



INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) *Número de Publicação*: PT 650480 E

(51) *Classificação Internacional*: (Ed. 6)  
C07D237/04 A C07D409/04 B  
C07F009/6509 B A61K031/50 B

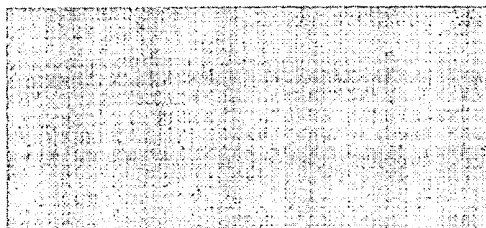
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

<p>(22) <i>Data de depósito</i>: 1993.07.01</p> <p>(30) <i>Prioridade</i>: 1992.07.01 US 906984 1993.06.21 US 80986</p> <p>(43) <i>Data de publicação do pedido</i>: 1995.05.03</p> <p>(45) <i>Data e BPI da concessão</i>: 2001.11.21</p>	<p>(73) <i>Titular(es)</i>: ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION U.S. ROUTE 202, P.O. BOX 300, RARITAN NEW JERSEY 08869-0602 US</p> <p>(72) <i>Inventor(es)</i>: DONALD W. COMBS US</p> <p>(74) <i>Mandatário(s)</i>: PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT</p>
--	---

(54) *Epígrafe*: 1-ARILSULFONIL-3-FENIL-1,4,5,6-TETRAHIDROPIRIDAZINAS

(57) *Resumo*:

1-ARILSULFONIL-3-FENIL-1,4,5,6-TETRAHIDROPIRIDAZINAS





## DESCRIÇÃO

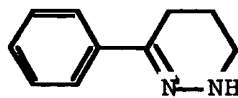
"1-ARILSULFONIL-3-FENIL-1,4,5,6-TETRAHIDROPIRIDAZINAS"

### ÁREA DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos compostos de 1-fenilsulfonil-3-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridazina e a novos métodos para a preparação dos compostos. Os novos compostos são úteis como contraceptivos e no tratamento da osteoporose. A presente invenção refere-se ainda a composições farmacêuticas nas quais um composto de acordo com a presente invenção é o ingrediente activo.

### ESTADO DA TÉCNICA

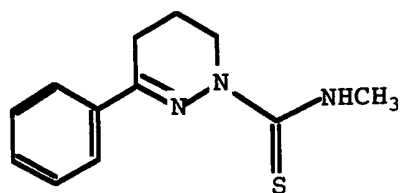
A 3-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridazina não acilada, A, é descrita por J-L. Aubagnac *et al.*, Bull. Chem. Soc. France, 7. 2868, (1972). Descrevem-se também uma quantidade de derivados acilados em 1.



A

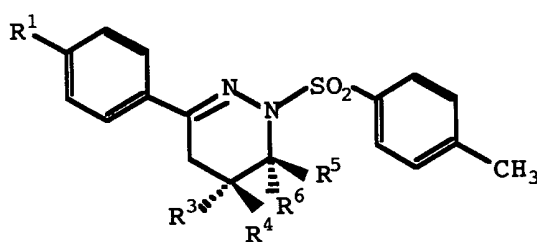
W. Jones *et al.*, J. Het. Chem., 21, 889 (1984) descreve que a tiocarbamoilação de A com isotiocianato de metilo produz o derivado tiocarbamida correspondente, B. Não está descrita qualquer actividade biológica.

*Handwritten signature*



**B**

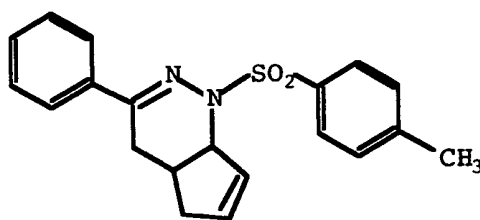
S. J. Clarke et al., J. Chem. Research (S) 310 (1985) descreve derivados de carbamato, carbamida e para-tolueno sulfonamida de A (o derivado sulfonamida é C), que são preparados via reacções de cicloadição. De novo, não está descrita qualquer actividade biológica.



**C**

R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
H	H	H	OEt	H
H	H	Me	OEt	H
H	Me	H	OEt	H
H	H	H	OMe	Me
NO <sub>2</sub>	H	H	OEt	H
NO <sub>2</sub>	H	H	OMe	Me
Br	H	H	OEt	H
Br	H	Me	OEt	H
Br	Me	H	OEt	H
Br	H	H	OMe	Me

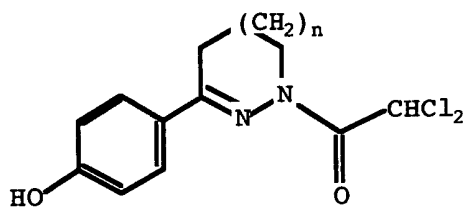
R. Faragher *et al.*, in J. Chem soc. Perkin Trans. I, 249 (1979), descreve derivados de para-tolueno sulfonamida e carbamato de A (o derivado sulfonamida é 4), cujos compostos são também preparados via reacções de cicloadição. Como mencionado



D

acima, não está descrita qualquer actividade biológica.

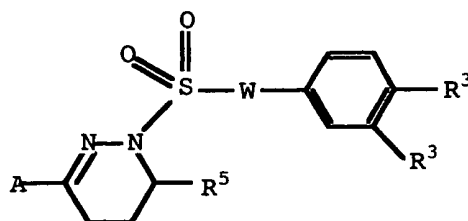
Kalyanam *et al.*, Syntetic Communications, 18 (16 & 17), (1988) descreve compostos com a fórmula:



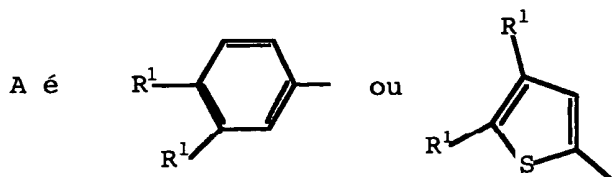
em que n é 1 ou 2, como sendo anti-amebiana.

## SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em resumo, de acordo com a presente invenção, são providenciados compostos, que podem ser efectivos agonistas da progestina, com a fórmula:



em que:



W está ausente ou é  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ;

$\text{R}^1$  são independentemente seleccionados do grupo que consiste de halogéneo,  $-\text{CF}_3$  e  $\text{NO}_2$  ou ambos  $\text{R}^1$  podem ser associados para formar um radical duplo que é  $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ ;

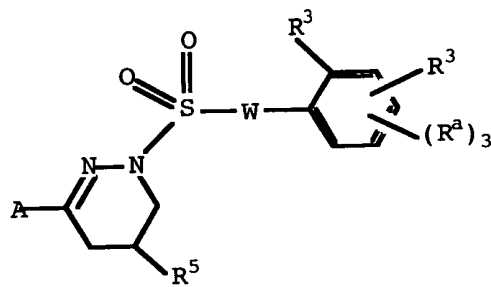
$\text{R}^3$  são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio,  $(\text{C}_{1-6})$ alquilo ramificado ou linear, halogéneo e  $-\text{CF}_3$ , com aminoácidos com a condição de que  $\text{R}^3$  na posição 3 deve ser H em que  $\text{R}^3$  na posição 4 é H ou ambos  $\text{R}^3$  podem ser associados para

formar um radical duplo seleccionado do grupo que consiste em  $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}(\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alquilo})_2)=\text{CHCH}=\text{CH}-$  e  $-(\text{CH}_2)_4-$ ;

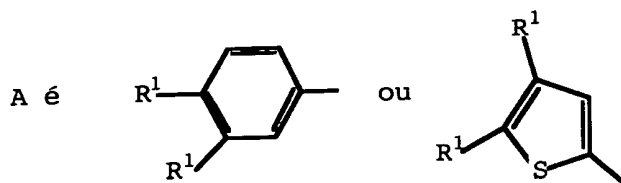
$\text{R}^5$  é seleccionado a partir do grupo que consiste em H e Me;

com a condição de que apenas um de  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^3$  forma radicais duplos fundidos; e os estereoisómeros.

Também providenciados pela presente invenção são compostos, que podem ser efectivos antagonistas da progestina, os compostos com a fórmula geral:



em que



W está ausente ou é  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ;



$R^1$  é seleccionado a partir do grupo que consiste em halogéneo,  $-CF_3$  e  $-NO_2$ , ou ambos  $R^1$  podem ser associados para formar um radical duplo que consiste em  $-CH=CHCH=CH-$ ;

$R^3$  é hidrogénio, halogéneo,  $-CF_3$ ,  $(C_{1-4})$ alquilo, carboxi $(C_{1-4})$ alquilo,  $(C_{1-4})$ alcóxi carbonil $(C_{1-4})$ alcóxi com a condição de que  $R^3$  na posição 2 não é hidrogénio ou  $R^3$  pode ser associado para formar um radical duplo que consiste em  $-CH=CHCH=CH-$  ligados nas posições 2 e 3;

$R^a$  são independentemente seleccionados a partir de hidrogénio ou halogéneo com a condição de que cada um pode ser halogéneo em que  $R^3$  é seleccionado apenas do grupo halogéneo;

$R^5$  é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio e metilo ou alternativamente  $R^5$  pode ser associado com o hidrogénio em posição 6 para formar um radical duplo que consiste em  $(5)-CH_2CH=CH-(6)$ ;

com a condição de que apenas um de  $R^1$ ,  $R^3$  e  $R^5$  forma o radical duplo; e os estereoisómeros e sais farmacologicamente aceitáveis e ésteres derivados.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser fabricados no que é basicamente, um processo em dois passos. No primeiro passo e como se encontra demonstrado nos esquemas 1 e 2 forma-se um intermediário 3-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridazina. No segundo passo e como se encontra demonstrado no esquema 3 este intermediário 3-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridazina é ligado na



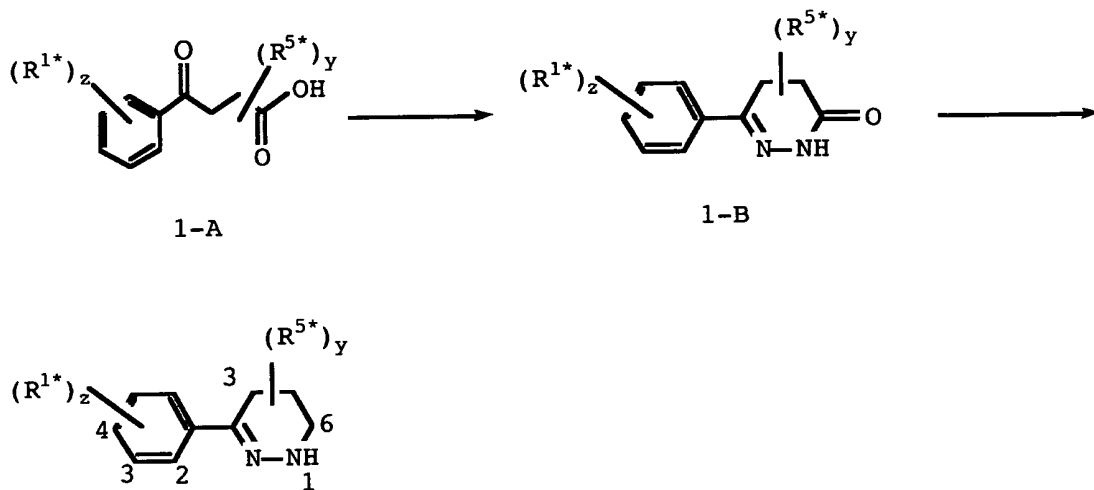
posição 1 com o radical fenilo ou tienilo apropriadamente substituído. Em casos especiais, como se encontra exemplificado no esquema 4, encontram-se disponíveis processos vantajosos para certos padrões de substituição. Claro, os substituintes dos compostos finais podem ser obtidos apropriadamente, partindo dos materiais de partida ou através da modificação dos substituintes precursores num intermediário ou produto final. No entendimento das reacções particulares sugeridas aqui, pessoas competentes na matéria ficam prontamente capazes de determinar a melhor forma de obter um dado substituinte.

Os substituintes  $R^{1*}$ ,  $R^{3*}$  e  $R^{5*}$  como foi empregue nos esquemas 1-4 pretendem incluir não apenas os substituintes de  $R^1$ ,  $R^3$  e  $R^5$  como foi descrito acima para os compostos preferidos, mas também incluir outros substituintes nos seus anéis respectivos de compostos aqui descritos. Subscritos w, y e z empregues de acordo com os mesmos esquemas apresentam valores que variam de 0-5, 0-3 e 0-5 respectivamente e pretendem mostrar que não apenas os padrões de substituição dos compostos descritos acima podem ser fabricados por este método. Os compostos que contêm  $R^{1*}$ ,  $R^{3*}$  e  $R^{5*}$  e compostos em que w, y e z são 0-5, 0-3 e 0-5 respectivamente são incluídos na presente invenção. Finalmente, os esquemas 1-4 são exemplificados empregando fenilo o substituinte na última posição 3 em 1,4,5,6-tetrahidropiridazina. Em cada esquema, um material de partida no qual o fenilo é substituído pelo tienilo apropriado poderia por fim, produzir, através do mesmo método, um substituinte 3-tienilo na 1,4,5,6-tetrahidropiridazina. Desta forma, os esquemas 1-4 exemplificam o fabrico do substituinte 3-fenilo, o substituinte 3-fenilo produzido de forma semelhante.

