PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

1380-98

(19)

ČESKÁ REPUBLIKA



ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10. 10. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.11.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/007900**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 09. 98**
(Věstník č. 9/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US96/16227**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/17332**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6]:

C 07 D 237/26
C 07 D 237/36
C 07 D 491/04
A 61 K 31/50

(71) Přihlášovatel:
ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC., Raritan, NJ, US;

(72) Původce:
Combs Donald W., Piscataway, NJ, US;

(74) Zástupce:
Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

1-Arylsulfonylové, aryl(thio)karbonylové deriváty pyridazinu a způsoby jejich přípravy

(57) Anotace:

Jsou popsány 1-arylsulfonylové, arylkarbonylové a aryl/thio/karbonylové deriváty pyridazinu a způsoby přípravy těchto derivátů. Nové deriváty jsou nesteroidní heterocyklické sloučeniny, které působí jako selektivní progrestiny a/nebo antiprogrestiny, které mají vysokou in vitro afinitu k receptoru děložního, prsního nebo kostního progestinu. Jako takové jsou nesteroidní heterocyklické deriváty vhodné při antikoncepci, menopauze, osteoporoze nebo endometroze.

CZ 1380-98 A3

18.06.98
1380-98

01-987-98-Če

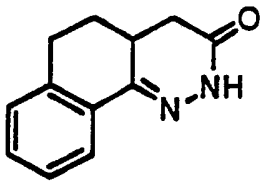
1-Arylsulfonylové, aryl(thio)karbonylové deriváty pyridazinu a způsoby jejich přípravy

Oblast techniky:

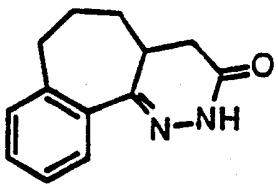
Předložený vynález se týká 1-arylsulfonylových, arylkarbonylových a aryl(thio)karbonylových derivátů pyridazinu a způsobů jejich přípravy.

Dosavadní stav techniky:

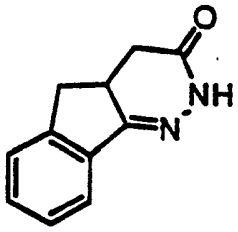
Některé meziprodukty v syntézách nárokovaných sloučenin jsou známé. Například 3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a--hexahydrofenantren-2-on (A) a 3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2H--benzo[6,7]cyklohepta[1,2c]pyridazin-2-on (B) uvedli Holava a Partyka. 2,4,4a,5-tetrahydro-3H-inden[1,2-c]pyridazin-3-on (C) uvedli Toma a Cignarella a kol.



A



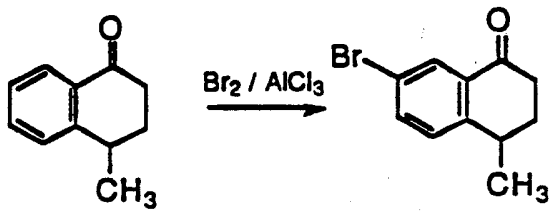
B



C

Syntéza 7-brom-4-methyl-1-tetralonu (E), sloučeniny týkající se meziproduktů používaných v tomto vynálezu, z 4-methyl-1-tetralonu (D) byla uvedena (verbálně) Prof.R. Danheiserem v MIT. Ačkoliv Danheiser popisuje syntézu sloučeniny uvedené v literatuře, jeho postup je podobný postupu používanému zde při přípravě převážně neznámých sloučenin, které se používají k syntéze sloučenin podle

vynálezu.



D E

V literatuře nebyly popsány žádné trihalogenované benzocykloalkanony.

Z dihalobenzocykloalkanonů jsou známé pouze 6,7-difluor- a 6,7-dichlortetralony, ale tyto se připravují jiným postupem. Owton, W.M. a Brunavs, M. Synthetic Communications, 21, 981, (1991).

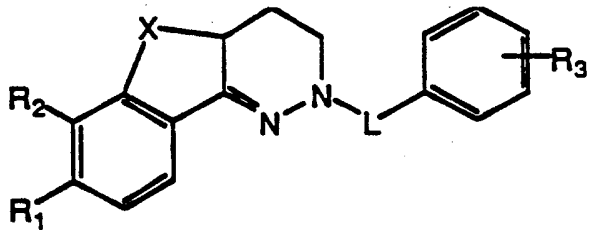
Žádné dibrombenzocykloalkanony nejsou známé.

Všechny monobromtetralony jsou známé, kromě 8-brom-1--tetralonu.

Žádná z nárokovaných sloučenin podle předloženého vynálezu nebyla popsána.

Podstata vynálezu:

Předložený vynález se týká sloučenin charakterizovaných vzorcem I:



I

kde:

L je CO, CS nebo SO_2;

R_1 a R_2 jsou nezávisle vybrány z H, halogenu, alkylu(C_1-C_6), haloalkylu (C_{1-6}), nitroskupiny, kyanoskupiny, karboxylu, a karboalkoxylu(C_{1-6}); s tím, že když L je SO_2, R_1 a R_2 nejsou současně vodík;

R_3 je nezávisle jeden, dva nebo tři z následujících substituentů: H, halogen, alkyl(C_{1-6}), haloalkyl(C_{1-6}), nitroskupina, karboxyl nebo karboalkoxyl(C_{1-6});

X je dvojradikál vzorce $(CH_2)n$ nebo $Y-(CH_2)n-1$, kde n je celé číslo od 1 do 3; a Y je O nebo S.

