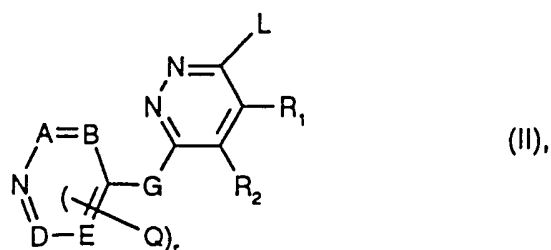
- 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
- 1-(3-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
- 1-Anilino-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
- 1-Benzylamino-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
- 1-(4-Methoxyanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
- 1-(3-Benzyloxyanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
- 1-(3-Methoxyanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
- 1-(2-Methoxyanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;

- 1-(4-Trifluormethylanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
 1-(4-Fluoranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
 1-(3-Hydroxyanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
 1-(4-Hydroxyanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
 1-(3-Aminoanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
 1-(3,4-Dichloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
 1-(4-Bromanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
 1-(3-Chlor-4-methoxyanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
 1-(4-Kyanoanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
 1-(4-Methylanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin; a také
 1-(3-Chlor-4-fluoranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
 1-(3-Methylanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;

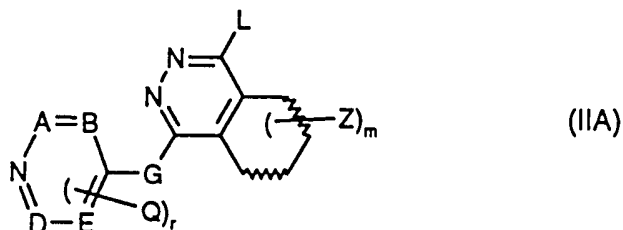
nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Sloučenina obecného vzorce I se může připravit podle známých postupů pro přípravu jiných sloučenin, zejména pomocí reakce

a) sloučeniny vzorce II

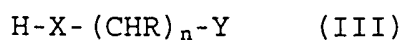


kde A, B, D, E, Q, G, R₁, R₂, a n jsou definivány pro sloučeninu vzorce I [zejména ftalazinového derivátu vzorce IIA,



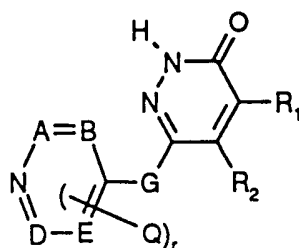
kde r, m, A, B, D, E, G, Q, a Z jsou stejně jako vazby vyznačené vlnovkou, definovány pro sloučeninu vzorce IA]

a L je nukleofugní odstupující skupina, se sloučeninou vzorce III

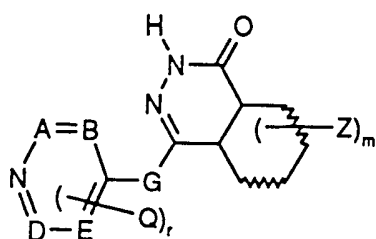


kde n, R, X a Y jsou definovány pro sloučeninu vzorce I, funkční skupiny ve sloučeninách vzorce II a III, které se neúčastní reakce, jsou přítomny, pokud je to nutné, v chráněné podobě a odstranění všech přítomných chránících skupin nebo pomocí reakce

b) sloučeniny vzorce IV



kde A, B, D, E, Q, G, R₁, R₂, a r jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce I [zejména fthalazinonové sloučeniny vzorce IVA,



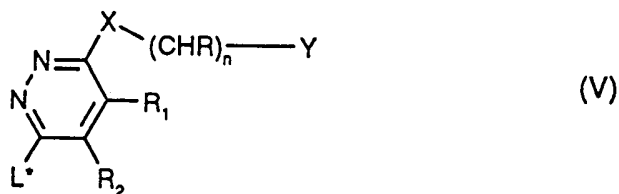
(IVA)

kde r, m, A, B, D, E, G, Q, a Z, stejně jako vazby označené vlnovkami, jsou definovány pro sloučeninu vzorce IA]

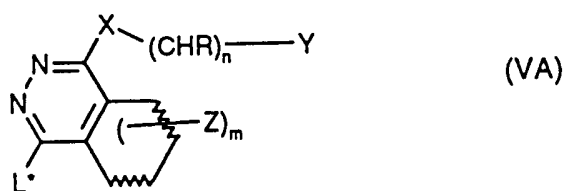
se sloučeninou vzorce III, jak je uvedeno u způsobu a), v přítomnosti dehydratujícího činidla a terciárního aminu, přičemž funkční skupiny sloučenin vzorce II a III, které se neúčastní reakce, bývají přítomny v chráněné formě, a odstranění všech přítomných chránících skupin nebo

c) pro přípravu sloučeniny vzorce I, kde G je skupina -CH₂-, skupina -CH₂-O-, skupina -CH₂-S- nebo skupina -CH₂-NH-, nebo

také oxaskupina, thiaskupina, nebo iminoskupina, a ostatní symboly jsou stejné, jako bylo popsáno pro sloučeninu vzorce I, pomocí reakce sloučeniny vzorce V



kde R_1 , R_2 , X , Y , R a r , jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce I, [zejména sloučeniny vzorce VA



kde Z , Y , X , R , n a m jsou stejné, jako bylo popsáno pro sloučeninu vzorce IA],

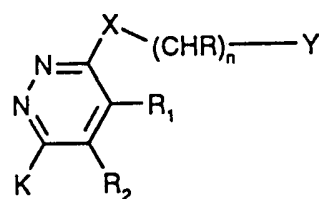
a kde L je nukleofugní odstupující skupina, se sloučeninou vzorce VI



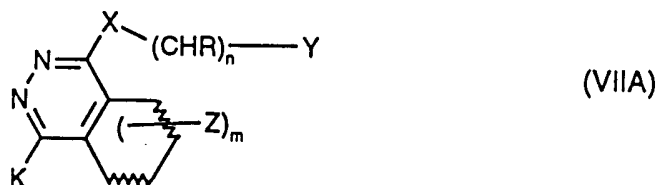
kde G je skupina $-\text{CH}_2-\text{O}-$, skupina $-\text{CH}_2-\text{S}-$ nebo skupina $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, nebo také oxaskupina, thiaskupina nebo iminoskupina a A , B , D , E , Q a r jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeniny vzorce I nebo (pro přípravu sloučenin vzorce I, kde G je dvouvazná skupina $-\text{CH}_2-$) s odpovídajícím metalátem sloučeniny vzorce VI, kde skupina $-\text{CH}_2-\text{Me}$ nahradí $G-H$, kde Me je kov, přičemž funkční skupiny sloučenin vzorce V a VI nebo metalátu, které se neúčastní reakce, bývají přítomny v chráněné podobě a pomocí odstranění všech přítomných chránících skupin nebo

d) pro přípravu sloučeniny vzorce I, kde G je skupina $-\text{CH}_2-\text{O}-$, skupina $-\text{CH}_2-\text{S}-$ nebo skupina $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, nebo také oxaskupina,

thiaskupina nebo iminoskupina a ostatní symboly jsou popsány pro sloučeninu vzorce I, pomocí reakce sloučeniny vzorce VII



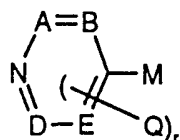
kde X, Y, R₁, R₂, R a n jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeniny vzorce I, [zejména sloučeniny vzorce VIIA



(VIIA)

kde X, Y, Z, R, m a n jsou popsány pro sloučeniny vzorce IA]

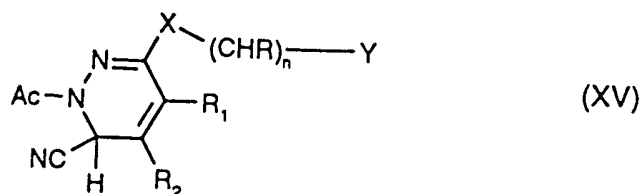
a kde K je aminoskupina, hydroxylová skupina nebo merkaptoskupina nebo jejího tautomeru, se sloučeninou vzorce VIII,



(VIII)

kde M je skupina -CH₂-L** nebo -L**, kde L** nukleofugní odstupující skupina; a ostatní symboly jsou stejné, jako bylo popsáno pro sloučeninu vzorce I, přičemž funkční skupiny ve sloučeninách vzorce VII a vzorce VIII, které se neúčastní reakce, bývají přítomny, pokud je to nutné, v chráněné formě a pomocí odstranění všech přítomných chránících skupin nebo

e) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde G je nižší alkylenová skupina substituovaná acyloxyskupinou a ostatní zbytky jsou stejné jako ve vzorci I, pomocí reakce sloučeniny vzorce XV



kde Ac je acylová skupina, jak je definováno pro sloučeninu vzorce I pro nižší alkylenovou skupinu G substituovanou acyloxyskupinou a X, Y, R₁, R₂, R a n jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce I, s aldehydem vzorce XVI



kde A, B, D, E, Q a r jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce I, v přítomnosti silné báze, přičemž funkční skupiny ve sloučeninách vzorce XV a vzorce XVI, které se neúčastní reakce, bývají přítomny, pokud je to nutné, v chráněné formě a pomocí odstranění všech přítomných chránících skupin,

kde výchozí sloučeniny definované v a) až e) mohou být přítomny ve formě solí, pokud je přítomna skupina schopná tvořit sůl a je možná reakce ve formě soli;

a, pokud je to vhodné, převedení získané sloučeniny vzorce I nebo jejího N-oxidu na jinou sloučeninu obecného vzorce I nebo její N-oxid, převedení volné sloučeniny vzorce I nebo jejího N-oxidu na sůl, převedení získané soli sloučeniny vzorce I nebo jejího N-oxidu na volnou sloučeninu nebo jinou sůl a/nebo oddělením směsi izomerních sloučenin vzorce I nebo jejich N-oxidů na jednotlivé izomery.

Podrobný popis variant způsobu přípravy

V podrobnějším popisu způsobu níže jsou r , n , m , R_1 , R_2 , A , B , D , E , G , Q , R , X , Y a Z a také vazby vyznačené vlnovkou definované pro sloučeniny vzorce I, pokud není uvedeno jinak.

Způsob a)

Ve sloučeninách obecného vzorce II je nukleofugní odstupující skupina L zejména atom halogenu, zejména atom bromu, jsou a zvláště chloru. Reakce mezi sloučeninou vzorce II a sloučeninou vzorce II probíhá ve vhodném, inertním polárním rozpouštědle, zejména v alkoholech, například nižších alkanolech, jako je methanol, propanol nebo zejména ethanol nebo n -butanol nebo v tavenině bez přídavku rozpouštědla, zejména pokud jsou reakční partneři přítomni v kapalně formě. Reakce se provádí při zvýšené teplotě, s výhodou mezi $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplotou varu, například za varu nebo při teplotě 90 až $110\text{ }^{\circ}\text{C}$. Sloučenina obecného vzorce III se může použít jako sůl, například kyselá adončí sůl se silnou kyselinou, jako je halogenovodík, například hydrochlorid.

Pokud jedna nebo více jiných funkčních skupin, například karboxylová skupina, hydroxylová skupina, aminoskupina nebo merkaptoskupina, jsou nebo potřebují být chráněny ve sloučenině vzorce II a/nebo III, protože by se mohly účastnit reakce, jsou chránicími skupinami takové skupiny, které se běžně používají při syntéze peptidických sloučenin a také cefalosporinů a penicilinů a také derivátů nukleových kyselin a cukrů.

Chránicí skupiny pro funkční skupiny u surovin, jejichž transformaci by se mělo zabránit, zejména karboxylové skupiny, aminoskupiny, hydroxylové skupiny a merkaptoskupiny, zahrnují zejména běžné chránicí skupiny, které se normálně používají při syntéze peptidických sloučenin, ale také takové skupiny, které se používají při syntéze cefalosporinů a penicilinů a také

nukleových kyselin a cukrů. Chránicí skupiny mohou být přítomny již v prekurzorech a mohou chránit funkční skupiny proti nežádoucím sekundárním reakcím, jako je acylace, etherifikace, esterifikace, oxidace, solvolýza a podobné reakce. V určitých případech mohou chránicí skupiny, kromě této ochrany, způsobit selektivní, typicky stereoselektivní průběh reakce. Pro chránicí skupiny je charakteristické, že je lze snadno, tj. bez nežádoucích postranních reakcí, odstranit, typicky pomocí solvolýzy, redukce, fotolýzy nebo také enzymaticky, například za podmínek, které jsou analogické fyziologickým podmínkám a dále je pro ně charakteristické, že nejsou přítomny v koncovém produktu. Odborníci v této oblasti vědí nebo mohou snadno stanovit, které chránicí skupiny jsou vhodné pro reakce uvedené výše a níže.

Chránění funkčních skupin pomocí chránících skupin, chránicí skupiny samotné a jejich odštěpení je popsáno například ve standardních učebnicích, jako je J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londýn a New York 1973, T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981, "The Peptides"; Volume 3 (vydavatelé: E. Gross a J. Meienhofer), Academic Press, Londýn a New York 1981, "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of organic chemistry*, Houben Weyl, čtvrté vydání, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, H.-D. Jakubke a H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, peptides, proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, a Basel 1982, a Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Chránicí skupiny, které nejsou složkami požadovaného cílového produktu vzorce I (nebo jeho N-oxidu), typicky skupina chránicí karboxylovou skupinu, aminoskupinu, hydroxylovou skupinu a/nebo merkaptoskupinu, se odstraní známým způsobem, například pomocí

solvolýzy, zejména hydrolýzy, alkoholýzy nebo acidolýzy nebo pomocí redukce, zejména hydrogenolýzy nebo za použití jiných redukčních činidel a také fotolýzy, přičemž se použijí postupné kroky nebo se provede najednou; mohou se také použít enzymatické způsoby. Odstranění chránících skupin je popsáno například v práci okazované výše v oddíle "Chránící skupiny".

Chránící skupiny uvedené v příkladech se s výhodou zavedou podle popsaných způsobů a pokud je to vhodné, odstraní se.

Způsob b)

Sloučenina vzorce IV je v tautomerní rovnováze (forma laktam/laktim), přičemž je forma laktamu (vzorec IV) pravděpodobně převládající. Sloučenina vzorce IV se použije ve dvou možných rovnovážných formách.

Laktimová forma má strukturu uvedenou ve vzorci IV*



kde zbytky jsou stejné, jako bylo definováno výše pro sloučeninu vzorce IV.

Jako dehydratační činidlo se použije zvláště silné chemické dehydratační činidlo, zejména oxid fosforečný (P_4O_{10}).

Vhodným terciárním aminem je zejména amoniak substituovaný třemi skupinami nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, zejména nižší alkylová skupina, jako je methylová skupina nebo ethylová skupina a cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, zejména cyklohexylová skupina, například N,N-dimethyl-N-cyklohexylamin, N-ethyl-N,N,-diisopro-

pylamin nebo triethylamin nebo dále také pyridin, N-methyl-morfolin nebo 4-dimethylaminopyridin.

Ve výhodném provedení je terciární amin přítomen ve formě soli se silnou kyselinou, s výhodou anorganickou kyselinou, typicky kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou nebo zejména halogenovodíkem, jako je chlorovodík.

Reakce mezi ftalazinonem vzorce IV a sloučeninou vzorce III se provádí za zvýšené teploty, například při teplotě 160 až 250 °C.

Typy použitých chránících skupin, způsob zavedení a způsoby jejich odstranění ze sloučenin vzorce III a IV stejně jako sloučeniny, které lze získat ze sloučeniny vzorce I (a kde lze použít jejího N-oxidu) odpovídají popisu uvedenému ve způsobu a).

Způsob c)

Ve sloučenině vzorce V se vyskytuje nukleofugní skupina L*, zejména atom halogenu, jako je atom bromu, atom jodu nebo zejména atom chloru.

Reakce mezi sloučeninou vzorce V a sloučeninou vzorce VI probíhá s výhodou za podmínek popsaných ve způsobu a) pro reakci sloučeniny vzorce II se sloučeninou vzorce III, za předpokladu, že G je skupina $-\text{CH}_2\text{-O}-$, skupina $-\text{CH}_2\text{-S}-$, skupina $-\text{CH}_2\text{-NH}-$, oxaskupina, thiaskupina nebo iminoskupina; pokud se použije sloučenina vzorce VI, kde skupinou G-H je skupina $-\text{CH}_2\text{-Me}$ (sloučenina vzorce VI, kde G je skupina $-\text{CH}_2$ a je přítomna jako metalát), se reakce provádí za katalýzy komplexem palladia, například komplexem tetrakis(trifenylfosfinyl)palladia, komplexem palladium (0)- $\text{P}(\text{o-tolyl})_3$, komplexy palladia (0) s chelatujícími bis(fosfiny) (viz. J. Org. Chem. 61, 7240-1 [1996]) nebo podobně. Ve skupině $-\text{CH}_2\text{-Me}$ je Me zejména lithium nebo cín.

Způsob c) se s výhodou použije pro přípravu sloučeniny vzorce I (a jejích N-oxidů), kde G je skupina $-\text{CH}_2-\text{O}-$, skupina $-\text{CH}_2-\text{S}-$, skupina $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, oxaskupina, thiaskupina nebo iminoskupina založených na odpovídajících sloučeninách vzorce VI a V.

Typy použitých chránících skupin, způsob zavedení a způsoby jejich odstranění ze sloučenin vzorce V a III (včetně metalátu pokud G je skupina $-\text{CH}_2-$) stejně jako sloučeniny, které lze získat ze sloučeniny vzorce I (a kde lze použít jejího N-oxidu) odpovídají popisu uvedenému ve způsobu a).

Způsob d)

Výchozí sloučenina vzorce VII může být také přítomna ve formě tautomeru; proton patřící ke K se tedy může převést na kruhový dusík ftalazinového kruhového systému tak, že je potom přítomna iminoskupina ($=\text{NH}$), oxoskupina ($=\text{O}$) nebo thioxoskupina ($=\text{S}$) místo K a dvojná vazba ftalazinového kruhu chybí. Odborníkům v této oblasti je známý výskyt těchto tautomerních sloučenin. Sloučenina obecného vzorce VII se může také vyskytovat jako směs tautomerů, pokud jsou přítomny například v rovnovážném stavu za reakčních podmínek.

Ve sloučenině vzorce VIII je přítomna nukleofugní odstupující skupina L^{**} , zejména atom halogenu, jako je atom bromu, atom jodu a zejména atom chloru.

Reakce mezi sloučeninou vzorce VII a sloučeninou vzorce VIII probíhá s výhodou za podmínek, které jsou popsány ve způsobu a) pro reakci sloučeniny vzorce II se sloučeninou vzorce III.

Typy použitých chránících skupin, způsob zavedení a způsoby jejich odstranění ze sloučenin vzorce VII a VIII, stejně jako sloučeniny, které lze získat ze sloučeniny vzorce I, odpovídají popisu uvedenému ve způsobu a).

Způsob e)

Reakce mezi sloučeninou vzorce XV a vzorce XVI probíhá s výhodou ve vhodném inertním rozpouštědle, typicky v etheru, například tetrahydrofuranu, při nízké teplotě, například -80 až -50 °C, například při -78 °C, v přítomnosti silné báze, například bis(trialkylsilyl)amidu alkalického kovu obsahujícího nižší alkylové skupiny, například bis(trimethylsilyl)amidu lithného nebo draselného. Sloučenina vzorce XV se s výhodou nejprve inkubuje v rozpouštědle s bazí a potom se přidá sloučenina vzorce XVI.

Typy použitých chránících skupin, způsob zavedení a způsoby jejich odstranění ze sloučenin vzorce XV a XVI, stejně jako sloučeniny, které lze získat ze sloučeniny vzorce I, odpovídají popisu uvedenému ve způsobu a).

Další kroky způsobu

V dalších krocích způsobu, které se provádějí pokud je to vhodné, mohou být funkční skupiny výchozích sloučenin, které se nemají účastnit reakce, přítomny v nechráněné formě nebo mohou být chráněny například jednou nebo více chránícími skupinami uvedenými výše u způsobu a). Chránící skupiny se potom úplně nebo částečně odstraní podle některého ze způsobů popsaných ve způsobu a).

Soli sloučeniny obecného vzorce I (nebo jejího N-oxidu) se skupinami tvořícími sůl, se mohou připravit známými způsoby. Kyselé adiční soli sloučenin obecného vzorce I nebo jejich N-oxidů se mohou tedy připravit reakcí s kyselinou nebo vhodným iontově měnícím činidlem. Sůl se dvěma molekulami kyseliny (například dihalogenid sloučeniny vzorce I [nebo jejího N-oxidu]) se může také převést na sůl s jednou molekulou kyseliny na sloučeninu (například monohalogenid); toto se může provést pomocí zahřívání k teplotě tání nebo například zahřátím

jako pevné látky ve vysokém vakuu ze zvýšené teploty, například 130 až 170 °C, kdy se jedna molekula kyseliny uvolní na molekulu sloučeniny vzorce I (nebo jejího N-oxidu).

Soli se mohou obvykle převést na volné sloučeniny, například reakcí s vhodným bazickým činidlem, například s uhličitanem alkalického kovu, hydrogenuhličitanem alkalického kovu nebo hydroxidem alkalického kovu, typicky uhličitanem draselným nebo hydroxidem sodným.

Stereoizomerní směsi, například směsi diastereomerů, se mohou pomocí známých vhodných separačních způsobů rozdělit na jednotlivé odpovídající isomery. Diastereomerní směsi se mohou například rozdělit na jednotlivé diastereoizomery pomocí frakční krystalizace, chromatografie, extrakce a podobných způsobů. Rozdělení se může provádět buď na úrovni výchozích látek nebo sloučenin vzorce I samotných. Enantiomery se mohou rozdělit pomocí tvorby diastereoizomerních solí, například tvorbou soli s enantiomerně čistou chránní kyselinou nebo například pomocí chromatografie, například HPLC, za použití chromatografického substrátu s chirálními ligandy.

Sloučenina obecného vzorce I se může převést na odpovídající N-oxid. Reakce se provádí pomocí vhodného oxidačního činidla, s výhodou peroxidu, například m-chlorperoxybenzoové kyseliny ve vhodném rozpouštědle, například halogenovaném uhlovodíku, typicky chloroformu nebo dichlormethanu nebo v nižší alkan-karboxylové kyselině, typicky kyselině octové, s výhodou při teplotě okolo 0 °C až teplotě varu reakční směsi, zejména při teplotě místnosti.

Sloučenina obecného vzorce I (nebo její N-oxid), kde Z je nižší alkanoylamínoskupina, se může hydrolyzovat na odpovídající aminosloučeninu (Z = aminoskupina), například pomocí hydrolýzy s anorganickou kyselinou, zejména chlorovodíkem (HCl) ve vodném

rozpouštědla, kdy se mohou přidat další rozpouštědla, s výhodou při zvýšené teplotě například za varu.

Sloučenina vzorce I (nebo její N-oxid), kde Z je aminoskupina substituovaná jednou nebo dvěma skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylová skupina, hydroxyalkylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu a fenylalkylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu, se může převést na sloučeninu, která je příslušným způsobem substituovanou na aminoskupině například reakcí s nižším alkylhalogenidem, pokud je to vhodné na hydroxylové skupině chráněným (viz. způsob a)) hydroxyalkylhalogenidem obsahujícím nižší alkylovou skupinu nebo fenylalkylhalogenidem obsahujícím nižší alkylovou skupinu, za reakčních podmínek popsanych ve způsobu a). Pro zavedení 2-hydroxyalkylových substituentů obsahujících nižší alkylovou skupinu na aminoskupinu Z, je také možná adice pomocí epoxidu (například ethylenoxidu). Adice se provádí zejména ve vodném roztoku a/nebo v přítomnosti polárního rozpouštědla, typicky alkoholů, například methanolu, ethanolu, isopropanolu nebo ethylenglykolu, etherů, typicky dioxanu, amidů, typicky dimethylformamidu nebo fenolů, typicky fenolu a také za nevodných podmínek, v nepolárních rozpouštědlech, typicky benzenu a toluenu nebo v emulzích benzen/voda, které lze použít v přítomnosti kyselých nebo bazických katalyzátorů, například louhů, typicky roztoku hydroxidu sodného, nebo v přítomnosti pevných katalyzátorů, typicky oxidu hlinitého, který je dopován hydrazinem, v etherech, například diethyletheru, obvykle při teplotě 0 °C až teplota varu odpovídající reakční směsi, s výhodou při teplotě 20 °C až teplotě varu, pokud je to vhodné, za zvýšeného tlaku například v uzavřené trubici, při teplotě nad bodem varu a/nebo v inertním plynu, typicky dusíku nebo argonu. Je také možná reduktivní alkylace aminoskupiny Z nižším alkanaldehydem a fenylalkanaldehydem obsahujícím nižší alkanovou skupinu nebo hydroxyalkanaldehydem obsahujícím nižší alkanovou skupinu, pokud je to vhodné chráněným na hydroxylové

skupině. Reduktivní alkylace probíhá s výhodou za hydrogenace v přítomnosti katalyzátoru, zejména katalyzátoru obsahujícího vzácný kov, typicky platinu nebo zejména palladium, které jsou s výhodou vázány na nosič, jako je uhlí nebo v přítomnosti katalyzátoru obsahujícího těžký kov, typicky Raneyova niklu, při normálním tlaku nebo při tlaku 0,1 až 10 MPa, nebo za redukce za použití komplexních hydridů, typicky boranů, zejména kyanoborohydridu alkalického kovu, například kyanoborohydridu sodného, v přítomnosti vhodné kyseliny, s výhodou relativně slabé kyseliny, typicky nižší alkankarboxylové kyseliny nebo zejména sulfonové kyseliny, jako je kyselina p-toluensulfonová; ve vhodném rozpouštědle, například alkoholech, jako je methanol nebo ethanol nebo etherech, například cyklických etherech, jako je tetrahydrofuran, v přítomnosti nebo nepřítomnosti vody.