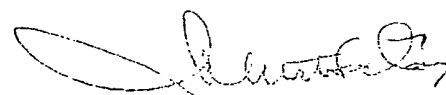
*Handwritten signature*

Referente ao Esquema 1, a 3-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridazina, intermediário 1-C, é formada em dois passos de reacção. Numa reacção de adição inicial, o material de partida inicial dicetona 1-A é colocado em refluxo num solvente alcoólico com um excesso de hidrazina para originar o composto 6-oxo 1-B. Solvente alcoólicos adequados incluem metanol, etanol, etc., com o refluxo a durar de 1 a 24 horas. Esta adição encontra-se ainda descrita por S. Gabriel et al., Ber., 32, 395 (1879), W. Curran

ESQUEMA 1



et al., J. Med. Chem., 17 (3), 273 (1974) e nas Patentes E.U. Nos. 4 766 118 e 4 721 784, que são incorporados aqui para referência. Subsequentemente, o composto 6-oxo 1-B é reduzido ao intermediário 1-C na presença de um agente redutor. Agentes redutores adequados incluem diborano, hidreto de lítio-alumínio e hidreto de di-i-butil-alumínio. Quando se emprega o hidreto de lítio-alumínio, a reacção deve ser levada a cabo a temperaturas reduzidas num solvente tal como THF. Esta redução é ainda descrita por J.L. Aubagnac et al., Bull Chem. Soc. France, 2859 (1972). De facto, é claro que o intermediário 1-C não pode ter R<sup>5\*</sup> como substituinte na posição 6.

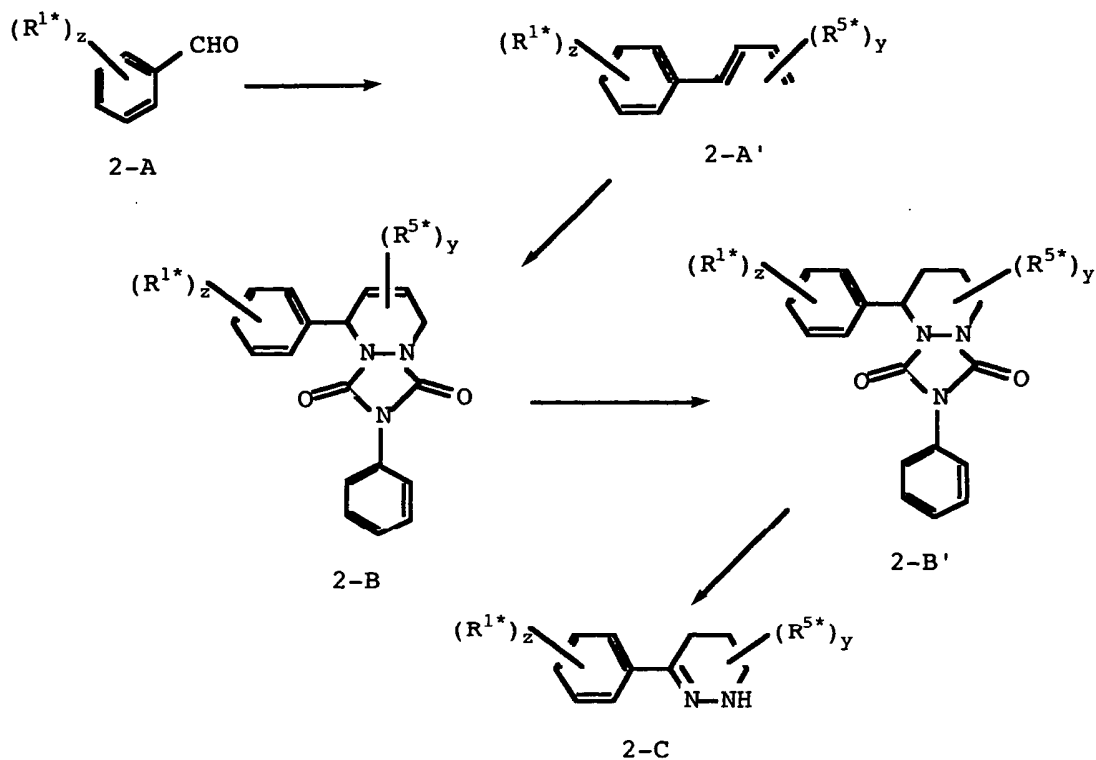


Referente ao Esquema 2, a 3-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridazina, intermediário 2-C é formada em quatro passos de reacção. Numa primeira reacção, o sal fosfónio apropriado é desprotonizado em solvente etéreo (éter, tetrahydrofurano, dioxano) com base forte (tal como alquillítio, hidreto de sódio ou potássio ou lítio diisopropil amida) e agitado a temperatura baixa sob uma atmosfera de gás inerte. O aldeído 2-A é adicionado à solução fria a a mistura agitada durante várias horas à temperatura ambiente. O reagente em excesso é retirado (com água ou um álcool), e a solução é filtrada, seca em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (ou  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{CaSO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , ou outros agentes de secantes semelhantes), filtrada de novo e o solvente é retirado para originar o dieno 2-A' que é utilizado sem outra purificação. Num segundo passo, o 4-fenilurazolo é dissolvido em DMSO e arrefecido num aparelho de secagem. adiciona-se tosilisocianato como oxidante e continua-se a agitar. O dieno 2-A' é adicionado puro e a reacção continuada durante cerca de 30 minutos. A solução é vertida num solvente halogenado (clorofórmio, tetrahydrocloroeto de carbono, cloreto de metileno, dicloroetano) e lavada com base aquosa (tal como  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ou  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ). A solução é seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (ou  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{CaSO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , ou outros agentes de secagem semelhantes) e o solvente é retirado para originar 2-B. Num terceiro passo, a redução de 2-B é efectuada por agitação com gás  $\text{H}_2$  (1-3 atm) e  $\text{Pd/C}$  (5-10%) num solvente orgânico tal como etanol, acetato de etilo, ácido acético ou tetrahydrofurano até a quantidade teórica de hidrogénio ser consumida. O catalizador é retirado por filtração e o solvente é evaporado para originar 2-B'. Alternativamente, 2-B é reduzido num solvente etéreo (éter, tetrahydrofurano, dioxano) com diborano seguido por tratamento com ácido carboxílico a temperatura elevada. O ácido em excesso é



neutralizado e a solução é lavada. A solução é seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (ou  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{CaSO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , ou outros agentes secantes semelhantes) filtrado e o solvente retirado. No passo final, o urazolo 2-B' é hidrolizado com base tal como  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$  ou  $\text{LiOH}$  num solvente alcoólico tal como (metanol, etanol, etilenoglicol, propilenoglicol) a temperaturas elevadas. A oxidação ao ar do produto desejado 2-C ocorre espontaneamente. A solução é diluída com álcool, lavada com um solvente orgânico tal como éter ou cloreto de metileno e seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (ou outro agente secante semelhante), filtrada e o solvente retirado. De facto, é claro que o intermediário 2-C pode ter substituintes  $\text{R5}^*$  em qualquer das posições 4, 5 e 6.

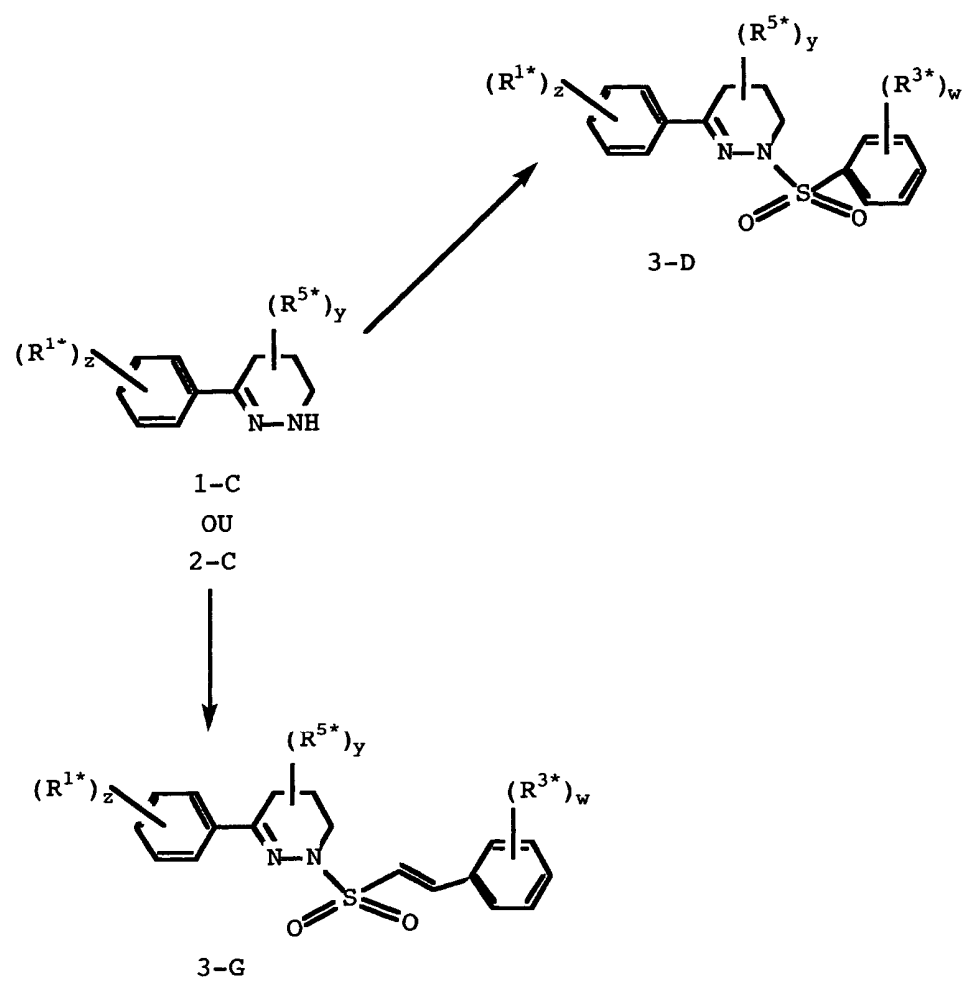
ESQUEMA 2



Referente ao esquema 3, o intermediário 1-C ou 2-C é convertido no produto final numa acilação a um passo. A reacção de arilação, a 3-aryl-1,4,5,6-tetrahidropiridazina apropriadamente substituída, intermediário 1-C ou 2-C é adicionada ao agente de acilação apropriado, i.e. haleto de fenilsulfonilo a uma base orgânica tal como piridina ou colidina, ou a um solvente orgânico tal como THF, cloreto de metileno ou tolueno com uma base tal como DMAP ou trietilamina ou a uma base aquosa tal como hidróxido de sódio ou potássio.

*[Handwritten signature]*

ESQUEMA 3



A parte haleto do agente de acilação pode ser qualquer haleto reactivo mas preferidos são cloro e bromo. O produto é isolado vertendo a mistura de reacção numa solução de ácido diluída tal como uma solução de ácido bromídrico ou clorídrico e extraíndo com um solvente orgânico tal como cloreto de metileno



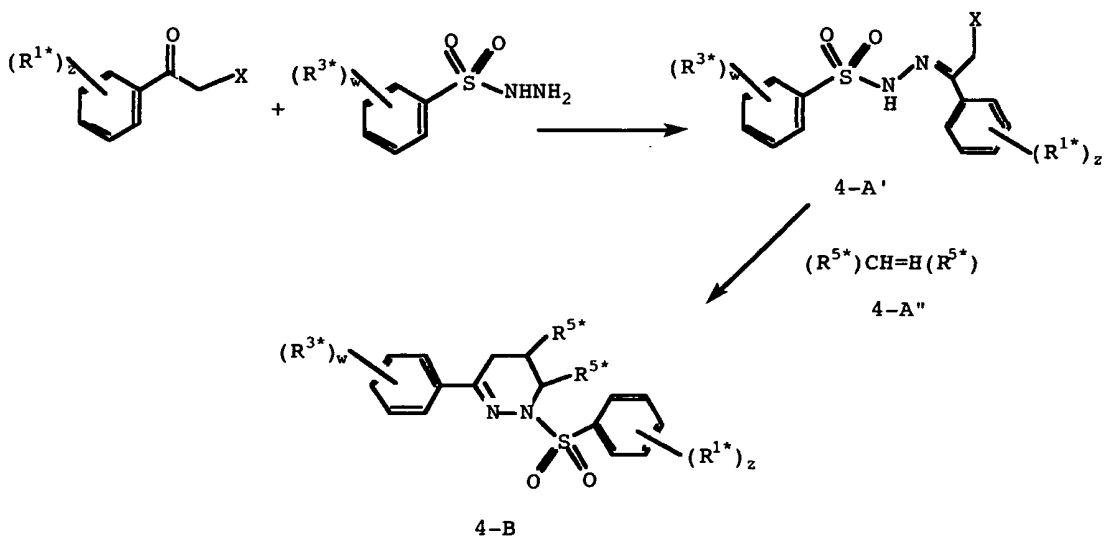
ou acetato de etilo. A camada orgânica é então concentrada e o resíduo recristalizado ou cromatografado utilizando, por exemplo, cloreto de metileno e/ou éter e/ou acetato de etilo e/ou metanol em sílica gel. As fracções que contêm o produto são vaporadas e o resíduo recristalizado a partir de um solvente apropriado tal como acetona, éter, acetato de etilo, metanol ou hexano para originar os compostos 3-D e 3-G acilados desejados.

Por exemplo, para preparar as arilsulfoniltetrahidropiridazinas 3-D, o cloreto de fenilsulfonilo apropriado é adicionado a cerca da temperatura ambiente à solução do intermediário 1-C ou 2-C num solvente orgânico tal como piridina ou uma solução de 4-N,N-dimetilaminopiridina em cloreto de metileno e a mistura resultante é agitada durante cerca de 1 hora a cerca de 72 horas. A mistura de reacção é então tratada com um solução acídica tal como diluir a HCl ou HBr 6N, seguido de lavagens sucessivas com um solvente orgânico tal como clorofórmio ou cloreto de metileno. Os extractos orgânicos combinados são secos com um agente secante tal como sulfato de sódio, sulfato de magnésio ou carbonato de potássio, concentrado e cromatografado utilizando por exemplo cloreto de metileno e/ou éter e/ou acetato de etilo e/ou metanol em sílica gel. As fracções desejadas são recristalizadas a partir de um solvente orgânico adequado tal como éter, acetato de etilo, metanol ou hexano para originar o fenilsulfoniltetrahidropiridazina 3-D.