Pro účely tohoto vynálezu, pokud nebude uvedeno jinak, a když se použije samotný nebo s jiným, je alkyl definován jako 1 až 6 uhlíkový, který může být větvený, a v tomto případě jsou to alespoň 3 atomy uhlíku, nebo nevětvený. Halogen je upřesněn jako chlor, brom, fluor nebo jod. Alkoxy- označuje skupiny odvozené od alkoholů, které mají 1 až 6 atomů uhlíku, a haloalkyly jsou definovány jako obsahující alkylskupinu, která má 1 až 3 atomy uhlíku, jako je trifluormethyl.

Sloučeniny z tohoto vynálezu jsou nesteroidní heterocykly, které mohou působit jako selektivní progestiny a/nebo antiprogestiny, které mají vysokou in vitro afinitu k děložnímu, prsnímu nebo kostnímu receptoru progestinu, stejně jako biologickou aktivitu intravenozní, subkutánní nebo orální cestou. Z toho vyplývá, že mohou být vhodné jako terapeutika ve spojení s antikoncepcí, menopauzou, endometriozou, rakovinou prsu, cyklesynchronií, ukončením těhotenství, vyvoláním začátku porodu nebo osteoporozou.

Podrobný popis výhodných provedení

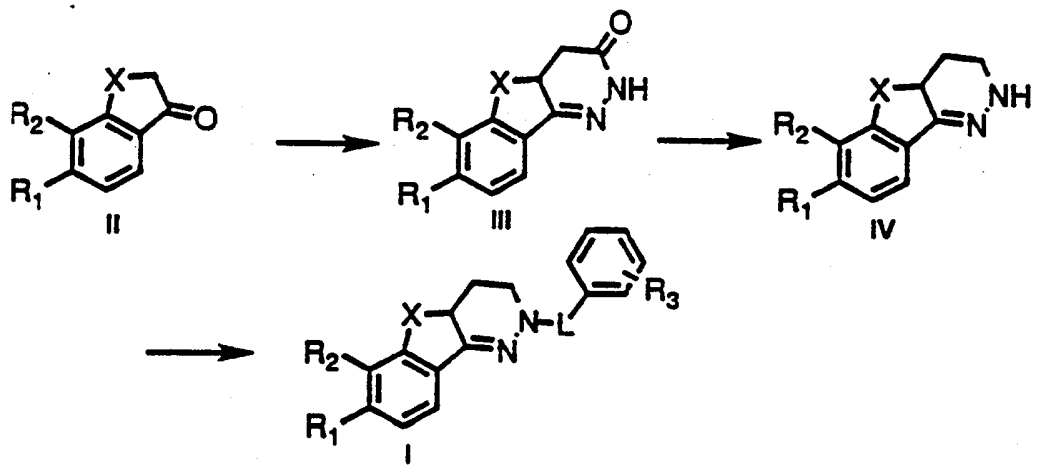
Konkrétně se předložený vynález týká řady nesteroidních heterocyklických derivátů, jejichž aktivita napodobuje aktivitu progestinů a/nebo antiprogestinů, majících vysokou in vitro afinitu buď k děložnímu nebo prsnímu nebo kostnímu

receptoru progestinu.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou ty, kde L je SO_2, alespoň jeden z R_1 a R_2 je halogen, R_3 je halogen a/nebo CF_3, a X je $(CH_2)n$, kde n = 1 až 3. Jiná výhodná skupina sloučenin podle vynálezu zahrnuje ty sloučeniny, kde L je CO nebo CS, R_1 a R_2 jsou vodík, R_3 je 3,4-dichlor-, a X je $(CH_2)n$, kde n = 1 až 3.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být připraveny podle následujícího reakčního schematu 1:

REAKČNÍ SCHEMA I



Jak je z reakčního schematu I patrné, příslušně substituovaný benzocykloalkanon (II) je přeměněn na cyklický acylhydrazon (III) postupy známými ze stavu techniky, jako je postup Holavy a Partyky (J. Med. Chem. 14, 262, (1971)). Obecně to zahrnuje konverzi II na alfabeta-nenasycenou ketokyselinu použitím glyoxylové kyseliny a báze, následované redukcí nenasycení zahříváním se zinkem v kyselině octové a zpracováním redukované ketokyseliny hydrazinem za vzniku III.

Substituovaný cyklický acylhydrazon (III) je potom přeměněn na cyklický hydrazon (IV) reakcí s redukčním činidlem, jako je například hydrid hlinitolithný nebo diboran ve vhodném rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran (THF) běžnými postupy, jako popsali J-L.Aubagnac, J. Elguero, R.Jacquier a R. Robert v Bull. Chem. Soc. France 2859, (1972).

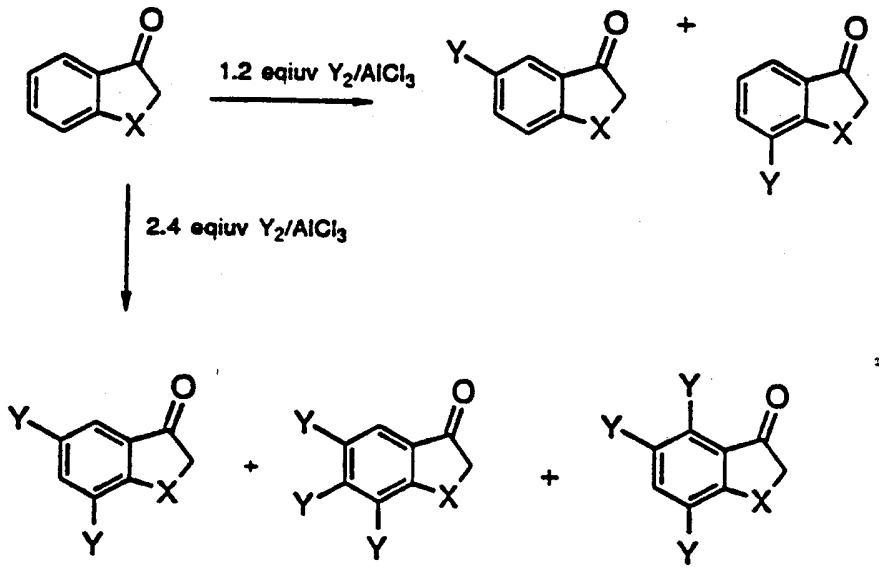
Získaný cyklický hydrazon (IV) je acylován s příslušným substituovaným benzoylhalogenidem nebo sulfonylhalogenidem ve vhodném rozpouštědle, jako je pyridin, nebo v anorganickém rozpouštědle, jako je THF nebo toluen, s bází, jako je triethylamin, za vzniku nesteroidního heterocyklického derivátu (I).

