

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

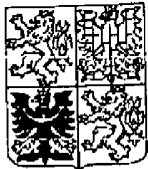
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3804-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20. 05. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **24.05.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/9610893**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 04. 99**
(Věstník č. 4/99)

(86) PCT číslo: **PCT/SE97/00818**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/45428**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 471/04
A 61 K 31/50

(71) Přihlášovatel:

**ASTRA PHARMACEUTICALS LTD., Herts,
GB;**

(72) Původce:

**Bantick John, Burton-On-The-Wolds, GB;
Hirst Dimon, West Bridgford, GB;
Perry Matthew, Loughborough, GB;**

(74) Zástupce:

**Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nové pyridazinové sloučeniny

(57) Anotace:

Tento vynález se týká kondenzovaných sloučenin, zvláště pyrido[h]cinnolinových, pyrido[h]cinnolinových, pyridocyklopenta[1,2-c]pyridazinových, pyridocyklopenta[1,2-c]pyridazinonových, pyridocyklohepta[1,2-c]pyridazinových a pyridocyklohepta[1,2-c]pyridazinonových derivátů, jejichž použití jako léčiv a farmaceutických kompozic, které je obsahují.

CZ 3804-98 A3

Nové pyridazinové sloučeniny

Oblast techniky

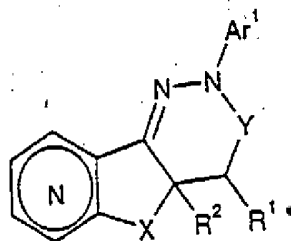
Tento vynález se týká kondenzovaných sloučenin, zejména pyrido[h]cinnolinových, pyrido[h]cinnolinonových, pyridocyklopenta[1,2-c]pyridazinových, pyridocyklopenta[1,2-c]pyridazinonových, pyridocyklohepta[1,2-c]pyridazinových a pyridocyklohepta[1,2-c]pyridazinonových derivátů, jejich použití jako léčiv a farmaceutických kompozic, které je obsahují.

Dosavadní stav techniky

EPA 0 351 435 uvádí řadu kondenzovaných pyridazinových sloučenin, které mají být vhodné pro ošetřování různých nemocí spojených s imunitní funkční nedostatečností. Nyní byla objevena řada strukturně odlišných sloučenin a překvapivě bylo nalezeno, že mají protialergickou a protizánětlivou aktivitu.

Podstata vynálezu

První aspekt vynálezu poskytuje proto sloučeninu obecného vzorce I:



(I)

kde

X představuje $(\text{CH}_2)_n$ nebo $\text{CH}=\text{CH}$,

n představuje 1, 2 nebo 3,

Y představuje CH_2 nebo $\text{C}=\text{O}$,

R^1 představuje atom vodíku nebo dohromady s R^2 znamená vazbu,

R^2 představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo dohromady s R^1 znamená vazbu a

Ar¹ představuje thiazolylskupinu, fenylylskupinu, pyridylskupinu, pyrimidinylskupinu, 2-benzothiazolylskupinu, 2- nebo 3-chinolylskupinu nebo 2-chinoxalinylskupinu (každá ze skupin je popřípadě substituována jedním nebo více substituenty vybranými ze souboru obsahující halogenskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, fenylylskupinu, fenylylsulfonylskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkoxykupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkylthioskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkylsulfinylskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, COOH, COO(alkylskupina s 1 až 6 uhlíkovými atomy), CONH₂, alkylskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy substituovanou fenylylskupinou nebo fenylylskupinu, ve které jakákoli alkylskupina, alkoxykupina, alkylthioskupina a alkylsulfinylskupina může být popřípadě substituována jedním nebo více fluorovými atomy,

za předpokladu, že když Y je CH₂, R¹ a R² společně nepředstavují vazbu,

a farmaceuticky akceptovatelné deriváty, které je obsahují.

Alkylové skupiny, které jsou samostatné nebo části další skupiny, mohou být lineární nebo rozvětvené.

Farmaceuticky akceptovatelné deriváty obsahují solváty, N-oxidy a soli. Například sloučeniny obecného vzorce I mohou tvořit adiční soli s kyselinami přidáním kyselin, kterými jsou obvyklé farmaceuticky akceptovatelné kyseliny, jako například kyselina maleinová, chlorovodíková, bromovodíková, fosforečná, octová, fumarová, salicylová, citrónová, mléčná, mandlová, vinná a methansulfonová.

Účelně X představuje (CH₂)_n nebo CH=CH, výhodně X představuje (CH₂)_n, kde n je 2.

Výhodně R¹ představuje vodíkový atom nebo společně s R² tvoří vazbu. Zvláště výhodně R¹ představuje vodíkový atom.

Výhodně R² představuje vodíkový atom, alkylskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo společně s R¹ tvoří vazbu. Zvláště výhodně R² představuje vodíkový atom.

Výhodně Ar^1 představuje thiazolylskupinu, fenylskupinu, pyridylskupinu, pyrimidinylskupinu, 2-benzothiazolylskupinu, 2- nebo 3-chinolylskupinu nebo 2-chinoxalinylskupinu (každá ze skupin je popřípadě substituována jedním nebo více substituenty vybraných ze souboru obsahující halogenskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, fenylskupinu, fenylsulfonylskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkoxykupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkylthioskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkylsulfinylskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, $COOH$, COO (alkylskupina s 1 až 6 uhlíkovými atomy), $CONH_2$, alkylskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy substituovaný fenylskupinou nebo fenylskupinu, ve které jakákoliv alkylskupina, alkoxykupina, alkylthioskupina a alkylsulfinylskupina může být popřípadě substituována jedním nebo více fluorovými atomy. Zvláště výhodně Ar^1 představuje fenylskupinu popřípadě substituovanou jedním nebo více substituenty vybranými ze souboru obsahující alkylskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, halogenskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu nebo CF_3 . Nejvýhodnější Ar^1 představuje fenylskupinu popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru halogenskupina, methylskupina, trifluormethylskupina, zvláště trifluormethyl.

Výhodně Y představuje CH_2 nebo $C=O$, zvláště výhodně Y představuje $C=O$.

Dusíkový atom v levém kruhu sloučeniny obecného vzorce I může být v jakékoli poloze. S výhodou, když X tvoří část 6-členného kruhu, dusíkový atom je v 7- nebo 9- poloze.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou vykazovat tautomerii. Všechny tautomerní formy a jejich směsi jsou obsaženy v rozsahu vynálezu. Sloučeniny obecného vzorce I mohou také obsahovat jeden nebo více asymetrických uhlíkových atomů a mohou tedy vykazovat optickou isomerii a/nebo diastereoisomerii. Všechny diastereoisometry mohou být separovány použitím obvyklých postupů, např. chromatografie nebo frakční krystalizace. Různé optické isomery mohou být izolovány separací z racemické nebo jiné směsi ze sloučenin použitých k obvyklým postupům, např. frakční krystalizace nebo HPLC. Žadané optické isomery mohou alternativně vznikat reakcí z vhodných opticky aktivních spouštěcích materiálů za podmínek, které nebudou příčinou racemizace nebo derivace, například homochirální kyseliny následně separované z diastereomerických esterů

dohodnutými prostředky (např. HPLC, chromatografie na silikagel). Všechny stereoisomery jsou zahrnuty rozsahu vynálezu.