Os agentes de acilação apropriados são bem conhecidos de pessoas competentes na matéria e podem ser preparados da seguinte forma: haleto de benzenossulfonilo; (Beilstein 11, 34; haleto de feniletensulfonilo, M. Culbertson, et al., J. Chem. Soc. (C) 992, (1968). e Beilstein 11, 2; haleto de fenilmetilsulfonilo, Beilstein 11, 116.

Referente ao esquema 4, os compostos da presente invenção nos quais  $R^{5*}$  é um radical bivalente alquilo ou alenilo ligado à posição 5- e 6- são preparados favoravelmente via uma cicloadição entre um azoalqueno apropriado e um alqueno rico em electrões, e.g., dienos, incluindo ciclopentadieno. O azoalqueno é formado *in situ* por: (1) reagindo a fenilsulfonilhidrazida apropriada com um  $\alpha$ -bromo- ou  $\alpha$ -cloro-alquilarilcetona, e.g., cloroacetofenona, para originar a hidrazona 4-A correspondente; e (2) tratando a hidrazona 4-A com uma base tal como hidróxido de sódio, carbonato de potássio, carbonato de sódio ou bicarbonato de sódio para produzir o produto final 4-B. Esta reacção é ainda descrita por Clarke et al., J. Chem. Research (S), 310 (1985) e Faragher et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 249 (1979).

ESQUEMA 4




Por exemplo, adiciona-se uma 1-fenilsulfonil hidrazida a uma solução de  $\alpha$ -cloroacetofenona num solvente orgânico tal como THF ou éter. A mistura é aquecida em refluxo durante cerca de 2 horas e então concentrada. Após arrefecimento a cerca de



0°C, produz-se um resíduo sólido. O precipitado é lavado com um solvente orgânico tal como éter ou hexano e seco para originar a hidrazona 4-A' correspondente. Um dieno ou alqueno 4-A'' rico em electrões (preferencialmente destilado de novo) tal como indeno, 1-metoxiciclohexeno, dicitlopentadieno ou ciclopentadieno num solvente orgânico tal como éter ou THF é adicionado a uma solução da hidrazona, seguido da adição de uma base tal como carbonato de potássio ou bicarbonato de sódio. A mistura é agitada a uma temperatura próxima da ambiente durante cerca de 12 horas e então filtrada através de, por exemplo, florisil ou Celite. O filtrado é concentrado. O resíduo resultante é arrefecido a cerca de 0°C e triturado com um álcool tal como metanol ou etanol. Um sólido é precipitado da mistura, recolhido e lavado com um solvente orgânico tal como éter ou hexano para originar um composto de acordo com a presente invenção 4-B. Quando o alqueno empregue é um dieno, produz-se um produto que contém um resíduo insaturado, e.g., um radical duplo fundido  $R^{5*}$  tal como  $-CH_2-CH=CH-$ . O composto com o resíduo insaturado pode ser tratado com  $H_2$  e uma quantidade catalítica de um metal tal como óxido de platina ou paládio em carbono num álcool tal como isopropanol, metanol ou etanol para originar o composto correspondente em que o radical duplo insaturado é hidrogenado (saturado), i.e., o radical fundido  $-CH_2-CH=CH-$  é convertido a  $-(CH_2)_3-$ . A reacção é efectuada por agitação de uma suspensão do composto com o resíduo insaturado num sistema de agitação Parr sob atmosfera de  $H_2$  durante cerca de 1 a 3 horas, a cerca de 20 a 50 psi, filtrado e concentrado. O produto de redução resultante é purificado através da cristalização num solvente orgânico tal como éter, hexano, etanol ou acetato de etilo.

Um método alternativo através do qual se pode produzir um intermediário do tipo 1-C e 2-C pode encontrado em N. Kalianam




*et al.*, *synthetic Communications*, 18 (16 e 17) (1988). Neste método, um intermediário apropriado 1-C ou 2-C é preparado directamente a partir de uma 4-halobutiloarilcetona apropriada.

A invenção também se refere ao racemato, estereoisómeros e suas misturas. Os isómeros são isolados por técnicas de resolução padrão incluindo cristalização fraccionada e cromatografia em colunas quirais.

O composto de acordo com a presente invenção também inclui sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis. Embora o anel base de tetrahidropiridinas aciladas não forme sais ou ésteres, os seus substituintes, que incluem grupos carboxi ou amino, podem formar. No caso dos sais, há sais de adição ácida com substituintes contendo amina e sais básicos ou sais de metais alcalinos com substituintes contendo carboxi. Sais de adição ácida adequados podem ser formados através da combinação de substituintes contendo amina com cloretos, tal como cloridrato; sulfatos, tal como hidrosulfato; acetatos tal como ácido acético; etc. Sais básicos ou sais de metais alcalinos adequados podem ser formados através da combinação de substituintes contendo carboxi com bases contendo azoto, tais como, dimetilamina; bases contendo metais alcalinos, tais como hidróxido de sódio, hidróxido de lítio ou carbonato de potássio. Pessoas competentes na matéria estão bem familiarizadas com estes sais. No caso de ésteres, substituintes contendo carboxi podem formar compostos desejados como ésteres com metilo, etilo, propilo, butilo, etc.

Espécies preferidas apresentando actividade agonista da progestina encontram-se ligadas a compostos seleccionados no grupo que consiste em: 3-(naft-2-il)-1-(4-iodobenzenossulfonyl)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina; 3-(3,4-diclorofenil)-1-(4-diclorofenil)-1-(4-iodobenzenossulfonyl)-1,4,5,6-



tetrahidropiridazina; 3-(3,4-diclorofenil)-1-(4-diclorofenil)-1-(4-clorobenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina; 3-(3,4-diclorofenil)-1-(2-naftilenossulfonil)-1-1,4,5,6-tetrahidropiridazina; 3-(3,4-diclorofenil)-1-(4-bromobenzenossulfonil)-1-1,4,5,6-tetrahidropiridazina; 3-(3,4-diclorofenil)-1-(4-metilbenzenossulfonil)-1-1,4,5,6-tetrahidropiridazina; 3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-1-(4-trifluorometilbenzenossulfonil)-1-1,4,5,6-tetrahidropiridazina; 3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-1-(4-bromobenzenossulfonil)-1-1,4,5,6-tetrahidropiridazina; 3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-1-(4-iodobenzenossulfonil)-1-1,4,5,6-tetrahidropiridazina; (R,S) 3-(3,4-diclorofenil)-1-(4-iodobenzenossulfonil)-6-metil-1,4,5,6-tetrahidropiridazina e (R,S) 3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-1-(4-iodobenzenossulfonil)-6-metil-1,4,5,6-tetrahidropiridazina.

Espécies preferidas apresentando actividade antagonista da progestina encontram-se ligadas a compostos seleccionados no grupo que consiste em: 3-(3,4-diclorofenil)-1-(2,3-diclorobenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina; 3-(3,4-diclorofenil)-1-(2,5-diclorobenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina; 3-(3,4-diclorofenil)-1-(2(3-carbometoxipropoxi)-5-bromobenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina; 3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-1-(2,5-diclorobenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina; e (R,S) 3-(3,4-diclorofenil)-1-(2,5-diclorobenzenossulfonil)-5-metil-1,4,5,6-tetrahidropiridazina.

Os compostos da invenção apresentam actividade *in vivo* e podem ser úteis no tratamento de doenças biológicas e condições que são agonisticamente ou antagonisticamente moduladas por esteróides, e.g. contracepção, menopausa, endometriose, cancro do



peito, sincronia cíclica, fibróides uterinas, dilatação cervical, osteoporose e condições do sistema nervoso central.

Composições farmacêuticas que são úteis no tratamento de doenças biológicas ou condições compreendem os compostos de acordo com a presente invenção como os ingredientes activos em mistura completa com um suporte farmacêutico podem ser preparadas de acordo com técnicas de misturas farmacêuticas convencionais. O suporte pode tomar uma grande variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração, e.g., intravenosa, oral, transdérmica, intravaginal, supositórios ou parental. A composição pode também ser administrada através de um aerossol. Na preparação de composições na forma de dosagem oral, podem-se empregar qualquer das formas de meios farmacêuticos, tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, alcoóis, agentes aromatizantes, conservantes, corantes e semelhantes no caso de preparações líquidas orais (tais como, por exemplo, suspensões, elixires e soluções); ou suportes tais como amidos, açúcares, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, ligantes, desagregantes e semelhantes no caso de preparações sólidas orais (tais como, por exemplo, pós, cápsulas e comprimidos). Devido à facilidade de administração, os comprimidos e cápsulas representam a forma de dosagem unitária oral mais vantajosa, em cujo caso os suportes farmacêuticos sólidos são obviamente empregues. Se for desejado, os comprimidos podem ser revestidos com açúcar ou com revestimento entérico por técnicas padrão. Para parenterais, o suporte geralmente compreende água esterilizada, embora outros ingredientes, por exemplo, para melhorar a solubilidade ou para fins de conservação, podem ser incluídos, suspensões injectáveis podem também ser preparadas, em cujo caso suportes líquidos apropriados, agentes estabilizantes e semelhantes podem ser empregues. As composições farmacêuticas



tomam geralmente a forma de uma unidade de dosagem, e.g. comprimido, cápsula, pó, injeção, uma colher de chá e semelhantes, de cerca de 1 µg/kg a cerca de 100 µg/kg, e preferencialmente de cerca de 20 µg/kg a cerca de 20 mg/kg dos ingredientes activos.

Portanto, os compostos podem ser úteis como contraceptivos, e no tratamento da menopausa, endometriose, cancro do peito, sincronia do ciclo, fibrose uterina, dilatação cervical e osteoporose.

Os exemplos experimentais seguintes descrevem a invenção em grande pormenor e pretendem ser uma forma de ilustração mas não limitar a invenção.

#### EXEMPLOS

##### Exemplo 1

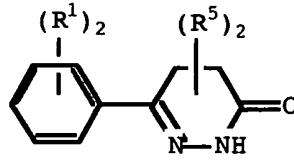
##### 6-(4-Clorofenil)piridazina-3-ona

Adicionou-se hidrazina (8,9 ml, 0,28 moles) a uma suspensão de ácido 3-(4-clorobenzoil)propiónico (30,0 g, 0,14 moles) em EtOH. A mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 1 hora, agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e arrefecida num banho de gelo. O composto do título precipitou desta mistura (23,85 g, 81%) sob a forma de um sólido amarelo: p.f. 175-176°C.

As piridazin-3-onas listadas no Quadro 1 foram preparadas essencialmente através do procedimento acima, utilizando os materiais de partida apropriados.

*Handwritten signature*

QUADRO 1



Comp.	$R^1$	$R^5$	p.f.
1-1	4-Cl	H	175-176
1-2	3-Cl	H	148-150
1-3	4-Br	H	165-166
1-4	H	H	192-194
1-5	4-NMe <sub>2</sub>	H	
1-6	4-OMe	H	148-149
1-7	H	H	150-151
1-8	3-Cl, 4-Cl	H	168-169
1-9	3-CF <sub>3</sub> , 4-Cl	H	191-192
1-10	4-n-Bu	H	
1-11	3-Br, 4-NH <sub>2</sub>	H	
1-12	3-Br, 5-Br	H	
1-13	3,4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	
1-14	3,4-0(CH <sub>2</sub> ) <sub>20</sub> -	H	

1-15	3,4-CH=CHCH=CH-	H	209-210
1-16	2,3-CH=CHCH=CH-	H	135-136
1-17	3,4-N(Me)C(O)CH <sub>2</sub> S(O) <sub>2</sub> -	H	300-301
1-18	3,4-N(Me)C(O)CH <sub>2</sub> S-	H	241-242
1-19	4-SCH <sub>3</sub>	H	
1-20	4-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	
1-21	H	5-CH <sub>3</sub>	155-158
1-22	H	5-CH <sub>3</sub> ,5-CH <sub>3</sub>	166-167
1-23	4-Ph	H	295-300

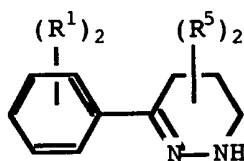
#### Exemplo 2

#### (4-Clorofenil)piridazina


Adicionou-se uma solução de hidreto de lítio alumínio/THF (1 Molar, 173 ml) gota-a-gota a uma suspensão de piridazin-3-ona 1B (R<sub>1</sub> = 4-Cl; 12,0 g, 57,5 mmoles) em THF a 0°C. A mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 1 hora, e arrefecida a 0°C. Adicionou-se água (6,5 ml) a esta mistura, seguida da adição sucessiva de NaOH (1N, 6,5 ml), e de água (12 ml). O precipitado resultante foi retirado da solução mãe seguido do tratamento da referida solução mãe com carbonato de potássio. A solução orgânica resultante foi adicionada de dihaleto de arilfosfonilo concentrado para originar o composto do título sob a forma de um óleo espesso (9,65, 87%)

As piridazinas seguintes listadas no Quadro 2 foram preparadas essencialmente pelo procedimento acima, utilizando os materiais de partida apropriados. Todos os produtos são óleos.