Produkt se izoluje a purifikuje technikami , které jsou pro odborníka ze stavu techniky známé, jako např. lití reakční směsi do zředěné kyseliny, jako je např. kyselina chlorovodíková, a extrahováním směsi organickým rozpouštědlem, jako je methylenchlorid nebo ethylacetát. Organická vrstva se koncentruje a zbytek krystalizuje nebo purifikuje chromatografií na silikagelu. Frakce obsahující produkt se odpaří a zbytek rekrystalizuje k získání požadovaných sloučenin.

Amidy získané tímto postupem mohou být konvertovány na thioamidy (L=CS) reakcí s Lawesonovým činidlem nebo P_2S_5 v toluenu.

Některé z halogenovaných výchozích materiálů nejsou v literatuře známé. Tyto sloučeniny mohou být připraveny postupem zobrazeným v reakčním schematu 2.

REAKČNÍ SCHEMA 2



Jak je znázorněno, přidání 1,2 ekvivalentů halogenačního činidla za přítomnosti chloridu hlinitého poskytuje dva monohalobenzocykloalkanony, kde je halogen zaveden meta- do ketoskupiny. Přidáním více než 2 ekvivalentů halogenačního činidla za přítomnosti chloridu hlinitého se získají dihalobenzocykloalkanony stejně jako dva isomerní trihalobenzocykloalkanony. Dále, monohalobenzocykloalkanony mohou být halogenovány různým halogenem za tvorby směsných substituentů, jako například: 6-brom-5-chlor-1-tetralonu nebo 5-chlor-7-jod-1-tetralonu.

Aktivita sloučenin z předloženého vynálezu je demonstrována testováním ve vazebném testu receptoru progestinu a Ex vivo předgestačním testu.

Vazba receptoru progestinu

Použitý postup je v podstatě stejný, jako od J.L.Mc Guire, C.D.Bariso a A.P.Shroffa v Biochemistry 13, 319 (1974).

Dělohy z novozélandských králíků (1,5 až 2,5 kg) jsou vloženy do chladného pufru A (0,01 M Tris-HCl, pH 8,0, 0,001 M EDTA, 0,25 M sacharozy). Dělohy jsou rozemlety, promyty a homogenizovány v chladném pufru A. Homogenát (2 g vlhké tkáně/ ml pufru) se odstředí při 200,000 G po 1 h při 4 °C. Vysocerychlostní frakce supernatantu se použije jako receptorový přípravek.

Kompetetivní vazebná zkouška se provádí smísením ^{3}H-R5020 s receptorovým přípravkem a přidáním známého množství neoznačené sloučeniny. Směs se inkubuje při 4 °C po 18 h. Sloučeniny vázané na receptor se oddělí od těch volných v roztoku použitím dextranem potaženého uhlí a stanoví se množství izotopu vázaného na receptor. Snížení o 20 % nebo více z vazby kontrolního izotopu se považuje za významné.

Obdobný postup se může použít ke stanovení vazebných afinit na progestinový receptor odvozený z prsní nebo kostní tkáně.

Ex vivo předgestační test

Zabudování ^{3}H-thymidinu do T47-D buněk se použije pro testování účinku sloučenin na T47-D buněčnou proliferaci. Sloučeniny podle předloženého vynálezu mají použití při léčení in vivo progestinem modulovaných biologických stavů, kde demonstrují přijatelný účinek na růst T47-D buněk.

Podobný postup se použije pro měření účinku testovaných sloučenin na TE85 lidské kostní buňky.

Byl použit T47-D (lidská prsní linie) využitím standardních sterilních postupů. Buňky se uchovávaly v mediu RPMI 1640, doplněném fetálním bovinním sérem (10%) a inzulinem (0,2 I.U./ml). Buňky byly trypsinovány a pasážovány použitím standardních postupů.

Buňky byly očkovány v 96-prohlubňových mikrotitračních plotnách inkubací v RPMI mediu (fenolová červeň-bez, inzulin-bez, 5% uhlí zpracované fetálním bovinním serem) při 37 °C v atmosfeře 95 % vzduch / 5 % CO_2. Přibližně po 48 hodinách bylo strávené medium nahrazeno čerstvým mediem obsahujícím testované sloučeniny rozpuštěné v DMSO (0,1 % finální koncentrace) a buňky byly kultivovány přibližně 22 hodin. Přidal se ^{3}H-thymidin a inkubace se nechala probíhat další 4 hodiny. Potom byl test ukončen přidáním přebytku neoznačeného thymidinu. Buňky byly promyty , aby neobsahovaly rozpuštěný thymidin, trypsinovány a získány standardními postupy. Množství ^{3}H-thymidinu, zabudované do DNA, bylo stanoveno kapalinovým scintilačním počítáním. Primárními standardy byly promegeston, silně účinný syntetický progestin a RU486, antiprogestin. Testované sloučeniny byly obecně testovány při koncentracích v rozmezí od 0,1 do 1000 nM. Sloučenina se považuje za aktivní, pokud stimuluje nebo inhibuje včlenění thymidinu. Výsledky jsou vyjádřeny jako koncentrace testovaných sloučenin potřebná ke zvýšení proliferace 2 krát během kontroly (SC_{200}), nebo koncentrace potřebná k inhibici promegestonem indukované proliferaci 50% (EC_{50}). Hodnoty niží než 1000 nM se považují za aktivní.