Ve sloučeně vzorce I (nebo jejím N-oxidu) se může aminoskupina Z převést pomocí acylace na aminoskupinu substituovanou nižší alkanoylovou skupinou, benzoylovou skupinou, substituovanou benzoylovou skupinou nebo fenylalkoxykarbonylovou skupinou obsahující nižší alkoxy skupinu, kde fenylový zbytek je nesubstituovaný nebo substituovaný. Odpovídající kyseliny obsahují volnou karboxylovou skupinu nebo jsou přítomny jako její reaktivní derivát, například aktivovaný ester nebo reaktivní anhydridový derivát a také reaktivní cyklický amidový derivát. Reaktivní deriváty kyselin se mohou také připravit *in situ*. Aktivovanými estery jsou zejména nenasycené estery na vazebném atomu uhlíku skupiny, která se má esterifikovat, například vinylesterového typu, typicky vinylester (který lze získat například reesterifikací vhodného esteru vinylacetátem; metoda aktivovaného vinylesteru), karbamoylester (který lze získat například reakcí odpovídající kyseliny s isoxazoliiovým činidlem; 1,2-oxazoliiová nebo Woodwardova metoda) nebo 1-alkoxyvinylester obsahující nižší alkoxylovou skupinu (který lze získat reakcí odpovídající kyseliny s nižším alkoxyacetylenem; ethoxyacetylenová metoda) nebo estery amidinového

typu, typicky N,N'-disubstituovaný amidinoester (který lze získat například reakcí odpovídající kyseliny s vhodným N,N'-disubstituovaným karbodiimidem, například N,N'-dicyklohexylkarbodiimidem nebo zejména N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylkarbodiimidem; karbodiimidová metoda) nebo N,N-disubstituovaný amidinoester (který lze získat reakcí odpovídající kyseliny s N,N-disubstituovaným kyanamidem; kyanamidová metoda), vhodné arylestery, zejména fenylestery vhodně substituované elektrofilními substituenty (které lze získat reakcí odpovídající kyseliny s vhodně substituovaným fenolem, například 4-nitrofenolem, 4-methylsulfonylfenolem, 2,4,5-trichlorfenolem, 2,3,4,5,6-pentachlorfenolem nebo 4-fenyldiazofenolem, v přítomnosti odpovídajícího kondenzačního činidla, typicky N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu; metoda aktivovaného arylesteru), kyanomethylestery (které lze připravit reakcí odpovídající kyseliny s chloracetonitrilem v přítomnosti báze; kyanomethylesterová metoda), thioestery, pokud je to vhodné, zejména thioestery substituované například nitroskupinou (které lze připravit reakcí odpovídající kyseliny, pokud je to vhodné, s trifenolem substituovaným například nitroskupinou, také pomocí anhydridové nebo karbodiimidové metody; metoda aktivovaných thiolesterů) nebo zejména amino nebo amidoestery (které lze připravit například pomocí reakce odpovídající kyseliny s N-hydroxyamino- nebo N-hydroxyamidosloučeninou, například N-hydroxysukcinimidem, N-hydroxypiperidinem, N-hydroxyfthalimidem, N-hydroxy-5-norbomene-2,3-dikarboximidem, 1-hydroxybenztriazolem nebo 3-hydroxy-3,4-dihydro-1,2,3-benztriazin-4-onem, například podle anhydridové nebo karbodiimidové metody; metoda aktivovaného N-hydroxyesteru). Mohou se také použít vnitřní estery, například γ -laktony. Anhydridy kyselin mohou být symetrické nebo s výhodou smíšené anhydridy těchto kyselin, například anhydridy s anorganickými kyselinami, typicky halogenidy kyselin, zejména chlorid kyseliny (který lze připravit například reakcí odpovídající kyseliny s thionylchloridem,

chloridem fosforečným, fosgenem nebo oxalylchloridem; metoda chloridu kyseliny), azidy (které lze připravit například z odpovídajícího esteru kyseliny přes odpovídající hydrazid a jeho reakcí a kyselinou dusitou; azidová metoda), anhydridy s poloestery uhličitých kyselin, například alkylpoloestery kyseliny uhličitě obsahující nižší alkylové skupiny (zejména methylchlorokarbonát) (které lze připravit například reakcí odpovídající kyseliny s alkylestery chloruhličitě kyseliny obsahujícími nižší alkylovou skupinu nebo s 1-alkoxykarbonyl-2-alkoxy-1,2-dihydrochinolinem obsahujícím nižší alkoxy skupiny; metoda směsného anhydridu kyseliny O-alkyluhličitě), nebo anhydridy s dihalogenovanou, zejména dichlorovanou kyselinou fosforečnou (které lze připravit například reakcí odpovídající kyseliny s fosforoxychloridem; fosforexychloridová metoda), anhydridy s jinými deriváty kyseliny fosforečné (například, jako jsou ty, které lze připravit s fenyl-N-fenylfosforamidochloridátem nebo reakcí amidu alkylfosforečné kyseliny v přítomnosti anhydridů sulfonové kyseliny a/nebo racemizačně redukčních přísad, typicky N-hydroxybenzotriazolu, nebo v přítomnosti diethylesteru kyanofosfonové kyseliny) nebo s deriváty kyseliny fosforité nebo anhydridy s organickými kyselinami, jako jsou směsné anhydridy s organickými kyselinami (které lze připravit například reakcí odpovídající kyseliny s nižším alkan- nebo fenylalkankarboxylovou kyselinou obsahující nižší alkanovou skupinu, která je pokud je to vhodné substituovaná, typicky fenylacetylchlorid, pivaloylchlorid, nebo chlorid kyseliny trifluoroctové; metoda smíšených karboxylových kyselin) nebo organickými sulfonovými kyselinami (které lze připravit například reakcí soli, typicky soli alkalického kovu, odpovídající kyseliny s vhodným halogenidem organické sulfonové kyseliny, typicky chloridem nižší alkansulfonové kyseliny, chloridem arylsulfonové kyseliny, například chloridem methan nebo p-toluensulfonové kyseliny; metoda smíšeného anhydridu sulfonové kyseliny); a také symetrické anhydridy (které lze

připravit například pomocí kondenzace odpovídající kyseliny v přítomnosti karbodiimidu nebo 1-diethylaminopropinu; metoda symetrických anhydridů). Vhodnými cyklickými amidy jsou zejména amidy s pětičlennými diazacykly aromatického charakteru, typicky amidy s imidazolenem, například imidazolem (které lze připravit například reakcí odpovídající kyseliny s N,N'-karbonyldiimidazolem; imidazolová metoda), nebo pyrazolem, například 3,5-dimethylpyrazolem (který lze připravit například přes hydrazid reakcí s acetylacetonem; pyrazolidová metoda). Jak bylo uvedeno, pokud se použijí deriváty karboxylových kyselin jako acylační činidla, mohou se také připravit *in situ*. Například N,N'-disubstituované amidinoestery se mohou připravit *in situ* reakcí směsi výchozí sloučeniny obecného vzorce I a kyseliny použité jako acylační činidlo v přítomnosti vhodného N,N'-disubstituovaného karbodiimidu, například N,N'-cyklohexylkarbodiimidu nebo zejména N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylkarbodiimidu. Amino nebo amidoestery kyselin použité jako acylační činidla mohou také vznikat v přítomnosti výchozí látky obecného vzorce I, která se má acylovat, pomocí reakce směsi odpovídající kyseliny a amino výchozí látky v přítomnosti N,N'-disubstituovaného karbodiimidu, například N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu, a N-hydroxyaminu nebo N-hydroxyamidu, například N-hydroxysukcinimidu, pokud je to vhodné v přítomnosti báze, například 4-dimethylaminopyridinu. Aktivace se může také provést *in situ* pomocí reakce N,N,N',N'-tetraalkyluroniových sloučenin, typicky O-benztriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorofosfátu, O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborátu (v přítomnosti nebo nepřítomnosti 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en-(1,5-5)), nebo O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benztriazolin-3-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborátu. Konečně anhydridy kyseliny fosforečné a karboxylových kyselin se mohou připravit *in situ* pomocí reakce amidu kyseliny alkylfosforečné, typicky triamidu hexamethylfosforečné kyseliny, v přítomnosti anhydridu sulfo-

nové kyseliny, typicky anhydridu 4-toluensulfonové kyseliny, se solí, jako je tetrafluorborát, například tetrafluorborát sodný, nebo s jiným derivátem triamidu hexamethylfosforečné kyseliny, typicky benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)fosfoniumhexafluoridem. Pokud je to vhodné, přidá se organická báze, s výhodou terciární amin, například trialkylamin obsahující nižší alkylové skupiny, zejména ethyldiisopropylamin nebo triethylamin, a/nebo heterocyklická báze, například 4-dimethylaminopyridin nebo s výhodou N-methylmorfolin nebo pyridin. Kondenzace se provádí s výhodou v inertním, aprotickém, s výhodou nevodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, typicky v karboxamidu, například formamidu nebo dimethylformamidu, halogenovaných uhlovodících, například dichlormethanu, tetrachlormethanu nebo chlorbenzenu, ketonech, například acetonu, cyklickém etheru, například tetrahydrofuranu nebo dioxanu, esteru, například ethylacetátu nebo nitrilu, například acetonitrilu nebo v jejich směsi, pokud je to vhodné za zvýšené teploty, například -40 °C až +100 °C, s výhodou -10 °C až +70 °C, také +100 °C až +200 °C, pokud se použijí arylsulfonylestery, zejména při teplotě 10 až 30 °C a pokud je to vhodné pod inertním plynem, například dusíkem nebo argonem. Je také možné použít vodná rozpouštědla, typicky alkoholy, například ethanol nebo aromatická rozpouštědla, například benzen nebo toluen.

Nitroskupina Z ve sloučenině obecného vzorce I se může redukovat na aminoskupinu například pomocí redukce kovy nebo selektivní hydrogenací; například pomocí reakce síranem hořečnatým/amonným ve směsi voda/alkohol, typicky methanol/voda, při zvýšené teplotě, například 30 až 60 °C (viz. Synth. Commun. 25 [2], 4025-8 [1995]); pomocí reakce s hydridem boru/zinku v amidu kyseliny, typicky dimethylformamidu, při teplotě nižší než je teplota místnosti, například okolo 0 °C; pomocí reakce se směsí 1,1'-dioktyl-4,4'-bipyridiniumdibromid/tetrathionát sodný/uhličitan draselný ve směsi voda/halogenovaný uhlovodík,

například směsi voda/dichlormethan, za zvýšené teploty, například 25 až 35 °C (viz. Tetrahedron Lett. 34(46), 7445-6 (1993)); s borohydridem sodným na iontoměniči Amberlyt IRA-400 ve formě chloridu v alkoholu, typicky ve směsi methanol/voda, s výhodou při teplotě 0 až 40 °C (viz. Synthetic Commun. 19(5/6), 805-11 (1989)); s borhydridem draselným ve směsi halogečnovaný uhlovodík/alkohol, například dichlormethan/methanol, s výhodou při teplotě 10 až 35 °C (viz. Synthetic Commun. 19(17), 3047-50 (1989)); s borhydridem sodným v dioxanu; s boranem v tetrahydrofuranu; pomocí hydrogenace v přítomnosti Pd/C v alkoholu s výhodou při teplotě 0 až 35 °C a v přítomnosti mravenčnanu amonného (viz. Tetrahedron Lett. 25(32), 3415-8 (1989)); s chloridem titaničitým/lithiumaluminiumhydridem nebo chloridem titaničitým/hořčíkem v etheru, typicky v tetrahydrofuranu (viz. Bull. Chem. Soc. Belg. 97 [1], 51-3 [1988]); nebo se směsí chlorid amonnoželeznatý/voda za zvýšené teploty, s výhodou za varu (Synth. Commun. 22, 318995 [1992]).

Ve sloučeninách obecného vzorce I, kde G je nižší alkylová skupina substituovaná acyloxyskupinou a ostatní zbytky jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce I, se může acylová skupina odstranit pomocí hydrolýzy, za vzniku odpovídající sloučeniny vzorce I, kde G je nižší alkylenová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou. Hydrolýza se provádí s výhodou za obvyklých podmínek, typicky v přítomnosti kyselin nebo bazí, jako je kyselina chlorovodíková nebo hydroxid sodný, ve vodném roztoku nebo ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel.

Ze sloučeniny obecného vzorce I, kde G je nižší alkylová skupina substituovaná acyloxyskupinou se může také připravit sloučenina vzorce I, kde G je nižší alkylenová skupina. Reakce se provádí s výhodou za katalytické hydrogenace (vodík v přítomnosti vhodného katalyzátoru) ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel.

Obecné podmínky způsobů

Všechny kroky způsobů podle vynálezu se mohou provádět za známých reakčních podmínek, s výhodou za podmínek, které jsou konkrétně uvedené, v nepřítomnosti nebo obvykle v přítomnosti rozpouštědel nebo ředidel, které jsou s výhodou inertní k použitým reagentům a jsou schopny je rozpouštět, v nepřítomnosti nebo v přítomnosti katalyzátorů, kondenzačních činidel nebo neutralizačních činidel, například iontoměničů, typicky měničů kationtů, například ve formě H^+ , v závislosti na typu reakce a/nebo reaktantech za snížené, normální nebo zvýšené teploty, například -100 až $+190$ °C, s výhodou -80 až $+150$ °C, například -80 až -60 °C, při teplotě místnosti, při teplotě -20 °C až $+40$ °C nebo při teplotě varu použitého rozpouštědla, za atmosférického tlaku nebo v uzavřené nádobě, pokud je to vhodné, za sníženého tlaku a/nebo v inertní atmosféře, například pod argonem nebo dusíkem.

Mohou se použít soli všech výchozích látek a meziproductů, pokud tyto látky obsahují skupiny schopné tvořit soli. Soli mohou být také přítomny během reakce takových sloučenin, pod podmínkou, že neruší průběh reakce.

Při všech reakčních krocích mohou být izomerní směsi rozděleny na jednotlivé izomery, například diastereoizomery nebo enantiomery nebo na směsi izomerů, například racemáty nebo diastereomerní směsi, což je popsáno v části "Další kroky způsobu".

V určitých případech, typicky při hydrogenaci, je možné dosáhnout stereoselektivní reakce, což umožňuje snadnější získání jednotlivých izomerů.

Vhodná rozpouštědla, která jsou vhodná pro příslušné reakce zahrnují například vodu, estery, typicky nižší alkylalkanoáty obsahující nižší alkanoátovou skupinu, například diethylacetát, ethery, typicky alifatické ethery, například diethylether nebo

cyklické ethery, například tetrahydrofuran, kapalně aromatické uhlovodíky, typicky benzen nebo toluen, alkoholy, typicky methanol, ethanol nebo 1- nebo 2-propanol, nitrily, typicky acetonitril, halogenované uhlovodíky, typicky dichlormethan, amidy kyselin, typicky dimethylformamid, báze, typicky heterocyklické dusíkaté báze, například pyridin, karboxylové kyseliny, typicky nižší alkankarboxylové kyseliny, například kyselinu octovou, anhydridy karboxylových kyselin, typicky anhydridy nižších alkanových kyselin, například anhydrid kyseliny octové, cyklické, lineární nebo rozvětvené uhlovodíky, typicky cyklohexan, hexan nebo isopentan nebo směsi těchto rozpouštědel, například vodné roztoky, pokud není v popisu postupu uvedeno jinak. Tyto směsi rozpouštědel se mohou použít také při zpracování, například pomocí chromatografie nebo extrakce.

Předkládaný vynález se týká také takových forem způsobu, kdy se vyjde ze sloučeniny, která se získá v jakémkoli kroku jako meziprodukt a provede se krok navíc nebo se neprovede některý z kroků způsobu nebo vznikne výchozí látka za reakčních podmínek nebo se použije jmenovaná výchozí látka ve formě reaktivního derivátu nebo soli nebo se připraví sloučenina, kterou lze získat pomocí způsobu podle vynálezu a jmenovaná sloučenina se zpracuje *in situ*. Ve výhodném provedení se vyjde z takových výchozích látek, které vedou ke sloučeninám, které jsou výše popsány jako výhodné, zejména jako velmi výhodné, zvláště výhodné a/nebo především výhodné.

Ve výhodném provedení se sloučenina vzorce I (nebo její N-oxid) připraví podle způsobu a kroků způsobů definovaných v příkladech.

Sloučenina vzorce I (nebo její N-oxid), včetně jejích solí se také může připravit ve formě hydrátů, nebo jejich krystaly mohou obsahovat například rozpouštědla použité pro krystalizaci.

Farmaceutické prostředky, způsoby a použití

Předkládaný vynález se týká také farmaceutických prostředků, které obsahují sloučeninu vzorce I (nebo její N-oxid) jako aktivní složku a které se mohou použít zejména při léčbě onemocnění uvedených v úvodu. Zvláště výhodné jsou sloučeniny pro vnitřní podávání, jako je nosní, bukalní, rektální nebo zejména orální podávání a parenterální podávání, jako je nitrožilní podávání, mezisvalové podávání nebo podkožní podávání teplokrevným živočichům, zejména člověku. Prostředky obsahují aktivní složku, samotnou nebo v kombinaci nebo s výhodou společně s farmaceuticky přijatelným nosičem. Dávkování aktivních složek závisí na léčeném onemocnění a na druhu, věku, hmotnosti a individuálním stavu, individuálních farmakokinetických údajích a způsobu podávání pacientovi.

Předkládaný vynález se týká také farmaceutických prostředků pro použití při způsobu profylaktické nebo zejména terapeutické léčby člověka nebo živočicha, způsobu jejich přípravy (zejména ve formě prostředků pro léčbu nádorů) a způsobu léčby nádorových onemocnění, zejména těch, které jsou uvedeny výše.

Předkládaný vynález se také týká způsobu použití sloučenin obecného vzorce I (nebo jejich N-oxidů) pro přípravu farmaceutických prostředků, které obsahují sloučeniny obecného vzorce I (nebo jejich N-oxidy) jako aktivní složku (aktivní látku).

Ve výhodném provedení je farmaceutický prostředek vhodný pro podávání teplokrevným živočichům, zejména člověku nebo komerčně využitelným savcům trpícím onemocněním citlivým na inhibici angiogeneze nebo VEGF-receptoru tyrosinkinázy, například psoriázou nebo zejména neoplastickým onemocněním a obsahuje účinné množství sloučeniny vzorce I (nebo jejího N-oxidu) pro inhibici angiogeneze nebo VEGF-receptoru tyrosinkinázy nebo její farmaceuticky přijatelné soli, pokud je přítomna skupina schopná

tvořit sůl, společně s nejméně jedním farmaceuticky přijatelným nosičem.

Je také výhodný farmaceutický prostředek pro profylaxi nebo zejména pro léčbu neoplastických a jiných proliferativních onemocnění teplokrevných živočichů, zejména člověka nebo komerčně využitelných savců, kteří takovou léčbu potřebují, zejména těch, kteří trpí takovými onemocněními, obsahující jako aktivní složku v množství, které je profylakticky nebo zejména terapeuticky aktivní proti jmenovaným onemocněním, sloučeniny vzorce I (nebo jejího N-oxidu).

Farmaceutické prostředky obsahují asi 1 % až 95 % aktivní složky, jednotlivé dávkovací formy obsahují ve výhodném provedení asi 20 až 90 % aktivní složky a formy, které nejsou jednotlivými dávkovacími formami obsahují ve výhodném provedení 5 až 20 % aktivní složky. Jednotlivými dávkovacími formami jsou například potažené nebo nepotažené tablety, ampule, viálky, čípky nebo tobolky. Dalšími dávkovacími formami jsou například masti, krémy, pasty, pěny, tinktury, tyčinky na mazání rtů, kapky, spreje, disperze a tak dále. Příklady jsou tobolky obsahující asi 0,05 g až 1,0 g aktivní složky.

Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu se připraví známým způsobem, například pomocí běžného mísení, granulace, potahování, rozpouštění nebo lyofilizačních technik.

Výhodné je použití roztoků aktivní složky a také suspenzí nebo disperzí, zejména isotonických vodných roztoků, disperzí nebo suspenzí, které se mohou před použitím připravit například z lyofilizovaných prostředků obsahujících aktivní složku samotnou nebo společně s nosičem, například mannitolem. Farmaceutické prostředky se mohou sterilizovat a/nebo mohou obsahovat přísady, například konzervační látky, stabilizátory, zvlhčovače a/nebo emulgátory, solubilizující látky, soli pro regulování osmotického tlaku a/nebo pufry a připraví se známými způsoby,

například pomocí běžného rozpouštění a lyofilizačních technik. Jmenované roztoky nebo suspenze mohou obsahovat činidla zvyšující viskozitu, například sodnou sůl karboxymethylcelulózy, karboxymethylcelulózu, dextran, polyvinylpyrrolidon nebo želatinu nebo také solubilizující látky, například Tween 80 [polyoxyethylen(20)sorbitan monooleát; ochranná známka ICI Americans, Inc, USA].

Suspenze v oleji obsahují jako olejovou složku rostlinné, syntetické nebo polosyntetické oleje, které jsou běžné pro injekční podávání. Jako příklady je možné použít kapalně estery mastných kyselin, které obsahují jako kyselinovou složku mastnou kyselinu s dlouhým řetězcem obsahující 8 až 22, zejména 12 až 22 atomů uhlíku, například kyselinu laurovou, kyselinu tridekanovou, kyselinu myristovou, kyselinu pentadekanovou, kyselinu palmitovou, kyselinu margarovou, kyselinu stearovou, kyselinu arachidovou, kyselinu behenovou nebo odpovídající nenasycené kyseliny, například kyselinu olejovou, kyselinu elaidovou, kyselinu erukovou, kyselinu brasidovou nebo kyselinu linolenovou, pokud je to vhodné, například s přídavkem antioxidantů, například vitaminu E, β -karotenu nebo 3,5-diterc.-butyl-4-hydroxytoluenu. Alkoholová složka těchto esterů mastných kyselin obsahuje maximálně 6 atomů uhlíku a je to jednovazný nebo polyvazný, například mono-, di- nebo trivazný, alkohol, například methanol, ethanol, propanol, butanol nebo pentanol nebo jejich izomery, ale zejména glykol a glycerol. Jako estery mastných kyselin mohou být tedy uvedeny následující: ethyloleát, isopropylmyristát, isopropylpalmitát, "Labrafil M 2375" (polyoxyethylenglyceroltrioleát od Gatterfossé, Paříž), "Labrafil M 1944 CS" (nenasycené polyglykolované glyceridy připravené alkoholózou oleje z meruňkových jader a obsahující glyceridy a polyethylenglykolester; Gatterfossé, Paříž), "Labrasol" (nasycené polyglykolované glyceridy připravené alkoholózou TCM a obsahující glyceridy a polyethylenglykolester;

Gatterfossé, Paříž) a/nebo "Miglyol 812" (triglycerid nasycených mastných kyselin o délce řetězce 8 až 12 atomů uhlíku od Hüls AG, Německo), ale zejména rostlinné oleje, jako je bavlníkový olej, mandlový olej, olivový olej, ricínový olej, sezamový olej, sójový olej a zejména olej podzemnice olejné.

Výroba prostředků pro injekční podávání, jako je plnění například ampulí nebo viálek a uzavírání nádobek, se obvykle provádí za sterilních podmínek.

Farmaceutické prostředky pro orální podávání se mohou připravit například smísením aktivní složky s jedním nebo více pevnými nosiči, pokud je to vhodné granulováním vzniklé směsi a zpracováním směsi granulí, pokud je to vhodné nebo nezbytné, za přidání dalších složek, do formy tablet nebo potažených tablet.

Vhodnými nosiči jsou zejména plniva, jako jsou cukry, například laktóza, sacharóza, mannitol, sorbitol, celulóзовé prostředky a/nebo fosforečnany vápníku, například fosforečnan vápenatý nebo hydrogenfosforečnan vápenatý a také pojiva, jako jsou škroby, například kukuřičný, pšeničný, rýžový nebo bramborový škrob, methylcelulóza, hydroxypropylmethalcelulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy a/nebo polyvinylpyrrolidon a/nebo pokud je to vhodné, činidla usnadňující rozpad, jako jsou výše uvedené škroby, také karboxymethylškrob, zesítený polyvinylpyrrolidon, kyselina alginová a její soli, jako je alginát sodný. Dalšími přísadami jsou zejména látky upravující tekutost a mazadla, například kyselina křemičitá, mastek, kyselina stearová a její soli, jako je stearát hořečnatý nebo vápenatý a/nebo polyethylenglykol nebo jeho deriváty.

Potažené tablety se mohou připravit s vhodnými, popřípadě enterickými, potahy za použití mimo jiné koncentrovaných roztoků cukru, které mohou obsahovat arabskou gumu, mastek, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol a/nebo oxid titaničitý nebo pomocí potahovacích roztoků ve vhodných organických rozpou-

štědlech nebo směsích rozpouštědel nebo, pro přípravu enterických potahů, roztoků vhodných celulózových přípravků, jako je ftalát acetylcelulózy nebo ftalát hydroxypropylmethylcelulózy. Do table a potahů tablet se mohou přidat barviva nebo pigmenty, například pro účely identifikace nebo pro označení různých dávek aktivní složky.

Farmaceutické prostředky pro orální podávání také zahrnují tvrdé želatinové tobolky obsahující želatinu a také měkké, uzavřené tobolky obsahující želatinu a změkčovač, jako je glycerol nebo sorbitol. Tvrdé tobolky mohou obsahovat aktivní složku ve formě granulí, například ve směsi s plnivem, jako je kukuřičný škrob, pojivy a/nebo látkami usnadňujícími polykání, jako je mastek nebo stearát hořečnatý a popřípadě stabilizátory. V měkkých tobolkách je účinná složka obvykle rozpuštěna nebo suspendována ve vhodných kapalných přísadách, jako jsou mastné oleje, parafinový olej nebo kapalně polyethylenglykoly nebo estery mastných kyselin s ethylenem nebo propylenglykolem, ke kterým se mohou přidat stabilizátory a detergenty, například typu polyoxyethylensorbitanového esteru mastné kyseliny.

Dalšími orálními dávkovacími formami jsou například sirupy připravované běžným způsobem, které obsahují aktivní složku, například v suspendované formě a v koncentraci 5 až 20 %, s výhodou okolo 10 % nebo v podobných koncentracích, které poskytují vhodné jednotlivé dávky, například pokud se podávají v množství 5 nebo 10 ml. Vhodné jsou také například práškové nebo kapalně koncentráty pro přípravu nápojů, například v mléku. Takové koncentráty se mohou také balit do jednotlivých dávkovacích forem.

Farmaceutickými prostředky vhodnými pro rektální podávání jsou například čípky, které obsahují směs aktivní složky a čípkového základu. Vhodnými čípkovými základy jsou například přírodní

nebo syntetické triglyceridy, parafinové uhlovodíky, polyethylenglykoly nebo vyšší alkanoly.

Pro parenterální podávání jsou zvláště vhodné vodné roztoky aktivní složky ve formě rozpustné ve vodě, například soli rozpustné ve vodě nebo ve formě vodné injektovatelné suspenze, která obsahuje látky zvyšující viskozitu, například sodnou sůl karboxymethylcelulózy, sorbitol a/nebo dextran a, pokud je to vhodné, stabilizátory. Aktivní složka, popřípadě s přísadami, může být také ve formě lyofilizátu a může se upravit do formy roztoku před parenterálním podáváním pomocí přidání vhodné rozpouštědla.

Roztoky, které se používají například pro parenterální podávání, se mohou použít také jako infuzní roztoky.

Výhodnými konzervačními látkami jsou například antioxidanty, jako je kyselina askorbová nebo mikrobicidy, jako je kyselina sorbová nebo kyselina benzoová.

Předkládaný vynález se také týká způsobu nebo metody léčby jednoho nebo více patologických stavů uvedených výše, zejména onemocnění, která jsou citlivá na inhibici VEGF-receptoru tyrosinkinázy nebo inhibici angiogeneze, zejména příslušných neoplastických onemocnění a také psoriázy. Sloučenina vzorce I (nebo její N-oxid) se může podávat jako taková nebo zejména ve formě farmaceutických prostředků, profylakticky nebo terapeuticky, s výhodou v množství účinném proti jmenovaným onemocněním, teplokrevným živočichů, například člověku, který vyžaduje takovou léčbu. V případě pacienta o tělesné hmotnosti asi 70 kg se denní dávka pohybuje okolo 0,1 g až 5 g, s výhodou 0,5 g až 2 g, sloučeniny podle předkládaného vynálezu.

Předkládaný vynález se týká zejména také použití sloučeniny obecného vzorce I (nebo jejího N-oxidu) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, zejména sloučeniny vzorce I, která je označena

jako výhodná, nebo její farmaceuticky přijatelné soli, jako takové nebo ve formě farmaceutického prostředku s nejméně jedním farmaceuticky přijatelným nosičem, pro terapeutické a také profylaktické použití při léčbě jednoho nebo více onemocnění uvedených výše, zejména neoplastických onemocnění nebo také psoriázy, zejména pokud je onemocnění citlivé k inhibici angiogeneze nebo inhibici VEGF-receptoru tyrosinkinázy.

Předkládaný vynález se týká zejména také použití sloučeniny obecného vzorce I (nebo jejího N-oxidu) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, zejména sloučeniny obecného vzorce I, která je označená jako výhodná, nebo její farmaceuticky přijatelné soli, jako takové nebo ve formě farmaceutického prostředku s nejméně jedním farmaceuticky přijatelným nosičem pro léčebné nebo profylaktické použití při léčbě jednoho nebo více onemocnění uvedených výše, s výhodou onemocnění, které je citlivé na inhibici VEGF-receptoru tyrosinkinázy nebo inhibici angiogeneze, zejména neoplastických onemocnění nebo také psoriázy, zejména pokud je uvedené onemocnění citlivé k inhibici VEGF-receptoru tyrosinkinázy nebo angiogeneze.

Předkládaný vynález se týká zejména také použití sloučeniny obecného vzorce I (nebo jejího N-oxidu) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, zejména sloučeniny vzorce I, která je označená jako výhodná, nebo její farmaceuticky přijatelné soli, pro přípravu farmaceutického prostředku pro terapeutické a také profylaktické použití při léčbě jednoho nebo více onemocnění uvedených výše, zejména neoplastického onemocnění nebo také psoriázy, zejména pokud je onemocnění citlivé na inhibici VEGF-receptoru tyrosinkinázy nebo angiogenezi.

Výhodné dávky, složení a příprava farmaceutických prostředků (léků), které je vhodné použít, jsou uvedeny výše.

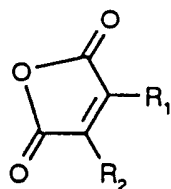
Výchozí látky

Nové výchozí látky a/nebo meziprodukty a také způsoby jejich přípravy, jsou také předmětem podle předkládaného vynálezu. Ve výhodném provedení se použijí výchozí látky a reakční podmínky tak, aby bylo možné připravit výhodné sloučeniny.