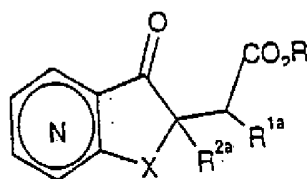
Zvláště výhodné sloučeniny obsažené ve vynálezu jsou:

- 4,4a,5,6-tetrahydro-2-(4-methylfenyl)pyrido[3,4-h]cinnolin-3(2H)-on,
- 2-(4-chlorfenyl)-4,4a,5,6-tetrahydropyrido[3,4-h]cinnolin-3(2H)-on,
- 2-(4-chlorfenyl)-2,4,4a,5,6,7-hexahydropyrido[4',3':6,7]cyklohepta[1,2-c]pyridazin-3-on,
- 2-(3,4-dichlorfenyl)-2,4,4a,5,6,7-hexahydropyrido[4',3':6,7]cyklohepta[1,2-c]pyridazin-3-on,
- 2-(3-chlorfenyl)-4,4a,5,6-tetrahydropyrido[3,4-h]cinnolin-3(2H)-on,
- 4,4a,5,6-tetrahydro-2-(4-trifluormethylfenyl)pyrido[3,4-h]cinnolin-3(2H)-on,
- 2-(4-chlorfenyl)-4,4a,5,6-tetrahydropyrido[2,3-h]cinnolin-3(2H)-on,
- 2-(4-chlorfenyl)-4,4a,5,6-tetrahydropyrido[4,3-h]cinnolin-3(2H)-on,
- 2-(4-chlorfenyl)-4,4a,5,6-tetrahydropyrido[3,2-h]cinnolin-3(2H)-on,
- 2-(4-chlorfenyl)-2,4,4a,5,6,7-hexahydropyrido[3',2':6,7]cyklohepta[1,2-c]pyridazin-3-on,
- 2,3,4,4a,5,6-hexahydro-2-(4-methylfenyl)pyrido[3,4-h]cinnolin,
- 2-(3-chlorfenyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydropyrido[3,4-h]cinnolin,
- 2-(4-chlorfenyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydropyrido[3,4-h]cinnolin,
- 2-(3,4-dichlorfenyl)-2,4,4a,5,6,7-hexahydro-2H-pyrido[4',3':6,7]cyklohepta[1,2-c]-pyridazin,
- 2-(4-chlorfenyl)-2,4,4a,5,6,7-hexahydro-2H-pyrido[4',3':6,7]cyklohepta[1,2-c]pyridazin,
- 2-(4-chlorfenyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydropyrido[2,3-h]cinnolin,
- 2-(4-chlorfenyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydropyrido[4,3-h]cinnolin,
- 5,6-dihydro-2-(methylfenyl)pyrido[3,4-h]cinnolin-3(2H)-on,
- 2-(4-chlorfenyl)-5,6-dihydropyrido[2,3-h]cinnolin-3(2H)-on,
- 2-(4-chlorfenyl)-5,6-dihydropyrido[4,3-h]cinnolin-3(2H)-on,
- 2-(4-chlorfenyl)-5,6-dihydropyrido[3,2-h]cinnolin-3(2H)-on,
- 2-(4-chlorfenyl)-2,5,6,7-tetrahydropyrido[4',3':6,7]cyklopenta[1,2-c]pyridazin-3-on,
- 2-(4-chlorfenyl)pyrido[2,3-h]cinnolin-3(2H)-on,
- 2-(4-chlorfenyl)pyrido[4,3-h]cinnolin-3(2H)-on,
- 4,4a,5,6-tetrahydro-2-(4-trifluormethylfenyl)-2H-pyrido[4,3-h]cinnolin-3-on,

2-(4-chlorfenyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-9-oxidopyrido[4,3]cinnolin,
 2-(4-chlorfenyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-7-oxidopyrido[2,3]cinnolin,
 a jejich farmaceuticky akceptovatelné deriváty.

Podle dalšího aspektu vynálezu, se rovněž umožňuje proces pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, ve kterém je obsažena:

- (a) Příprava sloučeniny obecného vzorce I, kde Y představuje CH_2 , redukcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde Y představuje $\text{C}=\text{O}$, R^1 představuje atom vodíku a R^2 představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy.
- (b) Příprava sloučeniny obecného vzorce I, kde Y představuje $\text{C}=\text{O}$, X představuje $(\text{CH}_2)_n$ a R^1 a R^2 společně představují vazbu, oxidací odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 představují atom vodíku.
- (c) Příprava sloučeniny obecného vzorce I, kde Y představuje $\text{C}=\text{O}$, X představuje $\text{CH}=\text{CH}$ a R^1 a R^2 společně představují vazbu, oxidací odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde X představuje $(\text{CH}_2)_2$.
- (d) Příprava sloučeniny obecného vzorce I, kde Y představuje $\text{C}=\text{O}$, X představuje $(\text{CH}_2)_n$, R^1 je atom vodíku a R^2 je atom vodíku nebo alkylskupina s 1 až 6 uhlíkovými atomy, reakcí sloučeniny obecného vzorce II:



(II)

kde

R představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy,

R^{1a} je atom vodíku,

R^{2a} je atom vodíku nebo alkylskupina s 1 až 6 uhlíkovými atomy a

X představuje $(\text{CH}_2)_n$,

nebo její adiční sůl s kyselinou, s hydrazinem obecného vzorce III:



(III)

kde

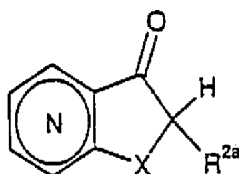
Ar^1 je definovaný výše, nebo její adiční sůl s kyselinou,

a popřípadě po krocích (a) až (d) příprava farmaceuticky akceptovatelného derivátu.

Reakce (a) může být provedena s použitím vhodného redukčního činidla, například boran tetrahydrofuranového komplexu za podmínek zpětného toku. Reakce (b) a © mohou být prováděny s použitím vhodného oxidačního činidla, jako je brom a kyselina octová, při zvýšené teplotě, například kolem 80 °C. Reakce (d) se vhodně provádí zpětným tokem v přítomnosti vhodného organického rozpouštědla (např. xylenu).

Sloučeniny obecného vzorce II, kde R představuje atom vodíku, mohou být připraveny hydrolýzou z odpovídající sloučeniny obecného vzorce II, kde R představuje alkylskupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, za podmínek, které jsou odborníkovi v tomto oboru dobře známé.

Sloučeniny obecného vzorce II, kde R představuje alkylskupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, jsou buď známy ze Synthetic Communications, 24, 273 (1994) nebo mohou být připraveny analogicky metodami popisovanými zde ze sloučeniny obecného vzorce IV:



(IV)

kde

R^{2a} a X jsou definovány výše.

Sloučeniny obecného vzorce IV, kde R^{2a} představuje alkylskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, mohou být připraveny hydrolyzou ze sloučeniny obecného vzorce V:



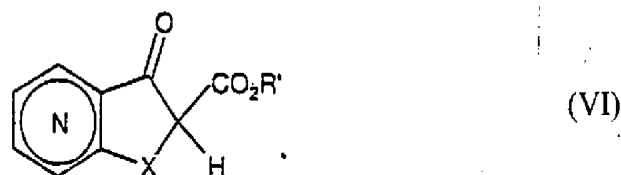
kde

R' a R^{2b} představují alkylskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy a

X je definováno výše,

například pod zpětným tokem v přítomnosti báze (např. hydroxid sodný) ve vhodném organickém rozpouštědle (např. v ethanolu).

Sloučeniny obecného vzorce V mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce VI:



kde

X představuje $(CH_2)_n$ a R' je definované výše,

se sloučeninou obecného vzorce VII:



kde

Hal představuje atom halogenu a

R^{2b} je definované výše,

například při pokojové teplotě v přítomnosti báze (např. hydridu sodného) a vhodného organického rozpouštědla (např. tetrahydrofuranu).