Hlediska aplikace použitého postupu jsou popsána v následujících: C. Christensen, D.Gunter, D.Saunders a V. Malviya, Gynecol. Oncol., 28, 25 (1987); J.Puzas, R. Drivdahl, G.Howard a D.Baylink, Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 166, 113 (1981); a I.Keydar, L.Chen, S.Karby, F.Weiss, J.Delarea, M. Raduy, S. Chaitcik a H. Brenner, Eur.J.Cancer, 15 ,659 (1979).

TABULKY

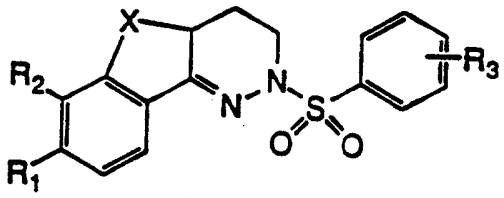
Tabulka 1 ukazuje příklady vynálezu s molekulárními vzorci, body tání, vazebnou afinitou vyjádřenou jako koncentrace sloučeniny v nanomolech na litr (x 10^{-9}M)

požadovaná pro náhradu 50 % H^3 značeného R5020 z králičího děložního cytosolického receptoru progestinu (PR)(IC_{50}), a schopnost proliferovat nebo inhibovat R5020 indukovanou proliferaci T47D lidských buněk prsního karcinomu (T47D). Pokud není ve sloupci T47D uvedena žádná hodnota, potom nebyla tato konkrétní sloučenina testována.

Tabulky 2 a 3 ukazují řadu příkladů podle vynálezu s molekulárními vzorci, body tání, aktivitou vyjádřenou jako průměrné zvýšení proliferace kostních buněk při 5 koncentracích (CP) , nebo jako koncentrace sloučeniny v nanomolech na litr (x 10^{-9}M), požadovaná pro náhradu 50 % z I^{125} označeného vinylnortestosteronu (VNT) z lidského kostního receptoru progestinu (BPR)(IC_{50}). Pokud není ve sloupci označeném CP uvedena žádná hodnota, potom konkrétní sloučenina nebyla testována.

Tabulka 1

SULFONAMIDY

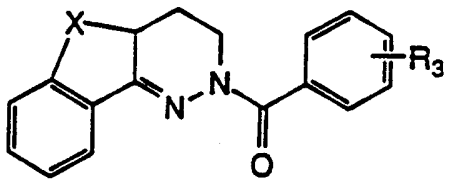


#	R1	R2	X	R3	PR	T47D	vzorec	b.t.
1	H	Br	$(CH_2)_3$	4-I	76		$C_{19}H_{18}BrIN_2O_2S$	180-1
2	H	Br	$(CH_2)_2$	4-I	10		$C_{18}H_{16}BrIN_2O_2S$	197-8
3	Br	Br	$(CH_2)_2$	4-I	2.4	+337	$C_{18}H_{15}Br_2IN_2O_2S$	202-3
4	Cl	H	$(CH_2)_2$	4-I	8.3	-654	$C_{18}H_{10}ClIN_2O_2S$	194-6
5	Br	H	$(CH_2)_2$	2,5-diCl	34	-495	$C_{18}H_{15}Cl_3N_2O_2S$	186-7

+ označuje agonistu SC_{200} nM (koncentrace stimulující 2-násobně nad kontrolní vzorek)
- označuje antagonistu EC_{50} nM oproti R5020 indukované proliferaci

Tabulka 2

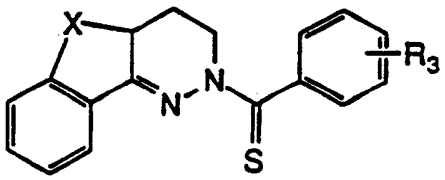
AMIDY



#	X	R3	CP	BPR	vzorec	b.t.
6	$(CH_2)_2$	3,4-diCl	115		$C_{19}H_{16}Cl_2N_2O$	154-5
7	$(CH_2)_3$	3,5-diCl	120	8.4	$C_{20}H_{18}Cl_2N_2O$	115-6
8	$(CH_2)_3$	3,4-diF		4.8	$C_{20}H_{18}F_2N_2O$	117-8
9	$(CH_2)_3$	3,4-diCl	123	107	$C_{20}H_{18}Cl_2N_2O$	136-7
10	$(CH_2)_2$	3,4-diF	112		$C_{19}H_{16}F_2N_2O$	146-7
11	$(CH_2)_2$	3,5-diCl	113	11.6	$C_{19}H_{16}Cl_2N_2O$	141-2
12	OCH_2	3,4-diCl	107	3.6	$C_{18}H_{14}Cl_2N_2O_2$	166-7
13	SCH_2	3,4-diCl		50	$C_{18}H_{14}Cl_2N_2OS$	145-6
14	CH_2	3,4-diCl		9.0	$C_{18}H_{14}Cl_2N_2O$	122-4