Výchozí látky vzorce II, III, IV, V, VI, VII a VIII a XV a XVI jsou známy a mohou se připravit pomocí známých způsobů nebo jsou komerčně dostupné; zejména se mohou připravit pomocí způsobů uvedených v příkladech.

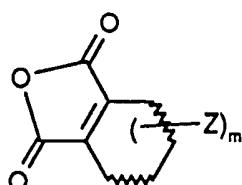
Při přípravě výchozích látek se přítomné funkční skupiny, které se neúčastní reakce, mohou, pokud je to nutné, chránit. Výhodné chránicí skupiny, jejich zavedení a jejich odstranění je popsáno ve způsobu a) nebo v příkladech. Místo příslušných výchozích látek a meziproduktů se mohou také pro reakce použít jejich soli, za podmínky, že jsou přítomny skupiny schopné tvořit soli a reakce bude ve formě soli také možná. Pokud je výše nebo níže uveden odkaz na výchozí látky, jsou tedy také vždy zahrnuty soli, pokud je jejich použití vhodné a možné.

Sloučenina obecného vzorce II, kde G je methylenová skupina a ostatní symboly jsou stejné, jako bylo uvedeno pro sloučeninu vzorce I, se může připravit například převedením anhydridu kyseliny vzorce IX



(IX)

[zejména vzorce IXA

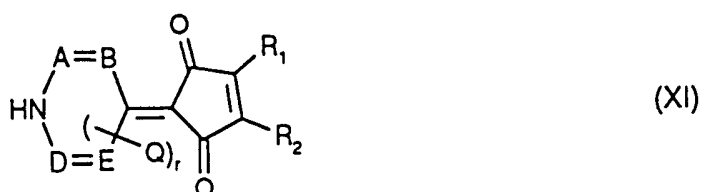


(IXA)]

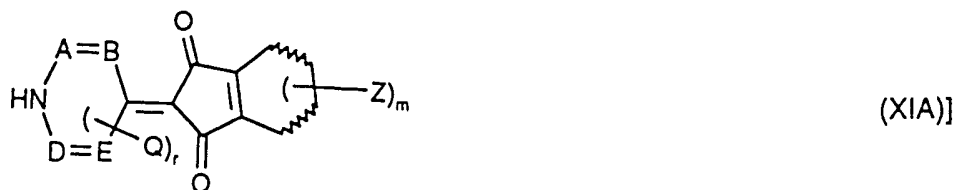
kde symboly jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce I [zejména pro sloučeninu vzorce IA], v tavenině za zvýšené teploty, s výhodou při teplotě 50 až 200 °C, se sloučeninou vzorce X



kde G je methylenová skupina a ostatní symboly jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce I, na sloučeninu vzorce XI



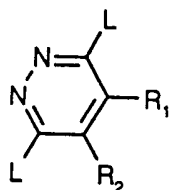
[zejména na sloučeninu vzorce XIA



kde zbytky jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce I [zejména vzorce IA], potom reakcí vzniklé sloučeniny vzorce XI [zejména XIA] s hydrazinem, s výhodou s hydrátem hydrazinu při teplotě 100 až 150 °C, za získání sloučeniny vzorce IV [zejména vzorce IVA], kde G je methylenová skupina a ostatní zbytky jsou stejné, jako bylo definováno výše. Tato sloučenina se potom může převést na odpovídající sloučeninu vzorce II [zejména vzorce IIA], kde L je atom halogenu, zejména atom chloru, G je methylenová skupina a ostatní zbytky jsou stejné, jako bylo definováno pro vzorec II [zejména vzorec IIA], pomocí reakce s fosforylhalogenidem nebo halogenidem fosforečným, zejména fosforylchloridem (POCl₃) nebo chloridem fosforečným bez rozpouštědla nebo ve vhodném rozpouštědle, například acetonitrilu, s výhodou při teplotě 40 °C až teplotě

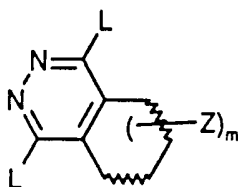
varu, výhodněji za varu. Místo halogenu L se může pomoci substituce za běžných podmínek zavést jiná nukleofugní skupina.

Sloučenina vzorce II [zejména sloučenina vzorce IIA], kde G je skupina $-\text{CH}_2-\text{O}$, skupina $-\text{CH}_2-\text{S}-$, skupina $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, oxaskupina, thiaskupina, nebo iminoskupina a ostatní zbytky jsou definovány pro sloučeninu vzorce II, se může připravit s výhodou ze sloučeniny vzorce XII



(XII)

[zejména sloučeniny vzorce XIIA



(XIIA)]

kde L je nukleofugní skupina, zejména atom halogenu, jako je atom chloru, reakcí této sloučeniny se sloučeninou vzorce VI tak, jak je definováno ve způsobu c), za podmínek, které jsou popsány ve způsobu c), přičemž je možné také přidat terciární amin. Vhodnými terciárními aminy jsou zejména amoniak substituovaný třemi zbytky vybranými nezávisle ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, zejména nižší alkylová skupina, jako je methylová skupina nebo ethylová skupina a cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, zejména cyklohexylová skupina, například N,N-dimethyl-N-cyklohexylamin, N-ethyl-N,N-diisopropylamin nebo triethylamin, nebo dále také pyridin, N-methyl-morfolin nebo 4-dimethylaminopyridin. Terciární amin je s výhodou přítomen jako sůl se silnou kyselinou, s výhodou anorganickou kyselinou, typicky kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou nebo zejména s halogenovodíkem, jako je chlorovodík.

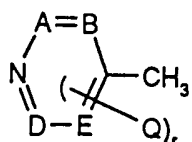
Edukty vzorce XII jsou známe nebo je možné je připravit známými způsoby, například jako je popsáno v německém Offenlegungs-

schrift 2 021 195 (zveřejněno 12. listopadu 1970) nebo ve švýcarském patentu číslo 516 563, zveřejněném 31. ledna 1972, jak je popsáno v J. Chem. Soc. (1948), 777-82 nebo Can. J. Chem. 43, 2708-10 (1965), nebo jsou komerčně dostupné (jako je 1,4-dichlorfthalazin, Aldrich, Milwaukee, USA).

Ftalazinonová sloučenina vzorce IV, kde G je methylenová skupina a ostatní substituenty jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce I, se může připravit například podle způsobu popsaného v J. Med. Chem. 36(25), 4052-60 (1993).

Sloučenina vzorce V se může například připravit reakcí sloučeniny vzorce XII, jak bylo uvedeno výše, se sloučeninou vzorce III, jak bylo definováno ve způsobu a), za podmínek definovaných v tomto způsobu, je možné přidat také terciární amin. Jako terciární amin je zejména vhodný amoniak substituovaný třemi zbytky vybranými nezávisle ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, zejména nižší alkylová skupina, jako je methylová skupina nebo ethylová skupina a cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, zejména cyklohexylová skupina, například N,N-dimethyl-N-cyklohexylamin, N-ethyl-N,N-diisopropylamin nebo triethylamin, nebo dále také pyridin, N-methyl-morfolin nebo 4-dimethylaminopyridin.

Metalát sloučeniny vzorce VI, kde je přítomna dvouvazná skupina -CH₂-Me místo skupiny -G-H, kde Me je kov, zejména lithium nebo cín, se může připravit s výhodou z odpovídající sloučeniny vzorce VI*



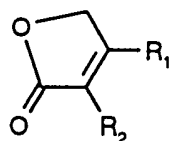
(VI*)

kde symboly jsou stejné, jako bylo definováno pro vzorec I, reakcí této sloučeniny s odpovídajícím alkylkovem, například terc.butyllithiem nebo trialkylcínhalogenidem obsahujícím nižší

alkylovou skupinu, jako je cínchlorid, ve vhodném rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran.

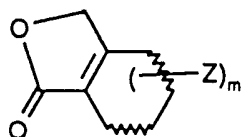
Sloučenina vzorce VII se například připraví ze sloučeniny vzorce V za podmínek, které jsou pro takové reakce běžné, například aminolýzou, hydrolýzou nebo merkaptolýzou.

Sloučenina vzorce XI, kde symboly jsou definovány výše, se také připraví reakcí laktonové sloučeniny vzorce XIII



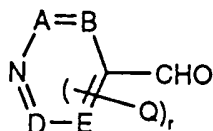
(XIII)

[zejména vzorce XIIA



(XIIA)]

kde symboly jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu I [zejména IA], s aldehydem vzorce XIV

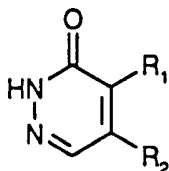


(XIV)

v rozpouštědle, například esteru, zejména ethylpropionátu, v přítomnosti alkoholu, typicky methanolu a odpovídajícího alkoholátu, typicky methanolátu alkalického kovu, například methanolátu sodného, ze zvýšené teploty, s výhodou za varu, za získání sloučeniny vzorce XI [zejména XIA].

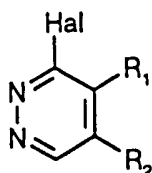
Ve výhodném provedení se výchozí látka vzorce XV může připravit následujícím způsobem:

Vyjde se ze sloučeniny vzorce XVII

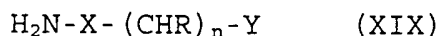


(XVII)

ta se nejprve převede reakcí s fosforylhalogenidem nebo halogenidem fosforečným, zejména fosforylchloridem (POCl_3) nebo chloridem fosforečným, bez rozpouštědla nebo ve vhodném rozpouštědle, například acetonitrilu, s výhodou při teplotě 40°C až teplotě varu, s výhodou za varu, na odpovídající sloučeninu vzorce XVIII



kde zbytky jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce I; tato sloučenina se potom reaguje se sloučeninou vzorce XIX



kde zbytky a symboly jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce I, za podmínek, které jsou popsány ve způsobu a); získá se sloučenina vzorce XX



kde zbytky a symboly jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce I, která se potom reaktuje v přítomnosti vhodného rozpouštědla, jako je dichlormethan, s chloridem hliníovým a trialkylsilylkyanidem obsahujícím nižší alkylovou skupinu, jako je trimethylsilylkyanid, a potom s acylchloridem, jako je benzoylchlorid, s výhodou při teplotě -10 až 40°C , například při teplotě 0°C , s výhodou pod inertním plynem jako je dusík, za vzniku sloučeniny vzorce XV.

Výchozí látky jsou známé, je možné je připravit pomocí známých postupů nebo jsou komerčně dostupné; zejména se mohou připravit podle postupů popsaných v příkladech.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady slouží pro ilustraci předkládaného vynálezu a v žádném případě neomezují jeho rozsah.

Teploty se měřily ve stupních Celsia. Pokud není uvedeno jinak, reakce se provádějí při teplotě místnosti.

HPLC gradienty:

Grad₂₀₋₁₀₀ 20 %→100 % a) v b) 13 min + 5 min 100 % a)

Grad₅₋₄₀ 50 %→40 % a) v b) 7,5 min + 7 min 400 % a)

Eluent a): acetonitril + 0,05 % TFA; eluent b): voda + 0,05 % TFA. Kolona (250 x 4,6 mm) naplněno materiálem s reverzní fází C18-Nucleosil (střední velikost částic 5 µm mean, silika-gel kovalentně derivatizovaný oktadecylsilany, Macherey & Nage, Duren, Německo).

Detekce UV absorpcí při 254 nm. Retenční časy (t_{Ret}) jsou uvedeny v minutách. Průtok 1 ml/min.

Použité zkratky mají následující významy:

abs. absolutní (bezvodé rozpouštědlo)

DIPE diisopropylether

DMSO dimethylsulfoxid

DMEU 1,3-dimethyl-2-imidazolidon

DMF dimethylformamid

ESI-MS elektrosprejová ionizační hmotová spektroskopie

Acetát ethylacetát

Ether diethylether

FAB-MS hmotová spektroskopie s ostřelováním rychlými atomy

nas. nasycený

h hodina(y)

HV vysoké vakuum

min minuta(y)

TT teplota místnosti

RE rotační odparka

t.t. teplota tání

Solanka nasycený roztok chloridu sodného

THF tetrahydrofuran (destilovaný ze sodíku a benzofenonu)

Následující výchozí látky se získaly od vyznačených dodavatelů:

4-Chloranilin, 3-chloranilin, anilin, benzylamin, 4-methoxyanilin, 3-methoxyanilin, 4-aminoacetanilid, (S)-1-fenylethylamin, (R)-1-fenylethylamin, 4-aminobenzotrifluorid (= 4-(trifluormethyl)anilin), 4-fluoranilin, 1,3-fenylendiamin, methansulfonová kyselina, 3,4-dichloranilin, 4-bromanilin: Fluka, Buchs, Švýcarsko.

3-Benzylloxyanilin, 2-aminofenol, 4-aminofenol: Aldrich, Buchs, Švýcarsko.

1-Chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin se připraví podle známého postupu (viz. Německý Auslegeschrift č. 1 061 788 (zveřejněno 23. 7. 1959)).

Hyflo Super Cel je křemelina, která se používá jako filtrační pomůcka (Fluka, Buchs, Švýcarsko).

Příklad 1

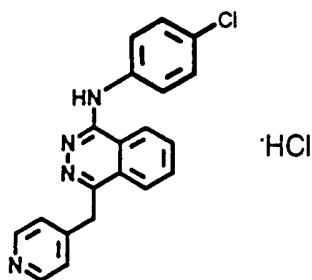
Dihydrochlorid 1-(4-chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu

Směs 15,22 g (59,52 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu (připraveného podle německé přihlášky č. 1 061 788 (zveřejněno 23. 7. 1959)), 7,73 g (60,59 mmol) 4-chloranilinu a 200 ml 1-butanolu se 2 hodiny zahřívá k varu. Krystalická látka, která se získá, když se směs pomalu ochladí na 5 °C se potom odfiltruje a promyje se 1-butanolem a etherem. Filtrační zbytek se rozpustí asi v 200 ml horkého methanolu, roztok se zpracuje pomocí 0,75 g aktivního uhlí a filtruje se přes Hyflo Super Cel a pH filtrátu se upraví na 2,5 pomocí 7 ml 3N roztoku

chlorovodíku v methanolu. Filtrát se odpaří asi na polovinu původního objemu a přidává se ether dokud se neobjeví zakalení; po ochlazení se vyloučí krystaly. Krystaly se odfiltrují, promyjí se směsí methanol/ether (1:2) a etherem, suší se 8 h při 110 °C za vysokého vakua a 72 hodin se nechá při 20 °C a atmosféře místnosti. Tímto způsobem se získá sloučenina uvedená v názvu s obsahem vody 8,6 %; t.t. >270 °C; ^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid) 11,05-12,20 (š), 9,18-9,23 (m, 1H), 8,88 (d, 2H), 8,35-8,40 (m, 1H), 8,18-8,29 (m, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 5,02 (s, 2H); ESI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+=347$.

Příklad 2

Hydrochlorid 1-(4-chloranilin)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu



Směs 0,972 g (3,8 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu, 0,656 g (4 mmol) hydrochloridu 4-chloranilinu (Research Organics, Inc., Cleveland, Ohio, USA) a 20 ml ethanolu se 2 hodiny zahřívá k varu. Reakční směs se ochladí v ledové lázni, filtruje se a krystaly se promyjí malým množstvím ethanolu a etheru. Po sušení ze vysokého vakua 8 hodin při 110 °C a 10 hodin při 150 °C, se získá sloučenina uvedená v názvu jako výsledek tepelného odštěpení chlorovodíku; t.t. >270 °C; ^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid) 9,80-11,40 (š), 8,89-8,94 (m, 1H), 8,67 (d, 2H), 8,25-8,30 (m, 1H), 8,06-8,17 (m, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 4,81 (s, 2H); ESI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+=347$.

Příklad 3

Hydrochlorid 1-(4-chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu

Směs 1,28 g (5 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu, 0,67 g (5,25 mmol) 4-chloranilinu a 15 ml 1-butanolu se zahřívá 0,5 hodiny na 100 °C v dusíkové atmosféře. Směs se potom ochladí na teplotu místnosti, filtruje se a filtrát se promyje 1-butanolem a etherem. Pro dočištění se krystaly rozpustí ve 40 ml horkého methanolu, roztok se zpracuje aktivním uhlím, filtruje se přes Hyflo Super Cel a filtrát se odpaří asi na polovinu původního objemu za vzniku krystalické sraženiny. Po ochlazení na 0 °C, filtraci, promytí filtračního zbytku etherem a sušení za vysokého vakua 8 hodin při 130 °C, se získá sloučeniny uvedená v názvu; t.t. >270 °C; ^1H NMR (perdeutero-dimethylsulfoxid) 9,80-11,40 (š), 8,89-8,94 (m, 1H), 8,67 (d, 2H), 8,25-8,30 (m, 1H), 8,06-8,17 (m, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 4,81 (s, 2H); ESI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+=347$.

Příklad 4

1-(4-Chloranilin)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

Směs 14,19 g (0,1 mol) oxidu fosforečného, 13,77 g (0,1 mol) hydrochloridu triethylaminu a 12,76 g (0,1 mol) 4-chloranilinu se za míchání zahřívá v dusíkové atmosféře na 200 °C dokud nevznikne homogenní tavenina (asi 20 minut). K tavenině se přidá 5,93 g (0,025 mol) 4-(4-pyridylmethyl)-1-(2H)-fthalazinonu (připraveno podle německé přihlášky č. 1 061 788 [zveřejněno 23. 07. 1959]) a reakční směs se potom míchá 3 hodiny při 200 °C. Po ochlazení reakční směsi na 100 °C se přidá 200 ml vody. Míchání pokračuje dokud se teplota nesníží na 30 °C a potom se postupně přidá 20 ml koncentrovaného amoniaku (30% vodný roztok hydroxidu amonného) a 900 ml chloroformu. Jakmile vznikne dvoufázová směs, organická vrstva se oddělí, suší se nad bezvodým síranem sodným, filtruje se a filtrát se odpaří na

rotační odparce na objem asi 50 ml, přidá se 100 ml ethalacetátu a směs se ochladí v ledové lázni. Vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí se ethylacetátem a etherem. Po krystalizaci z methanolu a sušení za vysokého vakua 8 hodin při 120 °C se získá sloučenina uvedená v názvu; t.t. 194-195 °C; ESI-MS: (M+H)⁺=347.

Příklad 5

1,8 Hydrochlorid 1-(3-chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu

Směs 1,28 g (5 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu a 2,6 ml (25 mmol) 3-chloranilinu se míchá 45 minut při 90 °C v dusíkové atmosféře. Přebytek 3-chloranilinu se potom oddestiluje za vysokého vakua při 60 °C a zbytek se extrahuje mezi 30 ml dichlormethanu a 20 ml 20% vodného roztoku uhličitanu draselného. Organický roztok se suší nad síranem sodným, odpaří se a zbytek se čistí na silikagelu pomocí velmi rychlé chromatografie za použití ethylacetátu a směsi ethylacetát/methanol (20:1). Frakce obsahující produkt se rozpustí ve 3 ml methanolu a okyselí se 2,3 ml 3N methanolického roztoku chlorovodíku, potom se za míchání přidává ether, dokud se neobjeví slabé zakalení a směs se ochladí na 0 °C za vyloučení krystalické sraženiny. Po odfiltrování a promytí zbytku etherem, sušení za vysokého vakua (8 hodin, 110 °C) a ekvilibraci 65 hodin při 20 °C v atmosféře místnosti se získá sloučenina uvedená v názvu s obsahem vody 7,3 %; t.t. 233-236 °C; ESI-MS: (M+H)⁺=347.

Příklad 6

Dihydrochlorid 1-anilino-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu

Analogicky jako v příkladu 5 se získá sloučenina uvedená v názvu obsahující 7,96 % vody z 1,28 g (5 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu a 1,37 ml (15 mmol) anilinu a za

použití 2,5 ml 3N methanolického roztoku chlorovodíku; t.t. 217-220 °C; ESI-MS: $(M+H)^+=313$.

Příklad 7

1-Benzylamino-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

Směs 1,28 g (5 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu a 1,64 ml (15 mmol) benzylaminu se míchá 4 minuty při 90 °C v dusíkové atmosféře. Reakční směs se potom extrahuje mezi dichlormethan a 20% vodný roztok uhličitanu draselného. Organická vrstva se suší nad síranem sodným, odpaří se a zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití ethylacetátu a směsi ethylacetát/methanol (20:1). Sloučenina uvedená v názvu se získá po krystalizaci frakcí obsahujících produkt z acetonitrilu a po sušení za vysokého vakua (8 hodin, 80 °C); t.t. 137-138 °C; ESI-MS: $(M+H)^+=327$.

Příklad 8

1-(4-Methoxyanilin)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

Analogickým způsobem, jako je uvedeno v příkladu 7 se sloučenina uvedená v názvu připraví z 1,28 g (5 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu a 1,85 g (15 mmol) 4-methoxyanilinu, ale reakční čas je 2 hodiny a krystalizace se provádí z ethylacetátu; t.t. 223-224 °C; ESI-MS: $(M+H)^+=343$.

Příklad 9

1-(3-Benzoyloxyanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

Analogickým způsobem, jako je uvedeno v příkladu 7 se sloučenina uvedená v názvu připraví z 0,767 g (3 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu a 1,793 g (9 mmol) 3-benzoyloxyanilinu při reakčním čase 2 hodiny; t.t. 142-143 °C; ESI-MS: $(M+H)^+=419$.

Příklad 10

1-(3-Methoxyanilin)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

Analogickým způsobem, jako je uvedeno v příkladu 7 se sloučenina uvedená v názvu připraví z 1,28 g (5 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu a 1,68 ml (15 mmol) 3-methoxyanilinu při reakčním čase 2 hodiny; t.t. 118-120 °C; ESI-MS: (M+H)⁺ = 343.

Příklad 11

1-(4-Acetaminoanilin)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

Směs 0,511 g (2 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu, 0,901 g (6 mmol) 4-aminoacetanilidu a 5 ml 1-butanolu se 3 hodiny zahřívá na 110 °C. Reakční směs se potom odpaří ve vakuu, krystalický zbytek se za míchání převede do směsi 20 ml dichlormethanu a 10 ml 20% vodného roztoku uhličitanu draselného, potom se filtruje a filtrační zbytek se promyje vodou a dichlormethanem. Po rekrystalizaci ze směsi dichlormethan/methanol a sušení za vysokého vakua (8 hodin, 100 °C), se získá sloučenina uvedená v názvu s obsahem methanolu 1,27%; t.t. >270 °C; ¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid) 9,91 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,59-8,64 (m, 1H), 8,48 (d, 2H), 8,08-8,13 (m, 1H), 7,91-8,01 (m, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,58 (s, 2H), 2,05 (s, 3H), (methanol: 4,13 (kv, 0,15H), 3,19 (d, 0,45H)]; ESI-MS: (M+H)⁺=370.

Příklad 12

1,85 hydrochlorid (S)-1-(1-fenylethylamino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu

Směs 0,511 g (2 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu, 1,273 ml (10 mmol) (S)-1-fenylethylaminu a 5 ml 1-butanolu se míchá 24 hodin při 110 °C. Reakční směs se odpaří ve vakuu a

zbytek se extrahuje mezi dichlormethan a 20% vodný roztok uhličitanu draselného. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným, odpaří se na rotační odparce a potom za vysokého vakua a zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití směsi dichlormethan/methanol (50:1). Frakce obsahující produkt se rozpustí v 5 ml methanolu, okyselí se 0,75 ml 3N methanoluckého roztoku chlorovodíku a odpaří se za vakua. Po krystalizaci zbytku ze směsi methanol/acetonitril, sušení krystalů za vysokého vakua (8 hodin, 100°C) a 15 hodinách ekvilibrace při 20 °C a atmosféře místnosti, se získá sloučenina uvedená v názvu s obsahem vody 10,66 %; t.t. 190 °C (za rozkladu); ESI-MS: $(M+H)^+ = 341$; $[\alpha]_D^{20} = +42,1 \pm 0,8^\circ$ (c = 1,272 %, methanol).

Příklad 13

Dihydrochlorid (R)-1-(1-fenylethylamino)-4-(4-pyridylmethyl)-fthalazinu

Směs 0,511 g (2 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu, 1,273 ml (10 mmol) (S)-1-fenylethylaminu a 5 ml 1-butanolu se míchá 40 hodin při 110 °C. Po zpracování podle popisu z příkladu 12 se produkt ekvilibruje 65 hodin při 20 °C a atmosféře místnosti za získání sloučeniny uvedené v názvu s obsahem vody 10,53 %; t.t. 190 °C (za rozkladu); ESI-MS: $(M+H)^+ = 341$; $[\alpha]_D^{20} = +38,4 \pm 0,7^\circ$ (c = 1,507 %, methanol).

Příklad 14

1-(2-Methoxyanilino)-4-(4-pyridylmethyl)ftalazin

Analogickým způsobem, jako je popsáno v příkladu 7 se sloučenina uvedená v názvu připraví z 0,511 g (2 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu a 0,677 ml (6 mmol) 3-methoxyanilinu při reakčním čase 1 hodina; teplota tání 190-191 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 343$.

Příklad 15**1-(3-Pyridylamino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin**

Směs 0,511 g (2 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu a 0,565 g (6 mmol) 3-aminopyridinu se 3 hodiny zahřívá na 90 °C. Zbytek se extrahuje mezi ethylacetát a 20% vodný roztok uhličitanu draselného. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným, odpaří se a zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu za eluce směsí ethylacetát/methanol (49:1 až 4:1). Sloučenina uvedená v názvu se získá po krystalizaci frakcí obsahujících produkt z acetonitrilu a sušení ve vysokém vakuu (6 hodin, 80 °C); t.t. 137-139 °C; ESI-MS: (M+H)⁺=314.

Příklad 16**1-(4-Trifluormethylanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin**

Směs 0,511 g (2 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu a 0,746 ml (6 mmol) 4-aminobenzotrifluoridu se 2,5 hodiny zahřívá na 100 °C. Reakční směs se potom extrahuje mezi ethylacetát a 20% vodný roztok uhličitanu draselného. Sloučenina uvedená v názvu se získá po zpracování, které je uvedeno v příkladu 7; t.t. 205-206 °C; ESI-MS: (M+H)⁺=381.

Příklad 17**1-(4-Fluoranilin)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin**

Směs 0,511 g (2 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu a 0,576 ml (6 mmol) 4-fluoranilinu se 2 hodiny zahřívá na 90 °C. Zbytek se potom extrahuje mezi ethylacetát a 20% vodný roztok uhličitanu draselného. Organická vrstva se promyje vodou a suší se nad síranem sodným, odpaří se a zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití směsí ethylacetát/methanol (50:1 a 25:1). Sloučenina uvedená v názvu

se získá po krystalizaci frakcí obsahujících produkt z acetonitrilu a sušení za vysokého vakua (6 hodin, 100 °C), t.t. 129-131 °C; ESI-MS: $(M+H)^+=331$.

Příklad 18

1-(3-Hydroxyanilin)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

Směs 0,384 g (1,5 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu a 0,491 g (4,5 mmol) 3-aminofenolu se zahřívá pod dusíkem 1 hodinu na 90 °C a 3 hodiny na 120 °C. Reakční směs se převede do směsi 30 ml ethylacetátu a 20 ml 20% vodného roztoku uhličitanu draselného a míchá se 4 hodiny, odfiltruje se a látka se luhuje 20 minut v 20 ml vroucího methanolu. Po ochlazení na teplotu místnosti, filtraci, promytí filtračního zbytku methanolem a sušení za vysokého vakua (8 hodin, 130 °C) se získá cílová sloučenina s obsahem vody 1,94 %; t.t. 217-219 °C; ESI-MS: $(M+H)^+=329$.

Příklad 19

1-(4-Hydroxyanilino)-4-(pyridylmethyl)fthalazin

Směs 0,384 g (1,5 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu a 0,491 g (4,5 mmol) 4-aminofenolu se pod dusíkem zahřívá 2 hodiny na 150 °C. Po zpracování podle příkladu 18, sušení za vysokého vakua (8 hodin, 100 °C a 24 hodin, 145 °C) se získá sloučenina uvedená v názvu s obsahem vody 0,68 %; t.t. 239-241 °C; ^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid) 9,19 (s, 1H), 8,99 (šs, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,44 (d, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,86-7,96 (m, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 4,53 (s, 2H); ESI-MS: $(M+H)^+=329$.

