

Даний винахід стосується способу одержання 4-(гетероарилметил)галоген-1(2Н)-фталазинонів.

4-(гетероарилметил)галоген-1(2Н)-фталазинони, насамперед 4-(4-піридилметил)-1(2Н)-фталазинон, є цінними проміжними продуктами, які утворюються при одержанні похідних фталазину, що мають властивості, які представляють великий інтерес для фармакології, такі, наприклад, як інгібування ангіогенезу (WO 98/35958), інгібування цГМФ-фосфодієстерази (EP 0722936) і інгібувальну запалення і знижувальну кров'яний тиск дію (DE OS 2021195), і які тим самим відкривають нові можливості з терапії різних захворювань, насамперед для лікування раку і хвороб серця.

Так, наприклад, 4-(4-піридилметил)-1(2Н)-фталазинон одержують за відомим на сьогоднішній день методом, заснованим на здійсненні реакції між ангідридом фталевої кислоти і 4-метилпіридином при приблизно 200°C і на наступній взаємодії одержаного продукту конденсації (γ -пірофталону) з надлишком гідазину при 130°C (DE-AS 1061788). До недоліків цього методу належать низький вихід (менше 50%) і низька якість продукту і насамперед дуже висока температура, необхідна для здійснення реакції конденсації, що надзвичайно затрудняє здійснення цього методу в промисловому масштабі.

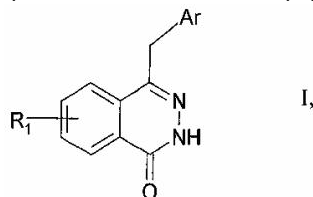
В іншому варіанті 4-(4-піридилметил)-1(2Н)-фталазинон можна одержувати шляхом конденсації фталіду з 4-піридинальдегідом у присутності метилату натрію і наступною взаємодією між одержаним 2-(4(1Н)-піридиніліден)-4,5,6,7-тетрагідроінден-1,3-діоном і використовуваним у великому надлишку (16екв.) гідазином при 130°C (WO 98/35958). Вихід продукту після здійснення цих двох стадій складає приблизно 40% від теоретичного. Серйозні проблеми при здійсненні цього методу пов'язані з необхідністю використовувати великий надлишок канцерогенного гідазину і здійснювати реакцію при температурі, яка перевищує температуру його розкладання (приблизно 120°C). Одночасно при переробці і виділенні продукту практично не вдається дотримувати дуже низькі гранично допустимі норми вмісту гідазину в повітрі (ГДК, гранично допустима концентрація, складає 0,008част./млн) або в стічних водах.

З заявки WO 99/32456 відома реакція, яку, однак, проводять із приблизно 100-кратним надлишком гідазину і при температурі, близькій до температури розкладання гідазину (приблизно 120°C). Тому здійснення цього способу в промисловому масштабі пов'язано з великими проблемами. Крім того, вихід продукту при цьому порівняно низький.

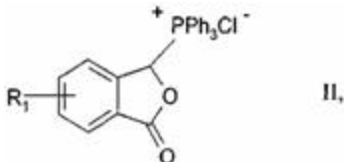
З урахуванням вищевикладеного в основу винаходу була покладена задача розробити простий у здійсненні спосіб одержання 4-(гетероарилметил)галоген-1(2Н)-фталазинонів, насамперед 4-(4-піридилметил)-1(2Н)-фталазинону, який дозволив би уникнути технічних і технологічних проблем (реакція при 200°C), а також проблем, пов'язаних з технікою безпеки (нагрівання гідазину до 130°C) і охороною навколишнього середовища (великий надлишок гідазину), що притаманні відомим способам.

Запропонований у винаході спосіб дозволяє усунути відомі недоліки.

Об'єктом даного винаходу відповідно до цього є спосіб одержання 4-(гетероарилметил)галоген-1(2Н)-фталазинонів загальної формули I



де R¹ означає фтор, хлор, бром або водень, а Ar означає піридин, піразин або піримідин, який відрізняється тим, що заміщені солі фталідил-3-трифенілфосфонію загальної формули II



де R¹ означає фтор, хлор, бром або водень, піддають взаємодії з альдегідами загальної формули III

Ar-CHO

III,

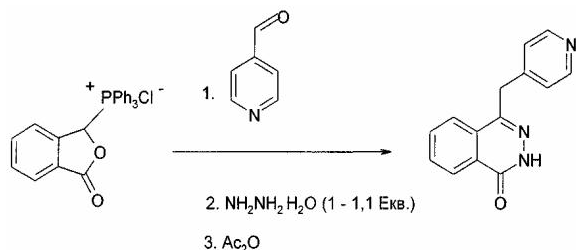
де

Ar означає піридин, піразин або піримідин,

у присутності основи і потім проводять реакцію з гідратом гідазину при необхідності в кислих умовах.