Tabulka 3

THIOAMIDY



#	X	R3	CP	BPR	vzorec	b.t.
15	$(CH_2)_3$	3,5-diCl	109	23.3	$C_{20}H_{18}Cl_2N_2S$	149-50
16	$(CH_2)_3$	3,4-diF	111		$C_{20}H_{18}F_2N_2S$	134-6
17	$(CH_2)_3$	3,4-diCl	115	32	$C_{20}H_{18}Cl_2N_2S$	140-1
18	$(CH_2)_2$	3,4-diF			$C_{19}H_{16}F_2N_2S$	170-1
19	$(CH_2)_2$	3,4-diCl	87	44.3	$C_{19}H_{16}Cl_2N_2S$	110-1
20	$(CH_2)_2$	3,5-diCl	103	10.2	$C_{19}H_{16}Cl_2N_2S$	162-3
21	OCH_2	3,4-diCl		2.0	$C_{18}H_{14}Cl_2N_2OS$	187-8
22	CH_2	3,4-diCl		0.5	$C_{18}H_{14}Cl_2N_2S$	138-40

Farmaceutické kompozice obsahující sloučeninu podle předloženého vynálezu jako účinnou složku v dokonalé směsi s farmaceutickým nosičem mohou být připraveny běžnými farmaceutickými postupy slučování. Nosič může nabýt různé druhy forem v závislosti na formě přípravku požadované pro podání, jako intravenozní, orální nebo parenterální. Při přípravě kompozicí v orální dávkové formě se mohou použít jakákoliv obvyklá farmaceutická media, jako jsou například voda, glykoly, oleje, alkoholy, ochucovadla, konzervační prostředky, barvící činidla a podobné v případě orálních tekutých přípravků (jako jsou například suspenze, elixíry a

roztoky), nebo nosiče, jako jsou škroby, cukry, ředidla, granulační látky, mazadla, pojiva, dezintegrační prostředky a podobné v případě orálních pevných přípravků (jako jsou například prášky, kapsle a tablety). Vzhledem k jejich snadnému podávání znamenají tablety a kapsle nejvýhodnější orální dávkové jednotkové formy, v nichž se používají obvyklé pevné farmaceutické nosiče. Pokud je to potřebné, mohou být tablety potaženy cukrem nebo enterickým povlakem standardními postupy. Pro parenterální podání obsahuje obvykle nosič sterilní vodu, přičemž jiné přísady mohou být použity, například pro zlepšení rozpustnosti nebo z konzervačních důvodů; rovněž lze připravit injikovatelné suspenze, v nichž se používají vhodné kapalné nosiče, suspendační látky a a podobné. Farmaceutické kompozice podle předloženého vynálezu jsou pro použití při léčení pro antikoncepci, při menopauze, endometrioze, rakovině prsu, cyklesynchronii, ukončení těhotenství, vyvolání porodu nebo osteoporoze, jako možných indikacích. Nejpravděpodobnější jsou endometroza, antikoncepce a osteoporoza, kdy dávkové jednotky , např. tablety, kapsle, prášek a podobné, obsahují od asi 1 asi 500 mg/kg/den a výhodně od asi 10 do asi 100 mg/kg/den účinné látky. Přesná dávka se bude měnit v závislosti na věku a stavu pacienta s na konkrétních podmínkách, které se testují.

Příklady provedení

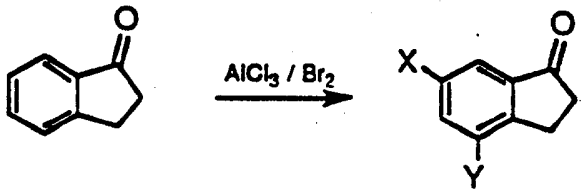
I. Příprava výchozích materiálů a meziproduktů použitých při přípravě finálních produktů podle vynálezu

Následující kapitoly A, B a C obsahují popis přípravy některých výchozích materiálů a meziproduktů vhodných při přípravě sloučenin podle předloženého vynálezu.

A. Příprava halobenzocyklanonů

V následujících příkladech může být N-bromsukcinimid

nahražen bromem a N-chlorsukcinimid nebo chlor lze použít pro přípravu chlorovaných sloučenin. N-jodsukcinimid předpokládá jodové analogy.



1-indanon (VI) **VIIa, X=Br; VIIb, Y=Br; VIIc, X=Y=Br**

6-Bromindan-1-on (VIIb) a 4-bromindan-1-on (VIIa)

250ml trojhrdlá baňka s kruhovým dnem byla vybavena vodou chlazeným Liebigovým kondenzátorem, mechanickým míchadlem a tlakově vyrovnávanou přídavnou nálevkou chráněnou pomocí sušící rourky. Baňka byla naplněna bezvodým chloridem hlinitým (16,6 g, 0,125 molů) a míchána, zatímco se ve dvou dávkách po dobu 3 minut přidal 1-indanon (VI)(6,60 g, 0,05 molů), který byl rozemlet v třecí misce tloukem na jemný prášek. Hojný vývoj plyného HCl byl zakončen mírně exotermně a směs rychle ztmavla na tmavě hnědou, homogenní kaši, která byla míchána po dalších 10 minut.

Do dobře míchané směsi se po dobu 10 minut přidal po kapkách brom (3,1 ml, 0,06 molů). Když byl přidán všechen brom, byla roztavená směs zahřívána na vodní lázni na 80 °C po 5 minut. Ještě za horka byla směs nalita do 100 g drceného ledu a 20 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Ledová směs byla potom míchána po 10 minut, zředěna 100 ml vody a extrahována etherem (2x200 ml). Spojené etherové extrakty byly promyty vodou (2x100 ml) a sušeny nad bezvodým síranem

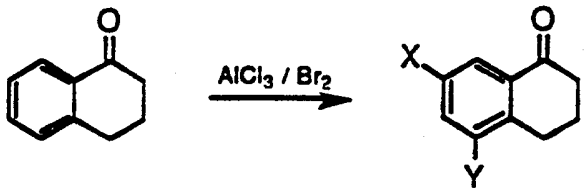
sodným a koncentrovány za vzniku 10,6 g červeného oleje, který krystalizuje při stání při teplotě místnosti.