QUADRO 2



Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>
2-1	4-Cl	H
2-2	3-Cl	H
2-3	H	H
2-4	4-NHMe <sub>2</sub>	H
2-5	4-OMe	H
2-6	H	H
2-7	H	5-CH <sub>3</sub>
2-8	H	5-CH <sub>3</sub> , 5-CH <sub>3</sub>
2-9	3-Cl, 4-Cl	H
2-10	3-CF <sub>3</sub> , 4-Cl	H
2-11	4-n-Bu	H



2-12	3-Br, 4-NH <sub>2</sub>	H
2-13	3-Br, 5-Br	H
2-14	3, 4-CH=CHCH=CH-	H
2-15	3, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-	H
2-16	3, 4-CH=CHCH=CH-	H
2-17	3, 4-N(Me)C(O)CH <sub>2</sub> S-	H
2-18	3, 4-N(Me)C(O)CH <sub>2</sub> S(O) <sub>2</sub> -	H
2-19	4-SCH <sub>3</sub>	H
2-20	4-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
2-21	4-Ph	H

### Exemplo 3

3-(4-Cloro-3-trifluorometilfenil)-1-(4-iodobenzenossulfonil)-  
1,4,5,6-tetrahidropiridazina (Composto 1)

Adicionou-se cloreto de 4-iodobenzenossulfonilo (1,18 g, 5,03 mmoles) à temperatura ambiente a uma solução de piridazina (1C) (R<sub>1</sub> = 3-CF<sub>3</sub>, 4-Cl: 0,62 g, 2,36 mmoles) em piridina e a mistura resultante foi agitada durante 16 h. Adicionou-se HCl 2N à mistura de reacção seguida de lavagens sucessivas com cloreto de metileno. Os extractos orgânicos combinados foram secos (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), adicionou-se dihaleto de arilfosfonilo concentrado e passou-se através de uma coluna de sílica gel. As fracções desejadas foram recristalizadas a partir

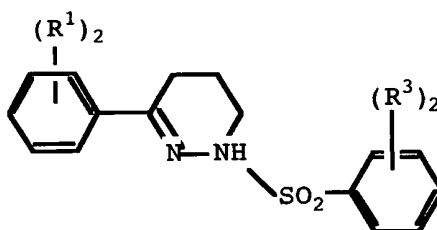
de acetato de etilo/éter para originar o composto do título sob a forma de um sólido (0,30 g): p.f. 153-154°C.

Anal. Calculado:  $C_{17}H_{13}ClF_3IN_2O_2S$ : C, 38,61; H, 2,48; N, 5,30

Encontrado: C, 38,81; H, 2,44; N, 5,32

As piridazinas aciladas seguintes listadas no Quadro 3, Quadro 3a e Quadro 4 foram preparadas essencialmente pelo procedimento acima, utilizando os materiais de partida apropriados.

QUADRO 3



Cpd	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	p.f.:(°C)	<u>Análise</u>		
				C	H	N
1	3-CF <sub>3</sub> ,4-Cl,4-I		153-154	38,81	2,44	5,32
2	H	4-Me	160-161	65,00	5,72	9,05
3	4-OMe	4-Me	141-142	62,50	5,69	8,13
4	4-Cl	4-N02	164-165	50,73	3,58	11,15
5	4-Cl	2-Cl,5-Cl	148-149	47,67	3,16	6,91
6	4-Cl	4-Cl	170-171	52,14	3,68	7,52
7	4-F	4-Cl	151-152	54,31	3,84	8,08
8	4-Cl	4-Me	157-158	58,57	4,86	8,01
9	4-F	4-Me	139-140	61,42	4,96	8,45
10	4-F	4-N02	152-153	52,78	3,69	11,34



11	4-F 2-Cl,5-Cl	122-123	49,50	3,14	7,16
12	4-Cl,3-Cl,4-Cl	153-154	48,61	3,23	7,16
13	4-Cl 4-Br	178-180	46,50	3,18	6,56
14	4-Cl 3-N02	162-163	50,66	3,51	10,86
15	4-Cl,2,3-CH=CHCH=CH-	148-149	62,62	4,07	7,27
16	4-Cl 4-I	162-163	41,93	2,80	5,98
17	4-Cl 4-F	159-160	54,57	3,77	8,07
18	4-F 4-F	147-148	57,18	3,87	8,55
19	4-F 4-Br	157-158	48,34	3,23	6,87
20	4-F 4-I	150-151	43,27	2,90	6,04
21	4-F 4-F,3-N02	149-150	52,88	3,60	11,37
22	4-Cl,3-Cl,2-Cl,5-Cl	176-177	43,88	2,68	6,22
23	4-F 2-N02,4-N02	149-150	46,85	3,11	13,71
24	4-F 2-N02	159-160	52,48	3,76	11,44
25	4-F 3,4-CH=CHCH=CH-	179-180	65,14	4,63	7,64
26	4-F 2-C02Me	150-151	57,22	4,51	7,40
27	4-Cl 2-N02	182-183	50,68	3,74	11,34
28	4-Cl 2-N02,4-N02	186-187	45,22	2,97	13,20
29	4-Cl 2-C02Me	153-154	55,15	4,22	7,12
30	4-Cl 3-Cl,4-Cl	163-164	47,63	3,18	7,08
31	4-Cl 3-Cl,5-Cl	149-150	47,70	3,14	6,93
32	4-Cl 2-F,4-F	115-116	52,11	3,46	7,51
33	4-Cl 3-CF3,5-CF3	154-155	45,99	2,66	5,75
34	4-Cl 3-N02	187-188	46,24	3,12	10,10
35	4-Cl 3-CF3	178-179	50,76	3,47	6,93
36	4-Cl 4-CF3	126-127	50,97	3,38	6,90
37	4-Cl H	203-204	57,38	4,37	8,35
38	4-Cl, 3-Cl,4-N02	174-175	46,54	3,14	10,18
39	4-Cl, 3-Cl,4-Br	175-176	42,42	2,99	6,43
40	4-Cl, 3-Cl,4-I	184-185	39,24	2,67	5,76
41	4-Cl, 3-Cl,4-Me	150-151	53,65	4,17	7,29
42	4-Cl, 3-Cl,3,4-CH=CHCH=CH-	136-137	57,49	3,79	6,74

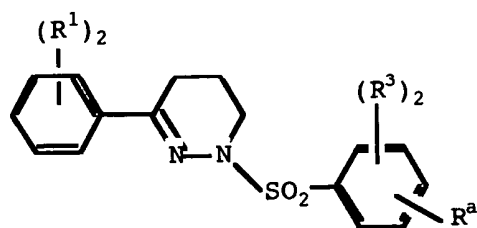
*Handwritten signature*

43	4-Cl, 3-Cl H	160-161	52,00	3,88	7,75
44	4-Cl 2,3-CH=CHCH=CH-	195-196	62,35	4,39	7,30
45	4-Cl,3-Cl 4-n-Bu	140-141	61,39	5,90	7,21
46	4-Cl,3-Cl 3,4-C(NMe2)=CHCH=CH-	164-165	61,80	5,36	9,89
47	4-Cl,3-Cl 2-CO2Me	121-122	50,63	3,75	6,49
48	H 4-Cl	153-154	57,24	4,34	8,66
49	H 4-Br	145-146	50,65	3,64	7,68
50	H 4-I	143-144	44,99	3,15	6,70
51	H 3,4-CH=CHCH=CH-	137-138	68,37	5,19	8,28
52	H 2-Cl,5-Cl	140-141	51,93	3,59	7,16
53	H 4-NO2	170-171	55,88	3,97	11,77
54	H 4-F	125-126	60,54	4,45	8,39
55	H 4-n-Bu	84-85	67,34	6,46	7,52
56	H 2,3-CH=CHCH=CH-	177-178	68,23	5,10	7,91
57	H 3,4-C(NMe2)=CHCH=CH-	139-140	67,04	5,66	10,39
58	H 4-Cl,3-NO2	127-128	50,50	3,45	10,98
59	H 2-F,4-F	120-121	56,97	3,84	8,30
60	H 3-Cl,4-Cl	140-141	51,99	3,54	7,55
61	H 4-CF3	155-156	55,77	3,94	7,67
62	H 3-NO2	173-174	55,61	3,99	11,90
63	4-OMe 4-Cl	164-165	56,11	4,47	7,61
64	4-OMe H	185-186	61,85	5,22	8,45
65	4-OMe 3,4-CH=CHCH=CH-	145-147	66,28	5,22	7,40
66	H H	167-168	64,04	5,29	9,32
67	4-Cl 4-Cl,4-NO2	186-187	46,51	3,31	10,22
69	4-n-Bu 2-Cl,5-Cl	95-97	56,41	5,22	6,59
70	4-n-Bu 3-NO2	119-120	59,91	5,61	10,31
71	4-n-Bu 4-1	121-122	49,65	4,69	5,63
72	4-n-Bu 3,4-CH=CHCH=CH-	140-141	70,87	6,33	6,74
73	4-n-Bu 4-Cl	108-109	61,32	5,74	7,04
74	4-n-Bu 4-Me	106-107	68,10	7,01	7,58
75	4-n-Bu 4-n-Bu	102-103	69,66	7,79	6,83

76	4-n-Bu	H	109-110	67,24	6,71	7,93
77	3-CF <sub>3</sub> ,4-Cl <sub>4</sub> -Cl		134-135	46,78	2,91	6,47
78	3-CF <sub>3</sub> ,4-Cl <sub>3</sub> ,4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		130-131	38,81	2,44	5,32
79	3-CF <sub>3</sub> ,4-Cl <sub>2</sub> -Cl,5-Cl		160-161	55,56	3,44	6,26
80	3-CF <sub>3</sub> ,4-Cl <sub>3</sub> -Cl,5-Cl		124-125	43,42	2,54	6,02
81	3-CF <sub>3</sub> ,4-Cl <sub>3</sub> -Cl,4-Cl		138-139	43,27	2,52	5,87
82	3-CF <sub>3</sub> ,4-Cl <sub>4</sub> -Me		136-137	43,77	2,55	6,10
83	3-CF <sub>3</sub> ,4-Cl <sub>4</sub> H		155-156	52,21	3,73	6,80
84	4-Ph	4-Cl	194-195	64,08	4,62	6,78
85	4-Ph <sub>3</sub> ,4-CH=CHCH=CH-		193-194	73,28	5,07	6,52
86	4-Ph	H	204-205	69,92	5,34	7,42
87	3,4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Me		143-144	68,43	6,81	7,46
88	3,4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Cl		165-166	61,72	5,57	7,11
89	3,4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Cl,5-Cl		153-153	56,75	4,60	6,56
90	3,4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> H		151-153	67,52	6,37	7,91
91	3-Cl	2-Cl,5-Cl	115-116	47,64	3,01	6,82
92	3-Cl	4-Me	129-130	58,53	4,91	8,07
93	3-Cl	4-Cl	123-124	51,95	3,66	7,53
94	3-Cl <sub>3</sub> ,4-CH=CHCH=CH-		154-155	51,95	3,66	7,53
95	3-Cl	H	129-130	57,22	4,37	8,36
96	3-Cl	4-I	131-132	41,75	2,98	6,04
97	4-Cl,3-Cl <sub>4</sub> -CF <sub>3</sub>		139-141	46,48	2,92	6,46
98	4-Cl,3-Cl <sub>3</sub> -CF <sub>3</sub>		185-186	46,64	2,76	6,18
99	4-Br	4-Cl	182-183	46,13	3,18	6,38
100	4-Br	4-Br	192-193	41,80	2,96	5,73
101	4-Br	4-Me	175-176	51,94	4,29	6,90
102	4-Br	2-Cl,5-Cl	168-169	42,56	2,86	5,99
103	4-Br	H	205-206	50,59	3,92	7,09
104	4-Cl,3-Cl <sub>3</sub> -Cl,5-Cl		142-143	43,76	2,59	6,10
105	4-Cl,3-Cl <sub>2</sub> -Cl,3-Cl		142-144	43,81	2,66	6,25
106	4-Cl,3-Cl <sub>4</sub> -F		141-142	49,52	3,30	7,03
108	4-Cl,3-Cl <sub>4</sub> -n-Bu		128-129	56,43	5,18	6,28

109	4-Cl, 3-Cl <sub>3</sub> -Cl	189-190	47,49	3,23	6,62
110	4-Cl, 3-Cl <sub>12</sub> ,3-CH=CHCH=CH-	150-151	57,16	3,81	6,46
111	4-Cl, 3-Cl <sub>3</sub> -NO <sub>2</sub> , 4-Cl	157-158	42,93	2,60	8,98
112	3,4-C(OMe)H=CHCH=CH- 4-I	143-145	50,19	3,68	5,37
113	3,4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -4-I	170-172	50,03	4,47	5,86
114	4-Cl,3-Cl 3,4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	135-136	56,59	4,53	6,55
115	3-CF <sub>3</sub> , 4-Cl <sub>4</sub> -Br	139-140	42,45	2,70	5,82
116	3-CF <sub>3</sub> , 4-Cl <sub>4</sub> -n-Bu	95-96	54,97	4,79	6,04
117	3,4-CH=CHCH=CH- 4-Cl	160-161	62,38	4,30	7,24
118	3,4-CH=CHCH=CH- 2-Cl,5-Cl	158-159	57,26	3,72	6,69
119	3,4-CH=CHCH=CH- 4-I	169-170	50,27	3,48	5,67
120	3,4-CH=CHCH=CH- 4-Me	153-154	69,27	5,26	7,73
121	4-Cl, 3-Cl <sub>4</sub> -n-Hex	96-97	58,17	5,63	6,10
122	2,3-CH=CHCH=CH- 4-Me	159-163	61,99	4,25	7,09
123	3,4-0(CH <sub>2</sub> ) <sub>20</sub> - 2-Cl, 5-Cl	147-148	50,61	3,53	6,56
124	3,4-0(CH <sub>2</sub> ) <sub>20</sub> - 4-Cl	143-145	55,21	4,04	7,17
125	3-CF <sub>3</sub> , 4-Cl <sub>4</sub> -CF <sub>3</sub>	104-106	46,30	2,54	2,65
126	3-CF <sub>3</sub> , 4-Cl <sub>3</sub> -CF <sub>3</sub>	144-145	45,88	2,72	5,84
127	3-CF <sub>3</sub> , 4-Cl <sub>3</sub> -NO <sub>2</sub>	149-150	45,58	2,82	9,19
128	3-CF <sub>3</sub> , 4-Cl <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub>	172-173	45,66	2,81	8,98
129	3,4-CH=CHCH=CH- 4-CF <sub>3</sub>	166-167	60,08	3,74	6,67
130	3,4-CH=CHCH=CH- 3-CF <sub>3</sub>	154-155	60,14	3,79	6,66
131	3,4-CH=CHCH=CH- H	198-200	68,39	5,01	8,00
132	3,4-CH=CHCH=CH- 3,4-CH=CHCH=CH-	173-174	71,63	4,67	6,91
133	H 4-OCH <sub>3</sub>	115-117	61,89	5,41	8,15
134	4-SCH <sub>3</sub> 4-CH <sub>3</sub>	159-161	60,02	5,56	7,74
135	4-SCH <sub>3</sub> 4-I	177-179	43,39	3,57	5,84
136	4-Cl,3-Cl 2-0(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Me, 5-B	76-79	45,66	4,06	4,61
137	4-Ome 2-0(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO <sub>2</sub> Me, 5-Br	96-97	51,20	5,01	5,12
138	3,4-N(Me)C(O)CH <sub>2</sub> S- 4-I	199-203	43,62	3,09	7,65
139	3,4-N(Me)C(O)CH <sub>2</sub> S- 4-I	127-131	39,97	3,01	7,02
140	H 4-SCH <sub>3</sub>	120-121	58,89	5,26	7,99