Příklad 20

Trimesylát 1-(3-aminoanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu

Směs 0,384 g (1,5 mmol) 1-chlor-1,3-(4-pyridylmethyl)fthalazinu a 0,487 g (4,5 mmol) fenylendiaminu se míchá 1 hodinu při 90 °C v dusíkové atmosféře. Zbytek se potom extrahuje mezi ethylacetát a 20% vodný roztok uhličitanu draselného. Organická vrstva se suší nad síranem sodným, odpaří se a zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití směsi ethylacetát/methanol (49:1 až 9:1). Frakce obsahující produkt se rozpustí v 3 ml methanolu a nejprve se přidá 0,16 ml (2,47 mmol) kyseliny methansulfonové v 1 ml methanolu, potom hexan, dokud se neobjeví slabý zákal a směs se ochladí v ledové lázni za vzniku krystalické sraženiny. Po filtraci a sušení za vysokého vakua (8 hodin, 100 °C) se získá sloučenina uvedená v názvu; t.t. 249-251 °C; ESI-MS: $(M+H)^+=328$.

Příklad 21

1-(3,4-Dichloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

Směs 0,384 g (1,5 mmol) 1-chlor-3,4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu a 0,729 g (4,5 mmol) 4-dichloranilinu se pod dusíkem zahřívá 2 hodiny na 90 °C. Reakční směs se potom za míchání převede do směsi 30 ml ethylacetátu a 20 ml 20% vodného roztoku uhličitanu draselného a organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Odfiltrovaný materiál a zbytek po odpaření se spojí a čistí se pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití směsi ethylacetát/methanol (50:1 a 25:1). Sloučenina uvedená v názvu se získá po krystalizaci frakcí obsahujících produkt ze směsi dichlormethan/methanol a po sušení ve vysokém vakuu (8 hodin, 110°C); t.t. 249-250 °C; ESI-MS: $(M+H)^+=381$ a 383 (2 píky z důvodu obsahu dvou izotopů chloru).

Příklad 22

1-(4-Bromanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

Směs 0,384 g (1,5 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu a 0,774 g (4,5 mmol) 4-bromanilinu se pod dusíkem zahřívá 1,5 hodiny na 90 °C. Zpracování se provádí podle příkladu 21. Sloučenina uvedená v názvu se získá po krystalizaci ze směsi ethylacetát/hexan a sušení ve vysokém vakuu (8 hodin při 100 °C); t.t. 201-202 °C; ESI-MS: (M+H)⁺=391 a 393.

Příklad 23

1-(3-Chlor-4-methoxyanilin)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

Analogickým způsobem jako v příkladu 22 se sloučenina uvedená v názvu získá z 0,384 g (1,5 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)-fthalazinu a 0,709 g (4,5 mmol) 3-chlor-4-methoxyanilinu po rekrystalizaci čištěného produktu z acetonitrilu a velmi rychlé chromatografii ze směsi methanol/acetonitril; t.t. 195-197 °C; ESI-MS: (M+H)⁺=377.

Příklad 24

1-(4-Kyanoanilin)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

Směs 0,384 g (1,5 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu a 0,532 g (4,5 mmol) 4-aminobenzonitrilu se 1,5 hodiny zahřívá na 90 °C. Potom se reakční směs extrahuje mezi dichlormethan a 20% vodný roztok uhličitanu draselného. Organická vrstva se oddělí, ptomyje se vodou a suší se nad síranem sodným a zbytek po odpaření se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití směsi ethylacetát/methanol (50:1 a 25:1). Sloučenina uvedená v názvu se získá po krystalizaci frakcí obsahujících produkt z dichlormethanu a sušení za vysokého vakua (8 hodin, 90 °C); t.t. 228-230 °C; ESI-MS: (M+H)⁺=338.

Příklad 25

Hydrochlorid 7-acetamino-1-(4-chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu

Za nepřístupu vzduchu se 207 mg (0,66 mmol) 7-acetamino-1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu zahřívá 4 hodiny k varu v 2,7 ml 1-butanol s 253 mg (1,98 mmol) 4-chloranilinu. Po ochlazení se tmavá suspenze odfiltruje, promyje se 1-butanolem a ethanolem a suší se za získání sloučeniny uvedené v názvu: t.t. 260-265 °C; HPLC: $t_{\text{Ret}}(\text{Grad}_{5-40}) = 10,9$; FAB MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 404$.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

25.1) 7-Acetamino-1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

V dusíkové atmosféře se k 2,24 g (7,6 mmol) hydrochloridu 7-acetamino-1-hydroxy-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu (=hydrochlorid 1-oxo-4-[pyridyl-(4')-methyl]-7-acetamino-1,2-dihydrofthalazinu: příprava viz německá přihláška č. 1 061 788 [zveřejněno 23. 07. 1959]) v 22 ml acetonitrilu přidá 1,74 ml (19 mmol) fosforoxychloridu a zahřívá se 4 hodiny na 95 °C. Směs se ochladí na 10 °C a přidá se 7,5 g hydrogenuhlíčitanu sodného v 30 ml vody. Po sušení za vysokého vakua se získá sloučenina uvedená v názvu: HPLC: $t_{\text{Ret}}(\text{Grad}_{5-40}) = 10,2$; FAB MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 313$.

Příklad 26

Hydrochlorid 7-acetamino-1-(4-methoxyanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu

Za nepřístupu vzduchu se 354 mg (2,88 mmol) 4-methoxyanilinu a 13 mg jodidu lithného přidá k 300 mg (0,96 mmol) 7-acetamino-1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu v 3,9 ml 1-butanolu a zahřívá se 20 hodin k varu. Po ochlazení se tmavá suspenze odfiltruje, promyje se 1-butanolem a ethanolem a suší se za získání sloučeniny uvedené v názvu; t.t. 160-163 °C; HPLC: $t_{\text{Ret}}(\text{Grad}_{5-40}) = 9,5$; FAB MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 400$.

Příklad 27

Hydrochlorid 7-acetamino-1-(3-methoxyanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu

Analogickým způsobem jako v příkladu 25 se 300 mg (0,96 mmol) 7-acetamino-1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu reaguje v 3,9 ml 1-butanolu s 321 μ l (2,88 mmol) 3-methoxyanilinu za získání sloučeniny uvedené v názvu; t.t. 156-159 °C; HPLC: t_{Ret} (Grad₅₋₄₀) = 11,0; FAB MS (M+H)⁺ = 400.

Příklad 28

Hydrochlorid 7-acetamino-1-(3-chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu

Analogickým způsobem, jako v příkladu 25 se 300 mg (0,96 mmol) 7-acetamino-1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu reaguje v 3,9 ml 1-butanolu s 302 μ l (2,88 mmol) 3-chloranilinu. Po suspen-dování surového produktu v 1 ml vroucího ethanolu a filtrací se získá sloučenina uvedená v názvu: HPLC: t_{Ret} (Grad₅₋₄₀) = 11,3; FAB MS (M+H)⁺ = 404.

Příklad 29

Hydrochlorid 7-acetamino-1-anilino-4-(4-pyridylmethyl)fthalazi-nu

Analogickým způsobem, jako v příkladu 25, se 250 mg (0,80 mmol) 7-acetamino-1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu reaguje v 3,2 ml 1-butanolu s 0,22 ml (2,4 mmol) anilinu za získání sloučeniny uvedené v názvu: t.t. 162-166 °C; HPLC: t_{Ret} (Grad₅₋₄₀) = 9,75; FAB MS (M+H)⁺ = 370.

Sloučeniny z následujících příkladů 31 a 33 až 36 se připraví stejným způsobem, jako je uvedeno v příkladech výše.

Příklad 30

Hydrochlorid 7-acetamino-1-(3,4-dichloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu

Příprava se provádí stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 25, z 7-acetamino-1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu a 3,4-dichloranilinu.

Příklad 31

Hydrochlorid 7-(benzoyloxykarbonylamino)-1-(4-chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu

Sloučenina se připraví z 7-amino-1-(4-chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu a karbobenzoxychloridu.

Příklad 32

A: Hydrochlorid 7-amino-1-(4-chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)-fthalazinu

Za nepřístupu vzduchu se 381 mg (0,77 mmol) 7-trifluoracetamino-1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu zahřívá na 100 °C 5 hodin v 3,1 ml n-butanolu s 295 mg (2,31 mmol) 4-chloranilinem. Po ochlazení se tmavá suspenze odfiltruje, promyje se n-butanolem a suší se zaskání sloučeniny uvedené v názvu; t.t. >300 °C; HPLC: $t_{\text{Ret}}(\text{Grad}_{5-40}) = 12,9$; FAB MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 362$. Z filtrátu se může pomocí DIPE vysrážet další produkt.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

32A.1) Hydrochlorid 7-trifluoracetamino-4-(4-pyridylmethyl)-1-(2H)-fthalazinonu

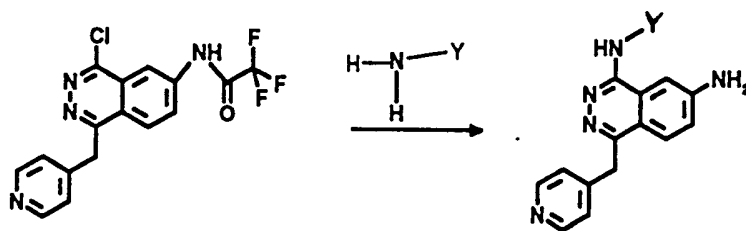
Suspenze 500 mg (1,98 mmol) 7-amino-4-(4-pyridylmethyl)-1(2H)-fthalazinonu [= 1-oxo-4-[pyridyl-(4')-methyl]-7-amino-1,2-dihydrofthalazin (příprava viz. německá přihláška č. 1061788 [zveřejněná 23. 7. 1959]) v 1,65 ml (11,88 mmol) anhydridu

kyseliny trifluoroctové se míchá přes víkend při teplotě místnosti. Po přidání vody a sonikaci se získá suspenze, která se odfiltruje a promyje vodou. Krystaly se suspendují v 15 ml kyseliny octové. Když se přidá 2,47 ml 2,4M roztoku chlorovodíku v dioxanu, suspenze se rozpustí a po naočkování se vyloučí krystaly. Po filtraci a promytí ethylacetátem se získá sloučenina uvedená v názvu: HPLC: $t_{\text{Ret}}(\text{Grad}_{5-40}) = 11,3$; FAB MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 349$.

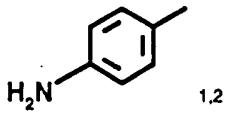
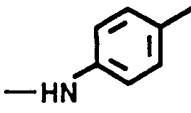
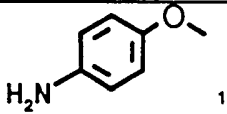
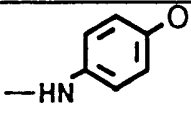
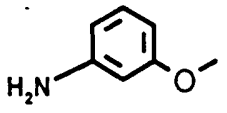
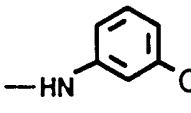
32A.2) 7-Trifluoracetamino-1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

V dusíkové atmosféře se 552 mg (1,44 mmol) hydrochloridu 7-trifluoracetamino-4-(4-pyridylmethyl)-1(2H)-fthalazinonu přidá k 4,2 ml acetonitrilu, 0,328 ml (3,58 mmol) fosforxychlorid a zahřívá se 4 hodiny na 100 °C. Směs se ochladí na 10 °C a přidá se 1,4 g hydrogenuhličitanu sodného v 7 ml vody. Po přidání ethylacetátu vznikne načervenalá suspenze, která se odfiltruje a promyje. Po sušení za vakua se získá sloučenina uvedená v názvu: HPLC: $t_{\text{Ret}}(\text{Grad}_{5-40}) = 12,1$; FAB MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 367$.

Následující sloučeniny se připraví stejným způsobem:



Př.	H ₂ N-Y		HPLC: t_{Ret}	FAB MS $(\text{M}+\text{H})^+$
32B			10.5	362
32C			9.0	328

32D	 <chem>Nc1ccc(OC)cc1</chem> 1,2	 <chem>Nc1ccc(OC)cc1</chem>	10.3	342
32E	 <chem>Nc1ccc(OC)cc1</chem> 1	 <chem>Nc1ccc(OC)cc1</chem>	9.5	358
32F	 <chem>Nc1ccc(OC)cc1</chem> 1	 <chem>Nc1ccc(OC)cc1</chem>	9.7	358

HPLC: (Grad₅₋₄₀)

¹Fluka, Buchs/Švýcarsko; ²Produkt se získá jako směs 7-amino- a 7-trifluoracetamino- derivátu → po zpracování směsí CH₃OH/NH₃ (vod. 25 %) 9:1 při teplotě místnosti se úplně odstraní trifluoracetát.

Příklad 33

Hydrochlorid 7-(3-nitrobenzoylamino)-1-(4-chloranilin)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu

Sloučenina se připraví ze sloučeniny připravené v příkladu 32A a 3-nitrobenzoylchloridu.

Příklad 34

Hydrochlorid 7-(3-aminobenzoylamino)-1-(4-chloranilin)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu

Sloučenina se připraví pomocí redukce sloučeniny připravené v příkladu 33.

Příklad 35

Hydrochlorid 7-(2-hydroxyethylamino)-1-(4-chloranilin)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu

Sloučenina se připraví ze sloučeniny připravené v příkladu 32A pomocí redukční alkylace s O-chráněnou hydroxyacetaldehydovou skupinou a odstraněním chránicí skupiny.

Příklad 36

Hydrochlorid 7-brom-1-(4-chloranilin)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu

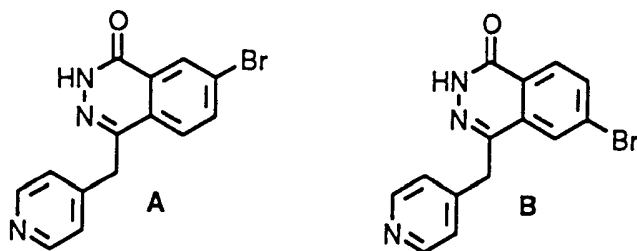
Sloučenina se připraví z 7-brom-1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)-fthalazinu a 4-chloranilinu.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

36.1) 5-Brom-2-(1H-pyrridin-4-yliden)-indan-1,3-dion

V dusíkové atmosféře se 30 g (132 mmol) 5-bromisobenzofuran-1,3-dionu (= anhydrid kyseliny 4-bromfthalové; Apin, GB) a 12,87 ml (132 mmol) 4-pikolinu zahřívá 15 hodin na 180 °C. Vzniklá černá hmota se ochladí na 100 °C, přidá se 160 ml ethanolu, zahřívá se 2 hodiny a odfiltruje. Usušený zbytek se trituruje v třecí misce, vaří se další 1 hodinu v 180 ml ethanolu, filtruje se a promyje se ethanolem. Zbytek se rozpustí při 140 °C v 90 ml DMEU, ochladí se, smísí se s 250 ml ethylacetátu a filtruje se (tzn. zbytek se promyje ethylacetátem a vyhodí se). Ethylacetát z filtrátu se odpaří a zbytek se zředí 260 ml acetonitrilu, přičemž sloučenina uvedená v názvu krystalizuje: HPLC: $t_{Ret}(Grad_{20-100}) = 10,4$; MS (M)⁺ = 301/303.

36.2) 1-Oxo-4-[(pyrridin-4-yl)methyl]-7-brom-1,2-dihydrofthalazin



Bez přístupu vzduchu se 4,75 g (15,7 mmol) 5-brom-2-(1H-pyridin-4-yliden)indan-1,3-dionu a 14 ml hydrátu hydrazinu zahřívá 4 hodiny na 130 °C. Po ochlazení, odfiltrování a promytí ethanolem se získá sloučenina A ve směsi s malým množstvím 1-oxo-4-[(pyridin-4-yl)-methyl]-6-brom-1,2-dihydro-fthalazinu B. A: HPLC: $t_{\text{Ret}}(\text{Grad}_{5-40}) = 11,5$; $^1\text{H-NMR}$ (perdeutero-dimethylsulfoxid) 12,76 (HN), 8,46 (d, $J=6$, 2H), 8,34 (d, $J=2$, 1 H), 8,07 (dd, $J=8$, 2, 1H), 7,85 (d, $J=8$, 1 H), 7,30 (d, $J=6$, 2H), 4,33 (s, 2H); B: HPLC: $t_{\text{Ret}}(\text{Grad}_{5-40}) = 11,3$; $^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimethylsulfoxid) 12,76 (HN), 8,46 (d, $J=6$, 2H), 8,16 (d, $J=8$, 1 H), 8,14 (d, $J=2$, 1 H), 8,00 (dd, $J=8$, 2, 1 H), 7,3 (d, $J=6$, 2H), 4,35 (s, 2H).

36.3) 7-Brom-1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

Příklad 37

1-(4-Methylanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

Směs 0,384 g (1,5 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu a 0,482 g (4,5 mmol) p-toluidinu se míchá 1,5 hodiny při 90 °C v dusíkové atmosféře. Reakční směs se potom extrahuje mezi 30 ml ethylacetátu a 20 ml 20% vodného roztoku uhličitanu draselného. Organická vrstva se promyje vodou a suší se nad bezvodým síranem sodným a zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu za eluce směsí ethylacetát/methanol (50:1 až 9:1). Sloučenina uvedená v názvu se získá po krystalizaci frakcí obsahujících produkt z acetonitrilu a sušení za vysokého vakua: t.t. 152-153 °C; ESI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+=327$.

Příklad 38

1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

Směs 17,03 g (0,12 mol) oxidu fosforečného, 11,56 g (0,084 mol) hydrochloridu triethylaminu a 15,31 g (0,12 mol) 4-chloranilinu

se pod argonem za míchání zahřívá na 200 °C (teplota olejové lázně) dokud nevznikne homogenní tavenina (asi 45 minut). K tavenině (vnitřní teplota 160 °C) se přidá 7,12 g (0,03 mol) 4-(4-pyridylmethyl)-1(2H)-fthalazinonu (připraveného podle německé přihlášky č. 1 061 788 [zveřejněno 23. července 1959]) a reakční směs se míchá 4 hodiny při vnitřní teplotě 160-170 °C. Po ochlazení na 120 °C (vnitřní teplota) se přikape 28 ml tetramethylmočoviny a teplota se zvýší na 150 °C. Po 10 minutách při 120 °C se k reakční směsi přidá 100 ml vody a míchá se 0,5 hodiny při 100-103 °C (vnitřní teplota), potom se ochladí na 60 °C, k hnědému roztoku se přikape 40 ml vody a 37 ml koncentrovaného roztoku amoniaku za vzniku suspenze. Po ochlazení na teplotu 15 °C se suspenze míchá 0,5 hodiny, potom se přidá 80 ml etheru a míchá se dalších 10 minut. Směs se filtruje, filtrační zbytek se promyje vodou, potom etherem a suší se na vzduchu. Po rekrystalizaci ze směsi methanol/ether (za přidání aktivního uhlí) a sušení za vysokého vakua 8 hodin při 120 °C se získá sloučenina uvedená v názvu s obsahem vody 0,31 %; t.t. 207-209 °C; ¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid) 9,29 (s, 1H), 8,58-8,63 (m, 1H), 8,44-8,47 (m, 2H), 8,10-8,15 (m, 1H), 7,89-8,05 (m, 4H), 7,37-7,45 (m, 2H), 7,31-7,34 (m, 2H), 4,59 (s, 2H). Další podíl sloučeniny uvedené v názvu se může získat z matečných louhů.

Příklad 39

Hemifumarát 1-(4-chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu

Roztok 0,696 g (6 mmol) kyseliny fumarové v 20 ml methanolu je se přidá k horkému roztoku 1,04 g (3 mmol) 1-(4-chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu v 30 ml methanolu. Směs se ochladí na 0 °C přičemž se vyloučí krystaly; ty se odfiltrují a rekrystalizují se z methanolu. Sloučenina uvedená v názvu se získá po sušení za vysokého vakua (8 hodin při 100 °C); t.t. 202 °C (za rozkladu); ESI-MS: (M+H)⁺ = 347.

Příklad 40

Dimesylát 1-(4-chloranilin)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu

Roztok 0,583 ml (9 mmol) methansulfonové kyseliny a etheru se při teplotě asi 30 °C přidává k horkému roztoku 1,56 g (4,5 mmol) 1-(4-chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu dokud se neojeví slabý zákal. Roztok se ochladí na 0 °C, vyloučí se krystaly; ty se odfiltrují a rekrystalizují se z methanolu. Po sušení za vysokého vakua (8 hodin při 120 °C a ekvilibraci 24 hodin při 20 °C při atmosféře místnosti se získá sloučenina uvedená v názvu s obsahem vody 3,97 %; t.t. 145-150 °C; ^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid) 10,50-11,70 (š), 8,82-8,88 (m, 3H), 8,338,39 (m, 1H), 8,18-8,29 (m, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,58-7,70 (m, 4H), 4,94 (s, 2H), 2,32, (s, 6H); ESI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 347$.

Příklad 41

Dihydrochlorid 1-(4-chloranilin)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu

Za míchání se 6,24 g (18 mmol) 1-(4-chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu rozpustí v 180 ml methanolu asi při 50 °C. Roztok se ochladí na teplotu místnosti a pomalu se přidá 3,15 ml (38,2 mmol) koncentrované (asi 37 %) kyseliny chlorovodíkové. Když se k reakční směsi přikape 100 ml etheru, vyloučí se krystaly. Jejich suspenze se míchá 15 minut při teplotě místnosti. K suspenzi se přikape dalších 80 ml etheru a směs se míchá dalších 15 minut při 20 °C a potom 0,5 hodiny za chlazení ledem. Po filtraci, promytí filtračního zbytku etherem, sušení za vysokého vakua (5 hodin, 90 °C) a ekvilibraci (atmosféra místnosti, 24 hodin, 20 °C) se získá sloučenina uvedená v názvu s obsahem vody 8,63 %; t.t. 268270 °C; ^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): Stejně jako v příkladu 1, kromě posunu signálů k vyššímu poli o 0,03 ppm.

Příklad 42**1-(3-Chlor-4-fluoranilin)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin**

Směs 1,42 g (10 mmol) oxidu fosforečného, 1,38 g (10 mmol) hydrochloridu triethylaminu a 1,46 g (10 mmol) 3-chlor-4-fluoranilinu se míchá v dusíkové atmosféře dokud nevznikne homogenní tavenina. K tavenině se přidá 0,593 g (2,5 mmol) 4-(4-pyridylmethyl)-1(2H)-fthalazinonu a reakční směs se míchá další 3 hodiny při 200 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se skelně krystalická reakční směs extrahuje mezi 150 ml dichlormethanu a směs 10 ml vody a 20 ml 2N roztoku hydroxidu sodného za intenzivního míchání a sonikace. Organická vrstva se promyje vodou a suší se nad síranem sodným, odpaří se a zbytek se reakrytalizuje z ethylacetátu. Sloučenina uvedená v názvu se získá po druhé krystalizaci ze směsi methanol/voda a sušení za vysokého vakua (8 hodin při 100 °C); t.t. 185-187 °C; ESI-MS: (M+H)⁺ = 365.

Příklad 33**1-(3-Methylanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin**

Směs 2,39 g (16,8 mmol) oxidu fosforečného, 2,31 g (16,8 mmol) hydrochloridu triethylaminu a 1,82 ml (16,8 mmol) m-toluidinu se zahřívá v dusíkové atmosféře na 200 °C dokud nevznikne homogenní tavenina. K tavenině se přidá 1 g (4,2 mmol) 4-(4-pyridylmethyl)-1(2H)-fthalazinonu a reakční směs se zahřívá a míchá 3,5 hodiny při 205 °C. Po ochlazení na 170 °C se k reakční směsi přidají 4 ml tetramethylmočoviny, potom 2 ml vody při 110 °C. Směs se míchá dalších 30 minut, přičemž se ochlazuje na teplotu místnosti a potom se extrahuje mezi dichlormethan a směs 20 ml vody a 5 ml koncentrovaného amoniaku. Organická fáze se suší nad síranem sodným, odpaří se a zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie za použití ethylacetátu a směsi ethylacetát/methanol (99:1 a 19:1). Sloučenina uvedená v názvu

se získá po krystalizaci frakcí obsahujících produkt z acetonitrilu a následné krystalizaci z ethylacetátu; t.t. 141-143 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 327$.

Příklad 44

Následující sloučeniny se připraví stejným způsobem, jako je uvedeno v postupech výše,

A) 1-(4-Ethylanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin; t.t. 163-164 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 341$.

B) 1-(4-Propylanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin; t.t. 180-181 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 355$.

C) 1-(3-Fluor-4-methylanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin; t.t. 210-212 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 345$.

D) 1-(4-Chlor-2-fluoranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin; t.t. 157-159 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 365$.

E) 1-(4-Ethoxyanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin; t.t. 223-224 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 357$ (viz. př. 52).

F) 1-(4-Chloranilino)-4-[(2-methyl-4-pyridyl)methyl]fthalazin; t.t. 158-159 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 361$ (viz. př. 59).

G) 1-(4-Chloranilino)-4-[(2,6-methyl-4-pyridyl)methyl]fthalazin; t.t. 175-176 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 375$ (viz. př. 60).

H) 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydrofthalazin; t.t. 181-183 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 351$ (viz. př. 51).

Příklad 45

1-(3,4-Dimethylanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

Směs 1,80 g (12,68 mmol) oxidu fosforečného, 1,73 g (12,6 mmol) hydrochloridu triethylaminu a 1,529 g (12,6 mmol) 3,4-dichlormethylanilinu se zahřívá a míchá v dusíkové atmosféře při 200 °C až do vzniku homogenní taveniny. K tavenině se přidá 1 g (4,2 mmol) 4-(4-pyridylmethyl)-1(2H)-fthalazinonu (příprava popsána v německé přihlášce č. 1 061 788 [zveřejněné 23. 07. 1959]) a směs se zahřívá 4 hodiny na 200 °C. Po mírném ochla-

zení se k reakční směsi přidají 4 ml tetramethylmočoviny, potom 2 ml vody asi při 120 °C. Získaný roztok se extrahuje mezi dichlormethan a směs 20 ml vody a 5 ml koncentrovaného amoniaku a organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným, filtruje se a odpaří se ve vakuu. Po dvou rekrystalizacích zbytku z acetonitrilu a sušení za vysokého vakua (8 hodin, 120 °C) se získá sloučenina uvedená v názvu; t.t. 180-181 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 341$.

Příklad 46

1-(3,5-Dimethylanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

Sloučenina se připraví podle postupu z příkladu 45 z 3,5-dimethylanilinu místo 3,4-dimethylanilinu. Cílová sloučenina: t.t. 174-175 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 341$.

Příklad 47

Dihydrochlorid 1-(4-Isopropylanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu

Podobně, jako je popsáno v příkladu 45 se směs 1,80 g (12,68 mmol) oxidu fosforečného, 1,73 g (12,6 mmol) hydrochloridu triethylaminu, 1,8 ml (12,74 mmol) 4-isopropylanilinu a 1 g (4,2 mmol) 4-(4-pyridylmethyl)-1(2H)-fthalazinonu míchá 4 hodiny při 210 °C. Ztuhlá tavenina se potom suspenduje ve vodě za použití ultrazvukové lázně, filtruje se a filtrát se odpaří na rotační odparce. Olejovitý zbytek se potom extrahuje mezi dichlormethan a směs 20 ml vody a 5 ml koncentrovaného amoniaku a organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným, filtruje se a odpaří se ve vakuu. Zbytek se potom míchá v acetonitrilu, odfiltruje se nezreagovaný 4-(4-pyridylmethyl)-1(2H)fthalazinon a filtrát se odpaří ve vakuu. PO velmi rychlé chromatografii na silikagelu o velikosti částic 0,04 až 0,06 mm za použití směsi ethylacetát/methanol (20:1 a 10:1) se získá pryskyřice (volná báze sloučeniny uvedené v názvu), která se

rozpustí ve směsi 4 ml methanolu a 1,5 ml 3N methanolického roztoku chlorovodíku. Po odpaření ve vakuu, rekrystalizaci zbytku ze směsi methanol/ether, sušení ve vysokém vakuu (8 hodin, 200 °C) a ekvilibraci 16 hodin při 20 °C v atmosféře místnosti se získá sloučenina uvedená v názvu s obsahem vody 9,4 %; t.t. >250 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 355$.