Sloučeniny obecného vzorce VI mohou vznikat reakcí sloučeniny obecného vzorce IV, kde R^{2a} představuje atom vodíku, se sloučeninou obecného vzorce VIII:

NCCO₂R'

(VIII)

kde

R' je definované výše,

například při pokojové teplotě nebo nižší, v přítomnosti vhodné báze (např. hydridu sodného) a vhodného organického rozpouštědla (např. hexamethylfosforamidu).

Sloučeniny obecného vzorce IV, kde R^{2a} představuje atom vodíku, jsou známy z literatury (např. Synthetic Communications, 24, 273 (1994); J. Chem. Soc. Perkin I (1984) 2297; J. Med. Chem. (1991) 34, 2736; a J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1992) 31), nebo mohou být připraveny analogicky metodami zde popisovanými.

Sloučeniny obecných vzorců III, VII a VIII jsou buď komerčně dostupné, dobře známé z literatury nebo mohou být připraveny vhodně užitými známými technikami.

Odborník v tomto oboru si bude vědom toho, že v procesu popisovaném výše, funkční skupiny meziproductů může být potřeba chránit chránicími skupinami.

Funkční skupiny, které je vhodné chránit zahrnují hydroxyskupinu, aminoskupinu a zbytek kyseliny karboxylové. Vhodné chránicí skupiny pro hydroxyskupinu obsahují organosilylskupinu (např. terc.butylidimethylsilyl, terc.butylidifenylsilyl nebo trimethylsilyl), benzylskupinu a tetrahydropyranyl. Vhodné chránicí skupiny pro aminoskupinu zahrnují terc.butoxykarbonyl nebo benzyloxykarbonylskupinu. Vhodné chránicí skupiny pro zbytek karboxylové kyseliny zahrnují alkylskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, nebo benzylester. Chránicí funkční skupiny nebo skupiny jsou zavedeny před nebo po reakčním stupni.

Použití chránících skupin je plně popsáno v „Protective Groups in Organic Chemistry“, vydané J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), a „Protective Groups in Organic Sythesis“, druhé vydání, T. W. Greene & P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1991).

Při vynálezu je dále umožněno sloučeniny podle vynálezu použít k léčení jako léčivé přípravky. Jednotlivé sloučeniny podle vynálezu mají antialergické a protizánětlivé aktivity, například jak je ukázáno v testech popsaných níže.

Sloučeniny podle vynálezu jsou tedy indikovány pro použití k léčení alergických a zánětlivých onemocnění dýchacích cest jako astma (např. bronchiální astma, alergické astma, vnitřní astma, vnější astma, prachové astma), zvláště chronické a inverterní astma (např. pozdní astma a hypercitlivost dýchacích cest), bronchitida a tak podobně.

Další sloučeniny vynálezu jsou indikovány k léčení onemocnění zahrnující záněty/alergie jako je rinitida, zahrnující všechny stavy charakterizované záněty nosní slizovité membrány, jako například akutní rinitida, alergická rinitida, atrofická rinitida, chronická rinitida obsahující rinitidovou kaseózu, hypertrofická rinitida, hnisavá rinitida a vysoušecí rinitida, medikamentózní rinitida, membránová rinitida obsahující krup, fibrinová a pseudomembránová rinitida, scrofózní rinitida, rinitida ročního období zahrnující působení na nervy (senná rýma) a vasomotorická rinitida.

Sloučeniny podle vynálezu jsou také indikovány k použití k léčení chronických alergických poruch, atopických dermatitid, kožních eosinofilii, eosinofilních fascitid, hyper IgE syndromu, vernalní konjunktivitidy, systematických erytematózních chronických onemocnění kůže s tvorbou vředů, tyroiditid, leprómových leprozit, sezarového syndromu, chronických štěpů verus hostitelských onemocnění, svalových ochablostí, idiopatické krvácivosti při nedostatku krevních destiček v periferní krvi apod.

Sloučeniny podle vynálezu mohou mít také aktivitu jak v profylaktických, tak v terapeutických léčeních získaného imunodeficitního syndromu (AIDS), preventivní chronické rejekci aloimplantátu zprostředkovaného humorální imunitou, a k léčení autoimunitních onemocnění jako mnohočetné sklerózy a revmatické artritidy.

V detailním zájmu mezi výše uvedenými indikacemi je použití sloučenin podle vynálezu u astma, obzvláště prevence astma, a u rinitidy, nejpřesněji alergické rinitidy a rinitidy v určitém ročním období zahrnující nervovou rinitidu (senná rýma).

Podle dalších aspektů prezentovaného vynálezu jsou umožněny metody léčení nebo prevence alergických nebo zánětlivých poruch, které zahrnují metodu aplikace terapeuticky efektivního množství sloučeniny obecného vzorce I jako bylo definováno dříve, nebo jejího farmaceuticky akceptovatelného derivátu, pro osobu trpící nebo náchylnou k takové nemoci.

Vynález dále poskytuje k použití sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky akceptovatelného derivátu k výrobě léčiva k léčení nebo prevenci výše uvedených poruch, zvláště astma a rinitidy.

Aplikace sloučenin podle vynálezu může být topická (například inhalací plicemi). Sloučeniny podle vynálezu mohou být inhalovány jako suchý prášek, který může být tlakový nebo netlakový.

V netlakové práškové kompozici účinná složka v jemně dělené formě, může být použita s příměsí s farmaceuticky akceptovatelným inertním nosičem větší velikosti.

Kompozice může být alternativně tlaková a obsahovat stlačený plyn, např. dusík, nebo zkapalněnou plynnou pohonnou látku. V takových tlakových kompozicích je účinná složka s výhodou jemně rozdělena. Tlaková kompozice může také obsahovat povrchově aktivní činidlo. Tlakové kompozice mohou být připraveny konvenčními metodami.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být aplikovány systematicky (například orálním podáváním trávicím traktem). Účinná látka může být formulována spolu se známými pomocnými látkami, ředícími látkami nebo nosiči za použití konvenční metody k výrobě tablet nebo kapslí k orálnímu podávání trávicím traktem.

Příklady vhodných pomocných látek, ředících látek nebo nosičů k orálnímu podávání ve formě tablet, kapslí a dražé zahrnují mikrokrystalickou celulózu, fosforečnan vápenatý, křemelinu, cukr jako je laktóza, dextróza nebo mantel, mastek, silnou kyselinu, škrob, hydrogenuhličitan sodný a/nebo želatinu.

Podle dalšího aspektu vynálezu jsou poskytovány farmaceutické kompozice zahrnující sloučeninu obecného vzorce I jak byla definována dříve nebo její farmaceuticky akceptovatelný derivát, ve spojení farmaceuticky akceptovatelnou pomocnou látkou, ředící látkou nebo nosičem.

Vhodné dávky pro topickou aplikaci nebo orální podávání se pohybují v rozmezí od 0,01 do 30 mg.kg⁻¹ za den, například 0,3 mg.kg⁻¹ za den.

Odborník v tomto oboru zajisté porozumí, že určité funkční skupiny v sloučeninách vynálezu mohou být chráněny použitím vhodné chránicí skupiny za vzniku „chránicího derivátu“ sloučenin podle vynálezu. Bude také zapotřebí uvědomit si, že ačkoli takové chránicí deriváty nemusí mít farmakologickou aktivitu jako takové, mohou být aplikovány a potom tělem metabolizovány za vzniku sloučeniny podle vynálezu, která je farmaceuticky aktivní. Takové deriváty mohou být tedy popsány jako prekurzory léčiva (dále „prodrugs“). Všechny chránicí deriváty a „prodrugs“ sloučenin obecného vzorce I jsou zahrnuty do rozsahu tohoto vynálezu.