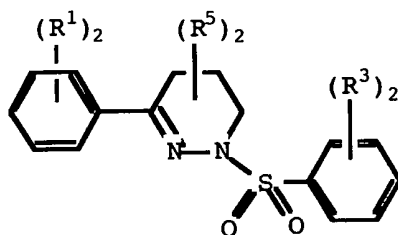
QUADRO 3a



Análise

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>a</sup>	p.f.:(°C)	C	H	N
68	4-Cl	2-Cl,4-Cl	5-Cl	151-152	43,87	2,83	6,42
107	4-Cl,3-Cl	2-Cl,4-Cl	5-Cl	184-185	40,60	2,34	5,85

QUADRO 4



Análise

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	p.f.:(°C)	C	H	N
141	H	3-CF <sub>3</sub>	5-Me	30-131	56,37	4,14	7,32
142	H	4-Br	5-Me	34-135	52,00	4,26	7,11
143	H	4-Me	5-Me	38-139	65,55	6,24	8,48
144	H	2-Cl, 5-Cl	5-Me	54-155	53,25	4,00	7,24



#### Exemplo 4

#### 3-(Dibenzofuran-3-il)-1-(4-iodobenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina (Composto 145)

Adicionou-se cloreto de 4-iodobenzenossulfonilo (0,54 g, 2,16 mmoles) à temperatura ambiente a uma solução de ácido 4-oxo-4-(dibenzofurano-4-il)butírico (0,65 g, 2,16 mmoles) em piridina e a mistura resultante foi agitada durante 16 h. Adicionou-se HCl 2N à mistura de reacção seguida de lavagens sucessivas com cloreto de metileno. Os extractos orgânicos combinados foram secos ( $K_2CO_3$ ), adicionou-se dihaleto de arilfosfonilo concentrado e passou-se através de uma coluna de sílica gel. As fracções desejadas foram recristalizadas a partir de acetato de etilo/éter para originar o composto do título sob a forma de um sólido (0,14 g): p.f. 166-169°C.

Anal. Calculado:  $C_{22}H_{17}IN_2O_3S$ : C, 51,17; H, 3,32; N, 5,43

Encontrado: C, 51,27; H, 3,30; N, 5,23

#### Exemplo 5

#### 3-(Dibenzofuran-3-il)-1-(4-clorobenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina (Composto 146)

O composto do título foi preparado de acordo com o descrito no Exemplo 4 com o ácido 4-oxo-4-(dibenzofurano-4-il)butírico (0,54 g, 2,16 mmoles) de partida em cloreto de 4-clorobenzenossulfonilo (0,46 ml, 2,16 mmoles) para originar um sólido: p.f. 163-166°C.



Anal. Calculado:  $C_{22}H_{17}ClN_2O_3S$ : C, 69,10; H, 5,49; N, 8,95

Encontrado: C, 69,31; H, 5,35; N, 9,02

#### Exemplo 6

1-(4-Metilsulfinilbenzenossulfonil)-3-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridazina (Composto 147)

Adicionou-se MCPBA (0,63) à temperatura ambiente a uma solução de 3-fenil-1-(4-tiometilbenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina (1,0 g) em cloreto de metileno. A mistura resultante foi agitada e monitorada por TLC até a piridazina de partida ser consumida. A mistura foi adicionada de dihaleto de arilfosfonilo concentrado e purificada através de cromatografia em coluna de sílica gel utilizando cloreto de metileno como eluente para originar um sólido: p.f. 137-139°C.

Anal. Calculado:  $C_{17}H_{18}N_2O_3S_2$ : C, 56,33; H, 5,00; N, 7,73

Encontrado: C, 56,37; H, 4,87; N, 7,54

#### Exemplo 7

1-(4-Iodobenzenossulfonil)-3-(4-metilsulfinilfenil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina (Composto 148)

Adicionou-se uma solução de 1-(4-iodobenzenossulfonil)-3-(4-metilsulfinilfenil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina (1,27 g, 2,69 mmoles) em metanol (450 ml) a uma solução de periodato de sódio (0,61 g, 2,82 mmoles) em água (6 ml) e agitada a uma temperatura reduzida durante 16 horas. A mistura resultante foi filtrada, adicionou-se dihaleto de arilfosfonilo concentrado e



purificou-se através de cromatografia em coluna de sílica gel utilizando éter/cloreto de metileno como eluente para originar o composto do título sob a forma de um sólido: p.f. 191-193°C.

Anal. Calculado:  $C_{17}H_{17}IN_2O_3S_2$ : C, 41,81; H, 3,52; N, 5,73

Encontrado: C, 42,21; H, 3,77; N, 5,46

#### Exemplo 8

1-(4-Metilbenzenossulfonil)-3-(4-metilsulfinilfenil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina (Composto 149)

O composto do título foi preparado de acordo com o descrito no Exemplo 7 com 1,4,5,6-tetrahidro-1-(4-metilbenzenossulfonil)-3-(4-metilsulfinilfenil)-piridazina (1,0 g, 2,77 mmoles) e periodato de sódio (0,62 g, 2,91 mmoles) em água (5,82 ml) para originar um sólido: p.f. 212-213°C.

Anal. Calculado:  $C_{18}H_{20}N_2O_3S_2$ : C, 57,42; H, 5,37; N, 7,44

Encontrado: C, 57,32; H, 5,45; N, 7,52

#### Exemplo 9

1-(4-Metilbenzenossulfonil)-3-(4-metilsulfinilfenil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina (Composto 150)

O composto do título foi preparado de acordo com o descrito no Exemplo 6 com 1-(4-metilbenzenossulfonil)-3-(4-metilsulfinilfenil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina (0,5 g, 1,33 mmoles) e MCPBA (0,28 g, 1,33 mmoles) para originar um sólido: p.f. 229-230°C.



Anal. Calculado:  $C_{18}H_{20}N_2O_4S_2$ : C, 55,08; H, 5,15; N, 7,13

Encontrado: C, 54,73; H, 5,28; N, 6,82

#### Exemplo 10

1-(4-Iodobenzenossulfonil)-3-(4-metilsulfonilfenil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina (Composto 151)

O composto do título foi preparado de acordo com o descrito no Exemplo 6 começando com 1-(4-metilbenzenossulfonil)-3-(4-metilsulfonilfenil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina (0,5 g, 1,02 mmoles) e MCPBA (0,22 g, 1,02 mmoles) para originar um sólido: p.f. 198-204°C.

Anal. Calculado:  $C_{18}H_{20}IN_2O_4S_2$ : C, 40,48; H, 3,40; N, 5,55

Encontrado: C, 40,45; H, 3,07; N, 5,44

#### Exemplo 11

3-(4-Fluorofenil)-1-(pentafluorobenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina (Composto 152)

O composto do título foi preparado de acordo com o descrito no Exemplo 3 começando com piridazina (1C) ( $R_1=4-F$ ) e cloreto de pentafluorobenzenossulfonilo para originar um sólido: p.f. 140-141°C.

Anal. Calculado:  $C_{16}H_{10}F_6N_2O_2S$ : C, 47,06; H, 2,47; N, 6,86

Encontrado: C, 47,14; H, 2,32; N, 6,85



Exemplo 12

1-(4-Aminobenzenossulfonil)-3-(4-clorofenil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina (Composto 153)

Suspendeu-se (4-clorofenil)-1-(4-nitrobenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina (2,12 g, 5,60 mmoles) em ácido acético a 80°C. Adicionou-se limalha de ferro (3,0 g) a esta suspensão e a mistura de reação resultante foi aquecida a 80°C durante 30 minutos e filtrada. Após arrefecimento o composto do título precipitou nesta mistura sob a forma de um sólido: p.f. 205-206°C.

Anal. Calculado:  $C_{16}H_{16}ClN_3O_2S$ : C, 54,92; H, 4,61; N, 12,01

Encontrado: C, 54,92; H, 4,64; N, 12,17

Exemplo 13

1-(4-Aminoacetilbenzenossulfonil)-3-(4-clorofenil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina (Composto 154)

Dissolveu-se 1-(4-aminoacetilbenzenossulfonil)-3-(4-clorofenil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina (0,52 g) em anidrido acético e agitou-se à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Após arrefecimento o composto do título precipitou nesta mistura sob a forma de um sólido: p.f. 247-248°C.

Anal. Calculado:  $C_{18}H_{18}ClN_3O_3S$ : C, 55,16; H, 4,64; N, 10,72

Encontrado: C, 55,34; H, 4,60; N, 10,74



Exemplo 14

3-Fenil-1-(4-metilbenzenossulfonil)-4,4a,5,7a-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]piridazina (Composto 155)

Adicionou-se 4-toluenosulfonilhidrazida (5 g) a uma solução de alfa-cloroacetofenona (4,55 g) em éter. A mistura foi aquecida a refluxo durante 2 horas e adicionou-se dihaleto de arilfosfonilo concentrado. Arrefeceu-se o resíduo resultante a 0°C. Produziu-se um precipitado sólido que foi lavado com hexano e seco para originar a hidrazona (4A') (X=Cl, R<sub>1</sub>=H, R<sub>3</sub>=4-CH<sub>3</sub>; 5,3 g) sob a forma de um sólido:

Adicionou-se ciclopentadieno (3 ml) destilado recentemente a uma solução de hidrazona (4A') (X=Cl, R<sub>1</sub>=H, R<sub>3</sub>=4-CH<sub>3</sub>; 1,5 g) em THF, seguido da adição de bicarbonato de sódio (2,5 g). A mistura foi agitada a 22°C durante 12 horas e filtrada através de celite. O filtrado foi adicionado de dihaleto de arilfosfonilo concentrado e o resíduo resultante foi arrefecido com gelo e triturado com etanol. O sólido que precipitou nesta mistura foi recolhido e lavado com hexano para originar o composto do título sob a forma de um sólido: p.f. 163-165°C.

Anal. Calculado: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 68,15; H, 5,73; N, 7,94

Encontrado: C, 67,97; H, 5,94; N, 8,26



#### Exemplo 15

#### 4,4a,5,7a-Hexahidro-3-fenil-1-(4-metilbenzenossulfonil)-1H-ciclopenta[c]piridazina (Composto 156)

Adicionou-se uma quantidade catalítica de paládio em carbono a uma solução de 3-fenil-1(4-tolilsulfonil)-4,4a,5,7a-tetrahidro-1H-ciclo[c]piridazina (0,5 g) em etanol. A suspensão foi colocada num agitador Parr sob atmosfera de H<sub>2</sub> (40 PSI) e agitada durante 3 horas. A mistura foi filtrada através de celite e concentrada. O resíduo resultante foi purificado por recristalização em acetato de etilo para originar o composto do título sob a forma de um sólido: p.f. 171-176°C.

Anal. Calculado: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 67,76; H, 6,27; N, 7,90

Encontrado: C, 67,63; H, 6,38; N, 7,99

#### Exemplo 16

#### 4,4a,5,7a-Tetrahidro-1-(4-metilbenzenossulfonil)-3-fenil-biciclo[2,2,1]hept-7-enil[5,6-a]ciclopenta-[1,2-e]piridazina (Composto 157)

O composto do título foi preparado de acordo com o descrito no Exemplo 14 utilizando dicitopentadieno (5,5 ml) em vez de ciclopentadieno para originar um sólido: p.f. 155-159°C.

Anal. Calculado: C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 71,73; H, 6,27; N, 6,69

Encontrado: C, 71,75; H, 6,32; N, 6,60



#### Exemplo 17

Hemihidrato de 1,4,4a,9a-tetrahidro-4-(4-metilbenzenossulfonil)-  
2-fenil-3,4-diazafluoreno (Composto 158)

O composto do título foi preparado de acordo com o  
descrito no Exemplo 14 utilizando indeno (3,45 ml) em vez de  
ciclopentadieno para originar um sólido: p.f. 180-181°C.

Anal. Calculado:  $C_{24}H_{22}N_2O_2S$ : C, 70,04; H, 5,40; N, 6,80

Encontrado: C, 70,05; H, 5,56; N, 6,93

#### Exemplo 18

1,4,4a,5,6,7,8,8a-Octahidro-8a-metoxi-1-(4-  
metilbenzenossulfonil)-3-fenil-1,2-diazanaftaleno (Composto 159)

O composto do título foi preparado de acordo com o  
descrito no Exemplo 14 utilizando metoxiciclohexeno (2,7 g) em  
vez de ciclopentadieno para originar um sólido: p.f. 112-114°C.

Anal. Calculado:  $C_{22}H_{26}N_2O_3S$ : C, 66,30; H, 6,60; N, 7,03

Encontrado: C, 66,07; H, 6,34; N, 6,94

#### Exemplo 19

3-(4-Clorofenil)-1-(4-iodobenzenossulfonil)-4,4a,5,7a-tetrahidro-  
1H-ciclopenta[c]piridiazina (Composto 160)

O composto do título foi preparado de acordo com o  
descrito no Exemplo 14 começando com 4-iodobenzenossulfonil



hidrazida (2 g), 2-bromo-4'-cloroacetofenona (1,57 g) e ciclopentadieno para originar um sólido: p.f. 112-114°C.