Analýza produktu GC-MC ukázala směs 1:1 monobromisomerů. Materiál byl podroben chromatografii na koloně se silikagelem (45 x 10 cm), použitím n-hexanu/THF (8:1), čímž došlo k oddělení isomerů. Oddělené isomery byly rekrystalizovány z hexanu za vzniku 3,8 g 6-bromindan-1-onu (VIIa) a 4,0 g 4-bromindan-1-onu (VIIb).

VIIa: Výtěžek 37,7 %; b.t. 108-109 °C, světle žluté hranoly; IR (KBr) 1712 cm^{-1}; $_1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 2,70-2,74 (m, 2H), 3,08-3,12 (m, 2H), 7,35-7,38 (d,1H), 7,66-7,70 (dd,1H), 7,87-7,88 (d, 1H); ms m/z 211;
Anal. vypočt. pro C_9H_7BrO: C, 51,22; H, 3,34.
Nalezeno: C, 51,10; H, 3,25.

VIIb: Výtěžek 35,8 %; b.t. 90-92 °C, světle žluté hranoly; IR (KBr) 1709 cm^{-1}; $_1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 2,71-2,75 (m, 2H), 3,06-3,09 (m, 2H), 7,25-7,30 (dd,1H), 7,69-7,71 (d,1H), 7,74-7,76 (dd, 1H); ms m/z 211;
Anal. vypočt. pro C_9H_7BrO: C, 51,22; H, 3,34.
Nalezeno: C, 50,38; H, 3,24.

7-Brom-1-tetralon (IXa) a 5-brom-1-tetralon (IXb)



1-Tetralon (VIII) **IXa, X=Br; IXb, Y=Br**

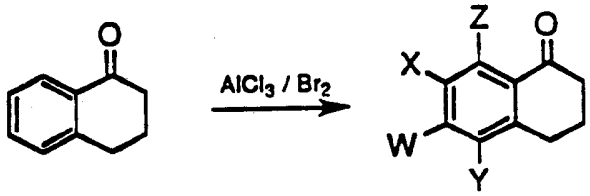
1-Tetralon (VIII) (7,3 g, 0,05 mol) se přidal po kapkách do bezvodého chloridu hlinitého (16,6 g, 0,125 mol) za

intenzivního míchání po dobu 3 minut. Do získané kaše se přidával po 10 minut brom (3,71 ml, 0,06 mol). Směs byla zahřívána na 80 °C po 45 minut poté, co bylo přidávání bromu ukončenou, a ještě roztavená směs se nalila do 150 g drceného ledu obsahujícího 20 ml 12N HCl. Stejným postupem jako v příkladu 1 se získá 10,85 g hnědého oleje. Olej byl chromatografován na silikagelové koloně (45 x 10 cm) použitím hexanu:THF (8:1). Oddělené izomery byly rekrystalizovány z hexanu za vzniku 4,2 g 7-brom-1-tetralonu (IXa) a 4,5 g 5-brom-1-tetralonu (IXb).

IXa: Výtěžek 37,2 %; b.t. 74-75 °C, světle žluté hranoly; IR (KBr) 1676 cm^{-1}; $_1$H NMR ($CDCl_3$) δ 2,09-2,18 (m, 2H), 2,63-2,67 (t, 2H), 2,89-2,93 (t,2H), 7,13-7,16 (d,1H), 7,55-7,58 (dd, 1H); 8,14-8,15 (d, 1H); ms m/z 225;
Anal. vypočt. pro $C_{10}H_9BrO$: C, 53,36; H, 4,03.
Nalezeno: C, 53,14; H, 3,96.

IXb: Výtěžek 39,8 %; b.t. 45-46 °C, světle žluté hranoly; IR (KBr) 1679 cm^{-1}; $_1$H NMR ($CDCl_3$) δ 2,11-2,20 (m, 2H), 2,62-2,67 (t, 2H), 2,94-3,03 (t,2H), 7,15-7,21 (dd,1H), 7,71-7,74 (dd, 2H); 7,99-8,02 (dd, 1H); ms m/z 225;
Anal. vypočt. pro $C_{10}H_9BrO$: C, 53,36; H, 4,03.
Nalezeno: C, 52,97; H, 3,94.

5,7-dibrom-1-tetralon (IXc), 5,6,7-tribrom-1-tetralon (IXd) a 5,7,8-tribrom-1-tetralon (IXe)

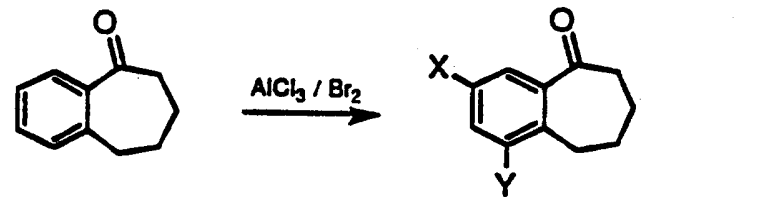


IXc, X=Y=Br, W=Z=H
IXd, X=Y=W=Br, Z=H; IXe, X=Y=Z=Br, W=H

Brom (7,42 g, 0,12 molů) se přidal po kapkách do kaše vzniklé z bezvodého chloridu hlinitého (16,6 g, 0,125 mol) a 1-tetralonu (VIII) (0,05 mol) jako v příkladu 1. Výtěžkem bylo 15,0 g hnědého oleje, který krystalizuje za stání. GC-MS prokazuje směs 87 % dibromovaného produktu a 13 % směsi 1:1 tribromovaných isomerů. Chromatografie a rekrystalizace z hexanu poskytla 7,7 g.