Vynález je ilustrován následujícími příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

4,4a,5,6- Tetrahydro -2- (4- methylfenyl) pyrido [3,4-h] cinnolin -3(2H) -on

Methyl 5,6,7,8- tetrahydro -5- oxoisochinolin -6- acetáthydrobromid (1,2 g) (Wu a kol., Synthetic Communications 24, 273 (1994)) 4- tolylhydrazin (0,5 g) a 4- tolylhydrazinhydrochlorid (0,19 g) v xylenu (20 ml) byly zahřívány pod zpětným tokem po 3 hodiny. Reakční směs byla ponechána ochladit na teplotu místnosti a těkavé látky byly odstraněny. Reziduum bylo rozpuštěno v dichlormethanu a methanolu, promyto dvakrát roztokem hydrogenuhličitanu sodného a potom roztokem chloridu sodného. Organická fáze byla usušena, zfiltrována a zkoncentrována na tmavý olej. Surový produkt byl adsorbován na silikagelu a chromatograficky eluován s dichlormethanem : ethylacetátu v poměru 7:3. Výsledný olej byl rozetřen s etherem a rekrystalizován z isopropanolu za vzniku titulované sloučeniny (0,3 g).

Teplota tání je 152-153 °C.

M^+ 291 (EI).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,70 (m, 1H); 2,30 (m, 1H); 2,39 (s, 3H); 2,50 (t, 1H); 2,85 (m, 2H); 3,00 (m, 2H); 7,25 (d, 2H); 7,40 (d, 2H); 7,90 (d, 1H); 8,47 (d, 1H); 8,50 (s, 1H).

Příklad 2

2- (4- Chlorfenyl) -4,4a,5,6- tetrahydro pyrido [3,4-h] cinnolin -3(2H) -on

Příprava byla provedena podle metody popsané v Příkladu 1 z methyl 5,6,7,8- tetrahydro -5- oxochinolin -6- acetáthydrobromidu a 4-chlorfenylhydrazinu.

Teplota tání je 103-104 °C.

$(M+H)^+$ 312/314 (ESI).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,72 (dt, 1H); 2,36 (dt, 1H); 2,51 (t, 1H); 2,85 (dt, 1H); 2,95 (dd, 1H); 3,05 (m, 2H); 7,42 (d, 2H); 7,53 (d, 2H); 7,92 (d, 1H); 8,50 (dd, 1H); 8,53 (d, 1H).

Příklad 3

2- (4- Chlorfenyl) -2,4,4a,5,6,7- hexahydropyrido [4', 3':6,7] cyklohepta [1,2-c] pyridazin
-3 -on

Příprava byla provedena podle metody popsané v příkladu 1 z 9- oxo -6,7,8,9- tetrahydro
-5H- cyklohepta [c] pyridin -8- kyseliny octové (připravené hydrolyzou z odpovídajícího
ketalu, který byl připraven z 5,6,7,8- tetrahydrocyklohepta [c] pyridin -9 -on (Hicks a kol.,
J. Chem. Soc. Perkin I (1984) 2297) podle metody Wu a kol. supra) a 4-
chlorfenylhydrazin.

Teplota tání je 133-134 °C.

M^+ 325/327 (EI).

$^1\text{H NMR}$ (d_6 - DMSO) δ : 1,48 (d, 1H); 1,75 (m, 2H); 1,90 (m, 1H); 2,49-2,94 (m, 4H);
3,21 (m, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,48 (d, 2H); 7,62 (d, 2H); 8,52 (d, 1H); 8,70 (s, 1H).

Příklad 4

2- (3,4- Dichlorfenyl) -2,4,4a,5,6,7- hexahydropyrido [4', 3':6,7] cyklohepta [1,2-c]-
pyridazin -3 -onhydrochlorid

Příprava byla provedena podle metody popsané v příkladu 1 z 9- oxo -6,7,8,9- tetrahydro
-5H- cyklohepta [c] pyridin -8- kyseliny octové a 4- chlorfenylhydrazinu. Sloučenina byla
rozpuštěna v etheru a byl přidán chlorovodík v dioxanu k vysrážení hydrochloridové soli.

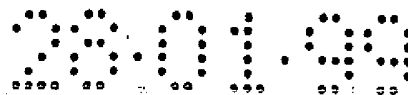
Teplota tání je 197-202 °C.

M^+ 359/361/363 (EI).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO): δ 1,50 (m, 1H); 1,75 (m, 2H); 1,95 (m, 1H); 2,64 (m, 1H); 2,78 (m,
1H); 3,00 (m, 2H); 3,30 (m, 1H); 7,68 (m, 3H); 7,93 (d, 1H); 8,73 (d, 1H); 8,89 (s, 1H).

Příklad 5

2- (3- Chlorfenyl) -4,4a,5,6- tetrahydropyrido [3,4-c] cinnolin -3(2H) -on



Příprava byla provedena podle metody popsané v příkladu 1 z methyl-5,6,7,8- tetrahydro – 5- oxoisochinolin –6- acetáthydrobromidu a 3- chlorfenylhydrazinu.

Teplota tání je 153-153,5 °C.

M^+ 311/313 (EI).

1H NMR (DMSO δ -6) δ 1,61 (qd, 1H); 2,21 (m, 1H); 2,62-2,75 (m, 2H); 2,82 (dd, 1H); 2,95 (dt, 1H); 3,17 (m, 1H); 7,39 (dt, 1H); 7,49 (t, 1H); 7,57 (dt, 1H); 7,66 (t, 1H); 7,87 (d, 1H); 8,47 (d, 1H); 8,55 (s, 1H).

Příklad 6

4,4a,5,6- Tetrahydro –2- (4- trifluormethylfenyl) pyrido [3,4-h] cinnolin –3(2H) –on

Příprava byla provedena podle metody popsané v příkladu I z methyl-5,6,7,8- tetrahydro – 5- oxoisochinolin –6- acetáthydrobromidu a 4- trifluormethylfenylhydrazinu.

Teplota tání je 144-147 °C.

$(M+H)^+$ 346 (ESI).

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1,7 (dq, 1H); 2,4 (m, 1H); 2,5 (t, 1H); 2,8-3,1 (m, 4H); 7,7 (m, 4H); 8,0 (d, 1H); 8,5 (m, 2H).

Příklad 7

2- (4- Chlorfenyl) –4,4a,5,6- tetrahydropyrido [2,3-h] cinnolin –3(2H) –on

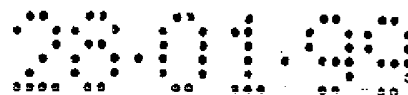
Příprava byla provedena podle metody popsané v příkladu 1 z methyl-5,6,7,8- tetrahydro – 5- oxoisochinolin –6- acetátu (přípraven z 7,8- dihydrochinolin –5(6H) –onu (J. Med. Chem. (1991) 34, 2736) podle metody z Wu a kol., cit. výše) a 4- chlorfenylhydrazinu.

Teplota tání je 178-180 °C.

M^+ 311/313 (EI).

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1,80 (dq, 1H); 2,40 (m, 1H); 2,51 (t, 1H); 2,9-3,1 (m, 3H); 3,20 (dt, 1H); 7,22 (dd, 1H); 7,40 (d, 2H); 7,56 (d, 2H); 8,41 (d, 1H); 8,55 (d, 1H).

Příklad 8



2- (4- Chlorfenyl) -4,4a,5,6- tetrahydropyrido [4,3-h] cinnolin -3(2H) -on

Příprava byla provedena podle metody popsané v příkladu 1 z methyl-5,6,7,8- tetrahydro -8- oxoisochinolin -7- acetátu (přípraven z 5,6- dihydrochinolin -8(7H) -onu (Boyd a kol., J. Chem. Soc., Perkin Trans. I (1992) 31) podle metody z Wu a kol., cit. výše) a 4- chlorfenylhydrazinu.

Teplota tání 166-168 °C.