Anal. Calculado:  $C_{19}H_{16}ClIN_2O_2S$ : C, 45,75; H, 3,24; N, 5,61

Encontrado: C, 45,72; H, 3,05; N, 5,46

#### Exemplo 20

1,4,4a,9a-Tetrahydro-1-(4-metilbenzenossulfonil)-3-(3-bromofenil)biciclo[2,2,1]hept-7-enil[5,6-a]ciclopenta[1,2-elpiridazina (Composto 161)

O composto do título foi preparado de acordo com o descrito no Exemplo 14 começando com 4-toluenossulfonil hidrazida (8,8 g), 2-bromo-3'-bromoacetofenona (13,17 g) e diciticlopentadieno (8,8 ml) para originar um sólido: p.f. 159-161°C.

Anal. Calculado:  $C_{25}H_{25}BrN_2O_2S$ : C, 60,36; H, 5,08; N, 5,63

Encontrado: C, 60,45; H, 4,95; N, 5,46

#### Exemplo 21

4,4-Dibromo-3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-1-(4-iodobenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina (Composto 162)

Adicionou-se bromo (5 g) em ácido acético (5 ml) a uma solução de 3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-1-(4-iodobenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina (1,0 g) em ácido acético (50 ml). A mistura foi agitada a 25°C durante 3 horas e adicionou-se dihaleto de arilfosfonilo concentrado. O



resíduo foi recristalizado em éter para originar o composto do título sob a forma de um sólido: p.f. 148-150°C.

Anal. Calculado:  $C_{17}H_{11}Br_2ClF_3IN_2O_2$ : C, 29,74; H, 1,62; N, 4,08

Encontrado: C, 30,02; H, 1,63; N, 4,00

#### Exemplo 22

[2-(3-Clorofeniletano)sulfonil]-3-(4-clorofenil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina (Composto 163)

Adicionou-se 3-cloreto de cloroestirenosulfonilo (1,07 g, 4,5 mmoles) à temperatura ambiente a uma solução de piridazina (1C) ( $R_1=4-Cl$ , 3-Cl: 0,88 g, 4,5 mmoles) em piridina e a mistura resultante foi agitada durante 16 horas. Adicionou-se HCl 2N à mistura de reacção e seguido de lavagens sucessivas com cloreto de metileno. Os extractos orgânicos combinados foram secos ( $K_2CO_3$ ), adicionou-se dihaloeto de arilfosfonilo concentrado e foram purificados através de cromatografia em coluna em sílica gel. As fracções desejadas foram recristalizadas em acetato de etilo/éter para originar o composto do título sob a forma de um sólido (0,33 g): p.f. 142-143°C.

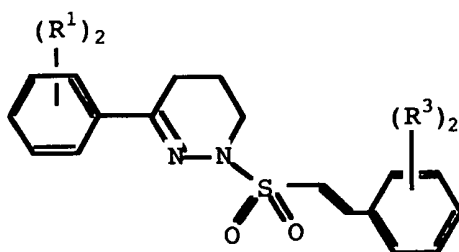
Anal. Calculado:  $C_{18}H_{16}Cl_2N_2O_2S$ : C, 54,67; H, 4,09; N, 7,08

Encontrado: C, 54,67; H, 4,09; N, 7,08

As piridazinas aciladas seguintes listadas no quadro 5 foram preparadas essencialmente através do procedimento descrito acima, utilizando os materiais de partida apropriados. Os sulfonilcloreto de estireno substituídos utilizados para preparar os compostos desejados foram sintetizados utilizando o

procedimento descrito em Culbertson, M et al., J. Chem. Soc. (C) 992 (1968).

QUADRO 5



Cpd,	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	pf: (°C)	<u>Análise</u>		
				C	H	N
164	4-03,4-	CH=CHCH=CH-	167-168	64,36	4,67	6,83
165	4-0	4-Cl	161-162	54,59	3,93	7,13
166	4-Cl	H	148-149	60,90	4,84	7,49
167	4-Cl,3-Cl	H	139-140	54,75	4,04	7,05
168	4-Cl,3-Cl	Ph	171-172	61,34	4,02	5,78
169	4-Cl,3-Cl	4-Me	138-139	55,79	4,44	6,75
170	4-Cl,3-Cl	4-Cl	157-158	50,23	3,54	6,44
171	4-Cl,3-Cl	3,4-CH=CHCH=CH-	209-210	59,48	3,97	6,30
172	4-Cl,3-Cl	3-Cl	131-132	50,33	3,35	6,52
173	4-Cl,3-Cl	2-0	154-155	50,16	3,30	6,52
174	3,4-CH=CHCH=CH-	H	158-159	70,26	5,01	7,33
175	3,4-CH=CHCH=CH-	4-Me	121-122	70,82	5,52	7,08
176	3,4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	153-155	69,45	6,54	7,31
177	3-CF <sub>3</sub> ,4-Cl	3,4-CH=CHCH=CH	160-161	57,57	3,79	5,79
178	3-CF <sub>3</sub> ,4-Cl	4-Cl	167-168	49,08	3,07	5,93
276	3-CF <sub>3</sub> ,4-Cl	H	131-132	53,20	3,73	6,54



### Exemplo 23

#### 3-(3,4-Diclorofenil)-1-(4-pentafluoroetilbenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina (Composto 272)

Uma pasta de 3-(3,4-diclorofenil)-1-(4-iodobenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina (2,28 g), iodeto de cobre (1,8 g), pentafluoropropionato de sódio (1,58 g) e DMF (20 ml) em tolueno (20 ml) foi destilada a 120°C, até a maior parte do tolueno ser removida. A mistura resultante foi aquecida a 155°C durante 2 horas, arrefecida, vertida em água e extraída com cloreto de metileno. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução salina, secos com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e adicionou-se dihaleto de arilfosfonilo concentrado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna em sílica gel utilizando cloreto de metileno/hexano como eluente para originar o composto do título sob a forma de um sólido: p.f. 158-160°C.

### Exemplo 24

#### 1-(4-Iodobenzenossulfonil)-3-(4-dimetilaminofenil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina (Composto 209)

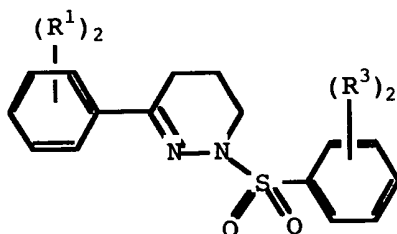
Adicionou-se cloreto de 4-iodobenzenossulfonilo a uma solução de piridazina (1C) (R<sub>1</sub>=4-N(Me)<sub>2</sub>: 0,67 g, 3,25 mmoles) em piridina. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas, seca e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel utilizando cloreto de metileno como eluente, seguido por recristalização das fracções desejadas em acetato de etilo para originar o composto desejado sob a forma de um sólido: p.f. 203-205°C.

Anal. Calculado:  $C_{19}H_{20}IN_3O$ : C, 46,06; H, 4,30; N, 8,95

Encontrado: C, 46,07; H, 4,18; N, 8,56

As piridazinas aciladas seguintes listadas no quadro 7 foram preparadas essencialmente através do procedimento descrito acima, utilizando os materiais de partida apropriados.

QUADRO 7



Análise

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	p. f. : (°C)	C	H	N
209	4-NMe <sub>2</sub>	4-I	203-205	46,07	4,18	8,56
210	4-NMe <sub>2</sub>	4-F	181-182	59,46	5,32	11,25
212	4-NMe <sub>2</sub>	4-Cl	172-174	66,41	5,72	12,01
213	4-NMe <sub>2</sub>	4-Br	188-200	50,88	4,64	9,56



### Exemplo 25

1-(4-Iodobenzenossulfonil)-3-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-6-metil-1,4,5,6-tetrahidropiridazina (Composto 281)

Dissolveu-se 4-fenilurazolo (4,74 g, 0,027 mmoles) em DMSO seco e arrefeceu-se a 10°C sob atmosfera de azoto. Adicionou-se isocianato de tosilo (5,39 g, 0,027 mmoles) e permitiu-se que a mistura atingisse a temperatura ambiente. Adicionou-se 4-cloro-3-trifluorometilfenil-1,3-pentadieno lentamente enquanto que a solução foi arrefecida a 15°C. Após 30 minutos a reacção foi diluída com clorofórmio (500 ml) e lavada com solução 5% de NaOH. A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio e filtrada. O solvente foi retirado a pressão reduzida e o resíduo foi utilizado no passo seguinte.

O resíduo acima (3,0 g) foi dissolvido em THF e adicionou-se um equivalente de diborano lentamente a 0°C. Após a adição, a mistura foi aquecida a 45°C durante 2 h. Adicionou-se ácido propiónico e a temperatura aumentou a 80°C durante 1,5 h. Adicionaram-se água e solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e a mistura foi extraída com éter e diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e evaporadas à secura.

O resíduo acima (1 g) foi dissolvido em etilenoglicol e cinco equivalentes de hidróxido de potássio e aquecido a 110°C durante 3 h. Adicionou-se água (400 ml) e a mistura foi extraída com éter e diclorometano. Após secagem (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e filtração, retirou-se o solvente a pressão reduzida para originar 700 mg de produto.

Combinou-se 3-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-6-metil-1,4,5,6-tetrahidropiridazina (700 mg) com cloreto de

4-iodobenzenossulfonilo (558 mg) e aqueceu-se a 105°C durante 3 h. Adicionou-se diclorometano e a solução lavada com água, 10% HCL, NaHCO<sub>3</sub> e salmoura. A camada orgânica foi seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente retirado a pressão reduzida para originar um resíduo que foi recristalizado em acetona/hexano para originar 148 mg do composto do título com p.f. 157-158°C.

Anal. Calculado: C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 39,83; H, 2,79; N, 5,16

Encontrado: C, 39,56; H, 2,65; N, 5,19

#### Exemplo 26

1-(4-Iodobenzenossulfonil)-3-(3,4-diclorofenil)-6-metil-1,4,5,6-tetrahidropiridazina (Composto 282)

O método de acordo com o exemplo 30 foi empregue utilizando 3,4-diclorofenil-1,3-pentadieno para originar o produto desejado com p.f. 194-196°C.

Anal. Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 40,10; H, 2,97; N, 5,50

Encontrado: C, 39,97; H, 2,80; N, 5,46

### MÉTODOS PARA A DETERMINAÇÃO DA ACTIVIDADE PROGESTACIONAL OU ANTIPROGESTACIONAL

#### LIGAÇÃO AO RECEPTOR DE PROGESTINA

A progestina inicia uma resposta biológica ligando-se em primeiro lugar a um receptor de progestina. A afinidade para os receptores de progestina foi determinada através da capacidade dos compostos para deslocar um radioligando de progestina



daqueles receptores *in vitro*. Os receptores da progesterona citosólica foram obtidos por mistura de tecido uterino de coelho com tampão Tris [0,1 M Tris-HCl, Na<sub>2</sub>EDTA 1 mM, ditiotretol 1 mM, molibdato de sódio 1 mM, glicerol 1%, pH 7,4]. A mistura tecido/tampão foi homogeneizada em gelo. O homogeneizado foi então centrifugado e o sobrenadante (preparação de citosol) foi decantado e armazenado a -70°C sendo descongelado antes da utilização. O ensaio de ligação competitivo foi executado através da mistura de <sup>3</sup>H-R5020, um radioligando de progesterona, com a preparação de citosol e várias concentrações dos compostos de ensaio (preparadas em DMSO com uma concentração final de DMSO de 5%). A mistura foi então incubada a 4°C durante cerca de 18 horas. A ligação não-específica foi determinada utilizando um ligando não marcado em excesso. Após o período de incubação, a ligação do radioligando ao receptor foi separado do radioligando livre utilizando carvão revestido com dextrano. A quantidade do radioligando ligado foi então determinado através de contagem por cintilação líquida. Os dados foram expressos como a concentração do composto de ensaio que desloca 50% do radioligando do receptor (IC<sub>50</sub>).

Aspectos da aplicação utilizada neste procedimento são descritos na referência seguinte: J. L. McGuire et al., *Biochemistry* 13, 319, 1974.

#### TESTE PROGESTACIONAL EX VIVO

A actividade progestacional dos compostos foi determinada pela sua capacidade de estimular a proliferação de células de carcinoma do peito humanas. A proliferação foi medida pela capacidade de estimular a incorporação de <sup>3</sup>H-timidina nestas células *in vitro*. Células de carcinoma do peito humanas T47D



(Colecção de Tecidos Tipo Americana #133-HTB) foram mantidas em meios consistindo em RPMI 1640 suplementados com 10% de soro bovino fetal, 10 µg/ml de insulina, 10 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina e 2 mM de L-glutamina. Culturas de células em monocamadas foram tripsinizadas e lavadas em meio de ensaio constituído por RPMI 1640 isento de vermelho de fenol suplementado com 5% de carvão activado, soro bovino fetal e os outros ingredientes listados acima. As células foram então cultivadas numa placa de 96 poços. Após um período de incubação de 48 horas a 37°C, o meio condicionado foi retirado e substituído por meio fresco contendo os compostos de ensaio em DMSO (concentração final de DMSO 0,1%). As culturas celulares foram incubadas durante 18 a 20 horas a 37°C. Adicionou-se então <sup>3</sup>H-timidina em cada poço e as culturas celulares foram incubadas a 37°C durante mais 4 horas. A marcação foi terminada por adição de uma timidina marcada. As culturas foram lavadas duas vezes, tripsinizadas e então recolhidas numa membrana filtrante. A <sup>3</sup>H-timidina incorporada foi medida através de contagem por cintilação líquida. Os dados foram expressos como a percentagem de estimulação acima do nível de controlo que foi estabelecido a 100%. Calculou-se um valor SC<sub>200</sub> quando para uma concentração do material de ensaio necessária para estimular a incorporação de <sup>3</sup>H-timidina a 200% do controlo.