Příklad 48

Dihydrochlorid 1-(4-terc.butylanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu

Podobným způsobem, jako je popsáno v příkladu 45, se 1,80 g (12,68 mmol) oxidu fosforečného, 1,73 g (12,6 mmol) hydrochloridu triethylaminu, 1,9 ml (12,5 mmol) 4-terc.-butylanilinu a 1 g (4,2 mmol) 4-(4-pyridylmethyl)-1(2H)-fthalazinonu míchá 4,5 hodiny při 210 °C. Ztuhlá tavenina se potom rozpustí v dichlormethanu za použití ultrazvukové lázně, odfiltrují se nerozpustné složky a filtrát se odpaří na rotační odparce. Olejovitý zbytek se extrahuje mezi dichlormethan a směs 20 ml vody a 5 ml koncentrovaného amoniaku a organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným, filtruje se a odpaří se ve vakuu. Zbytek se potom míchá s 10 ml acetonitrilu, odfiltruje se nezreagovaný 4-(4-pyridylmethyl)-1(2H)-fthalazinon a filtrát se odpaří ve vakuu. Po velmi rychlé chromatografii zbytku na silikagelu o velikosti částic 0,04 až 0,06 mm za použití směsi toluen/acetone (7:3) se získá pryskyřice (sloučenina uvedená v názvu ve formě volné báze), která se rozpustí ve směsi 4 ml methanolu a 1,5 ml 3N methanolického roztoku chlorovodíku. Po odpaření ve vakuu, rekrystalizaci zbytku ze směsi methanol/ether, sušení ve vysokém vakuu (6 hodin, 80 °C), ekvilibraci 16 hodin při 20 °C a atmosféře místnosti se získá sloučenina uvedená v názvu s obsahem vody 4,47 %; t.t. 196-200 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 369$.

Příklad 49

1-(4-Chloranilin)-4-(4-pyridylmethylamino)fthalazin

Směs 0,5 g (1,5436 mmol) hydrochloridu 1-chlor-4-(4-chloranilino)fthalazinu (příprava viz. J. Chem. Soc. 1948, 777-782) a 2 g (18,50 mmol) 4-aminomethylpyridinu se míchá 36 hodin při 90 °C a potom se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu o velikosti částic 0,04 až 0,06 mm za použití směsi ethylacetát/methanol (20:1). Po odpaření frakcí obsahujících produkt, rekrystalizací zbytku z methanolu a sušení krystalů za vysokého vakua se získá sloučenina uvedená v názvu; t.t. 233-236 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 362$.

Příklad 50

1-(4-Chloranilin)-4-(4-pyridylmethoxy)fthalazin

Směs 1 g (9,16 mmol) 4-hydroxymethylpyridinu, 0,44 g (11,0 mmol) hydridu sodného (60% disperze v oleji) a 15 ml dimethylformamidu se míchá 20 minut při 0 °C v dusíkové atmosféře. Při teplotě místnosti se ke směsi přidá 1 g (3,07 mmol) hydrochloridu 1-chlor-4-(4-chloranilino)fthalazinu a směs se míchá 1 hodinu při 50 °C a 15 hodin při 80 °C. K reakční směsi se přidá malé množství vody, odpaří se ve vakuu, zbytek se rekrystalizuje z methanolu a suší se za vysokého vakua za získání sloučeniny uvedené v názvu s obsahem vody 3,36 %; t.t. 139-141 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 363$.

Příklad 51

1-(4-Chloranilin)-4-(4-pyridylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydrofthalazin

Sloučenina se připravuje až do odpaření ve vakuu stejně, jako je popsáno v příkladu 45, ale za použití 4-chloranilinu místo 3,4-dimethylanilinu. Zbytek se potom dále čistí pomocí velmi

rychlé chromatografie na silikagelu o velikosti částic 0,04-0,06 mm za eluce směsí ethylacetát/methanol (40:1 a 20:1). Sloučenina uvedená v názvu se získá po odpaření frakcí obsahujících produkt ve vakuu a rekrystalizaci zbytku z acetonitrilu; t.t. 181-183 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 351$.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

51.1) 2-[4-(1H)-Pyridinyliden]-4,5,6,7-tetrahydroinden-1,3-dion

Čtyři díly vždy po 0,99 ml 5,4M methanolického roztoku methoxidu sodného (21,4 mmol) se přidají k roztoku 2,957 g (21,4 mmol) 4,5,6,7-tetrahydro-1(3H)-isobenzofuranonu (příprava viz. J. Am. Chem. Soc. 118, 1-12 [1996]), 2,02 ml (21,4 mmol) pyridin-4-karbaldehydu a 10,7 ml (93,2 mmol) ethylpropionátu v 17,4 ml methanolu v intervalech 5 minut při 0 °C. Reakční směs se míchá 20 minut při teplotě místnosti, zahřívá se 2 hodiny k varu a potom se odpaří ve vakuu. Zbytek se míchá v 5 ml vody, odfiltruje se, promyje se vodou a suší se za vysokého vakua (8 hodin, 100 °C) za získání sloučeniny uvedené v názvu; t.t. 258-261 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 228$.

Další mírně znečištěný podíl se může získat extrakcí vodného filtrátu diethyletherem, upravením pH vodné vrstvy 7 ledovou kyselinou octovou, filtrací a promytím filtračního zbytku vodou.

51.2) 4-(4-Pyridylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1(2H)-fthalazinon

Směs 0,773 g (3,4 mmol) 2-[4-(1H)-pyridinyliden]-4,5,6,7-tetrahydro-inden-1,3-dionu a 5 ml hydrátu hydrazinu se 4 hodiny zahřívá k varu. Sloučenina uvedená v názvu se získá po ochlazení na 0 °C, filtraci, promytí filtračního zbytku vodou, potom etherem a sušením ve vakuu (8 hodin, 100 °C); t.t. 193-194 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 242$.

Příklad 52**1-(4-Ethoxyanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin**

Směs 0,3 g (1,173 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu (příprava viz. německá přihláška č. 1 061 788 [zveřejněno 23. 07. 1959]) a 0,483 g (3,52 mmol) 4-ethoxyanilinu se 30 minut zahřívá na 90 °C. Po ochlazení se reakční směs extrahuje mezi směs dichlormethan/methanol (18:1) a nasycený vodný roztok uhličitanu sodného. Organická vrstva se promyje vodou a solankou, suší se na bezvodým síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Sloučenina uvedená v názvu se získá po rekrystalizaci zbytku ze směsi ethylacetát/methanol a acetonitrilu; t.t. 223-224 °C; ESI-MS: (M+H)⁺ = 357.

Příklad 53**1-(4-Fenylanilin)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin**

Směs 2,41 g (16,98 mmol) oxidu fosforečného, 2,32 g (16,85 mmol) hydrochloridu triethylamin, 3 g (17,73 mmol) 4-aminobifenylu a 1 g (4,21 mmol) 4-(4-pyridylmethyl)-1-(2H)-fthalazinonu se pod dusíkem 20 hodin zahřívá na 200 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se tavenina extrahuje mezi směs dichlormethan/methanol (99:1) a směs vody a nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného (1:1) za intenzivního míchání a použití ultrazvukové lázně. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a odpaří se ve vakuu a zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu o velikosti částic 0,04-0,06 mm, za použití směsi dichlormethan/methanol (49:1). Sloučenina uvedená v názvu se získá po odpaření frakcí obsahujících produkt ve vakuu a rekrystalizaci zbytku z acetonitrilu; t.t. 189-191 °C; ESI-MS: (M+H)⁺=389.

Příklad 54**1-(3,4,5-Trimethoxyanilin)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin**

Směs 0,3 g (1,173 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu (příprava viz. německá přihláška č. 1 061 788 [zveřejněná 23. 07. 1959]) a 0,645 g (3,52 mmol) 3,4,5-trimethethoxyanilinu se zahřívá 1 hodinu na 110 °C. Po ochlazení se reakční směs extrahuje mezi směs dichlormethan/methanol (20:1) a nasycený vodný roztok uhličitanu sodného. Organická vrstva se promyje vodou a solankou a suší se nad bezvodým síranem sodným, odpaří se ve vakuu a zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu o velikosti částic 0,04-0,06 mm, za použití směsi ethylacetát/methanol (19:1). Sloučenina uvedená v názvu se získá po odpaření frakcí obsahujících produkt ve vakuu a rekrystalizací zbytku ze směsi dichlormethan/hexan; t.t. 110-111 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 403$

Příklad 55

1-(4-Chloranilin)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin-3-oxid

Směs 1,53 g (4,41 mmol) 1-(4-chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)-fthalazinu (viz. příklad 4), 1,74 g (asi 5,75 mmol) 3-chlorperbenzoové kyseliny (asi 57 %) a 80 ml ethylacetátu se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Potom se k reakční směsi přidá 25 ml 1N vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, míchá se 10 minut, filtruje se, promyje se vodou, potom ethylacetátem a filtrační zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu o velikosti částic 0,04-0,06 mm, za eluce směsí ethylacetát/methanol (19:1). Sloučenina uvedená v názvu se získá po odpaření frakcí obsahujících produkt ve vakuu a rekrystalizací zbytku z methanolu; t.t. 226-228 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 363$.

Příklad 56

1-(3-Hydroxyfenoxy)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

Roztok 0,2 g (1,82 mmol) resorcinolu v 5 ml dioxanu se přidá k 0,37 ml 5,4M methanolického roztoku methoxidu sodného (2 mmol).

Krystalický zbytek se potom suspenduje v 5 ml dioxanu, přidá se 0,511 g (2 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu a reakční směs se míchá pod dusíkem 18 hodin při 120 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti a filtraci se filtrát odpaří ve vakuu a zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu o velikosti částic 0,04 až 0,06 mm, za použití ethylacetátu a směsi ethylacetát/methanol (50:1 a 25:1). Frakce obsahující produkt se odpaří ve vakuu, krystalický zbytek se suspenduje asi v 5 ml dichlormethanu a filtruje se. Sloučenina uvedená v názvu se získá po sušení krystalů ve vysokém vakuu (6 hodin, 100 °C); t.t. 206-207 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 330$.

Příklad 57

1-Cyklohexylamino-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

Směs 0,3 g (1,173 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu a 0,523 g (5,278 mmol) cyklohexylaminu se míchá 8 hodin při 115 °C. Po ochlazení se reakční směs extrahuje mezi dichlormethan a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organický roztok se promyje solankou a suší se nad bezvodým síranem sodným, odpaří se a zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití směsi ethylacetát/methanol (19:1). Sloučenina uvedená v názvu s obsahem vody 0,56 % se získá po krystalizaci frakcí obdávajících produkt z acetonitrilu a sušení ve vysokém vakuu; t.t. 137-139 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 319$.

Příklad 58

1-Cyklopentylamino-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

Směs 0,3 g (1,173 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu a 0,4 g (4,692 mmol) cyklopentylaminu se míchá 6 hodin při 150 °C. Po ochlazení se reakční směs extrahuje mezi dichlormethan a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organický roztok se promyje solankou a suší se nad bezvodým

síranem sodným, zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití směsi ethylacetát/methanol (9:1). Sloučenina uvedená v názvu se získá po krystalizaci frakcí obsahujících produkt ze směsi acetonitril/voda a sušení za vysokého vakua (8 hodin, 100 °C); t.t. 163-165 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 305$.

Příklad 59

1-(4-Chloranilin)-4-[(2-methyl-4-pyridyl)methyl]fthalazin

Směs 910 mg (6,36 mmol) oxidu fosforečného, 876 mg (6,36 mmol) hydrochloridu triethylaminu a 812 mg (6,36 mmol) 4-chloranilinu se zahřívá na 200 °C dokud nevznikne homogenní tavenina. K tavenině se přidá 400 g (1,59 mmol) 4-[(2-methyl-pyridin-4-yl)-methyl]-1(2H)-fthalazinonu a reakční směs se míchá dalších 16 hodin při 200 °C. Po ochlazení se reakční směs extrahuje za míchání a použití ultrazvukové lázně mezi směs dichlor-methan/methanol (asi 20:1) a nasycený vodný roztok uhličitanu sodného. Organická vrstva se promyje vodou a solankou, suší se nad bezvodým síranem sodným, odpaří se ve vakuu a zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu o velikosti částic 0,04-0,06 mm, za použití směsi ethylacetát/methanol (19:1). Sloučenina uvedená v názvu se získá po odpaření frakcí obsahujících produkt ve vakuu a krystalizaci zbytku z acetonitrilu; t.t. 158-159 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 361$

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

59.1) 2-[2-Methyl-1H-pyridin-4-yliden]-indan-1,3-dion

Směs 27,7 g (0,187 mol) anhydridu kyseliny ftalové a 20,04 g (0,187 mol) 2,4-dimethylpyridinu se v dusíkové atmosféře za míchání 20 hodin zahřívá na 180 °C. Reakční směs se potom suspenduje v 250 ml ethanolu asi při 75 °C za použití ultrazvukové lázně. Suspenze se filtruje, filtrát se odpaří ve vakuu a zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na

silikagelu o velikosti částic 0,04 až 0,06 mm, za použití směsi ethylacetát/methanol (49:1 a 19:1). Frakce obsahující produkt se odpaří ve vakuu, zbytek se zahřívá ve směsi methanol/dichlormethan (3:1) a potom se ochladí v ledové lázni. Po filtraci a sušení filtračního zbytku ve vysokém vakuu (8 hodin, 100 °C) se získá sloučenina uvedená v názvu; t.t. >260 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 238$.

59.2) 4-[2-Methyl-1H-pyridin-4-yliden]-1(2H)-fthalazinon

Směs 5,5 g (23,18 mmol) 2-[2-methyl-1H-pyridin-4-yliden]-indan-1,3-dionu a 21,8 ml hydrátu hydrazinu se 4 hodiny zahřívá pod dusíkem na 130 °C. Potom se k reakční směsi ochlazené na teplotu místnosti přidá 50 ml ethanolu, filtruje se a filtrační zbytek se promyje ethanolem a etherem. Sloučenina uvedená v názvu se suší za vysokého vakua; t.t. 183-184 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 252$.

Příklad 60

1-(4-Chloranilino)-4-[(2,6-dimethyl-4-pyridyl)methyl]fthalazin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 59, ale s 4-[(2,6-dimethylpyridin-4-yl)methyl]-1(2H)-fthalazinonem místo 4-[(2-methyl-pyridin-4-yl)methyl]-1(2H)-fthalazinonu; t.t. 175-176 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 375$.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

60.1) 2-[2,6-Dimethyl-1H-pyridin-4-yliden]-indan-1,3-dion

Sloučenina uvedená v názvu se získá za použití způsobu popsaného v příkladu 59.1, ale s 2,4,6-trimethylpyridinem místo 2,4-dimethylpyridinu; t.t. >250 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 252$.

60.2) 4-[(2,6-Dimethylpyridin-4-yl)methyl]-1(2H)-fthalazinon

Za použití způsobu popsaného v příkladu 59.2 se cílová sloučenina připraví z 2-[2,6-dimethyl-1H-pyridin-4-yliden]-indan-1,3-dionu a hydrátu hydrazinu; t.t. 229-230 °C; ESI-MS: $(M+H)^+=266$.

Příklad 61

1-Cyklopropylamino-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin.1,58 hydrochlorid

Směs 0,3 g (1,173 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu a 1,4 ml (14,076 mmol) cyklopropylaminu se míchá 8 hodin při 110 °C. Po ochlazení se reakční směs extrahuje mezi dichlor-methan a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organický roztok se promyje solankou a suší se nad bezvodým síranem sodným a zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu za eluce směsí ethylacetát/methanol (9:1). Frakce obsahující produkt se odpaří ve vakuu a zbytek se míchá s 1 ml 3N methanolického roztoku chlorovodíku. Získané krystaly se odfiltrují s malým množstvím methanolu a promyjí etherem. Po sušení za vysokého vakua (8 hodin, 160 °C) se získá sloučenina uvedená v názvu s obsahem vody 8,63 %; t.t. >250 °C; ESI-MS: $(M+H)^+=277$.

Příklad 62

Sukcinát 1-(4-chloranilin)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu

Roztok 1,77 g (15 mmol) kyseliny jantarové v 35 ml ethanolu se přidá k horkému roztoku 5,0 g (14,4 mmol) 1-(4-chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu ve 150 ml ethanolu. Když se směs ochladí, pomalu se začnou vylučovat krystaly, které odfiltrují, promyjí ethanollem a suší.

Elementární analýza: $(C_{24}H_{21}N_4ClO_4)$ vypočteno C 62,00 %, H 4,55 %, N 12,05 %; nalezeno C 62,02 %, H 4,75 %, N 12,04 %.

Příklad 63

Oxalát 1-(4-chloranilin)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu

Roztok 1,35 g (15 mmol) kyseliny šťavelové c 35 ml ethanolu se přidá k roztoku 5,0 g (14,4 mmol) 1-(4-chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu v 150 ml ethanolu. Za míchání se vylučují krystaly. Po ochlazení, filtraci, promytí ethanolem a sušení se získá sloučenina uvedená v názvu. Elementární analýza ($C_{22}H_{17}N_4ClO_4$) vypočteno C 60,49 %, H 3,92 %, N 12,83 %; nalezeno C 60,69 %, H 4,05 %, N 12,97 %.

Příklad 64

racemický 1-(4-Chloranilin)-4-[1-(4-pyridyl)ethyl]fthalazin

Směs 300 mg (1,19 mmol) racemického 4-[1-(4-pyridyl)ethyl]-1(2H)-fthalazinonu, 683 mg (4,77 mmol) oxidu fosforečného, 657 mg (4,77 mmol) hydrochloridu triethylaminu a 609 mg (4,77 mmol) 4-chloranilinu se zahřívá 8 hodin na 205 °C. Hnědý reakční roztok se převede do směsi dichlormethan/methanol 19:1, promyje se postupně nasyceným roztokem uhličitanu sodného, třikrát vodou a solankou a organická vrstva (Na_2O_4) se promyje a odpaří. Chromatografie (silikagel; ethylacetát/methanol 19:1) za získání sloučeniny uvedené v názvu: t.t.: 132-134 °C; Elementární analýza ($C_{21}H_{17}N_4Cl \cdot 1/4 CH_3OH$) vypočteno C 68,52 %, H 5,08 %, N 14,87 %; nalezeno C 68,4 %, H 5,0 %, N 14,9 %.

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem:

64.1) 3-(1-Pyridin-4-ylethyliden)-3H-isobenzofuran-1-on

25,0 g (168,9 mmol) anhydridu kyseliny ftalové, 11,8 g (77,9 mmol) 3-pyridin-4-yl-propionové kyseliny [příprava viz.: J. Med. Chem. 39, 609 (1996)], 1,065 g (13 mmol) octanu sodného a 40 ml dimethylacetamidu se míchá 4 hodiny při 180 °C. Reakční směs se nalije do směsi ledu a 250 ml 0,2N roztoku hydroxidu

sodnéého, míchá se a extrahuje se dvakrát ethylacetátem. Organické vrstvy se promyjí vodou a solankou, suší se (N_2O_4) a odpaří se. Po chromatografii (silikagel; ethylacetát/methanol 19:1) a krystalizací z ethanolu se získá sloučenina uvedená v názvu: FAB MS $(M+H)^+ = 238$.

64.2) racemický 4-[1-(4-Pyridyl)ethyl]-1(2H)-fthalazinon

V 50 ml ethanolu se 4,5 hodiny zahřívá k varu 2,2 g (9,27 mmol) 3-(1-pyridin-4-yl-ethyliden)-3H-isobenzofuran-1-onu a 597 ml (12 mmol) hydrátu hydrazinu. Bílá pevná látka se nechá usadit, odfiltruje se a vyhodí se. Filtrát se odpaří a sloučenina uvedená v názvu se krystalizuje z acetonitrilu; t.t. 201-203 °C; Elementární analýza ($C_{15}H_{13}N_3O \cdot 0,15 H_2O$) vypočteno C 70,93 %, H 5,28 %, N 16,54 %; nalezeno C 70,8 %, H 5,2 %, N 16,8 %.

Příklad 65

1-(4-Chloranilino)-4-[(1-oxypyridin-4-yl)methyl]fthalazin

K roztoku 437,7 mg (3,407 mmol) 4-chloranilinu v 25 ml ethanolu, se přidá 1,25 g (= 80%; 3,245 mmol) hydrochloridu 1-chlor-4-[(1-oxypyridin-4-yl)methyl]fthalazinu a směs se zahřívá 2 hodiny k varu. Suspenze se odfiltruje a promyje ethanolem. Vzniklý surový produkt obsahuje asi 6-7 % 1-(4-chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu jako vedlejšího produktu. Po čištění pomocí chromatografie (silikagel, ethylacetát/dichlor-methan/methanol/amoniak 70:15:15:1) a krystalizací z ethylacetátu se získá sloučenina uvedená v názvu; t.t. 249-251 °C; ^1H -NMR (perdeuterodimethylsulfoxid) 9,27 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,99 (m, 3H), 7,95 (m, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,55 (s, 2H); FAB MS $(M+H)^+ = 363$.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

65.1) 4-[(1-Oxypyridin-4-yl)methyl]-1(2H)-fthalazinon

K ledově studenému roztoku 5,0 g (21,07 mmol) 4-(4-pyridylmethyl)-1(2H)-fthalazinonu [připraveného podle německé přihlášky č. 1061788 (zveřejněno 23. 7. 1959)] v 30 ml kyseliny octové se přidá 14 ml kyseliny peroctové (Fluka, Buchs/Švýcarsko; 32% v kyselině octové) a směs se míchá 52 hodin při teplotě místnosti. Reakční roztok se odpaří, zbytek se suspenduje v 15 ml vody a neutralizuje se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného. Po filtraci a promytí vodou se získá sloučenina uvedená v názvu, která stále obsahuje asi 20 % 4-(4-pyridylmethyl)-1(2H)-fthalazinonu. Tento surový produkt se použije v následujícím kroku. Pomocí chromatografie (silikagel; dichlormethan/methanol 9:1) se získá čistá sloučenina uvedená v názvu; t.t. 274-275 °C; FAB MS (M+H)⁺ =254.

65.2) Hydrochlorod 1-chlor-4-[(1-oxypyridin-4-yl)methyl]fthalazinu

Suspenze 4,45 g (17,6 mmol) 4-[(1-oxypyridin-4-yl)-methyl]-1(2H)-fthalazinonu v 65 ml acetonitrilu se smísí s 8,8 ml (35,2 mmol) 4N roztoku chlorovodíku v dioxanu a nakonec s 4,17 ml (45,7 mmol) chloridu fosforylu. Po 30 hodinách míchání při 45 °C se červaná suspenze filtruje a promyje se acetonitrilem; FAB MS (M+H)⁺ =272.

Příklad 66

1-(4-Chloranilin)-4-(4-pyrimidinylmethyl)fthalazin

Směs 100 mg (0,45 mmol) hydrochloridu 1-chlor-4-(4-pyrimidinylmethyl)fthalazinu a 149 mg (1,17 mmol) 4-chloranilinu se zahřívá 1,5 hodiny na 100 °C. Reakční směs se extrahuje mezi směs dichlormethan/methanol 19:1 a nasycený roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická vrstva se oddělí, promyje se vodou a solankou, suší se nad síranem sodným a odpaří se. Po chromatografii (silikagel ethylacetát/methanol 19:1) a krystalizací ze

směsi ethylacetát/ether se získá sloučenina uvedená v názvu; t.t. 174-176 °C; FAB MS (M+H)⁺ = 348.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

66.1) 2-Pyrimidin-4-yl-indan-1,3-dion

7,87 g (53,1 mmol) anhydridu kyseliny ftalové a 22 ml (0,24 mol) 4-methylpyrimidinu se míchá 1 hodinu při 140 °C a 4 hodiny při 210 °C. Reakční směs se potom míchá s 15 ml methanolu, filtruje se a zbytek se promyje methanolem. Další produkt se získá po odpaření filtrátu a míchání zbytku s vodou; t.t. 168-169 °C; elementární analýza (C₁₃H₈N₂O₂) vypočteno C 69,64 %, H 3,60 %, N 12,49 %; nalezeno C 69,8%, H 3,7%, N 12,4%; FAB MS (M+H)⁺ = 225.

66.2) 4-(4-Pyrimidinylmethyl)-1-(2H)-fthalazinon

1,20 g (5,35 mmol) 2-pyrimidin-4-yl-indan-1,3-dionu v 30 ml ethanolu se smísí s 345 µl (6,96 mmol) hydrátu hydrazinu a zahřívá se 5 hodin na 100 °C. Po ochlazení se produkt odfiltruje a promyje ethanolem; t.t. 204-206 °C; elementární analýza (C₁₃H₁₀N₄O.0,5 H₂O) vypočteno C 63,15 %, H 4,48 %, N 22,66 %; nalezeno C 63,3 %, H 4,5 %, N 22,7 %; FAB MS (M+H)⁺ = 239.

66.3) Hydrochlorid 1-chlor-4-(4-pyrimidinylmethyl)fthalazinu

850 mg (3,57 mmol) 4-(4-pyrimidinylmethyl)-1(2H)-fthalazinonu v 15 ml acetonitrilu se smísí s 1,78 ml (7,14 mmol) 4N roztoku chlorovodíku v dioxanu a nakonec s 1,14 ml (12,5 mmol) chloridu fosforylu. Po 36 hodinách míchání při 50 °C se červená suspenze odfiltruje a promyje acetonitrilem; FAB MS (M-H)⁺ = 255. Další produkt se získá z odpařeného filtrátu pomocí extrakce mezi dichlormethan a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného.