(M+H)⁺ 312/314 (ESI).

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,75 (m, 1H); 2,30 (m, 1H); 2,50 (t, 1H); 2,90-3,05 (m, 4H); 7,10 (d, 1H); 7,40 (d, 2H); 7,60 (d, 2H); 8,50 (d, 1H); 9,33 (s, 1H).

Příklad 9

2- (4- Chlorfenyl) -4,4a,5,6- tetrahydropyrido [3,2-h] cinnolin -3(2H) -on

Příprava byla provedena podle metody popsané v příkladu 1 z methyl-5,6,7,8- tetrahydro -8- oxochinolin -7- acetátu (přípraven z 6,7- dihydrochinolin -8(5H) -onu podle metody z Wu a kol., cit. výše) a 4- chlorfenylhydrazinu.

Teplota tání je 174-175 °C.

M⁺ 311/313 (EI).

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,75 (m, 1H); 2,30 (m, 1H); 2,55 (t, 1H); 2,90 (dd, 1H); 2,95 (m, 2H); 3,15 (m, 1H); 7,25 (1H); 7,40 (dd, 2H); 7,55 (m, 3H); 8,65 (d, 1H).

Příklad 10

2- (4- Chlorfenyl) -2,4,4a,5,6,7- hexahydropyrido [3', 2':6,7] cyklohepta [1,2-c] pyridazin -3 -on

Příprava byla provedena podle metody popsané v příkladu 1 z 9- oxo -6,7,8,9 tetrahydro -5H- cyklohepta [c] pyridin -9- octové kyseliny (přípraven hydrolyzou z odpovídajícího ketalu, který byl známý z odkazu Wu a kol., cit. výše) a 4- chlorfenylhydrazinu.

Teplota tání je 167-168 °C.

$(M+H)^+$ 326/328 (ESI).

1H NMR (DMSO) δ : 1,60 (m, 1H); 1,80 (m, 2H); 2,65 (m, 1H); 2,80 (m, 3H); 3,15 (m, 2H); 7,39 (m, 1H); 7,47 (d, 2H); 7,56 (d, 2H); 7,70 (d, 1H); 8,49 (d, 1H).

Příklad 11

2,3,4,4a,5,6- Hexahydro -2- (4- methylfenyl) pyrido [3,4-h] cinnolin

4,4a,5,6- Tetrahydro -2-(4- methylfenyl) pyrido [3,4-h] cinnolin -3(2H) -on (0,14 g; z příkladu 1 uvedeného výše) byl umístěn v baňce pod dusíkem. Boran-tetrahydrofuranový komplex (1,0 M, 2,4 ml) byl přidán a roztok byl zahříván po dobu 3,5 hodiny na teplotu místnosti. Byl přidán methanol (5 ml). Byla přidána voda a vodný roztok byl extrahován třikrát ethylacetátem. Organické roztoky byly promývány hydrogenuhličitanem sodným (saturovaným roztokem) a roztokem chloridu sodného, potom sušeny, filtrovány a zkoncentrovány za vzniku žluté pevné látky. Pevná látka byla adsorbována na silikagel, potom chromatograficky eluována s prvním roztokem dichlormethan : ethylacetát v poměru 7:3 a potom s ethylacetátem za vzniku žluté pevné látky. Rekrystalizací z ethylacetátu/ hexanu vznikla titulovaná sloučenina (30 mg).

Teplota tání je 158-159 °C.

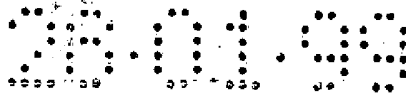
M^+ 277 (EI).

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1,55 (td, 1H); 1,75 (m, 1H); 2,20 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,45 (m, 1H); 2,90 (m, 2H); 3,50 (td, 1H); 4,05 (m, 1H); 7,15 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 7,90 (d, 1H); 8,37 (d, 2H).

Příklad 12

2- (3-Chlorfenyl) -2,3,4,4a,5,6- hexahydropyrido [3,4-h] cinnolin

2- (3-Chlorfenyl) -4,4a,5,6- tetrahydropyrido [3,4-h] cinnolin -3(2H) -on (z příkladu 5 uvedeného výše; 66 mg) byl umístěn v baňce pod dusíkem. Boran-tetrahydrofuranový komplex (1,0 M v THF; 3 ml) byl přidán a roztok míchán po dobu 16 hodin při okolní



teplotě. Směs byla za míchání přidána k methanolu (3 ml) a potom byla koncentrovaná kyselina chlorovodíková (0,5 ml) opatrně přidána. Směs byla zahřívána pod zpětným tokem po dobu 30 minut, potom byla ochlazená na okolní teplotu a těkavé látky byly odstraněny na rotační odparce. Výsledný produkt byl rozdělen mezi NaHCO_3 (vodný) a ethylacetát. Vodná fáze byla extrahována dvakrát ethylacetátem. Kombinované organické vrstvy byly promyty roztokem chloridu sodného, sušeny, filtrovány a zkoncentrovány za vzniku pevné látky, která byla chromatograficky eluována ethylacetátem za vzniku pevné látky, která byla rekrystalizována z isopropanolu s výtěžkem titulované sloučeniny jako žluté krystaly (14 mg).

Teplota tání je 152-155 °C.

MS (ESI) 298/300 (M+H).

^1H NMR (DMSO d_6) δ 1,44 (qd, 1H); 1,63 (qd, 1H); 2,16 (m, 1H); 2,23 (m, 1H); 2,52 (m, 1H); 2,77-2,90 (m, 2H); 3,47 (td, 1H); 4,10 (m, 1H); 6,93 (m, 1H); 7,30-7,33 (m, 2H); 7,39 (s, 1H); 7,85 (d, 1H); 8,37 (d, 1H); 8,40 (s, 1H).

Příklad 13

2- (4- Chlorfenyl) -2,3,4,4a,5,6- hexahydropyrido [3,4-h] cinnolin

Příprava byla provedena podle metody popsané v příkladu 12 z 2- (4- chlorfenyl) -4,4a,5,6- tetrahydropyrido [3,4-h] cinnolin -3(2H) -onu (z příkladu 2 uvedeného výše).

Teplota tání je 190-191 °C.

(M+H)⁺ 292/300 (ESI).

^1H NMR (DMSO) δ : 1,40 (dq, 1H); 1,80 (dq, 1H); 2,15 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 2,80 (m, 2H); 3,45 (dt, 1H); 4,07 (d, 1H); 7,36 (q, 4H); 7,85 (d, 1H); 8,35 (d, 1H); 8,38 (s, 1H).

Příklad 14

2- (3,4- Dichlorfenyl) -2,4,4a,5,6,7- hexahydro -2H-pyrido [4',3':6,7] cyklohepta [1,2-c] -pyridazin

Příprava byla provedena podle metody popsané v příkladu 12 z 2- (3,4-dichlorfenyl) – 2,4,4a,5,6,7- hexahydro –pyrido [4',3':6,7] cyklohepta [1,2-c] -pyridazin –3 –onu (příklad 4 uvedený výše).

Teplota tání je 156-157 °C.

(M+H)⁺ 346/348/350 (ESI).

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,70 (m, 1H); 1,87 (m, 2H); 1,93 (m, 2H); 2,13 (m, 1H); 2,59 (m, 1H); 2,80 (m, 1H); 2,94 (m, 1H); 3,52 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 7,04 (d, 1H); 7,16 (dd, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 8,41 (d, 1H); 8,85 (s, 1H).