Aspectos da aplicação do procedimento utilizado são descritos nas referências seguintes: C. Christensen, D. Gunter, D. Saunders e V. Malviya, *Gynecol. Oncol.*, 28, 25 (1987); J. Puzas, R. Drivdahl, G. Howard e D. Baylink, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 166, 113 (1981); e I. Keydar, I. Chen, S. Karby, F. Weiss, J. Delarea, M. Raduy, S. Chaitcik e H. Brenner, *Eur. J. Cancer*, 15, 659 (1979).



#### TESTE ANTIPROGESTACIONAL EX VIVO

O mesmo sistema de ensaio descrito acima pode ser utilizado para determinar a actividade antiprogestacional induzindo uma resposta positiva com uma quantidade apropriada de uma progestina padrão tal como R5020 e diminuindo essa resposta com o aumento das concentrações de uma antiprogestina. A concentração de antiprogestina necessária para reduzir 50% da actividade progestacional é designada concentração ED<sub>50</sub>.

#### TESTE PROGESTACIONAL IN VIVO (TESTE McCINTY)

A actividade progestacional foi medida *in vivo* através da capacidade de estimular o endométrio de coelho após injeção na trompa uterina.

Coelhos fêmea New Zealand White imaturos foram injectados subcutaneamente durante 6 dias com 5,0 µg de 17β-estradiol por dia. No sétimo dia os coelhos foram anestesiados, o abdómen foi aberto e a trompa uterina exposta. Duas ligaduras com o comprimento de 3-4 cm foram colocadas à volta de um segmento do útero, deixando os vasos sanguíneos principais fora dos nós.

A ligadura superior foi ligada firmemente, e a inferior foi deixada solta. Injectou-se uma agulha ligada a uma seringa no útero debaixo da segunda ligadura e para cima na área entre as duas ligaduras. Quando o material de ensaio foi injectado, a ligadura foi apertada e mantida justa de forma que a agulha seja retirada sem perda de fluido. A segunda ligadura foi mantida e o abdómen fechado.

Os coelhos foram sacrificados aproximadamente 72 horas após a injeção. O útero foi retirado, fixado em formalina



tamponada a 10%, seccionada a 6  $\mu$ , e corada com hematoxilina e eosina. A avaliação da proliferação endométrica foi efectuada de acordo com um index de McPhail. Cada lâmina foi classificada para cada coelho numa escala de 0 (sem resposta) - 4 (resposta máxima). Os compostos activos neste ensaio encontram-se no Quadro 13.

Aspectos da aplicação do procedimento utilizado são descritos nas referências seguintes: D. McGinty, C. Anderson e N. McCullogh, *Endocrinology*, 24, 829 (1939); M. McGinty, *J. Physiol.*, 82, 145 (1934); e G. Pincus e N. Werthessen, *Am. J. Physiol.*, 120, 100 (1937).

#### TESTE PROGESTACIONAL IN VIVO (TESTE CLAUBERG)

A actividade progestacional foi também medida *in vivo* através da capacidade de estimular o endométrio de coelho após tanto administração oral como parenteral.

Coelhos fêmea New Zealand White imaturos foram sujeitos a injeção subcutânea diária durante 6 dias com 5,0 microgramas de 17 $\beta$ -estradiol em óleo de sésamo. Começando no sétimo dia forneceu-se aos coelhos o material de ensaio diariamente durante cinco dias. Os coelhos foram sacrificados aproximadamente 24 horas após a última administração e o útero foi retirado, cortado e pesado. Pedacos de ambas as trompas uterinas foram fixados em formalina neutra a 10%, seccionados a 6  $\mu$ , e corados com hematoxilina e eosina. A avaliação da actividade progestacional foi efectuada como descrita acima no ensaio McCinty. Os compostos activos neste ensaio encontram-se no Quadro 13.



Aspectos da aplicação do procedimento utilizado são descritos nas referências seguintes: M. K. McPhail, J. Physiology, 83:145 (1934).

MÉTODO PARA A DETERMINAÇÃO DA ACTIVIDADE DO CRESCIMENTO ÓSSEO  
PROLIFERAÇÃO DE CÉLULAS OSTEOBLÁSTICAS

Os compostos da presente invenção tem utilidade no tratamento da osteoporose através do aumento da calcificação óssea em lugar das abordagens tradicionais que geralmente envolvem a inibição da degeneração óssea ou resorção. Os compostos da presente invenção tem sido avaliados como estimulantes da proliferação das células osteoblásticas e a cultura do órgão da calote de pinto que é prevista a partir do aumento da massa óssea e a formação de osso *in vivo*.

A acção dos compostos seleccionados para estimular o crescimento osteoblástico foi medida em cultura estimando a taxa de síntese de ADN através da taxa de incorporação de <sup>3</sup>H-timidina no ADN. Apenas células em mitose sintetizam ADN novo e desta forma apenas estas células incorporaram timidina específica do ADN radiomarcado. A estimulação da proliferação e diferenciação das células formadoras do osso, osteoblastos, foi um pré-requisito para um aumento da formação do osso e da massa óssea. A capacidade dos agentes em aumentar a proliferação e diferenciação dos osteoblastos pode ser prevista a partir da sua acção em culturas de linhas celulares de osteoblastos *in vitro*. Neste ensaio, linhas celulares de osteoblastos de rato (MC3T3-E1) e humanas (TE-85) (Colecção de Tecidos Tipo Americana #CRL 1543, Rockville, Md. clonadas por Sudo et al., Koriyama, Japão) foram cultivadas *in vitro* e testou-se o efeito de vários agentes na proliferação de células osteoblastos. As células foram recolhidas



de frascos de cultura grandes onde foi permitido crescerem até perto da confluência utilizando tripsina. As células foram plaqueadas em placas de cultura com 96 poços, 1600 células em 100  $\mu$ l por poço com Meio Eagle Modificado de Dulbencos (MEMD) com 25 mM de tampão HEPES, L-glutamina (584 mg/l); D-glucose (4,5 g/l) suplementado com soro bovino fetal (10%); penicilina (100 unidades/ml) e estreptomicina (100 mcg/ml); piruvato de sódio (concentração final 10  $\mu$ M). As células foram deixadas plaqueadas até ao dia seguinte em MEMD contendo 10% de soro bovino fetal a 37°C numa atmosfera de 5% CO<sub>2</sub>/95% ar. Segue-se a colocação de todas as linhas celulares de osteoblastos em placas de cultura de 96 poços, tanto as linhas celulares MC3T3-E1 ou TE-85, permaneceram um período adicional de pré-incubação de 24 horas em meio contendo apenas 0,1% de soro bovino fetal.

No dia seguinte os compostos de ensaio foram adicionados e seleccionados a concentrações na gama de 10<sup>-14</sup> a 10<sup>-16</sup> M dependendo do estudo. Vinte horas mais tarde, adicionou-se uma alíquota de 20  $\mu$ l de meio contendo 0,4  $\mu$ Ci de <sup>3</sup>H-timidina a cada poço de cultura. As células foram então incubadas durante mais 4 horas. A incubação foi terminada por aspiração dos meios e lavagem com HBSS (Solução Salina Equilibrada de Hank). As células foram então tratadas com 100  $\mu$ l de uma solução 0,5% de tripsina e 5,3 mM de EDTA durante 30 minutos à temperatura ambiente. As células foram então aspiradas num filtro de fibra de vidro e lavadas com água. A radioactividade nos filtros foi medida e foi quantificada através de espectroscopia de cintilação líquida. A taxa de incorporação de <sup>3</sup>H-timidina no ADN foi então utilizado como o index de proliferação celular. Os resultados estão apresentados no Quadro 13 expresso como % vezes o controlo em que o controlo é 100%. Um valor superior a 110 foi considerado



estatisticamente significativo, e (providenciar mais valores preferidos).

Aspectos da aplicação do procedimento utilizado são descritos nas referências seguintes: J. E. Puzas, R. H. Drivdahl, A. G. Howard e D. J. Baylink, Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 166, 113 (1981); e (providenciar mais referências).

RECEPTOR DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL  
LIGAÇÃO ( $^3\text{H}$ -TBPS(t-BUTILFOSFOTONATO))

O ensaio biológico utilizado para produzir dados envolve a ligação de um ligando a um local no receptor  $\text{GABA}_A$ . O ligando é  $^3\text{H}$ -TBPS(ter-Butilfosfotionato), que se liga ao local dentro do canal  $\text{Cl}^-$ , domínio do receptor. Os esteróides afectam a ligação de  $^3\text{H}$ -TBPS a este local induzindo uma modificação conformacional pode tanto aumentar como diminuir a ligação de TBPS. O próprio GABA é conhecido por apresentar efeitos semelhantes na ligação do TBPS. O efeito de um esteróide particular na ligação do TBPS às preparações de membranas do Sistema Nervoso Central (SNC) depende de que região são derivadas as membranas (receptores) do SNC. Para mais o GABA pode afectar marcadamente a actividade de um esteróide. Se o GABA aumenta a potência (afinidade) de um esteroide, isto é interpretado como indicação que o esteróide possui um efeito modulatório positivo na actividade do GABA. Espera-se que tal composto seja útil terapêuticamente para o tratamento da ansiedade ou epilepsia.

O procedimento utilizado para ensaiar os compostos da presente invenção é essencialmente o de R. P. Shank e W. J. Baldy, J. Neurochem., 55, 541 (1990).



## PROCEDIMENTO

Foram utilizados ratos Wistar machos, Charles River (livres de vírus) (160-200 g). Os ratos foram agrupados durante aproximadamente uma semana e foram fornecidos de alimento e água ad libitum. Os animais tinham horas iguais de escuridão e luz (12-12).

Os compostos de ensaio (aproximadamente 1 mg) foram dissolvidos no volume apropriado de água destilada para produzir uma solução mãe 0,2 mM. Os compostos que não eram solúveis em água foram dissolvidos em DMF (e/ou NaOH ou HCl) a uma concentração de 20 mM, e então diluídos à concentração mãe de 0,2 mM em água destilada. As soluções mãe foram então diluídas em água destilada para originar as concentrações de trabalho utilizadas na experiência.

Os ratos foram sacrificados por deslocação cervical e os cérebros foram rapidamente retirados para uma caixa de Petri, em gelo e coberta com parafilme. Tecido de três áreas do cérebro foram tipicamente usada: cortex cerebral, cerebelum e tronco cerebral (mesocéfalo, medula e ponto de Valore). O tecido de cada área foi homogeneizado em 20-40 volumes de NaHEPES (10 mM) numa solução de sacarose tamponada (0,3 M) (feita de novo em cada semana) com seis movimentos completos de um homogeneizador accionado por motor com pás de teflon/vidro. O homogeneizado foi então centrifugado a 1000 x g durante 10 minutos e o sobrenadante resultante foi recentrifugado a 42 000 x g durante 10 minutos. O sobrenadante desta centrifugação foi eliminado. O centrifugado resultante foi resuspendido em 20-40 volumes de tampão fosfato e pré-incubado durante 1 hora a 23°C. Após a incubação, o homogeneizado foi centrifugado a 48 000 x g durante 10 minutos. O centrifugado resultante foi resuspendido em 25-30 volumes de



tampão fosfato 3 mM (feito de novo semanalmente misturando  $K_2HPO_4$  1 M (6 ml) em 1,5 l de água destilada, ajustando um pH 7,4 com  $K_2HPO_4$  1 M e completando a 2 l) e mantido em gelo.

#### PROCEDIMENTO DE INCUBAÇÃO

Cada tubo de vidro 13 x 100 mm recebeu 1,25 ml de tampão fosfato, 0,2 ml de NaCl, 0,1 ml de água destilada, 0,1 ml de  $^{35}S$ -TBPS (concentração de trabalho de aproximadamente 3 nM ( $4,5-5,0 \times 10^4$  DPM/0,1 ml)), 0,1 ml do composto de ensaio e 0,25 ml da suspensão de membranas para um volume total de 2 ml. As amostras ensaiadas na presença de GABA receberam 0,1 ml de 0,02 mM GABA (feito recentemente) e na ausência de água. Tipicamente, metade das amostras receberam GABA. As amostras controle receberam 0,1 ml adicionais de água em vez do composto de ensaio, e os brancos receberam 0,1 ml da solução 0,2 mM de GABA (feita recentemente). A reação foi iniciada através da adição do material da membrana. As amostras, em grupos de 12, são então imediatamente sujeitas a vortex e incubadas a 25°C durante 10 minutos. A reação foi terminada por filtração a vácuo rápida através de membranas filtrantes LKB FG/B pré-pesadas montadas num recolhedor de células Skatron designado para operar com o sistema LKB Betaplate. As amostras foram lavadas duas vezes com aproximadamente 2 ml de tampão de lavagem NaHEPES (feito de novo semanalmente), 10 mM, gelado. Após a filtração, as membranas filtrantes foram secas num forno micro-ondas (3 minutos de cada lado). Adicionou-se o fluido de cintilação (0,1 ml) LKB Betaplate a cada um dos 96 locais de colocação de amostra no Filtermat que foi então colocado num saco de plástico resistente a solvente, selado ao calor, e contado num contador de cintilações LKB Betaplate.

## ANÁLISE DE DADOS

A ligação específica varia com a área do cérebro, e tipicamente representa aproximadamente 78% da ligação total do cortex, 64% no cerebelo sem a presença de GABA, 55% no cerebelo na presença de GABA e 52% no tronco cerebral. A ligação não específica foi determinada utilizando 10  $\mu$ M de GABA. As contagens por minuto (CPM) no branco são a média e subtrai-se das amostras e controlos. As CPM para as amostras e controlos são depois representados pela média.