Příklad 67

A: 1-(3-Fenoxyanilin)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

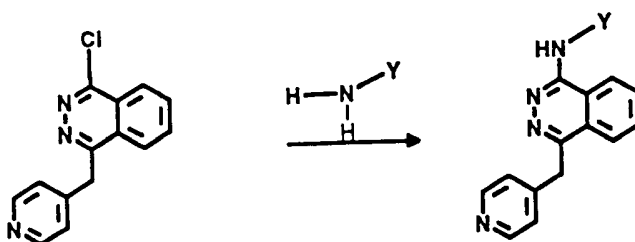
Směs 256 mg (1,00 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu a 556 mg (3,00 mmol) 4-fenoxyanilinu (Aldrich) se 2 hodiny zahřívá na 90 °C. Tavenina se ochladí a míchá s 6 ml roztoku amoniaku (10 % ve vodě: nebo 10 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného) a 15 ml směsi dichlormethan/methanol 50:1 30 minut. Vodná vrstva se potom oddělí a extrahuje se dichlormethanem. Organická vrstva se suší nad síranem sodným, odpaří a čistí pomocí chromatografie (silikagel; ethylacetát až ethylacetát/methanol 19:1 až 10:1). Po krystalizaci z acetonitrilu se získá sloučenina uvedená v názvu; t.t. 186-189 °C; elementární analýza ($C_{26}H_{21}NaO$) vypočteno C 77,02 %, H 5,22 %, N 13,82 %; nalezeno C 77,2 %, H 4,9 %, N 13,8 %.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

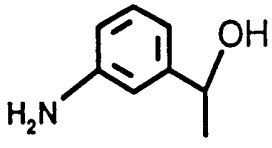
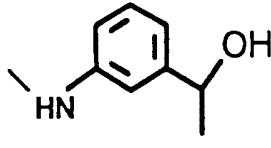
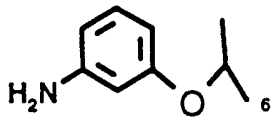
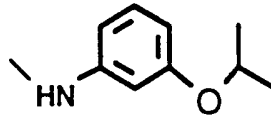
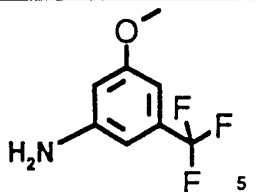
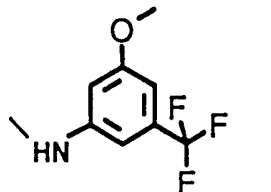
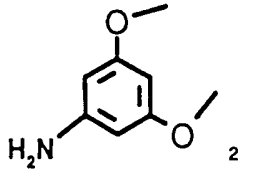
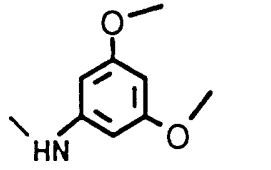
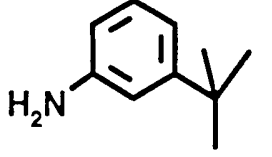
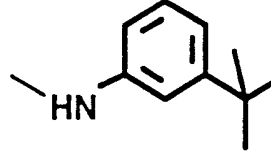
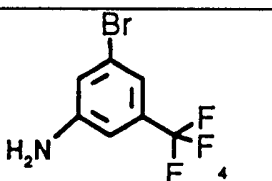
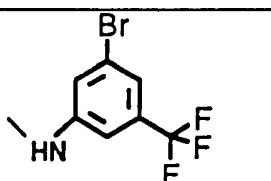
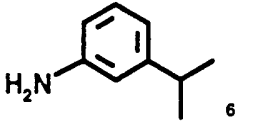
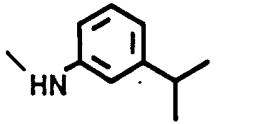
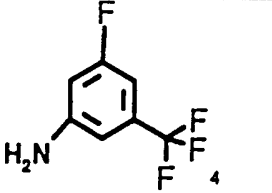
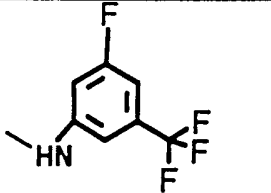
67.A1) 1-Chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

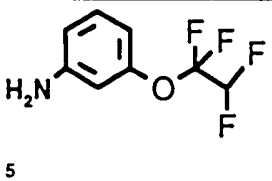
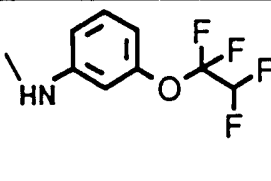
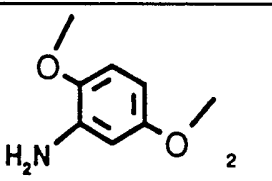
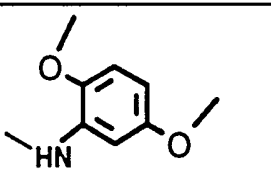
Bez přístupu vzduchu se 29 g (122 mmol) 4-(4-pyridylmethyl)-1(2H)-fthalazinonu [připraveného podle německé přihlášky č. 1061788 (zveřejněné 23. 7. 1959)) v 450 ml acetonitrilu smísí s 61 ml 4N roztoku chlorovodíku v dioxanu a 28 ml (306 mmol) chloridu fosforylu a míchá se 27 hodin při 50 °C. K bílé suspenzi se potom za chlazení ledem přikape 119 g hydrogenuhlčitanu sodného v 1,45 vody a směs se míchá a sloučenina uvedená v názvu se odfiltruje. Elementární analýza ($C_{14}H_{10}N_3Cl$) vypočteno C 65,76 %, H 3,94 %, N 16,43 %, Cl 13,86 %; nalezeno C 65,40 %, H 4,12 %, N 16,45 %, Cl 13,66 %; FAB MS $(M+H)^+ = 256$.

Stejným způsobem se reakcí v tavenině připraví následující sloučeniny



Př.	H ₂ N-Y	-HN-R	t. t. [°C]	Anal. ¹	FAB-MS (M+H) ⁺
67B	 <chem>Cc1cccc(N)c1O</chem> 2	 <chem>Cc1cccc(N)cc1</chem>	192-195	CHN (1.5 H ₂ O)	343
67C	 <chem>COc1cccc(N)c1O</chem> 3	 <chem>COc1cccc(N)cc1</chem>	256-258	CHN (0.23 H ₂ O)	359
67D	 <chem>CSc1cccc(N)c1</chem> 2	 <chem>CSc1cccc(N)cc1</chem>	148-149	CHN	359
67E	 <chem>CCSc1cccc(N)c1</chem> 2	 <chem>CCSc1cccc(N)cc1</chem>	143-144	CHN	341
67F	 <chem>CCOC1=CC=C(N)C=C1</chem> 2	 <chem>CCOC1=CC=C(N)C=C1</chem>	193-195	CHN	357
67G	 <chem>FC(F)(F)c1cccc(N)c1</chem>	 <chem>FC(F)(F)c1cccc(N)cc1</chem>	184-185	CHN	381
67H	 <chem>FC(F)(F)Oc1cccc(N)c1</chem> 4	 <chem>FC(F)(F)Oc1cccc(N)cc1</chem>	176-178	CHN	397
67I	 <chem>BrC1=CC=C(N)C=C1</chem>	 <chem>BrC1=CC=C(N)C=C1</chem>			391/393
67J	 <chem>OCc1cccc(N)c1</chem> 2	 <chem>OCc1cccc(N)cc1</chem>	192-193	CHN	343

67K	 5		221-222	CHN	357
67L	 6		188-190	CHN	371
67M	 5		143-145	CHN	411
67N	 2		193-196	CHN	373
67O	 7			CHN (0.5 H ₂ O)	369
67P	 4		223-226	CHN	459/461
67Q	 6			CHN (0.5 H ₂ O)	355
67R	 4		253-255	CHN	399

67S			185-187	CHN F (0.3 H ₂ O)	429
67T			199-201	CHN	373

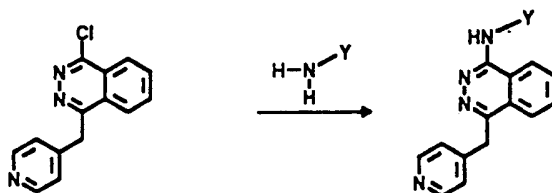
¹Odchylka < 0,4%; výrobce: ²Fluka; ³Lancaster; ⁴JRD Fluorchemicals; ⁵Aldrich; ⁶TCI; ⁷Maybridge.

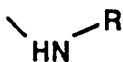
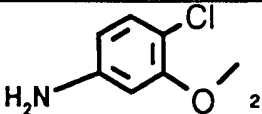
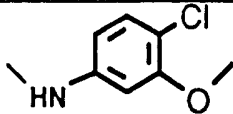
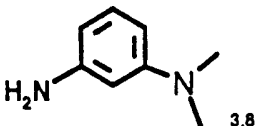
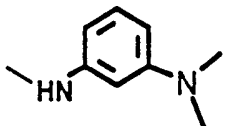
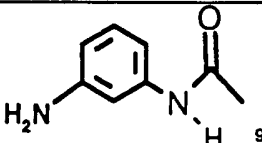
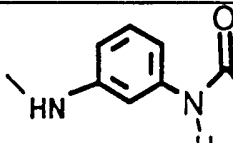
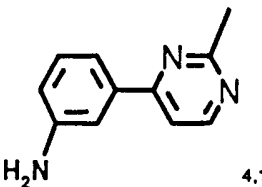
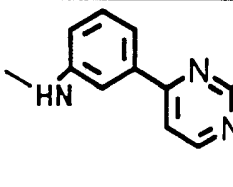
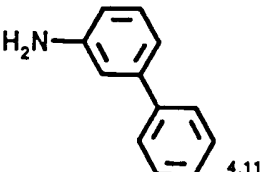
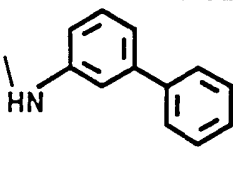
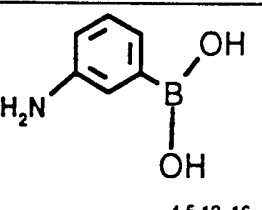
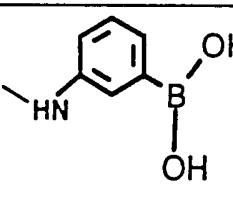
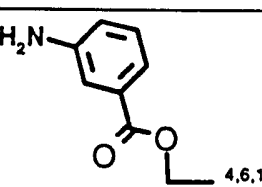
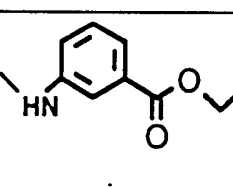
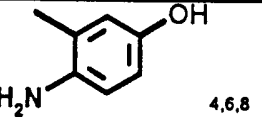
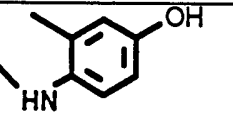
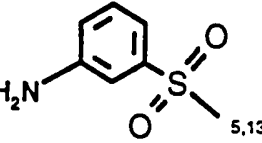
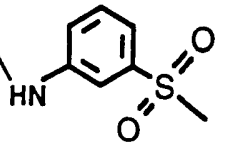
Příklad 68

A: 1-(3-Decyloxyanilin)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

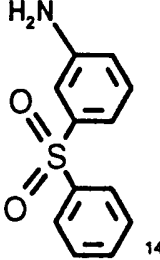
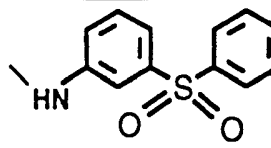
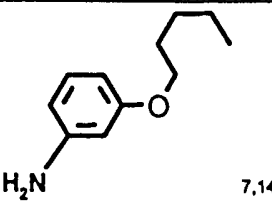
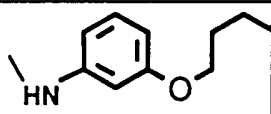
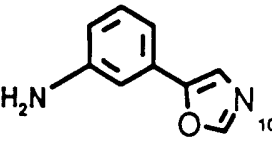
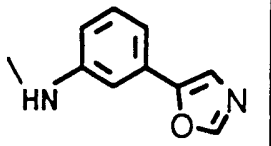
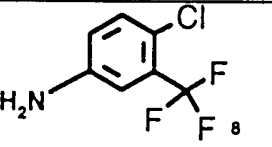
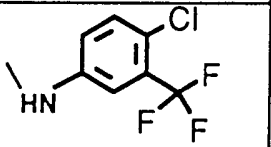
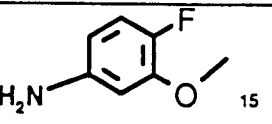
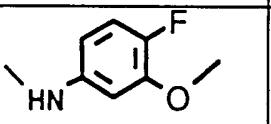
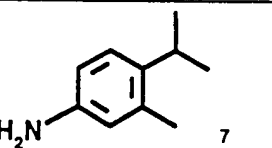
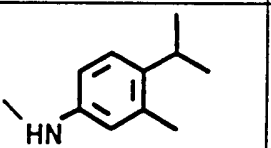
K 262 mg (1,05 mmol) decyloxyanilinu (Salor) v 5 ml ethanolu se přidá 0,26 ml 4N roztoku chlorovodíku v dioxanu, směs se míchá asi 3 hodiny a potom se přidá 256 mg (1,00 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu (příklad 67A.1). Po 2 hodinách zahřívání k varu se směs ochladí a odpaří. Zbytek se míchá s 6 ml roztoku amoniaku (10% roztok ve vodě: nebo 10 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného) a 15 ml směsi dichlormethan/methanol 50:1 30 minut. Vodná vrstva se potom oddělí a extrahuje se znovu dichlormethanem. Organická vrstva se suší nad síranem sodným a odpaří se. Po krystalizaci (nebo také chromatografii na silikagelu za eluce směsí ethylacetát/methanol 19:1] z acetonitrilu (nebo methanolu) se získá sloučenina uvedená v názvu; t.t. 116-119 °C; elementární analýza (C₃₀H₃₆N₄O) vypočteno C 76,89 %, H 7,74 %, N 11,96 %; nalezeno C 76,7 %, H 7,7 %, N 11,9 %; FAB MS (M+H)⁺ = 469.

Podobným způsobem se v ethanolu za zahřívání připraví následující sloučeniny:



Př.	H ₂ N-Y		t. t. [°C]	Anal. ¹	FAB MS (M+H) ⁺
68B			242-243	CHN	377
68C			143-145	CHN	356
68D			263-265	CHN (0.22 H ₂ O)	370
68E			214-216	CHN (0.13 H ₂ O)	405
68F				CHN (0.4 CH ₃ CN)	389
68G				CHN (0.5 H ₂ O)	357
68H			153-155	CHN	385
68I					343
68J			239-241	CHN (0.2 H ₂ O)	391

11.08.99

68K	 14		196-199	CHNS (0.26 H ₂ O)	453
68L	 7,14			CHNCl (1.6 H ₂ O)	399
68M	 10		194-196	CHN (0.2 H ₂ O)	380
68N	 8		220-222	CHNF	415
68O	 15		190-192	CHNF	361
68P	 7		163-166	CHN	369

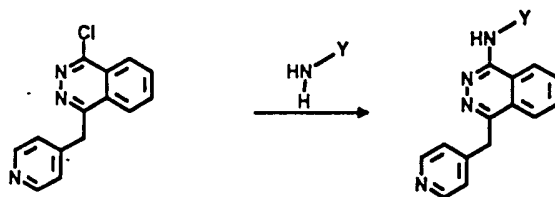
¹Odchylka $\leq 0,4 \%$; ²připraveno hydrogenací (Raneyův nikl; ethanol/tetrahydrofuran) nebo 4-chlor-3-methoxynitrobenzen (Riedel de Haen); ³přidání 2 ekvivalentů chlorovodík/dioxan; ⁴bez přidání směsi chlorovodík/dioxan; ⁵reakční směs se odpaří a převede se do směsi voda/dichlormethan, přidá se vodný amoniak a vykrystalizuje cílová sloučenina; ⁶n-butanol jako rozpouštědlo, 120 °C; ⁷isolováno jako hydrochlorid. Výrobci: ⁸Fluka; ⁹Bayer; ¹⁰Maybridge; ¹¹TCI; ¹²Aldrich; ¹³Acros; ¹⁴Salor; ¹⁵Butt Park; ¹⁶Hemisulfate derivative.

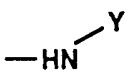
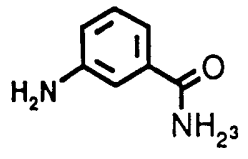
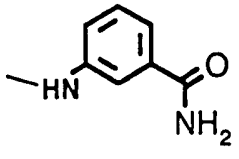
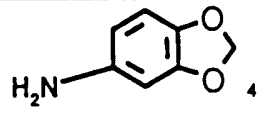
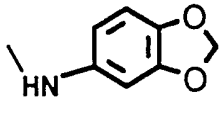
Příklad 69

A: 1-[(4-Acetyl-3-hydroxyanilin)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

302 mg (2,0 mmol) 2-acetyl-5-aminofenolu (Maybridge) a 256 mg (1,00 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu (příklad 67A.1) v 2 ml DMEU se zahřívá 3 až 18 hodin na 100 °C. Reakční směs se míchá s 10 ml roztoku amoniaku (10% ve vodě) a 25 ml ethylacetátu (nebo dichlormethanu) a filtruje přes křemelinu. Organická vrstva filtrátu se suší nad síranem sodným, odpaří se a čistí se pomocí chromatografie (silikagel, ethylacetát/methanol 40:1 až 10:1). Po krystalizaci z acetonitrilu se získá sloučenina uvedená v názvu; t.t. 234-236 °C; HPLC: t_{Ret} (Grad₅₋₄₀) = 9,5; FAB MS (M+H)⁺ = 371.

Stejným způsobem (s DMEU za zahřívání) se připraví následující sloučeniny:



Př.	H ₂ N-Y		t. t. [°C]	Anal. ¹	FAB MS (M+H) ⁺
69B			266-268	7.1 ²	356
69C			186-188	CHN (0.7 H ₂ O)	357

¹Odchylka < 0,4%; ²HPLC: t_{Ret} (Grad_{S-40}). Výrobci: ³Aldrich; ⁴Fluka.

Příklad 70

1-(3-Acetylanilin)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin (A) a 1-[(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)-anilin]-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin (B)

Směs 256 mg (1,00 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu (příklad 67A.1) a 537 mg (3,00 mmol) 3-(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)-anilin (A. Bader Chem.) se 2 hodiny míchá při 90 °C. Tavenina se ochladí a míchá se s 10 ml 20% roztoku uhličitane draselného a 30 ml dichlormethanu. Vodná vrstva se potom oddělí a extrahuje se znovu dichlormethanem. Organická vrstva se suší nad síranem sodným, odpaří a čistí se pomocí chromatografie na silikagelu za eluce ethylacetátem až směsí ethylacetát/methanol 100:1 až 19:1). Po krystalizaci frakcí obsahujících produkt ze 4 ml acetonitrilu se získá nejprve A: t. t. 229-231 °C; HPLC: t_{Ret} (Grad_{S-40}) = 8,2; FAB MS (M+H)⁺ = 355.

Po ochlazení prvních matečných louhů v ledové lázni krystalizuje B: HPLC: t_{Ret} (Grad_{S-40}) = 9,3; FAB MS (M+H)⁺ = 399.

Příklad 72

1-(4-Chlor-3-hydroxyanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

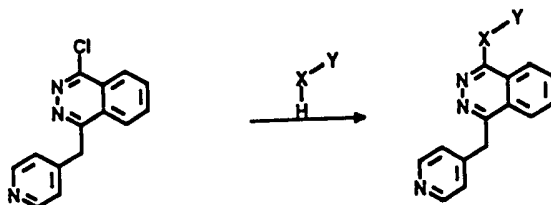
Roztok 2 ml bromidu boritého (asi 1M roztok v dichlormethanu) se smísí se suspenzí 0,19 g (0,50 mmol) 1-(4-chlor-3-methoxyanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu (příklad 68B) v 4 ml dichlormethanu při 0 °C v dusíkové atmosféře. Pryskeřicovitá směs se nechá 18 hodin stát při teplotě místnosti, dichlormethanová vrstva se slije a lepkavý zbytek se míchá s 10 ml tetrahydrofuranu a 5 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Vzniklá suspenze se filtruje, filtrační zbytek se promyje tetrahydrofuranem a vyhodí. Tetrahydrofuranová vrstva se oddělí a suší nad síranem sodným, odpaří, čistí pomocí chromatografie na silikagelu za eluce směsí ethylacetát/methanol 40:1 až 19:1) a sloučenina uvedená v názvu se krystalizuje ze směsi acetonitril/methanol; t.t. 245-246 °C; HPLC: $t_{Ret}(Grad_{5-40}) = 8,8$; FAB MS $(M+H)^+ = 363$.

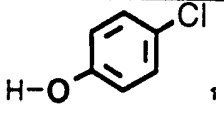
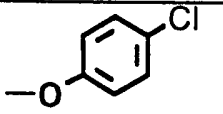
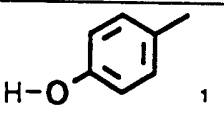
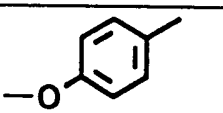
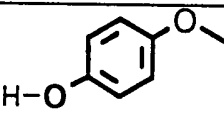
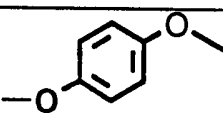
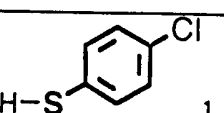
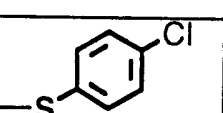
Příklad 72

A: 1-(3-Chlorfenoxy)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin

Za nepřístupu vzduchu se 200 mg (0,78 mmol) 1-chlor-4-(4-pyridylmethyl)fthalazinu (příklad 67A.1), 173 mg (1,25 mmol) uhlíčitanu draselného a 120 mg (0,94 mmol) 3-chlorfenolu (Fluka) zahřívá 3 hodiny ve 2 ml dimethylsulfoxidu na 90 °C. Reakční směs se extrahuje mezi 20 ml vody a 20 ml ethylacetátu a vodná vrstva se oddělí a extrahuje 2 podíly ethylacetátu. Organická vrstva se promyje vodou a solankou, suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se rozpustí v 15 ml tetrahydrofuranu, sráží se hexanem a filtruje. Sloučenina uvedená v názvu se získá po odpaření filtrátu po chromatografii (silikagel; ethylacetát/methanol 4:1); t.t. 143-145 °C; HPLC: $t_{Ret}(Grad_{20-100}) = 8,9$; FAB MS $(M+H)^+ = 348$.

Následující sloučeniny se připraví stejným způsobem:



Příkl.	H-X-Y	—X—Y	t.t. [°C]	HPLC t_{ret} (Grad ₂₀₋₁₀₀)	FAB MS (M+H) ⁺
72B			207-208	8.9	348
72C			175-176	8.6	328
72D			194-196	8.1	344
72E			204-206	9.5	364

Výrobce: ¹Fluka

Příklad 73

5-(4-Chloranilino)-8-(4-pyridylmethyl)pyrido[2,3-d]pyridazin

V dusíkové atmosféře se 1,19 g (8,38 mmol) oxidu fosforečného, 1,156 g (8,4 mmol) hydrochloridu triethylaminu a 1,072 g (8,4 mmol) 4-chloranilinu zahřívá 5 minut na 200 °C. Potom se k tavenině přidá 0,50 g (2,1 mmol) 8-(4-pyridylmethyl)-6H-pyrido[2,3-d]pyridazin-5-onu a tato směs se míchá 3 hodiny při 200 °C. Po ochlazení se tavenina převede do 25 ml dichlormethanu, 10 ml vody a 5 ml nasyceného roztoku amoniaku a organická vrstva se oddělí, suší se nad síranem sodným a odpaří se. Po kolonové chromatografii (silikagel, ethylacetát/methanol 50:1 až 25:1) a krystalizací ze směsi acetonitril/methanol se získá sloučenina uvedená v názvu; t.t. 220-222 °C; elementární analýza (C₁₉H₁₄N₅Cl) vypočteno C 65,61 %, H 4,06 %, N 20,14 %; nalezeno C 65,7 %, H 4,1 %, N 20,1 %; FAB MS (M+H)⁺ =348.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

73.1) 6-(Pyridin-4-yl)pyridin-5,7-dion

K suspenzi 20,27 g (150 mmol) furo[3,4-b]pyridin-5(7H)-onu (příprava viz. Synthesis 1997, 113) a 14,13 ml (150 mmol) 4-pyridinkarbaldehydu v 120 ml methanolu a 75 ml ethylpropionátu, se za chlazení ledem v dusíkové atmosféře přikape 27,8 ml (150 mmol) 5,4M roztoku methoxidu sodného. Směs se zahřeje na 15 minut na teplotu místnosti a potom na 2 hodiny k varu. Suspenze přechodně přejde do roztoku a potom se znovu vytvoří pevná látka. Po ochlazení se přidá 120 ml vody, míchá se, produkt se filtruje a promyje se vodou. Další produkt lze získat z filtrátu po okyselení kyselinou octovou; FAB MS $(M+H)^+ = 225$.

73.2) 8-(4-Pyridylmethyl)-6H-pyrido[2,3-d]pyridazin-5-on (A) a 5-(4-pyridylmethyl)-7H-pyrido[2,3-d]pyridazin-8-on (B)

Suspenze 8,7 g (38,8 mmol) 6-(pyridin-4-yl)-[1]pyrindin-5,7-dionu v 40 ml hydrátu hydrazinu se zahřívá 4 hodiny k varu. Suspenze přechodně přejde do roztoku, potom najednou zase vykrystalizuje, po ochlazení na teplotu místnosti se odfiltruje, promyje vodou a etherem a suší. Po frakční krystalizaci z vroucího methanolu se získá směs A a B. Po kolonové chromatografii (silikagel; ethylacetát/methanol 19:1 až 7:3) a míchání ve vroucím methanolu se získá A a potom B. A: t.t.: 246-248 °C; $^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimethylsulfoxid) 12,83 (s, HN), 9,13 (dd, 1H), 8,59 (dd, 1H), 8,43 (d, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,29 (d, 2H), 4,38 (s, 2H; NOE na signálu na 7,29^{pyridin}); elementární analýza ($\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$) vypočteno C 65,54 %, H 4,23 %, N 23,52 %; nalezeno C 65,2%, H 4,3%, N 23,5. B: t.t.: > 260 °C; $^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimethylsulfoxid) 12,83 (s, HN), 9,04 (dd, 1H), 8,46 (d, 2H), 8,33 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,30 (d, 2H), 4,34 (s, 2H; NOE na signálu na 7,29^{pyridin} a 8,33^{HC-4}); elementární analýza ($\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$) vypočteno C 65,54 %, H 4,23 %, N 23,52 %; nalezeno C 65,2 %, H 4,3 %, N 23,5 %.

Příklad 74

8-(4-Chloranilin)-5-(4-pyridylmethyl)pyrido[2,3-d]pyridazin

Stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 73 se 1,025 g (7,22 mmol) oxidu fosforečného, 0,994 g (7,22 mmol) hydrochloridu triethylaminu, 0,921 g (7,22 mmol) 4-chloranilinu a 0,43 g (1,8 mmol) 5-(4-pyridylmethyl)-7H-pyrido[2,3-d]-pyridazin-8-onu (příklad 73.2) převede na sloučeninu uvedenou v názvu; t.t. 196-197 °C; elementární analýza ($C_{19}H_{14}N_5Cl$) vypočteno C 65,61 %, H 4,06 %, N 20,14 %; nalezeno C 65,5 %, H 4,1 %, N 20,1 %; FAB MS $(M+H)^+ = 348$.

Příklad 75

1-(4-Chloranilin)-4-(4-pyridylmethyl)pyrido[3,4-d]pyridazin

Stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 73 se 714 mg (5,03 mmol) oxidu fosforečného, 694 mg (5,04 mmol) hydrochloridu triethylaminu, 643 mg (5,04 mmol) 4-chloranilinu a 300 mg (1,26 mmol) 4-(4-pyridylmethyl)-2H-pyrido[3,4-d]-pyridazin-1-onu převede na sloučeninu uvedenou v názvu; t.t. 227-228 °C; HPLC: $t_{Ret}(Grad_{5-40}) = 9,1$; FAB MS $(M+H)^+ = 348$.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

75.1) 6-(Pyridin-4-yl)-[2]pyridin-5,7-dion

Stejným způsobem, jako je popsáno v 73.1 se sloučenina uvedená v názvu připraví z 4,44 g (32,9 mmol) směsi furo[3,4-c]pyridin-1(3H)-onu a furo[3,4-c]pyridin-3(1H)-onu [příprava viz. Can. J. Chem. 64 (1986), 1031] a 3,1 ml (32,9 mmol) 4-pyridinkarbaldehydu v 26 ml methanolu a 16,4 ml ethylpropionátu s 6,1 ml (32,9 mmol) 5,4M roztoku methoxidu sodného v methanolu; FAB MS $(M+H)^+ = 225$.

75.2) 4-(4-Pyridylmethyl)-2H-pyrido[3,4-d]pyridazin-1-on (A) a
1-(4-pyridylmethyl)-3H-pyrido[2,3-d]pyridazin-4-on (B)

2,69 g (12 mmol) 6-(pyridin-4-yl)-[2]pyrindin-5,7-dionu v 12 ml hydrátu hydrazinu se tři hodiny zahřívá k varu. Po ochlazení na 5 °C se směs odfiltruje, promyje vodou a etherem a suší. Po kolonové chromatografii (silikagel, naneseo jako roztok ve směsi dichlormethan/methanol; eluent toluen/isopropanol 19:1 až toluen/isopropanol/NH₃ (vod.) 90:10:0,25 až 90:20:0,5) a krystalizaci z isopropanolu se získá A a potom B. A: t.t.: 236-237 °C; ¹H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid) 12,9 (s, HN), 9,32 (s, 1 H), 8,96 (d, 1 H), 8,47 (d, 2H), 8,08 (d, 1 H), 7,34 (d, 2H), 4,43 (s, 2H; NOE na singletu na 9,32); FAB MS (M+H)⁺ = 239. B: ¹H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid) 12,93 (s, HN), 9,45 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,47 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 4,34 (s, 2H; NOE na dubletu na 7,80); FAB MS (M+H)⁺ = 239.

Příklad 76

4-(1-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)pyrido[3,4-d]pyridazin

Stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 73 se 714 mg (5,03 mmol) oxidu fosforečného, 694 mg (5,04 mmol) hydrochloridu triethylaminu, 643 mg (5,04 mmol) 4-chloranilinu a 300 mg (1,26 mmol) 1-(4-pyridylmethyl)-3H-pyrido[3,4-d]-pyridazin-4-onu (příklad 75.2) převede na sloučeninu uvedenou v názvu: t.t.: 220-221 °C; HPLC: t_{Ret}(Grad₅₋₄₀) = 9,3; FAB MS (M+H)⁺ = 348.