Příklad 15

2- (4- Chlorfenyl) –2,4,4a,5,6,7- hexahydro- 2H- pyrido [4',3':6,7] cyklohepta [1,2-c] -pyridazin

Příprava byla provedena podle metody popsané v příkladu 12 z 2- (4- chlorfenyl) – 2,4,4a,5,6,7- hexahydro- pyrido [4',3':6,7] cyklohepta [1,2-c] -pyridazin –3 –onu (z příkladu 3 uvedeného výše).

Teplota tání je 135-136 °C.

(M+H)⁺ 312/314 (ESI).

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 1,61 (m, 1H); 1,75-1,88 (m, 4H); 2,03 (m, 1H); 2,64 (m, 1H); 2,76 (m, 1H); 2,96 (m, 1H); 3,52 (m, 1H); 3,84 (m, 1H); 7,19 (d, 1H); 7,31 (s, 4H); 8,36 (d, 1H); 8,73 (s, 1H).

Příklad 16

2- (4- Chlorfenyl) –2,3,4,4a,5,6- hexahydro-pyrido [2,3-h] cinnolin

Příprava byla provedena podle metody popsané v příkladu 12 z 2- (4- chlorfenyl) – 4,4a,5,6- tetrahydro-pyrido [2,3-h] cinnolin –3(2H) –onu (z příkladu 7 uvedeného výše).

Teplota tání je 142-143 °C.

M⁺ 297/299 (EI).

¹ NMR (DMSO) δ : 1,55 (dq, 1H); 1,65 (dq, 1H); 2,20 (m, 1H); 2,30 (m, 1H); 2,55 (m, 1H); 2,95 (m, 2H); 3,40 (dt, 1H); 4,07 (d, 1H); 7,24 (dd, 1H); 7,30 (q, 4H); 8,33 (d, 1H); 8,38 (d, 1H).

Příklad 17

2- (4- Chlorfenyl) -2,3,4,4a,5,6- hexahydropyrido [4,3-h] cinnolin

Příprava byla provedena podle metody popsané v příkladu 12 z 2- (4-chlorfenyl) -4,4a,5,6-tetrahydropyrido [4,3-h] cinnolin -3(2H) -onu (z příkladu 8 uvedeného výše).

Teplota tání 170-172 °C.

M^+ 297/299 (EI).

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,55 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 2,45 (m, 1H); 2,90 (m, 2H); 3,50 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,26 (br s, 4H); 8,30 (d, 1H); 9,30 (s, 1H).

Příklad 18

5,6- Dihydro -2- (4- methylfenyl) pyrido [3,4-h] cinnolin -3(2H) -on

4,4a,5,6- Tetrahydro -2- (4- methylfenyl) pyrido [3,4-h]cinnolin -3(2H) -on (0,14 g; z příkladu 1 uvedeného výše) byl rozpuštěn v kyselině octové (2ml) a byl zahříván k 80 °C. Po kapkách byl přidán brom (0,027 ml) a roztok byl míchán po dobu 16 hodin. Reakční směs byla chlazená k teplotě místnosti, byl přilít k vodnému hydrogenuhličitanu sodnému a extrahován třikrát dichlormethanem. Organická fáze byla promyta roztokem thiosíranu sodného a roztokem chloridu sodného, sušena, filtrována a zkoncentrována. Produkt byl adsorbován na silikagel, potom byl chromatograficky eluován s dichlormethanem : ethylacetátem v poměru 1:1, potom byl dvakrát rekrystalizován z isopropanolu za vzniku titulované sloučeniny (3,5 mg).

Teplota tání je 188-189 °C.

(M+H)⁺ 290 (ESI).



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,40 (s, 3H); 3,00 (s, 4H); 6,90 (s, 1H); 7,30 (d, 2H); 7,55 (d, 2H); 7,88 (d, 1H); 8,55 (d, 2H).

Příklad 19

2- (4- Chlorfenyl) -5,6- dihydropyrido [2,3-h] cinnolin -3(2H) -on

Příprava byla provedena podle metody popsané v příkladu 18 z 2- (4- chlorfenyl) - 4,4a,5,6- tetrahydropyrido [2,3-h] cinnolin -3(2H) -onu (z příkladu 7 uvedeného výše).

Teplota tání je 166-167 °C.

M^+ 309/311 (EI).

^1NMR (CDCl_3) δ : 3,04 (t, 2H); 3,19 (t, 2H); 6,92 (s, 1H); 7,30 (dd, 1H); 7,46 (d, 2H); 7,65 (d, 2H); 8,33 (d, 1H); 8,60 (d, 1H).

Z této reakční směsi byl také izolován 2- (4- chlorfenyl) pyrido [2,3-h] cinnolin -3(2H) -on, produkt další oxidace.

Příklad 20

2- (4- Chlorfenyl) -5,6- dihydropyrido [4,3-h] cinnolin -3(2H) -on

Příprava byla provedena podle metody popsané v příkladu 18 z 2- (4- chlorfenyl) - 4,4a,5,6- tetrahydropyrido [4,3-h] cinnolin -3(2H) -onu (z příkladu 8 uvedeného výše).

Teplota tání je 166-168 °C.

$(M+H)^+$ 310/312 (ESI).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,00 (br s, 4H); 6,90 (s, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,50 (d, 2H); 7,70 (d, 2H); 8,55 (d, 1H); 9,23 (s, 1H).

Z této reakční směsi byl také izolován 2- (4- chlorfenyl) pyrido [4,3-h] cinnolin -3(2H) -on, produkt další oxidace.

Příklad 21

2- (4- Chlorfenyl) -5,6- dihydropyrido [3,2-h] cinnolin -3(2H) -on

Příprava byla provedena podle metody popsané v příkladu 18 z 2- (4- chlorfenyl) - 4,4a,5,6- tetrahydropyrido [3,2-h] cinnolin -3(2H) -onu (z příkladu 9 uvedeného výše).

Teplota tání je 174-176 °C.

M^+ 309/311 (EI).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,98-3,04 (m, 4H); 6,92 (s, 1H); 7,30 (td, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,65 (m, 3H); 8,70 (dd, 1H).

Příklad 22

2- (4- Chlorfenyl) -2,5,6,7- tetrahydropyrido [4',3':6,7] cyklohepta [1,2-c] pyridazin -3 -on

Příprava byla provedena podle metody popsané v příkladu 18 z 2- (4- chlorfenyl) - 2,4,4a,5,6,7- hexahydropyrido [4',3':6,7] cyklohepta [1,2-c].pyridazin -3 -onu (z příkladu 3 uvedeného výše).

Teplota tání je 172-174 °C.

M^+ 323/325 (EI).

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 2,11 (q, 2H); 2,46 (t, 2H); 2,71 (t, 2H); 7,08 (s, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,57 (d, 2H); 7,76 (d, 2H); 8,59 (d, 1H); 8,69 (s).

Příklad 23

2- (4- Chlorfenyl) pyrido [2,3-h] cinnolin -3(2H) -on

Vedlejší produkt z příkladu 19 byl dále čištěn a byl charakterizován.

Teplota tání je 283-285 °C.

M^+ 307/309 (EI).



$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ : 7,55 (s, 1H); 7,65 (m, 2H); 7,68 (d, 2H); 7,72 (d, 1H); 7,85 (d, 2H); 8,83 (dd, 1H); 8,90 (dd, 1H).

Příklad 24

2- (4- Chlorfenyl) pyrido [4,3-h] cinnolin -3(2H) -on

Vedlejší produkt z příkladu 20 byl dále čištěn a byl charakterizován.

Teplota tání je 259-265 °C.

(M+H)⁺ 308/310 (ESI).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 7,25 (s, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,54 (d, 2H); 7,80 (dd, 2H); 8,80 (dd, 1H); 9,80 (s, 1H).