Залишок R¹, за умови, що він представляє собою галоген, може знаходитися в будь-якому положенні фенільного кільця в піназиноновій системі, тобто в положенні 1, 2, 3 або 4. Як придатні для цієї мети залишки Ar можна назвати піридин, піримідин або піразин. Придатними для вказаної мети альдегідами є, наприклад, 2-, 3- або 4-піридинальдегід, 2-метил-4-піридинальдегід, 3-метил-4-піридинальдегід, 4-піримідинальдегід, 5-піримідинальдегід, 3-піразинальдегід або 4-піразинальдегід.

Таким чином, цільовий продукт можна одержувати, наприклад, взаємодією солі фталідил-3-трифенілфосфонію з 4-піридинальдегідом у присутності основи (основна допоміжна речовина), наступною реакцією з гідратом гідазину і кислотною обробкою реакційної суміші. Поставлена у винаході задача вирішується, зокрема, за допомогою способу, який передбачає взаємодію солей фталідил-3-трифенілфосфонію з 4-піридинальдегідом, здійснювану у відповідному розчиннику в присутності основи (основна допоміжна речовина), наступну реакцію з 1-1,1екв. гідрату гідазину і подальшу обробку реакційної суміші 0,1-0,3екв. ангідриду оцтової кислоти.



Для виділення продукту реакційну суміш змішують з водним розчином кислоти, відганяють розчинник, відфільтровують трифенілфосфін, який випав в осад, і фільтрат підлюговують. При цьому відбувається осадження цільового продукту, який після фільтрації і сушіння одержують з високим ступенем чистоти і високим виходом (95-98% від теоретичного).

Як розчинники, які використовують при здійсненні реакції, придатні органічні розчинники, такі, наприклад, як тетрагідрофуран, диметоксіетан, метанол, етанол або диметилформамід. Як основи застосовують органічні основи, такі як аміни, наприклад триетиламін, етилдіізопропіламін, або неорганічні основи, такі як карбонат калію, карбонат натрію, карбонат магнію або їх гідроксиди. Тривалість реакції перетворення солей фталідил-3-трифенілфосфонію складає 1 год при 40°C, а реакції взаємодії з гіdraзином - від 7 до 14 год при температурі в інтервалі від 50 до 70°C.

Застосовувані як едукти солі фталідил-3-трифенілфосфонію (броміди і хлориди) можна легко одержувати за відомими з літератури методами (J. Organometallic Chem. 1972, 391; J. Org. Chem. 1973, 4164).

До переваг запропонованого у винаході способу на відміну від способів, відомих з рівня техніки, належать більш м'які умови здійснення реакції, істотно більш високий вихід цільового продукту (понад 90%) і насамперед застосування стехіометричних кількостей гіdraзину. При цьому реакції протікають до повного завершення й у замкнутій системі, у результаті чого перед переробкою гіdraзин у реакційній суміші практично відсутній (реакція, здійснювана за так званим методом здійснення реакцій в одному реакційному апараті). Тим самим виключається небезпека роботи з цією канцерогенною речовиною.

Приклад 1

Одержання 4-(4-піридилметил)-фталазинону

500г хлориду фталідил-3-трифенілфосфонію (1,160моля) суспендують у 2250мл тетрагідрофурану (ТГФ). Потім при 5°C додають 110,7мл 4-піридинальдегіду (124,2г, 1,160моля), після чого до білої суспензії порціями додають 161,7мл триетиламіну (117,4г, 1,160моля). Після закінчення процесу додавання триетиламіну реакційну суміш протягом 1 год перемішують при 40°C, після чого змішують з 62,0мл гідрату гіdraзину (63,9г, 1,276моля) і перемішують протягом 8 год при 70°C. Після цього до суміші додають 32,7мл ангідриду оцтової кислоти (35,5г, 0,348моля) і продовжують перемішувати протягом 2,5 год при 20°C. Потім реакційну суміш спочатку змішують з 1500мл води, а потім з 367мл 4М розчину сірчаної кислоти. Потім з цієї суміші під вакуумом відганяють приблизно 2500мл суміші ТГФ/вода. Одержану суспензію фільтрують через скляну фриту. Фільтрат змішують з 50%-ним розчином гідроксиду натрію до досягнення рН розчину 8,0 (приблизно 185мл). Продукт, який випав в осад, відфільтровують, промивають 450мл води і сушать при 60°C. Таким шляхом одержують 264,2г (96% від теорії) твердої речовини із трохи жовтуватим забарвленням.

$t_{пл}$: 193-194°C, МС(EI): (M+H)⁺ 242.

Інші похідні одержують аналогічно.