Příklad 77

Racemický [4-(4-chloranilin)fthalazin-1-yl](pyridin-4-yl)methylester kyseliny benzoové

V dusíkové atmosféře se roztok 500 mg (1,29 mmol) 2-benzoyl-4-(4-chloranilino)-1,2-dihydrofthalazin-1-karbonitrilu v 13 ml tetrahydrofuranu při -70 °C smísí s 1,94 ml (1M v tetrahydrofuranu; 1,94 mmol) lithium-bis(trimethylsilyl)amidem a míchá se

60 minut. Potom se přidá 2,13 ml (1M roztok v tetrahydrofuranu; 2,13 ml) čerstvě predestilovaného 4-pyridinkarbaldehydu, směs se míchá 3 hodiny a nalije se do ledové vody. Po extrakci ethylacetátem, promytí solankou, sušení nad síranem sodným a kolonové chromatografii (silikagel; toluen/aceton 3:1 až 2:1) se získá sloučenina uvedená v názvu: t.t. 183-185 °C, HPLC: t_{Ret} (Grad₂₀₋₁₀₀) = 8,4; FAB MS $(M+H)^+ = 467$. Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

77.1) 1-(4-Chloranilin)fthalazin

30 g (149 mmol) 1-chlorfthalazinu (připraveného z fthalazonu podle způsobu popsaného v příkladu 67A.1) a 20 g (157 mmol) 4-chloranilinu se zahřívá v 630 ml n-butanolu 30 minut na 65 °C. Surový produkt se odfiltruje, promyje etherem, převede do 2 l směsi dichlormethan/methanol 9:1 a promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a solankou. Vodná vrstva se extrahuje třikrát směsí dichlormethan/methanol 9:1, organická vrstva se suší nad síranem sodným a odpaří se na objem asi 50 ml, a sloučenina uvedená v názvu vykrytalizuje; t.t. 211 °C; elementární analýza ($C_{14}H_{10}N_3Cl$) vypočteno C 65,76 %, H 3,94 %, N 16,43 %, Cl 13,86 %; nalezeno C 66,02 %, H 3,92 %, N 16,53 %, Cl 13,51 %.

77.2) 2-Benzoyl-4-(4-chloranilino)-1,2-dihydrofthalazin-1-karbonitril

V dusíkové atmosféře se nejprve 164 mg (1,2 mmol) bezvodého chloridu hlinitého přidá k 12,6 g (49,3 mmol) 1-(4-chloranilino)fthalazinu v 90 ml dichlormethanu, potom se přidá 12,3 ml (98,6 mmol) trimethylsilylkyanidu. Nakonec se za chlazení ledem přidá 11,5 ml (98,6 mmol) benzoylchloridu a reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Suspenze se nalije do 0,5 ml vody, odfiltruje se, promyje se vodou a suší. Po smísení s 150 ml vroucího ethanolu se získá čistá sloučenina uvedená v názvu; t.t. 201-202 °C; elementární

analýza ($C_{22}H_{15}N_4ClO$) vypočteno C 68,31 %, H 3,91 %, N 14,48 %, Cl 9,16 %; nalezeno C 68,03 %, H 3,89 %, N 14,22 %, Cl 9,42 %.

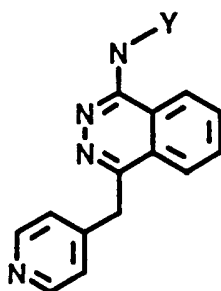
Příklad 78

Racemický [4-(4-Chloranilin)fthalazin-1-yl](pyridin-4-yl)methanol

100 mg (0,214 mmol) racemického [4-(4-chloranilino)fthalazin-1-yl](pyridin-4-yl)methylesteru kyseliny benzoové ve 2 ml dioxanu, 1 ml methanolu a 1 ml vody se zmýdelní s 9,9 mg (0,235 mmol) monohydrátu hydroxidu lithného. Po 16 hodinách se sloučenina uvedená v názvu odfiltruje; t.t 196-197 °C, FAB MS $(M+H)^+ = 363$.

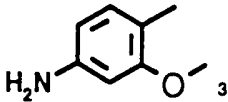
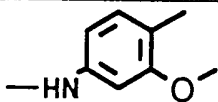
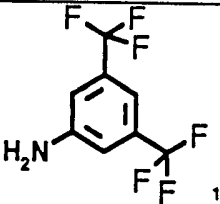
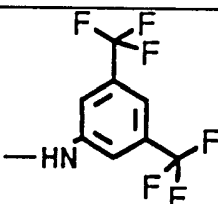
Příklad 79

Následující sloučeniny se připraví stejným způsobem, jako je popsáno v tomto popisu, zejména v příkladech uvedených výše a níže:



Příklad	H_2N-Y	$-HN-Y$
79A		
79B		

79C	<chem>Nc1cc(OC)ccc1CN</chem> 3	<chem>Nc1cc(OC)ccc1CN</chem> 3
79D	<chem>Nc1ccc(SC(F)(F)F)cc1CN</chem> 4	<chem>Nc1ccc(SC(F)(F)F)cc1CN</chem> 4
79E	<chem>Nc1cc(Cl)c(S(=O)(=O)C(F)(F)F)cc1CN</chem> 5	<chem>Nc1cc(Cl)c(S(=O)(=O)C(F)(F)F)cc1CN</chem> 5
79F	<chem>CC(=O)Nc1ccc(OC)cc1N</chem> 6	<chem>CC(=O)Nc1ccc(OC)cc1N</chem> 6
79G	<chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1N)-c2c[nH]cn2</chem> 6	<chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1N)-c2c[nH]cn2</chem> 6
79H	<chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1N)-c2c[nH]cn2C</chem> 6	<chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1N)-c2c[nH]cn2C</chem> 6
79I	<chem>CC(C)(C)Nc1ccc(cc1N)C(=O)N</chem> 6	<chem>CC(C)(C)Nc1ccc(cc1N)C(=O)N</chem> 6
79J	<chem>Nc1cc(O)ccc1CN</chem> 7	<chem>Nc1cc(O)ccc1CN</chem> 7
79K	<chem>CC(C)(C)OC(=O)c1ccc(N)cc1C(=O)N</chem> 6	<chem>CC(C)(C)OC(=O)c1ccc(N)cc1C(=O)N</chem> 6
79L	<chem>Nc1ccc(C=C)cc1CN</chem> 7	<chem>Nc1ccc(C=C)cc1CN</chem> 7
79M	<chem>Nc1cc(OC)c(Cl)cc1CN</chem> 8	<chem>Nc1cc(OC)c(Cl)cc1CN</chem> 8

79N		
79O		

Výrobci: ¹Fluka; ²Bayer; ³Merck; ⁴JRD Fluorchemicals;
⁵Maybridge; ⁶Butt Park; ⁷ICN; ⁸Aldrich.

Příklad 80

Testování aktivity proti Flt-1 VEGF-receptoru tyrosinkinázy

Test se provádí za použití Flt-1 VEGF-receptoru tyrosinkinázy, jak je popsáno výše. Hodnoty IC₅₀, tak jak byly zaznamenány, jsou uvedeny níže.

Sloučenina z příkladu	IC ₂₀ (μM)
1 až 4	0,1 až 0,26
5	0,21
6	0,23
7	0,64
8	0,33
9	0,97
10	0,2
14	0,74
16	0,52
17	0,29
18	0,21
19	0,73
20	0,5
21	0,41
22	0,18

11.08.99

23	0,515
24	0,666
32A	0,042
32B	1
32D	0,48
32F	0,793
37	0,154
39	0,251
42	0,211
43	9,07
44A	0,277
44B	0,234
44C	0,042
44D	0,317
44E	0,49
44F	0,624
44H	11,4
45	0,345
46	0,349
47	0,188
48	0,549
50	0,195
53	1,04
56	1
57	16
58	7,3
64	0,907
66	2,4
67B	0,335
67D	0,401
67E	0,44
67F	1,2
67H	0,615
67Q	0,328

67S	1,2
69	0,742
70A	1
70B	1
72A	1,27
72B	0,284
72C	0,747
72D	0,593
72E	1,2
73	0,397
74	1
75	1
76	3,2
82A	0,478
82B	0,774
82E	2,5

U ostatních sloučeniny, pokud byly měřeny, nebyly zaznamenány přesné hodnoty IC_{50} , ale obvykle leží nad $1 \mu M$.

Příklad 81

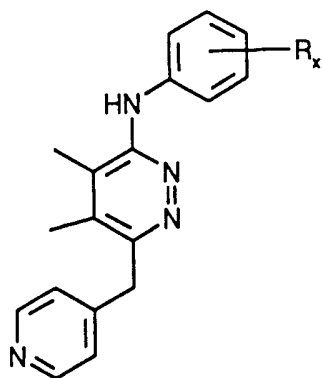
In vitro aktivita na modelu xenotransplantátu nahé myši (A-431 nádory)

Za použití systému popsaného v popisné části se měřily objemy nádorů při podávání a nepodávání sloučeniny z příkladu 1 (rozpuštěné ve vodě). Měření se prováděla ve dni 5 po transplantaci nádoru a potom dvakrát týdně, až do posledního měření 24 hodin po ukončení léčby (den 28 po zahájení léčby). Na dávku se použilo 6 zvířat.

Příklad 82

Následující sloučeniny se připravily tak, jak je popsáno níže:

11.08.99



A: $R_x = 4\text{-Cl}$

B: $R_x = 4\text{-CH}_3$

C: $R_x = 4\text{-OCH}_3$

D: $R_x = 3\text{-Cl}$

E: $R_x = 3\text{-CH}_3$

Příprava 82A = 3-(4-chloranilin)-4,5-dimethyl-6-(pyridin-4-yl)-methylpyridazin ($R_x = \text{para-chlor}$):

Roztok 0,070g 3-chlor-4,5-dimethyl-6-(pyridin-4-yl)methylpyridazinu a 0,153 g para-chloranilinu se zahřívá v uzavřené ampuli 20 hodin na 130 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se roztok odpaří, zbytek se zředí 100 ml dichlormethanu a potom se extrahuje 100 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, odpaří se a zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu za eluce směsí dichlormethan/methanol 19/1. Získá se sloučenina uvedená v názvu; t.t. 196 199 °C. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, deuterochloroform): $\delta = 8,45$ (s, š, 2H); 7,55 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 7,10 (d, 2H); 6,20 (s, š, 1H); 4,25 (s, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,10 (s, 3H). ES-MS 325, 327 ($M + H$ pro ^{35}Cl a ^{37}Cl).

Příprava 85B = 3-(4-methylanilin)-4,5-dimethyl-6-(pyridin-4-yl)methylpyridazin ($R_x = \text{para-methyl}$):

Sloučenina se připraví z 0,070 g 3-chlor-4,5-dimethyl-6-(pyridin-4-yl)methylpyridazinu a 0,129 g para-methylanilinu podobným způsobem, jako je popsáno v příkladu 82A. Sloučenina

uvedená v názvu se získá po velmi rychlé chromatografii za eluce směsí dichlormethan/methanol 19/1; t.t. 68-70 °C. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, deuterochloroform): δ = 8,45 (s, š, 2H); 7,45 (d, 2H); 7,10 (d, š, 4H); 6,10 (s, š, 1H); 4,25 (s, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,10 (s, 3H). ES-MS 305 (M + H).

Příprava sloučeniny 82C = 3-(4-methoxyanilin)-4,5-dimethyl-6-(pyridin-4-yl)methylpyridazin (R_x = para-methoxy):

Sloučenina se připraví z 0,070 g 3-chlor-4,5-dimethyl-6-(pyridin-4-yl)methylpyridazinu a 0,129 g para-methoxyanilinu stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 82A. Sloučenina uvedená v názvu se získá po velmi rychlé chromatografii za eluce směsí dichlormethan:methanol 19/1. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, deuterochloroform): δ = 8,45 (d, 2H); 7,45 (d, 2H); 7,10 (d, 2H); 6,85 (d, 2H); 6,05 (s, š, 1 H); 4,25 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 2,30 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,10 (s, 3H). ES-MS 321 (M+H).

Příprava sloučeniny 82D = 3-(3-chloranilino)-4,5-dimethyl-6-(pyridin-4-yl)methylpyridazin (R_x = meta-chlor):

Tato sloučenina se připraví z 0,070 g 3-chlor-4,5-dimethyl-6-(pyridin-4-yl)methylpyridazinu a 0,153 g meta-chloranilinu stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 82A. Po 20 hodinách zahřívání na 130 °C je podle TLC přítomno velké množství 3-chlor-4,5-dimethyl-6-(pyridin-4-yl)methylpyridazinu. Z tohoto důvodu se přidá dalších 0,153 g meta-chloranilinu a směs se znovu zahřívá 24 hodin na 130 °C. Reakční směs se zpracuje stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 82A. Sloučenina uvedená v názvu se získá po velmi rychlé chromatografii za eluce směsí dichlormethan/methanol 19/1; t.t. 164-167 °C. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, deuterochloroform): δ = 8,45 (s, š, 2H); 7,70 (t, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,25-7,10 (m, 3H); 7,00 (dd, 1 H); 6,20 (s, š, 1H); 4,25 (s, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,10 (s, 3H). ES-MS 325, 327 (M + H pro ^{35}Cl a ^{37}Cl).

Příprava sloučeniny 82E = 3-(3-methylanilin)-4,5-dimethyl-6-(pyridin-4-yl)methylpyridazin (R_x = meta-methyl):

Sloučenina se připraví z 0,070 g 3-chlor-4,5-dimethyl-6-(pyridin-4-yl)methylpyridazinu a 0,129 g meta-methylanilinu stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 82A. Po 20 hodinách zahřívání na 130 °C je podle TLC v reakční směsi stále přítomno velké množství 3-chlor-4,5-dimethyl-6-(pyridin-4-yl)-methylpyridazinu. Proto se přidá dalších 0,129 g meta-methylanilinu a směs se zahřívá 24 hodin na 130 °C. Reakční směs se zpracuje stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 82A. Sloučenina uvedená v názvu asi o 90 % čistotě se získá po velmi rychlé chromatografii za eluce směsí dichlor-methan/methanol 19/1; t.t. 68-90 °C. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, deutero-chloroform): δ = 8,45 (d, 2H); 7,70 (t, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,40-7,10 (m, 4H); 6,90 (d, 1H); 6,15 (s, š, 1H); 4,30 (s, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,10 (s, 3H). ES-MS 305 (M + H).

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

82.1) 2H-3-Oxo-4,5-dimethyl-6-(pyridin-4-yl)methylpyridazin:

K roztoku 26,1 ml diisopropylaminu v 200 ml tetrahydrofuranu se při 0 °C přidá 124 ml 1,6M roztoku butyllithia v tetrahydrofuranu. Při teplotě -20 až -30 °C se potom přikape roztok 19,3 ml 4-pikolinu v 200 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá 60 minut při teplotě -30 °C. Ke žlutému roztoku se při -78 °C přikape roztok 10 g anhydridu kyseliny maleinové ve 100 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá 1 hodinu při -78 °C a 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se potom smísí s 500 ml 2N kyseliny chlorovodíkové a promyje se dvakrát ethylacetátem. Vodná vrstva se potom odpaří, pH se upraví pomocí 2N hydroxidu sodného na zásadité a znovu se promyje ethylacetátem. Vodný roztok se potom znovu okyselí 2N kyselinou chlorovodíkovou a odpaří se. Takto získaný oranžový zbytek se filtruje přes

silikagel (dichlormethan/methanol 5/1) a bez dalšího čištění se získá sloučenina uvedená v názvu. (^1H -NMR (250 MHz, deuteriochloroform): δ = 3,20 (s, 2H); 1,25 (s, 3H); 1,20 (s, 3H). ES-MS 220 (M + H)).

Roztok 2 g surového produktu získaného výše a 1,11 ml hydrátu hydrazinu ve 2 ml n-butanolu se zahřívá pod dusíkem 2 hodiny na 120 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se vzniklá emulze odpaří, přidá se malé množství vody a potom se extrahuje třikrát dichlormethanem. Organická vrstva se filtruje přes vat, odpaří se a vzniklá žlutý olej se rozpustí v dichlormethanu a sráží se diisopropyletherem. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě bílých krystalů. ^1H -NMR (250 MHz, deuteriochloroform): δ = 8,55 (dd, 2H); 7,10 (d, 2H); 3,95 (s, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,00 (s, 3H). ES-MS 216 (M + H).

82.2) 3-Chlor-4,5-dimethyl-6-(pyridin-4-yl)methylpyridazin:

Roztok 0,700 g sloučeniny z příkladu 82.1 v 7 ml chloridu fosforylu se 3 hodiny zahřívá na 120 °C. Vzniklý roztok se nejprve nalije do ledové vody a pH se upraví pomocí 2N roztoku hydroxidu sodného na bazické a roztok se potom extrahuje třikrát dichlormethanem. Spojené organické vrstvy se filtrují přes vat, odpaří se a zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie za eluce směsí dichlormethan/methanol 19/1. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě hnědých krystalů. ^1H -NMR (250 MHz, deuteriochloroform): δ = 8,50 (dd, 2H); 7,10 (d, 2H); 4,25 (s, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,15 (s, 3H). ES-MS 234, 236 (M + H pro ^{35}Cl a ^{37}Cl).

Příklad 83

Racemický {1-[4-(4-chloranilin)fthalazin-1-yl]-3-(pyridin-4-yl)propyl}ester kyseliny benzoové

Sloučenina se připraví z 2-benzoyl-4-(4-chloranilino)-1,2-dihydrofthalazin-1-karbonitrilu a 3-(pyridin-4-yl)propionaldehydu tak, jak je popsáno v příkladu 77: FAB-MS (M+H)⁺ = 495

Příklad 84

1-(4-Chloranilin)-4-[3-(4-pyridyl)propyl]fthalazin

Pomocí hydrogenace racemického {1-[4-(4-chloranilino)fthalazin-1-yl]-3-(pyridin-4-yl)propyl}esteru kyseliny benzoové se získá sloučenina uvedená v názvu.

Příklad 85

Měkké tobolky

5000 měkkých želatinových tobolek, kdy každá obsahuje jako aktivní složku 0,05 g jedné ze sloučenin vzorce I popsaných v předchozích příkladech, se připraví následujícím způsobem:

Složení

Aktivní složka	250 g
Lauroglykol	2 litry

Postup přípravy: Rozetřená aktivní složka se suspenduje v Lauroglykol[®] (laurát propylenglykolu, Gattefosse S.A., Saint Priest, Francie) a rozetře se za vlhka v pulverizátoru za vzniku částic o velikosti 1 až 3 μm. 0,419g podíly směsi se potom naplní do měkkých želatinových tobolek za použití zařízení pro plnění tobolek.

Příklad 86

Měkké tobolky

5000 měkkých želatinových tobolek, kdy každá obsahuje jako aktivní složku 0,05 g jedné ze sloučenin vzorce I popsaných v předchozích příkladech, se připraví následujícím způsobem:

Složení

Aktivní složka	250 g
PEG 400	1 litr
Tween 80	1 litr

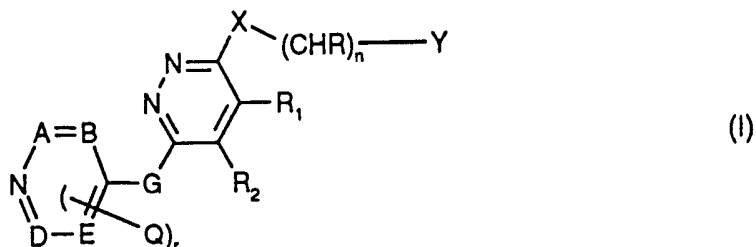
Způsob přípravy: Rozetřená aktivní složka se suspenduje v PEG 400 (polyethylenglykol o M_r 380 až 420, Fluka, Švýcarsko) a Tween[®] 80 (polyoxyethylensorbitanmonooleát, Atlas Chem. Ind., Inc., USA, dodáno od Fluka, Švýcarsko) a rozetře se za vlhka v pulverizátoru za vzniku částic o velikosti 1 až 3 μm . 0,43g podíly směsi se potom naplní do měkkých želatinových tobolek za použití zařízení pro plnění tobolek.

Příklad 87**Formulace v "Klucelu"**

Po mikronizaci se sloučenina z příkladu 62 formuluje ve vodném Klucel HF (0,5 %), přičemž aktivní složka Pvolná báze) je přítomna v koncentraci 7 mg/ml. Částice mají průměrnou velikost 5 μm , pro rozmezí 3 až 12 μm .

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití sloučeniny obecného vzorce I



kde

r je 0 až 2,

n je 0 až 2,

m je 0 až 4,

 R_1 a R_2 (i) jsou nižší alkylová skupina nebo

(ii) společně tvoří můstek vzorce I*



přičemž k vazbě dochází přes dva koncové atomy uhlíku nebo

(iii) společně tvoří můstek vzorce I**



kde jeden nebo dva členy kruhu T_1 , T_2 , T_3 a T_4 jsou atom dusíku a ostatní jsou ve všech případech skupina CH a k vazbě dochází přes T_1 a T_4

A, B, D a E jsou nezávisle na sobě atom dusíku nebo skupina CH s výhradou, že ne více než dvě tyto skupiny jsou atom dusíku;

G je nižší alkylenová skupina, nižší alkylenová skupina substituovaná acyloxyskupinou nebo hydroxylovou skupinou, skupina $-\text{CH}_2-\text{O}-$, skupina $-\text{CH}_2-\text{S}-$, skupina $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, skupina oxa ($-\text{O}-$), skupina thia ($-\text{S}-$) nebo skupina imino ($-\text{NH}-$);

Q je nižší alkylová skupina;

R je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina;

X je iminoskupina, oxaskupina nebo thiaskupina;

Y je arylová skupina, pyridylová skupina nebo nesubstituovaná nebo substituovaná cykloalkylová skupina; a

Z je mono- nebo disubstituovaná aminoskupina, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, hydroxylová skupina, etherifikovaná nebo esterifikovaná hydroxylová skupina, nitroskupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, esterifikovaná karboxylová skupina, alkanoylová skupina, karbamoylová skupina, N-mono nebo N,N-disubstituovaná karbamoylová skupina, amidinová skupina, guanidinová skupina, merkaptoskupina, sulfo-skupina, fenylthioskupina, fenylalkylthioskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, alkylfenylthioskupina, fenylsulfonylová skupina, fenylalkylsulfinylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu nebo alkylfenylsulfinylová skupina, přičemž pokud je přítomen více než jeden substituent Z, jsou skupiny Z stejné nebo různé;

a kde vazby označené vlnovkou, pokud jsou přítomny, jsou jednoduché nebo dvojné;

nebo N-oxid definované sloučeniny, kde jeden nebo více atomů dusíku nese atom kyslíku;

s výjimkou, že pokud Y je pyridylová skupina nebo nesubstituovaná cykloalkylová skupina, X je iminoskupina a ostatní zbytky odpovídají definici, G je vybráno ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylenová skupina, skupina $-\text{CH}_2\text{-O-}$, skupina $-\text{CH}_2\text{-S-}$, oxaskupina a thiaskupina;

nebo její farmaceuticky přijatelné soli, pro přípravu farmaceutického prostředku pro léčení onemocnění, které je spojeno s neregulovanou angiogenezí; farmaceutického prostředku pro léčení onemocnění, které je spojeno s neregulovanou angio-

genezí, obsahujícího jmenovanou sloučeninu nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič; použití jmenované sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli pro léčení onemocnění, které je spojeno s neregulovanou angiogenezí;

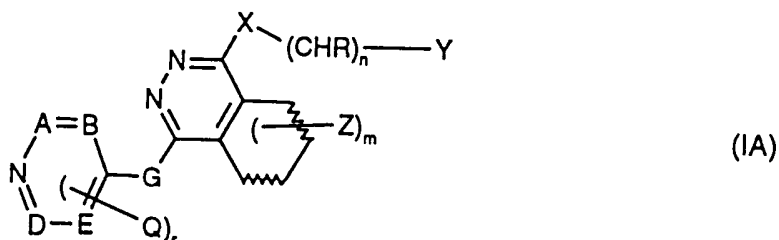
nebo způsob léčení za použití jmenované sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli pro léčení onemocnění, které je spojeno s neregulovanou angiogenezí.

2. Použití podle nároku 1 sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, pro přípravu farmaceutického prostředku pro léčení nádorových onemocnění; použití tohoto prostředku pro léčení nádorového onemocnění;

způsob léčení za použití jmenované sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli pro léčení nádorového onemocnění; nebo

farmaceutický prostředek pro léčení jmenovaného nádorového onemocnění obsahující jmenovanou sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič.

3. Použití pro přípravu farmaceutického prostředku, použití pro léčení; způsob léčení; nebo farmaceutický prostředek podle nároku 1, obsahující sloučeninu vzorce IA



nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, kde

r je 0 až 2,

n je 0 až 2,

m je 0 až 4,

A, B, D a E jsou nezávisle na sobě atom dusíku nebo skupina CH s výhradou, že ne více než dvě tyto skupiny jsou atom dusíku;

G je nižší alkylenová skupina, skupina $-\text{CH}_2-\text{O}$, skupina $-\text{CH}_2-\text{S}-$, skupina $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, oxaskupina, thiaskupina nebo iminoskupina;

Q je methylová skupina;

R je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina;

X je iminoskupina, oxaskupina nebo thiaskupina;

Y je arylová skupina, pyridylová skupina nebo nesubstituovaná nebo substituovaná cykloalkylová skupina; a

Z je aminoskupina, mono- nebo disubstituovaná aminoskupina, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, hydroxylová skupina, etherifikovaná nebo esterifikovaná skupina hydroxylová skupina, nitroskupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, esterifikovaná karboxylová skupina, alkanoylová skupina, karbamoylová skupina, N-mono- nebo N,N-disubstituovaná karbamoylová skupina, amidinoskupina, guanidinoskupina, merkaptoskupina, sulfoskupina, fenylthioskupina, fenylalkylthioskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, alkylfenylthioskupina, fenylsulfonylová skupina, fenylalkylsulfinylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu nebo alkylfenylsulfinylová skupina, pokud je přítomen více než jeden substituent Z, mohou být substituenty Z stejné nebo různé;

a kde vazby označené vlnovkou jsou buď jednoduché nebo dvojné vazby;

nebo N-oxid definované sloučeniny, kde jeden nebo více atomů dusíku nese atom kyslíku;

s výhradou, že pokud Y je pyridylová skupina nebo nesubstituovaná cykloalkylová skupina, X je iminoskupina a ostatní zbytky jsou stejné, jako bylo definováno, G je vybráno ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylenová skupina, skupina $-\text{CH}_2-\text{O}-$, skupina $-\text{CH}_2-\text{S}-$, oxaskupina a thiaskupina.

m je 0 nebo 1,

(ii) společně tvoří můstek vzorce I*



(iii) společně tvoří můstek vzorce I**



Y je fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny, kterou tvoří aminoskupina; nižší alkanoyl-

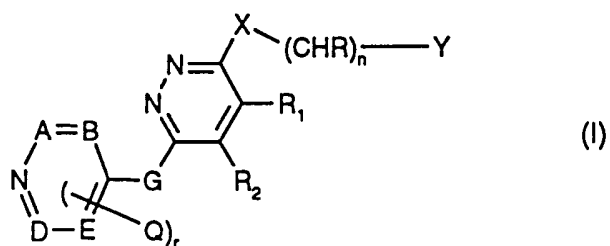
aminoskupina; atom halogenu, nižší alkylová skupina; halogenalkylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu; hydroxylová skupina; nižší alkoxykupina; fenylalkoxykupina obsahující nižší alkoxykupinu; kyanoskupina; benzyloxykupina; nižší alkenylová skupina, alkoxykupina obsahující 8 až 12 atomů uhlíku, nižší alkoxykarbonylová skupina, karbamoylová skupina, nižší alkylkarbamoylová skupina, nižší alkanoylová skupina, fenylalkoxykupina, halogenalkyloxykupina obsahující nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxykarbonylová skupina, nižší alkylmerkaptoskupina, halogenalkylmerkaptoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, hydroxyalkylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu, nižší alkylsulfonylová skupina, halogenalkylsulfonylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu, fenylsulfonylová skupina, dihydroxyboraskupina, 2-methylpyrimidin-4-ylová skupina, oxazol-5-ylová skupina, 2-methyl-1,3-dioxolan-2-ylová skupina, 1H-pyrazol-3-ylová skupina, 1-methylpyrazol-3-ylová skupina a nižší alkylendioxykupina vázaná ke dvěma sousedním atomům uhlíku nebo pyridylová skupina;

Z je aminoskupina; N-alkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu; hydroxyalkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu; fenylalkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu; N,N-dialkylaminoskupina obsahující nižší alkylové skupiny; n-fenylalkyl-N-alkylaminoskupina obsahující nižší alkylové skupiny; N,N-dialkylfenylaminoskupina obsahující nižší alkylové skupiny; nižší alkanoylaminoskupina; nebo substituent vybraný ze skupiny, kterou tvoří benzoylaminoskupina nebo fenylalkoxykarbonylaminoskupina obsahující nižší alkoxykupinu, kde fenylová skupina v každém případě, je nesubstituovaná nebo substituovaná nitroskupinou nebo aminoskupinou nebo atomem halogenu, aminoskupinou, N-alkylaminoskupinou obsahující nižší alkylovou skupinu, N,N-di-alkylaminoskupinou obsahující nižší alkylové skupiny, hydroxylovou skupinou, kyanoskupinou, karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, nižší

alkanoylovou skupinou nebo karbamoylovou skupinou; je to atom halogenu; a,

pokud jsou přítomny, (ve vzorci IA), vazby označené vlnovkou jsou v každém případě dvojná vazba nebo v každém případě jednoduchá vazba.