Příklad 25

4,4a,5,6- Tetrahydro -2- (4- trifluormethylfenyl) -2H- pyrido [4,3-h] cinnolin -3 -on

Methyl 5,6,7,8- tetrahydro -8- oxoisoquinolin -7-acetát (1,0 g), 4-trifluormethylfenylhydrazin (1,6 g) a para-toluensulfonová kyselina (0,25 g) byly zahřívány pod zpětným tokem v xylenu (20 ml) po dobu 4 hodiny. Zchlazená reakční směs byla čištěna v 2M roztoku hydroxidu sodného a extrahována ethylacetátem, který byl potom promyt roztokem chloridu sodného, sušen a odpařen na gumovou látku. Gumová látka byla chromatografována na silikagelu, eluována ethylacetátem s isohexanem v poměru 1:1, s poskytnutím pevné látky, která byla krystalizována z isopropanolu - isohexanu s výtěžkem titulované sloučeniny (0,25 g).

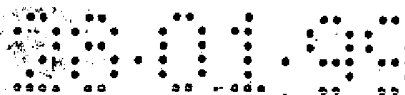
Teplota tání je 141-142 °C.

MS APCI (+ve) 346 (M+1)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 1,73 (dt, 1H); 2,3 (m, 1H); 2,55 (t, J= 15.9Hz, 1H); 2,9-3,05 (m, 4H); 7,14 (d, 1H); 7,69 (d, 2H); 7,81 (d, 2H); 8,51 (d, 1H); 9,63 (s, 1H).

Příklad 26

2- (4- Chlorfenyl) -2,3,4,4a,5,6- hexahydro -9- oxidopyrido [4,3-h] cinnolin



Kyselina 3- chlorperoxybenzoová (60%) (35 mg) byla přidána k roztoku 2- (4- chlorfenyl) -2,3,4,4a,5,6- hexahydropyrido [4,3-h] cinnolinu (příklad 17; 25 mg) v dichlormethanu (5 ml) při teplotě 25 °C. Po 4 hodinách byla reakční směs zředěna dichlormethanem a následně promyta vodným roztokem disiřičinu sodného, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného, sušena a byla odpařena. Čištění chromatograficky, při eluci ethylacetátem/methanolem v poměru 4:1 poskytlo titulovanou sloučeninu (19 mg).

Teplota tání je 216 °C (rozklad).

MS APCI (+ve) 314/316 (M+1).

¹H NMR (DMSO) δ: 1,42 (dq, 1H); 1,63 (dq, 1H); 2,12 (d, 1H); 2,24 (d, 1H); 2,7-2,9 (m, 3H); 3,45 (dt, 1H); 4,08 (dd, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,35 (s, 4H); 7,99 (d, 1H); 8,44 (s, 1H).

Příklad 27

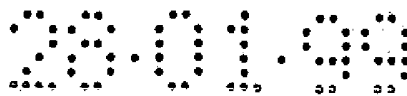
2- (4- Chlorfenyl) -2,3,4,4a,5,6- hexahydro -7- oxidopyrido [2,3-h] cinnolin

Kyselina 3- chlorperoxybenzoová (60%; 35 mg) byla přidána k roztoku 2- (4- chlorfenyl) -2,3,4,4a,5,6- hexahydropyrido [2,3-h] cinnolinu (příklad 16, 25 mg) v dichlormethanu (5 ml) při teplotě 25 °C. Po 4 hodinách byla reakční směs zředěna dichlormethanem a následně promyta vodným roztokem disiřičinu sodného, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného, sušena a byla odpařena. Čištění chromatograficky při eluci ethylacetátem/methanolem v poměru 4:1 poskytlo titulovanou sloučeninu (17 mg).

Teplota tání je 202 °C (rozklad).

MS APCI (+ve) 314/316 (M+1).

¹H NMR (DMSO) δ: 1,44 (dq, 1H); 1,64 (dq, 1H); 2,20 (m, H); 2,7-2,9 (m, 3H); 3,41 (dt, 1H); 4,08 (dt, 1H); 7,29 (t, 1H); 7,34 (q, 4H); 7,89 (d, 1H); 8,21 (d, 1H). 3 protony nebyly zřejmé, deformace na okraji DMSO a H₂O signálů připomínaly jejich polohu.



Farmakologické údaje

Test A – Test chronický štěp-versus-hostitel

Farmakologická aktivita sloučenin podle vynálezu může být demonstrována použitím metody, kterou popsal J. M. Doutrelepont a kol. (Clin. Exp. Immunol., 1991, 83, 133-136; Inhibition of chronic graft-versus-host (c-GVH) disease in the mouse). Testovaná sloučenina byla aplikována podkožně myším jako suspenze ve fyziologickém roztoku s TWEEN-80 každý den po dobu 21 dnů.

Bylo nalezeno, že 2-(4-chlorfenyl)-4,4a,5,6-tetrahydropyrido[4,3-h]cinnolin-3(2H)-on inhibuje IgE produkci z 45 % při jednotlivém podávání dávky $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ a 2-(4-chlorfenyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydropyrido[2,3-h]cinnolin inhibuje IgE produkci z 58 % při jednotlivém podávání dávky $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$.

Test B – Eozinofilní inhibice

Účinky sloučenin podle vynálezu na zánětlivých buňkách v myších plicích byly posuzovány podle metoda upravené od Brusselle a kol., Clin. Exp. Allergy 1994, 24, 73-80. Měření eozinofilní peroxidázy jako markera pro počty eozinofilních leukocitů byly upraveny od Cheng a kol., J. Pharmakol. Exp. Ther., 1993, 264, 922-929.

Myši samci kmene Balb/c byli senzitivizováni na směs vaječného albuminu/ $\text{Al}(\text{OH})_3$. Čtrnáctý den po senzitivizaci bylo zahájeno podávání sloučeniny. Sloučenina byla podávána denně buď orálně nebo podkožně jako suspenze nebo roztok (v závislosti na dávce a rozpustnosti sloučeniny) v 5% Tween 80.

Sedmnáctý den po senzitivizaci a jednu hodinu po čtvrté podané dávce sloučeniny, byly myši umístěny do komory z plexiskla, v které byl nebulizován roztok vaječného albuminu (2% hmotn./obj.). Myši byly ponechány inhalovat vaječný albumin po dobu 30 až 40 minut. Toto vyvolávání reakce bylo opakováno denně ve stejnou dobu další 3 nebo 7 dní.

V tomto případě reakce byla vyvolávána po 4 dny, poslední den podávání byla vyvolána reakce podáním dodatečné dávky vaječného albuminu o 4 hodiny později než první dávka.

Následující den byla zvířata usmrcena a byla měřena inhibice následujících parametrů ve srovnání s kontrolními zvířaty:

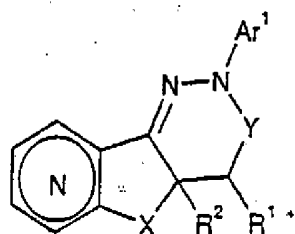
- (1) Růst počtu zánětlivých buněk při bronchoalveolárním výplachu, zvláště eozinofilních leukocitech (po 4. dnu podávání dávky).
- (2) Akumulace eozinofilních leukocitů uvnitř plicní tkáně jako měřítko zvýšení aktivity eozinofilní peroxidázy v homogenizovaných plicních tkáních (po 8. dnu podávání dávky).
- (3) Zvýšení titru protilátek (IgE, IgG1 a IgG2a) přítomných v seru získaného z plné krve (po 8. dnu podávání dávky).

Jisté sloučeniny podle tohoto vynálezu ukazují aktivitu v testu chronického štěpu versus hostitele a testu eozinofilní inhibice s ED_{50} v rozmezí 0,1 až 10 mg/kg.