IXc: Výtěžek 51 %; b.t. 60-61 °C, světle žluté hranoly; IR (KBr) 1690 cm^{-1}; $_1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 2,11-2,20 (m, 2H), 2,62-2,66 (dd, 2H), 2,93-2,97 (t, 2H, J=6,2 Hz), 7,88 (d, 1H, J=2 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 2 Hz); 8,13 (d, 1H, J=2 Hz); ms m/z 304;
Anal. vypočt. pro $C_{10}H_8BrO$: C, 39,51; H, 2,65.
Nalezeno: C, 39,41; H, 2,49.

8-brom-1-benzosuberon (XIa) a 6-brom-1-benzosuberon (XIb)



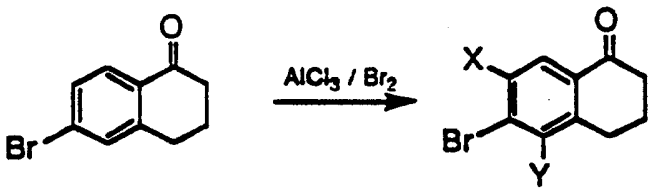
X **XIa, X=Br; XIb, Y=Br; XIc, X=Y=Br**

Podle obecného postupu podrobně popsaného výše pro přípravu bromtetralonů, je výtěžkem směsi benzosuberonu (X) (8,01 g, 0,05 mol), chloridu hlinitého (16,6 g, 0,125 mol), a bromu (3,07 ml, 0,06 mol) po obvyklém zpracování 11,87 g hnědého oleje. GC-MS prokazuje směs 1:1 monobromisomerů obsahujících 2 % dibromisomeru.

XIa: Výtěžek 30 %; b.t. 38-38,5 °C, ne zcela bílý prášek; ms m/z 239;
Anal. vypočteno pro $C_{11}H_{11}BrO$: C, 55,25 ; H, 4,64.
Nalezeno: C, 54,83; H, 4,62.

XIb: Výtěžek 320 %; čirý olej b.t. 101-105 °C, 0,12 mm Hg; ms m/z 239;
Anal. vypočteno pro $C_{11}H_{11}BrO$: C, 55,25 ; H, 4,64.
Nalezeno: C, 55,32; H, 4,59.

5,6-dibrom-1-tetralon XIIa a 6,7-dibrom-1-tetralon XIIb



XII **XIIa, Y=Br, X=H**
XIIb, X=Br, Y=H

Podle stejných postupů popsaných podrobně výše pro brominaci tetralonu, směs 6-brom-1-tetralonu XII (2 g, mmol), chloridu hlinitého (16,6 g, 0,125 mol), a bromu (3,07 ml, 0,06 mol) poskytne po obvyklém zpracování výtěžek 1,87 g hnědého oleje.

B. Příprava cyklických acylhydrazonů

3,4-diazo-1,2,3,9,9a-tetrahydrofluoren-2-on (XIII)

Sloučenina uvedená v názvu byla připravena způsobem, který popsal Toma, L., Cignarella, G., Barlocco,D. a Ronchetti, F. v J. Med. Chem., 33, 1591-4, 1990.

3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren-2-on (XIV)

Sloučenina uvedená v názvu byla připravena způsobem, který popsal Holava, H.M. a Partyka, R.A. v J. Med. Chem. 14 262, (1971).

3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2H-benzo[6,7]cyklohepta[1,2c]pyridazin-2-on (XV)

Sloučenina uvedená v názvu byla připravena způsobem, který popsal Holava, H.M. a Partyka, R.A. v J. Med. Chem. 14 262, (1971).

8-brom-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren-2-on (XVI)

Sloučenina uvedená v názvu byla připravena zpracováním 5-brom-1-tetralonu (IXb) (20 mmol) s kyselinou glyoxylovou (20 mmol), produkt byl redukován přebytkem zinku v kyselině octové a zpracován s přebytkem hydrazinu běžnými postupy, jako popsal Holava, H.M. a Partyka, R.A, J.Med.Chem 14, 262, (1971) za vzniku sloučeniny uvedené v názvu.

7,8-dibrom-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren-2-on (XVII)

Sloučenina uvedená v názvu byla připravena zpracováním 5,6-dibrom-1-tetralonu (XIIa) (10 mmol) s kyselinou glyoxylovou (10 mmol), produkt byl redukován přebytkem zinku v kyselině octové a zpracován s přebytkem hydrazinu, jako popsal Holava, H.M. a Partyka, R.A, J.Med.Chem 14, 262, (1971) za vzniku sloučeniny uvedené v názvu.

7-chlor-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren-2-on (XVIII)

Sloučenina uvedená v názvu byla připravena zpracováním 6-chlor-1-tetralonu (Rosowsky, A., Chaykovsky, M., Yeager, S.A., a kol., J.Het.Chem. 8,809,(1971)) 50 mmol s kyselinou glyoxylovou 50 mmol,a báze se potom redukovala přebytkem zinku v kyselině octové a potom byla zpracována s přebytkem hydrazinu, jako popsal Holava, H. M. a Partyka, R. A, J.Med.Chem 14, 262, (1971) za vzniku sloučeniny uvedené v názvu.

8-brom-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2H-benzo[6,7]cyklohepta[1,2c]pyridazin-2-on (XIX)

Sloučenina uvedená v názvu byla připravena zpracováním 8-brom-1-benzosuberonu (XIb) s kyselinou glyoxylovou , potom redukcí s přebytkem zinku v kyselině octové a potom zpracováním s přebytkem hydrazinu, jako popsal Holava, H.M. a Partyka, R.A, J.Med.Chem 14, 262, (1971) za vzniku sloučeniny uvedené v názvu.