5. Sloučenina obecného vzorce I



kde

r je 0 až 2,

n je 0,

m je 0 až 4,

R₁ a R₂ (i) jsou nižší alkylová skupina nebo

(ii) společně tvoří můstek vzorce I*



přičemž k vazbě dochází přes dva koncové atomy uhlíku nebo

(iii) společně tvoří můstek vzorce I**



kde jeden nebo dva členy kruhu T₁, T₂, T₃ a T₄ jsou atom dusíku a ostatní jsou ve všech případech skupina CH a k vazbě dochází přes T₁ a T₄

A, B, D a E jsou nezávisle na sobě atom dusíku nebo skupina CH s výhradou, že ne více než dvě tyto skupiny jsou atom dusíku;

G je nižší alkylenová skupina, nižší alkylenová skupina substituovaná acyloxyskupinou nebo hydroxylovou skupinou, skupina $-\text{CH}_2\text{-O}$, skupina $-\text{CH}_2\text{-S-}$, skupina $-\text{CH}_2\text{-NH-}$, skupina oxa ($-\text{O-}$), skupina thia ($-\text{S-}$) nebo skupina imino ($-\text{NH-}$);

Q je nižší alkylová skupina;

R je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina;

X je iminoskupina, oxaskupina nebo thiaskupina;

Y je arylová skupina, pyridylová skupina nebo nesubstituovaná nebo substituovaná cykloalkylová skupina; a

Z je mono- nebo disubstituovaná aminoskupina, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, hydroxylová skupina, etherifikovaná nebo esterifikovaná hydroxylová skupina, nitroskupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, esterifikovaná karboxylová skupina, alkanoylová skupina, karbamoylová skupina, N-mono nebo N,N-disubstituovaná karbamoylová skupina, amidinová skupina, guanidinová skupina, merkaptoskupina, sulfo-skupina, fenylthioskupina, fenylalkylthioskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, alkylfenylthioskupina, fenylsulfonylová skupina, fenylalkylsulfinylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu nebo alkylfenylsulfinylová skupina, přičemž pokud je přítomen více než jeden substituent Z, jsou skupiny Z stejné nebo různé;

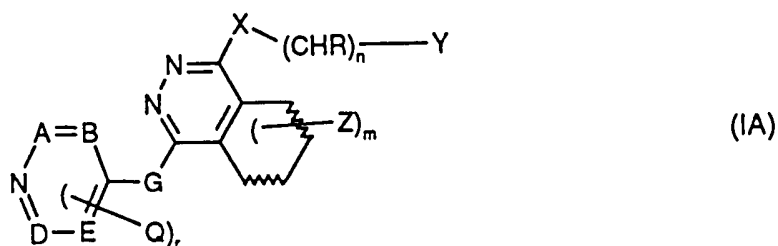
a kde vazby označené vlnovkou, pokud jsou přítomny, jsou jednoduché nebo dvojné;

nebo N-oxid definované sloučeniny, kde jeden nebo více atomů dusíku nese atom kyslíku;

s výjimkou, že pokud Y je pyridylová skupina nebo nesubstituovaná cykloalkylová skupina, X je iminoskupina a ostatní zbytky odpovídají definici, G je vybráno ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylenová skupina, skupina $-\text{CH}_2\text{-O-}$, skupina $-\text{CH}_2\text{-S-}$, oxaskupina a thiaskupina;

nebo její farmaceuticky přijatelné soli, pro použití při způsobu léčby člověka nebo živočichů.

6. Sloučenina obecného vzorce IA nebo její farmaceuticky přijatelná sůl pro použití ve způsobu léčby člověka nebo živočichů



kde

r je 0 až 2,

n je 0,

m je 0 až 4,

A, B, D a E jsou nezávisle na sobě atom dusíku nebo skupina CH, s výhradou, že ne více než 2 tyto zbytky jsou atom dusíku;

G je nižší alkylenová skupina, skupina $-\text{CH}_2-\text{O}-$, skupina $-\text{CH}_2-\text{S}-$, skupina $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, oxaskupina, thiaskupina nebo iminoskupina

Q je methylová skupina;

R je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina;

X je iminoskupina, oxaskupina nebo thiaskupina;

Y je arylová skupina, pyridylová skupina nebo nesubstituovaná nebo substituovaná cykloalkylová skupina; a

Z je aminoskupina, mono- nebo disubstituovaná aminoskupina, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, hydroxylová skupina, etherifikovaná nebo esterifikovaná skupina hydroxylová skupina, nitroskupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, esterifikovaná karboxylová skupina, alkanoylová skupina, karbamoylová skupina, N-mono- nebo N,N-disubstituovaná karbamoylová skupina, amidinoskupina, guanidinosku-

pina, merkaptoskupina, sulfoskupina, fenylthioskupina, fenylalkylthioskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, alkylfenylthioskupina, fenylsulfonylová skupina, fenylalkylsulfinylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu nebo alkylfenylsulfinylová skupina, pokud je přítomen více než jeden substituent Z, mohou být substituenty Z stejné nebo různé;

a kde vazby označené vlnovkou jsou buď jednoduché nebo dvojné vazby;

nebo N-oxid definované sloučeniny, kde jeden nebo více atomů dusíku nese atom kyslíku;

s výhradou, že pokud Y je pyridylová skupina nebo nesubstituovaná cykloalkylová skupina, X je iminoskupina a ostatní zbytky jsou stejné, jako bylo definováno, G je vybráno ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylenová skupina, skupina $-CH_2-O-$, skupina $-CH_2-S-$, oxaskupina a thiaskupina.

7. Sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 5 pro použití ve způsobu léčby člověka nebo živočichů, kde

r je 0 až 2,

n je 0,

m je 0 nebo 1,

R_1 a R_2 (i) jsou nižší alkylová skupina nebo

(ii) společně tvoří můstek vzorce I*



který je vázán přes koncové atomy uhlíku nebo

(iii) společně tvoří můstek vzorce I**



kde jeden z členů kruhu T_1 , T_2 , T_3 a T_4 je atom dusíku a ostatní jsou v každém případě skupina CH a vazby se dosáhne přes T_1 a T_4

A, B, D a E jsou v každém případě skupina CH, nebo A, D a E jsou skupina CH a B je atom dusíku;

G je nižší alkylenová skupina, skupina $-\text{CH}_2\text{-NH-}$, skupina $-\text{CH}_2\text{-O-}$, hydroxymethylenová skupina nebo benzoyloxymethylenová skupina,

Q je methylová skupina, která je vázána k A, k D, nebo k A a D;

R je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina,

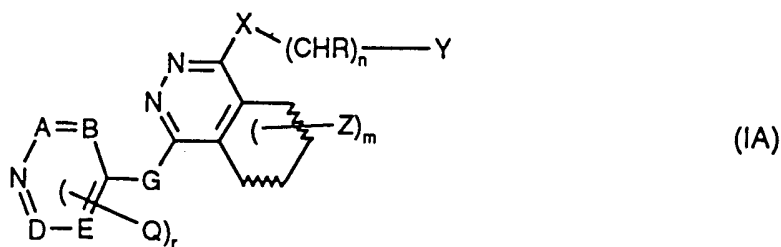
X je iminoskupina, oxaskupina nebo thiaskupina,

Y je fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny, kterou tvoří aminoskupina; nižší alkanoylaminoskupina; atom halogenu, nižší alkylová skupina; halogenalkylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu; hydroxylová skupina; nižší alkoxyskupina; fenylalkoxyskupina obsahující nižší alkoxyskupinu; kyanoskupina; benzyloxyskupina; nižší alkenylová skupina, alkoxyskupina obsahující 8 až 12 atomů uhlíku, nižší alkoxykarbonylová skupina, karbamoylová skupina, nižší alkylkarbamoylová skupina, nižší alkanoylová skupina, fenylloxyskupina, halogenalkyloxyskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxykarbonylová skupina, nižší alkylmerkaptoskupina, halogenalkylmerkaptoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, hydroxyalkylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu, nižší alkylsulfonylová skupina, halogenalkylsulfonylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu, fenylsulfonylová skupina, dihydroxyboraskupina, 2-methylpyrimidin-4-ylová skupina, oxazol-5-ylová skupina, 2-methyl-1,3-dioxolan-2-ylová skupina, 1H-pyrazol-3-ylová skupina, 1-methylpyrazol-3-ylová skupina a nižší alkylendioxyskupina vázaná ke dvěma sousedním atomům uhlíku nebo pyridylová skupina;

Z je aminoskupina; N-alkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu; hydroxyalkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu; fenylalkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu; N,N-dialkylaminoskupina obsahující nižší alkylové skupiny; n-fenylalkyl-N-alkylaminoskupina obsahující nižší alkylové skupiny; N,N-dialkylfenylaminoskupina obsahující nižší alkylové skupiny; nižší alkanoylaminoskupina; nebo substituent vybraný ze skupiny, kterou tvoří benzoylaminoskupina nebo fenylalkoxykarbonylaminoskupina obsahující nižší alkoxykupinu, kde fenyllová skupina v každém případě, je nesubstituovaná nebo substituovaná nitroskupinou nebo aminoskupinou nebo atomem halogenu, aminoskupinou, N-alkylaminoskupinou obsahující nižší alkylovou skupinu, N,N-di-alkylaminoskupinou obsahující nižší alkylové skupiny, hydroxylovou skupinou, kyanoskupinou, karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, nižší alkanoylovou skupinou nebo karbamoylovou skupinou; je to atom halogenu; a,

pokud jsou přítomny, (ve vzorci I*), vazby označené vlnovkou jsou v každém případě dvojná vazba nebo v každém případě jednoduchá vazba.

8. Sloučenina obecného vzorce IA



kde

r je 0 až 2,

n je 0,

m je 0 nebo 1,

A, B, D a E jsou v každém případě skupina CH;

G je nižší alkylenová skupina, zejména methylenová skupina,

Q je methylová skupina, která je vázána k A, k D nebo k A a D;

R je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina;

X je iminoskupina;

Y je fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny, kterou tvoří aminoskupina; nižší alkanoylaminoskupina; atom halogenu; nižší alkylová skupina; halogenalkylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu; hydroxylová skupina; nižší alkoxyskupina; fenylalkoxyskupina obsahující nižší alkoxyskupinu; kyanoskupina, nebo je pyridylová skupina;

Z je aminoskupina; N-alkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu; hydroxyalkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu; fenylalkylaminoskupina obsahující nižší alkylovou skupinu; N,N-dialkylaminoskupina obsahující nižší alkylové skupiny; n-fenylalkyl-N-alkylaminoskupina obsahující nižší alkylové skupiny; N,N-dialkylfenylaminoskupina obsahující nižší alkylové skupiny; nižší alkanoylaminoskupina; nebo substituent ze skupiny, kterou tvoří benzoylaminoskupina nebo fenylalkoxykarbonylaminoskupina obsahující nižší alkoxyskupinu, kde fenylová skupina je ve všech případech nesubstituovaná nebo zejména substituovaná nitroskupinou nebo aminoskupinou nebo atomem halogenu, aminoskupinou, N-alkylaminoskupinou obsahující nižší alkylovou skupinu, N,N-dialkylaminoskupinou obsahující nižší alkylové skupiny, hydroxylovou skupinou, kyanoskupinou, karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, nižší alkanoylovou skupinou nebo karbamoylovou skupinou; nebo je to atom halogenu; a

vazby označené vlnovkou jsou v každém případě dvojná vazba nebo v každém případě jednoduchá vazba;

nebo její sůl.

8. Sloučenina obecného vzorce IA nebo její farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 8, kde

r je 0;

n je 0,

m je 0;

A, B, D, a E jsou v každém případě skupina CH,

G je nižší alkylenová skupina,

R je atom vodíku,

X je iminoskupina,

Y je fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří aminoskupina; nižší alkanoylaminoskupina; atom halogenu; nižší alkylová skupina; halogenalkylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu; hydroxylová skupina; nižší alkoxyskupina; fenylalkoxyskupina obsahující nižší alkoxyskupinu; kyanoskupina; a

vazby označené vlnovkou jsou dvojné vazby.

9. Sloučenina obecného vzorce IA podle nároku 8, kde

r je 0;

n je 0,

m je 0;

A, B, D, a E jsou v každém případě skupina CH,

G je methylenová skupina,

R je atom vodíku,

X je iminoskupina,

Y je fenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-aminofenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-acetylaminofenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-fluorfenylová skupina,

2-, 3- nebo 4-chlorfenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-bromfenylová skupina, 2,3-, 2,4-, 2,5- nebo 3,4-dichlorfenylová skupina, chlorfluorfenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-methylfenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-trifluormethylfenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-hydroxyfenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-methoxykarbonylová

skupina, methoxychlorfenylová skupina, 2-, 3- nebo 4-benzyl-oxyfenylová skupina nebo 2-, 3- nebo 4-kyanofenylová skupina; a vazby označené vlnovkou jsou dvojné vazby; nebo její soli.

11. 1-(4-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin obecného vzorce IA podle nároku 8 nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

12. Sloučenina obecného vzorce IA podle nároku 8 vybraná ze skupiny, kterou tvoří

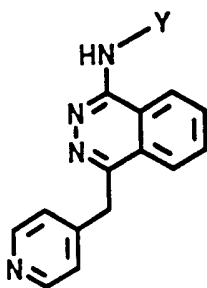
1-(4-Methylanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
1-(3-Chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
1-Anilino-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
1-(4-Methoxyanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
1-(3-Benzoyloxyanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
1-(3-Methoxyanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
1-(2-Methoxyanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
1-(4-Trifluormethylanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
1-(4-Fluoranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
1-(3-Hydroxyanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
1-(4-Hydroxyanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
1-(3-Aminoanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
1-(3,4-Dichloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
1-(4-Bromanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
1-(3-Chlor-4-methoxyanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
1-(4-Kyanoanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
1-(3-Chlor-4-fluoranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;
1-(3-Methylanilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin;

nebo v každém případě její farmaceuticky přijatelné soli.

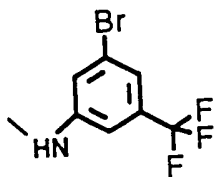
13. Sloučenina vybraná ze skupiny, kterou tvoří

1-benzylamino-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin,

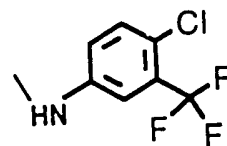
sloučenina vzorce



kde Y je



a sloučenina uvedeného vzorce, kde Y je skupina



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

14. Sloučenina obecného vzorce IA podle kteréhokoli z nároků 8 až 13 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl pro použití při léčbě člověka nebo živočicha.

15. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu obecného vzorce IA podle kteréhokoli z nároků 8 až 13 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo její hydrát nebo solvát a nejméně jeden farmaceuticky přijatelný nosič.

16. Použití sloučeniny obecného vzorce IA podle kteréhokoli z nároků 8 až 13 nebo její farmaceuticky přijatelné soli, pro přípravu farmaceutického prostředku pro léčbu onemocnění, které je citlivé na inhibici angiogeneze.

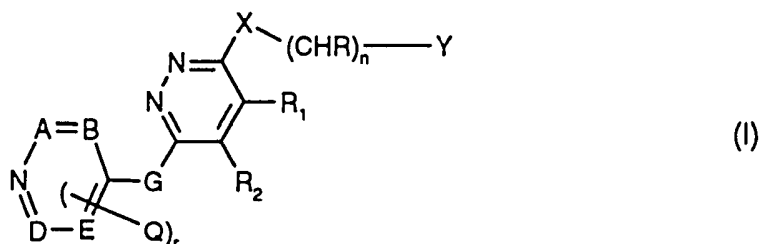
17. Použití sloučeniny obecného vzorce IA podle kteréhokoli z nároků 8 až 13 nebo její farmaceuticky přijatelné soli, pro přípravu farmaceutického prostředku pro léčbu onemocnění, které je citlivé na inhibici VEGF receptoru tyrosinkinázy.

18. Použití sloučeniny obecného vzorce IA podle kteréhokoli z nároků 8 až 13 nebo její farmaceuticky přijatelné soli, pro léčbu onemocnění, které je citlivé na inhibici VEGF receptoru tyrosinkinázy.

19. Farmaceutický prostředek, který je vhodný pro podávání teplokrevným živočichům, zejména těm, kteří trpí onemocněním citlivým na inhibici angiogeneze nebo VEGF receptoru tyrosinkinázy, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje účinné množství sloučeniny obecného vzorce IA (nebo jejího N-oxidu) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, pokud je přítomna skupina tvořící sůl, podle nároku 8, společně s nejméně jedním farmaceuticky přijatelným nosičem.

20. Farmaceutický prostředek podle nároku 19 v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu obecného vzorce IA nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl podle nároku 11.

21. Způsob léčby onemocnění, které je citlivé na inhibici VEGF receptoru tyrosinkinázy nebo inhibici angiogeneze, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání sloučeniny obecného vzorce I



kde

r je 0 až 2,

n je 0 až 2,

m je 0 až 4,

R₁ a R₂ (i) jsou nižší alkylová skupina nebo

(ii) společně tvoří můstek vzorce I*



přičemž k vazbě dochází přes dva koncové atomy uhlíku nebo

(iii) společně tvoří můstek vzorce I**



kde jeden nebo dva členy kruhu T_1 , T_2 , T_3 a T_4 jsou atom dusíku a ostatní jsou ve všech případech skupina CH a k vazbě dochází přes T_1 a T_4

A, B, D a E jsou nezávisle na sobě atom dusíku nebo skupina CH s výhradou, že ne více než dvě tyto skupiny jsou atom dusíku;

G je nižší alkylenová skupina, nižší alkylenová skupina substituovaná acyloxyskupinou nebo hydroxylovou skupinou, skupina $-\text{CH}_2-\text{O}$, skupina $-\text{CH}_2-\text{S}-$, skupina $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, skupina oxa ($-\text{O}-$), skupina thia ($-\text{S}-$) nebo skupina imino ($-\text{NH}-$);

Q je nižší alkylová skupina;

R je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina;

X je iminoskupina, oxaskupina nebo thiaskupina;

Y je arylová skupina, pyridylová skupina nebo nesubstituovaná nebo substituovaná cykloalkylová skupina; a

Z je aminoskupina, mono- nebo disubstituovaná aminoskupina, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, hydroxylová skupina, etherifikovaná nebo esterifikovaná hydroxylová skupina, nitroskupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, esterifikovaná karboxylová skupina, alkanoylová skupina, karbamoylová skupina, N-mono nebo N,N-disubstituovaná karbamoylová skupina, amidinová skupina, guanidinová skupina, merkaptoskupina, sulfoskupina, fenylthioskupina, fenylalkylthioskupina obsahující nižší alkylovou skupinu, alkylfenylthioskupina, fenylsulfonylová skupina, fenylalkylsulfinylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu nebo alkylfenyl-

sulfinylová skupina, přičemž pokud je přítomen více než jeden substituent Z, jsou skupiny Z stejné nebo různé;

a kde vazby označené vlnovkou, pokud jsou přítomny, jsou jednoduché nebo dvojné vazby;

nebo N-oxid definované sloučeniny, kde jeden nebo více atomů dusíku nese atom kyslíku;

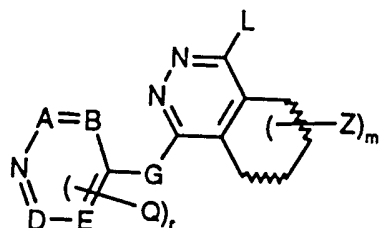
s výjimkou, že pokud Y je pyridylová skupina nebo nesubstituovaná cykloalkylová skupina, X je iminoskupina a ostatní zbytky odpovídají definici, G je vybráno ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylenová skupina, skupina $-\text{CH}_2-\text{O}-$, skupina $-\text{CH}_2-\text{S}-$, oxaskupina a thiaskupina;

nebo její farmaceuticky přijatelné soli, v množství účinném proti jmenovaným onemocněním, teplokrevným živočichům, kteří potřebují takovou léčbu v množství vhodném pro léčbu tohoto onemocnění.

22. Způsob podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m , že použitou sloučeninou je 1-(4-chloranilino)-4-(4-pyridylmethyl)fthalazin vzorce IA podle nároku 11 nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

23. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce IA podle nároku 8 nebo její farmaceuticky přijatelné soli, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se reaguje

a) sloučenina vzorce IIA



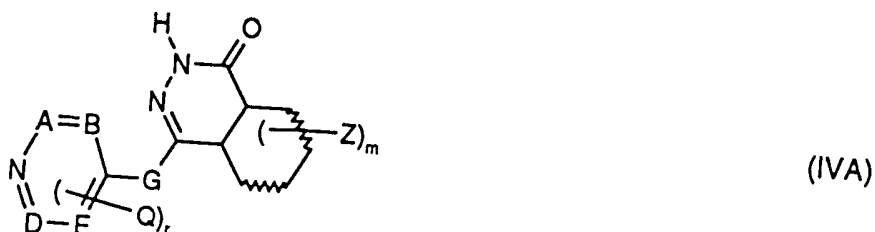
(IIA)

kde A, B, D, E, Q, G, Z, m a n, a také vazby vyznačené vlnovkou, jsou stejné, jako bylo definováno pro vzorec IA a L je nukleofugní odstupující skupina, se sloučeninou vzorce III



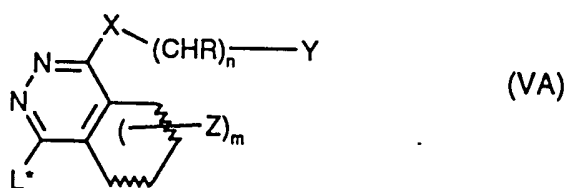
kde n, R, X, a Y jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu IA, funkční skupiny ve sloučenině IIA a III, které se neúčastní reakce, jsou přítomny v chráněné formě, pokud je to nutné, a odstraní se přítomné chránící skupiny nebo se reaguje

b) sloučenina vzorce IVA



kde A, B, D, E, G, 4, Z, m a r, a také vazba označená vlnovkou, jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce IA, se sloučeninou vzorce III, která je ilustrována ve způsobu a), v přítomnosti dehydratačního činidla a terciárního aminu, přičemž funkční skupiny ve sloučeninách vzorce IVA a vzorce III, které se neúčastní reakce, jsou přítomny, pokud je to nutné, v chráněné formě, a odstraní se všechny přítomné chránící skupiny nebo

c) pro přípravu sloučeniny vzorce IA, kde G skupina -CH₂-, skupina -CH₂-O-, skupina -CH₂-S- nebo skupina -CH₂-NH-, nebo také oxaskupina, thiaskupina nebo iminoskupina a ostatní symboly jsou popsány pro sloučeninu vzorce IA, se reaguje sloučenina vzorce VA

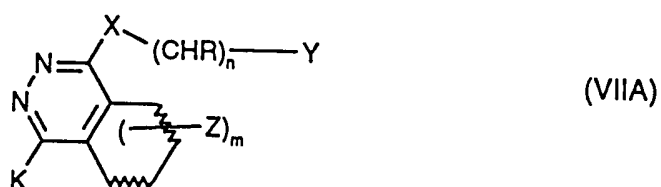


kde Z, X, Y, R, m a n, a také vazba označená vlnovkou, jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce I a L* je nukleofugní odstupující skupina, se sloučeninou vzorce VI



kde G je skupina $-\text{CH}_2\text{-O}-$, skupina $-\text{CH}_2\text{-S}-$ nebo skupina $-\text{CH}_2\text{-NH}-$ nebo také oxaskupina, thiaskupina nebo iminoskupina a A, B, D, E, Q a r jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce IA nebo (pro přípravu sloučeniny vzorce IA, kde G je dvou vazná skupina $-\text{CH}_2-$) s odpovídajícím methalátem sloučeniny vzorce VI, kde G-H je skupina vzorce $-\text{CH}_2\text{-Me}$, kde Me je kov, přičemž funkční skupiny ve sloučeninách vzorce VA a vzorce VI nebo jejich methalátu, které se neúčastní reakce, jsou přítomny, pokud je to nutné, v chráněné formě, a odstraní se všechny přítomné chránící skupiny nebo

d) pro přípravu sloučeniny vzorce IA, kde G je skupina $-\text{CH}_2\text{-O}-$, skupina $-\text{CH}_2\text{-S}-$ nebo skupina $-\text{CH}_2\text{-NH}-$ nebo také oxaskupina, thiaskupina nebo iminoskupina a ostatní symboly jsou popsány pro sloučeninu vzorce IA, se reaguje sloučenina vzorce VIIA



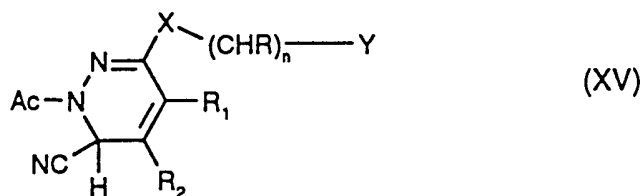
kde X, Y, Z, R a n, a také vazby označené vlnovkou, jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeniny vzorce IA, a kde

K je aminoskupina, hydroxylová skupina nebo merkaptoskupina nebo její tautomer, se sloučeninou vzorce VIII



kde M je skupina $-\text{CH}_2-\text{L}^{**}$ nebo $-\text{L}^{**}$, kde L^{**} je nukleofugní odstupující skupina; a ostatní symboly jsou stejné, jako bylo popsáno pro sloučeninu vzorce IA, přičemž funkční skupiny ve sloučeninách vzorce VIIA a vzorce VIIIA, které se neúčastní reakce, jsou přítomny, pokud je to nutné, v chráněné formě, a odstraní se všechny přítomné chránící skupiny nebo

e) pro přípravu sloučeniny vzorce IA, kde G je nižší alkylenová skupina substituovaná acyloxyskupinou a ostatní skupiny jsou stejné, jako bylo definováno pro vzorec IA, se reaguje sloučenina vzorce XV



kde Ac je acylová skupina, jak je definováno ve vzorci I pro nižší alkylenovou skupinu G substituovanou acyloxyskupinou,

R_1 a R_2 společně tvoří můstek vzorce I*



a X, Y, R_1 , Z, m a n, stejně jako vazby charakterizované vlnovkou, jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce IA, s aldehydem vzorce XVI



kde A, B, D, E, Q a r jsou popsány pro sloučeninu vzorce IA, v přítomnosti silné báze, přičemž funkční skupiny ve sloučeninách vzorce XV a vzorce XVI, které se neúčastní reakce, jsou přítomny, pokud je to nutné, v chráněné formě, a odstraní se všechny přítomné chránící skupiny,

kde výchozí sloučeniny definované v a) až e) mohou být přítomny ve formě solí, za předpokladu, že jsou přítomny skupiny schopné tvořit sůl a reakce ve formě soli je možná;

a, pokud se to vyžaduje, získaná sloučenina vzorce IA nebo její N-oxid se převede na jinou sloučeninu vzorce IA nebo její N-oxid, volná sloučenina vzorce IA nebo její N-oxid se převede na sůl, získaná sůl sloučeniny vzorce I nebo její N-oxid se převede na volnou sloučeninu nebo jinou sůl a/nebo se rozdělí směs izomerních sloučenin vzorce IA nebo jejich N-oxidů na jednotlivé izomery.