Patentové nároky

1. Sloučenina obecného vzorce I



(I)

kde

X představuje $(\text{CH}_2)_n$ nebo $\text{CH}=\text{CH}$,

n představuje 1, 2 nebo 3,

Y představuje CH_2 nebo $\text{C}=\text{O}$,

R^1 představuje atom vodíku nebo dohromady s R^2 znamená vazbu,

R^2 představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo dohromady s R^1 znamená vazbu a

Ar^1 představuje thiazolylskupinu, fenylskupinu, pyridylskupinu, pyrimidinylskupinu, 2-benzothiazolylskupinu, 2- nebo 3-chinolylskupinu nebo 2-chinoxalinylskupinu (každá ze skupin je popřípadě substituována jedním nebo více substituenty vybranými ze souboru obsahující halogenskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, fenylskupinu, fenylsulfonylskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkoxykupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkylthioskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkylsulfinylskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, COOH , COO (alkylskupina s 1 až 6 uhlíkovými atomy), CONH_2 , alkylskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy substituovanou fenylskupinou nebo fenylskupinu, ve které jakákoli alkylskupina, alkoxykupina, alkylthioskupina a alkylsulfinylskupina může být popřípadě substituována jedním nebo více fluorovými atomy,

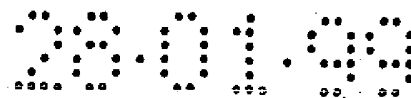
za předpokladu, že když Y je CH_2 , R^1 a R^2 společně nepředstavují vazbu;

a farmaceuticky akceptovatelné deriváty, které jí obsahují.



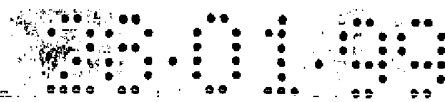
2. Sloučenina podle nároku 1, ve které X představuje $(\text{CH}_2)_n$.
3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, ve které Y představuje $\text{C}=\text{O}$.
4. Sloučenina podle jakéhokoliv nároku 1 až 3, ve které R^1 představuje atom vodíku.
5. Sloučenina podle jakéhokoliv nároku 1 až 4, ve které R^2 představuje atom vodíku.
6. Sloučenina podle jakéhokoliv nároku 1 až 5, ve které Ar^1 představuje fenylskupinu popřípadě substituovanou jedním nebo více substituenty vybranými ze souboru obsahující alkylskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, halogenskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu nebo CF_3 .
7. Sloučenina podle nároku 1, kterou je:

4,4a,5,6-tetrahydro-2-(4-methylfenyl)pyrido[3,4-h]cinnolin-3(2H)-on,
 2-(4-chlorfenyl)-4,4a,5,6-tetrahydropyrido[3,4-h]cinnolin-3(2H)-on,
 2-(4-chlorfenyl)-2,4,4a,5,6,7-hexahydropyrido[4',3':6,7]cyklohepta[1,2-c]pyridazin-3-on,
 2-(3,4-dichlorfenyl)-2,4,4a,5,6,7-hexahydropyrido[4',3':6,7]cyklohepta[1,2-c]pyridazin-3-on,
 2-(3-chlorfenyl)-4,4a,5,6-tetrahydropyrido[3,4-h]cinnolin-3(2H)-on,
 4,4a,5,6-tetrahydro-2-(4-trifluormethylfenyl)pyrido[3,4-h]cinnolin-3(2H)-on,
 2-(4-chlorfenyl)-4,4a,5,6-tetrahydropyrido[2,3-h]cinnolin-3(2H)-on,
 2-(4-chlorfenyl)-4,4a,5,6-tetrahydropyrido[4,3-h]cinnolin-3(2H)-on,
 2-(4-chlorfenyl)-4,4a,5,6-tetrahydropyrido[3,2-h]cinnolin-3(2H)-on,
 2-(4-chlorfenyl)-2,4,4a,5,6,7-hexahydropyrido[3',2':6,7]cyklohepta[1,2-c]pyridazin-3-on,
 2,3,4,4a,5,6-hexahydro-2-(4-methylfenyl)pyrido[3,4-h]cinnolin,
 2-(3-chlorfenyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydropyrido[3,4-h]cinnolin,
 2-(4-chlorfenyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydropyrido[3,4-h]cinnolin,
 2-(3,4-dichlorfenyl)-2,4,4a,5,6,7-hexahydro-2H-pyrido[4',3':6,7]cyklohepta[1,2-c]-pyridazin,

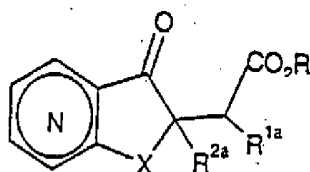


2-(4-chlorfenyl)-2,4,4a,5,6,7-hexahydro-2H-pyrido[4',3':6,7]cyklohepta[1,2-c]pyridazin,
 2-(4-chlorfenyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydropyrido[2,3-h]cinnolin,
 2-(4-chlorfenyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydropyrido[4,3-h]cinnolin,
 5,6-dihydro-2-(methylfenyl)pyrido[3,4-h]cinnolin-3(2H)-on,
 2-(4-chlorfenyl)-5,6-dihydropyrido[2,3-h]cinnolin-3(2H)-on,
 2-(4-chlorfenyl)-5,6-dihydropyrido[4,3-h]cinnolin-3(2H)-on,
 2-(4-chlorfenyl)-5,6-dihydropyrido[3,2-h]cinnolin-3(2H)-on,
 2-(4-chlorfenyl)-2,5,6,7-tetrahydropyrido[4',3':6,7]cyklopenta[1,2-c]pyridazin-3-on,
 2-(4-chlorfenyl)pyrido[2,3-h]cinnolin-3(2H)-on,
 2-(4-chlorfenyl)pyrido[4,3-h]cinnolin-3(2H)-on,
 4,4a,5,6-tetrahydro-2-(4-trifluormethylfenyl)-2H-pyrido[4,3-h]cinnolin-3-on,
 2-(4-chlorfenyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-9-oxidopyrido[4,3]cinnolin,
 2-(4-chlorfenyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-7-oxidopyrido[2,3]cinnolin,
 a jejich farmaceuticky akceptovatelné deriváty.

8. Sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky akceptovatelný derivát definovaný v jakémkoliv nároku 1 až 7 pro použití při léčení.
9. Farmaceutická kompozice, vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky akceptovatelný derivát definovaný v jakémkoliv nároku 1 až 7 ve spojení s farmaceuticky akceptovatelnou pomocnou látkou, ředidlem nebo nosičem.
10. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, vyznačující se tím, že obsahuje:
 - (a) přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde Y je CH_2 , redukcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde Y je C=O , R^1 je atom vodíku a R^2 je atom vodíku nebo alkylskupina s 1 až 6 uhlíkovými atomy,



- (b) přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde Y je C=O, X je $(CH_2)_n$ a R^1 a R^2 společně představují vazbu, oxidací odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 představují atom vodíku,
- (c) přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde Y je C=O, X je CH=CH a R^1 a R^2 společně představují vazbu, oxidací odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde X je $(CH_2)_2$,
- (d) přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde Y je C=O, X je $(CH_2)_n$, R^1 je atom vodíku a R^2 je atom vodíku nebo alkylskupina s 1 až 6 uhlíkovými atomy, reakcí sloučeniny obecného vzorce II:



(II)

kde

R představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy,

R^{1a} je atom vodíku,

R^{2a} je atom vodíku nebo alkylskupina s 1 až 6 uhlíkovými atomy a

X představuje $(CH_2)_n$,

nebo její adiční soli s kyselinou, s hydrazinem obecného vzorce III:



(III)

kde

Ar^1 je definovaný výše,

nebo její adiční soli s kyselinou,

a popřípadě po kroku (a) až (d) se vytvoří farmaceuticky akceptovatelný derivát.