## CÁLCULO DA PERCENTAGEM DE INIBIÇÃO

A percentagem de inibição é calculada de acordo com a equação:


$$\%I = \frac{\text{CPM para o composto de ensaio} \times 100}{\text{CPM para o controlo}}$$

## QUADRO 12

	Proliferação de células de osteoblasto <sup>1</sup>					GABA <sup>2</sup>	Efeito Progestacional		
	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-8</sup>	10 <sup>-9</sup>	10 <sup>-10</sup>		IC50 <sup>3</sup>	T47D <sup>4</sup>	ED50 <sup>5</sup> In vivo <sup>6</sup>
1						8,7	1,33	4 6	C,M
2	105	119	99	91	77	>11	3000		
3	92	110	115	138	118		10000		
4	108	111	155	153	158		201		
5	89	106	124	108	114		5,3		81
6	81	97	106	114	121		15		
9	65	94	128	102	119		362		
10	91	90	123	115	139		1050		
11	106	135	156	131	154		20		



12	118	115	114	131	135	0,7	1	153	C,M
13	88	109	114	109	152		9		
14	96	109	118	136	139		7		
15	94	108	114	123	123		6,2	10000	
16							4,2		
17							48		
18							204		
19							61		
20							56		
21							42	10000	
22	86	78	66	59	40		0,54	10000	154
23							3000		
24							308		
25	87	106	101	99	90		49		
26									
451									
27							65		
28							3140		
29									244
30									22
31									4
32	89	103	105		111		118		45
33	96	107	117		127		152		9
34	87	102	105		114		114		3
			M						
35	82	101	123	150	154		3,01		M
36							11,5		
37							12,9		
38	76	73	54	49	37		5,29	545	
39	92	94	84	115	99	3,2	0,7	100	C,M
40	78	90	71	58	53		1,18	26	C,M
41	138	158	166	144	116		1,96	4000	M



42	135	144	155	146	166	0,97	321	M
43	93	92	99	98	85	3,3		
44	86	107	105	95	87	30,8		
45	108	97	123	135	95	14,2		
46						15,0		
47	109	112	113	115	123	20,1		
48						266		
49						127		
50						316		
51	119	120	144	126	158	203		
52						42		
53						2198		
54						780		
5 5						21,9		
56						85,2		
57						189		
58						444		
59						455		
60						191		
61						435		
62						157		
63	101	103	99	77	97	118		
64	116	115	121	128	137	>11	550	
65	90	98	94	88	80	57		
66						375		
67						126		
68						13,4		
69						>11	10000	10000
70						>11	10000	
71	110	114	99	103	98	0,77	10000	
72	113	119	129	120	123	>11	10000	
73						3,4	10000	10000

*Handwritten signature*

74							2,2	10000	10000		
75							0,21	10000			
76							1,1	10000			
77								1,47	286		C,M
78								2,44	10000		C,M
79								0,9	10000	406	
80								0,79	85		M
81		110	119	119	128			16,5			
82								2,95	608		M
83								4,83			
84	108	119	130	127	122	>11		1000			
85	99	80	76	54	48			1000			
86	100	114	94	103	101	>11		228			
87	120	115	125	117	127			82,2			
88	97	109	89	74	62	1,08		10,2			
89	115	97	113	106	98			21,6			
90	90	95	68	68	42	>11		71,7			
91								2,39		115	
92								23,9			
93								11,1			
94	110	85	90	110	130			14,6			
95								10,2	10000		
96								12,1			
97								0,99	92		C
98								2,5			
99								21			
100								23			
101								195			
102								9			
103								149			
104								0,85	76		
105								1,87	1070	125	

*[Handwritten signature]*

106						7,11		
107						7,45		
108						3,35		
109						1,09	1620	10000
111						16	10000	
112	109	91	134	1169	119	371		
113	66	94	102	102	90	27,6		
114						6,5		
115						2,09	72	C
116						8,77		
117						4,97		
118						5,56		
119						2,53	868	
120						13,3	831	
121	120	123	122	120	181			
122						47		
123						557		
125						10	6,66	166
	C							
126						7,14		
127						4,04		
128						14,2		
129						4,94		
130						2,31		
131						>11	17,4	
132						>11	7,5	779

QUADRO 6

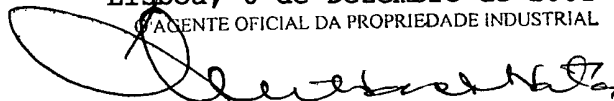
	Proliferação de células de osteoblasto <sup>1</sup>					GABA <sup>2</sup>	Efeito Progestacional	
	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-8</sup>	10 <sup>-9</sup>	10 <sup>-10</sup>		IC50 <sup>3</sup>	T47D <sup>4</sup> ED50 <sup>5</sup> In vivo <sup>6</sup>
136						70	75	
138						341		
141						396		
142						1620		
143						1380		
144		112	122	117	108	71,7		
145						100		
146						1000		
152	87	123	124	149	161	175		
153	85	115	83	99	103	636		
154	97	111	107	124	115	819		
156	127	124	126	136	183	1000		
157	107	108	113	111	128	750		
158	105	102	122	114	119	3000		
159	97	100	91	97	105	1383		
160						32		
161	76	95	113	122	112	3000		
162						3		
167	126	109	136	144	165	5,93		
168	67	82	82	76	109			
169	128	131	133	134	195			
170	68	98	108	108	108	>11	2,15 4000	
171	72	110	121	118	129			
172	134	108	103	106	113	32		
174						22,8	10000	
175						6,2		

176	59	94	109	113	109	>11			
177							528		
178							5,18	164	
272							329		
273							3,4		
274							204		
275		145	153	128	136				
276							53,9		
278							1,0	85	C
281							0,02	10	C
282							0,2	10,5	C

1. Expresso em % de aumento na incorporação de  $^3\text{H}$ -timidina sobre o controlo (100%)
2. Afinidade de ligação para o receptor de GABA<sub>A</sub> do cérebro de rato em  $\mu\text{M}$ .
3. Afinidade de ligação para o receptor de progestina do útero de coelho em  $\mu\text{M}$ .
4. Concentração para causar um aumento de 200% na proliferação células humanas da mama T47D.
5. Concentração para bloquear a acção de 0,15 nM R5020 em 50%.
6. C=Activo no Ensaio de Clauberg; M=Activo no Ensaio de McGinty

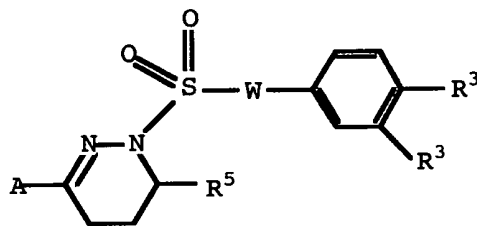
Lisboa, 6 de Dezembro de 2001

AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

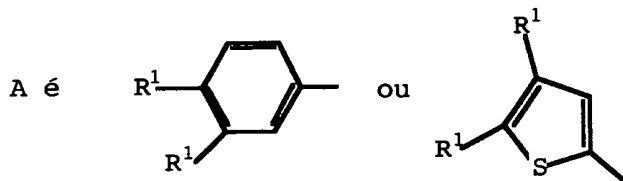


## REIVINDICAÇÕES

1. Compostos com a fórmula:



em que:



W está ausente ou é  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ;

$\text{R}^1$  são independentemente seleccionados do grupo que consiste de halogéneo,  $-\text{CF}_3$  e  $\text{NO}_2$  ou ambos  $\text{R}^1$  podem ser associados para formar um radical duplo que é  $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ ;

$\text{R}^3$  são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio,  $(\text{C}_{1-4})$ alquilo ramificado ou linear, halogéneo e  $-\text{CF}_3$ , com a condição de que  $\text{R}^3$  na posição 3 deve ser H em que  $\text{R}^3$  na posição 4 é H ou ambos  $\text{R}^3$  podem ser associados para



formar um radical duplo seleccionado do grupo que consiste em  $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}(\text{N}(\text{C}_{1-4})\text{alquilo}_2)=\text{CHCH}=\text{CH}-$  e  $-(\text{CH}_2)_4-$ ;

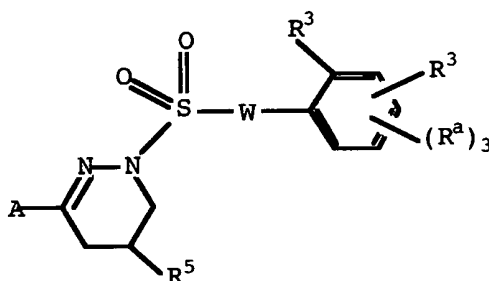
$\text{R}^5$  é seleccionado a partir do grupo que consiste em H e Me;

com a condição de que apenas um de  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^3$  forma radicais duplos fundidos; e os estereoisómeros.

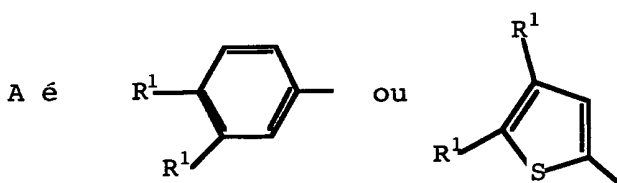
2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o referido A é 4- $\text{R}^1$ , 3- $\text{R}^1$ -fenilo.
3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que  $\text{R}^3$  é um mono-substituente na posição 4 e seleccionado no grupo que consiste de  $(\text{C}_{1-6})$ alquilo ramificado ou linear, halogénio e  $-\text{CF}_3$ .
4. Composto de acordo com a reivindicação 1, seleccionado no grupo que consiste em:  
3-(naft-2-il)-1-(4-iodobenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina; 3-(3,4-diclorofenil)-1-(4-trifluorometilbenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina; 3-(3,4-diclorofenil)-1-(4-iodobenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina; 3-(3,4-diclorofenil)-1-(4-clorobenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina; 3-(3,4-diclorofenil)-1-(2-naftilenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina; 3-(3,4-diclorofenil)-1-(4-bromobenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina; 3-(3,4-diclorofenil)-1-(4-metilbenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina; 3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-1-(4-trifluorometilbenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina; 3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-1-(4-bromobenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina; 3-(4-

cloro-3-trifluorometilfenil)-1-(4-iodobenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina; (R,S) 3-(3,4-diclorofenil)-1-(4-iodobenzenossulfonil)-6-metil-1,4,5,6-tetrahidropiridazina e (R,S) 3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-1-(4-iodobenzenossulfonil)-6-metil-1,4,5,6-tetrahidropiridazina.

5. Compostos de fórmula geral:



em que



W está ausente ou é -CH=CH-;

R<sup>1</sup> é seleccionado a partir do grupo que consiste em halogéneo, -CF<sub>3</sub> e -NO<sub>2</sub>, ou ambos R<sup>1</sup> podem ser associados para formar um radical duplo que consiste em -CH=CHCH=CH-;

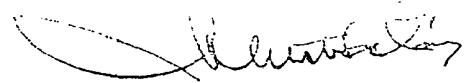
$R^3$  é hidrogénio, halogéneo,  $-CF_3$ ,  $(C_{1-4})$ alquilo, carboxi  $(C_{1-4})$ alquilo,  $(C_{1-4})$ alcóxi carbonil  $(C_{1-4})$ alcóxi com a condição de que  $R^3$  na posição 2 não é hidrogénio ou  $R^3$  pode ser associado para formar um radical duplo que consiste em  $-CH=CHCH=CH-$  ligados nas posições 2 e 3;

$R^a$  são independentemente seleccionados a partir de hidrogénio ou halogéneo com a condição de que cada um pode ser halogéneo em que  $R^3$  é seleccionado apenas do grupo halogéneo;

$R^5$  é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio e metilo ou alternativamente  $R^5$  pode ser associado com o hidrogénio em posição 6 para formar um radical duplo que consiste em  $(5)-CH_2CH=CH-(6)$ ;

com a condição de que apenas um de  $R^1$ ,  $R^3$  e  $R^5$  forma o radical duplo; e os estereoisómeros e sais farmacologicamente aceitáveis e ésteres derivados.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, em que o referido A é 4- $R^1$ , 3- $R^1$ -fenilo.
7. Composto de acordo com a reivindicação 5, em que  $R^3$  é um mono-substituinte na posição 2 e seleccionado no grupo que consiste de halogénio  $CF_3$ ,  $(C_{1-6})$ alquilo,  $(C_{1-6})$ alcoxi, carboxi  $(C_{1-6})$ alquilo e  $C_{1-6}$ -alcoxi carbonil  $(C_{1-6})$ alcoxi.
8. Composto de acordo com a reivindicação 5, seleccionado no grupo que consiste de:  
3-(3,4-diclorofenil)-1-(2,3-diclorobenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina;  
3-(3,4-diclorofenil)-1-(2,5-diclorobenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina;  
3-(3,4-diclorofenil)-1-(2-(3-



carbometoxipropoxi)-5-bromobenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina; 3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-1-(2,5-diclorobenzenossulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina; e (R,S) 3-(3,4-diclorofenil)-1-(2,5-diclorobenzenossulfonil)-5-metil-1,4,5,6-tetrahidropiridazina.

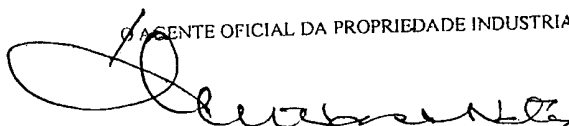
9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, para ser utilizado num método de tratamento de uma desordem ou condição biológica.
10. Composto de acordo com a reivindicação 9, em que a desordem ou condição biológica é modelada agonisticamente ou antiagonisticamente por esteróides.
11. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, na produção de um medicamento para o tratamento de uma desordem ou condição biológica.
12. Utilização de acordo com a reivindicação 11, em que a desordem ou condição biológica é modelada agonisticamente ou antiagonisticamente por esteróides.
13. Composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, completamente misturado com um veículo farmacêutico.
14. Método para a preparação de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, compreendendo

(i) formação de um intermediário 3-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridazina,

- (ii) junção do intermediário do passo (i) na posição 1 com uma entidade fenilo ou tienilo substituída com sulfonilo.

Lisboa, 6 de Dezembro de 2001

AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. Cabral', written over the typed name of the official.