C. Příprava cyklických hydrazonů

3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren (XX)

3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren-2-on (XIV) (2,5 g, 12,5 mmol) se rozpustil v THF a po kapkách byl přidán 1 ekvivalent hydridu hlinito-lithného (21 ml, 1M roztok v THF). Po 30 minutách při 22 °C byl přidáván po kapkách 15% roztok NaOH, a želatinová sraženina se odfiltrovala. Filtrát byl sušen nad síranem hořečnatým a zfiltrován a odpařen do sucha za vzniku oleje, který byl použit jako výchozí materiál bez dalšího čištění.

7-chlor-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren (XXI)

7-chlor-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren-2-on (XVIII) se rozpustil v THF a po kapkách byl přidán 1 ekvivalent hydridu hlinito-lithného (1M roztok v THF). Po 30 minutách při 22 °C byl přidán po kapkách 15% roztok NaOH, a sraženina se odfiltrovala. Filtrát byl sušen nad síranem hořečnatým a zfiltrován a odpařen do sucha za vzniku oleje, který byl použit jako výchozí materiál bez dalšího čištění.

8-brom-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2H-benzo[6,7]cyklohepta[1,2c]-pyridazin (XXII)

8-brom-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2H-benzo[6,7]cyklohepta-[1,2c]pyridazi-2-on (XIX) (1 g, 3,4 mmol) se rozpustil v THF a po kapkách byly přidány 2 ekvivalenty diboranu (1M roztok v THF). Po 2 h při 22 °C byla reakce zchlazena 1 ml 6M HCl a neutralizována 50% roztokem NaOH, potom sušena nad síranem hořečnatým a zfiltrována. Filtrát byl odpařen do sucha za vzniku oleje, který byl použit jako takový bez dalšího čištění.

8-brom-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren (XXIII)

8-brom-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren-2-on (XVI) (1,0 g, 3,6 mmol) se rozpustil v THF a po kapkách byly přidány 2 ekvivalenty diboranu (1M roztok v THF). Po 1 h při 22 °C byla reakční směs ohřáta na parní lázni 5 min a potom zchlazena 1 ml 6M HCl a neutralizována 15% roztokem NaOH, potom sušena nad síranem hořečnatým a zfiltrována. Filtrát byl odpařen do sucha za vzniku oleje, který byl použit jako takový bez dalšího čištění.

7,8-dibrom-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren (XXIV)

7,8-dibrom-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren-2-on (XVII) (0,71 g, 1,98 mmol) byl suspendován v THF a po kapkách byly přidány 2 ekvivalenty diboranu (3,96 ml v 1M roztoku v THF) při 22 °C. Směs byla krátce ohřáta na 45 °C k rozpuštění všech pevných látek, potom míchána při teplotě místnosti 60 h. Reakce byla zchlazena 1 ml 6M HCl a neutralizována 50% roztokem NaOH, potom sušena nad síranem hořečnatým a zfiltrována. Filtrát byl odpařen do sucha za vzniku oleje, který byl použit jako výchozí materiál bez dalšího čištění.

3,4-diazo-1,2,3,9,9a-tetrahydrofluoren (XXV)

3,4-diazo-1,2,3,9,9a-tetrahydrofluoren-2-on (XIII) (3,5 g, 17,5 mmol) se rozpustil v THF a po kapkách byl přidán 1 ekvivalent hydridu hlinito-lithného (1M roztok v THF). Po 30 minutách při 22 °C byl přidán po kapkách 15% roztok NaOH, a želatinová sraženina se odfiltrovala. Filtrát byl sušen nad síranem hořečnatým a zfiltrován a odpařen do sucha za vzniku oleje, který byl použit jako výchozí materiál bez dalšího čištění.

3,4-diazo-9-oxa-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren (XXVI)

3,4-diazo-9-oxa-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren-2-on (15 mmol) připravený, jak je popsáno (Cignarella, G.; Barlocco, D.; Curzu,M.M.; Pinna, G.A.; Cazzulani,P.; Cassin,M.; Lumachi,B. Eur.J. Med. Chem. 25(9),749-56, (1990)), byl redukován, jak uvedeno výše, se 2 ekvivalenty diboranu.

3,4-diazo-9-thia-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren (XXVII)

3,4-diazo-9-thia-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren-2-on (10 mmol) připravený, jak je popsáno (Nakao, Tohru; Tanaka,Hiroshi; Morimoto, Yasuto; Takehara, Shuzo; Demizu, Kenichi; Tahara, Tetsuya Yakugaku Zasshi, 110(12), 922-31, (1990)) byl redukován, jak uvedeno výše 2 ekvivalenty diboranu.

Následující příklady jsou uvedeny pro ilustraci předloženého vynálezu, ale nemají být považovány za omezující rozsah vynálezu.

Příklady provedení

Příklad 1: 8-brom-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2-(4-jodbenzen-sulfonyl)-2H-benzo[6,7]cyklohepta[1,2c]pyridazin

8-brom-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2H-benzo[6,7]cyklohepta[1,2c]-pyridazin (XIX) (1,0 g, 3,6 mmol) a 4-jodbenzensulfonyl-chlorid (1,1 g, 3,6 mmol) byly spojeny v roztoku 50 ml dichlormethanu a 50 ml pyridinu. Směs byla míchána při 22 °C po 64 h za získání tmavě červené barvy. Směs byla koncentrována za sníženého tlaku a pyridinový roztok byl nalit do 6 M HCl a ledu a extrahován dichlormethanem. Organická vrstva se za sníženého tlaku zkoncentrovala a filtrovala přes silikagel promývaný dichlormetanem za vzniku 1,3 g téměř bílé pevné látky, která rekrystalizovala z isopropanol/chloroformu za vzniku bílé látky s bodem tání 180 až 181 °C.

Vypočteno pro: $C_{19}H_{18}BrIN_2O_2S$: C, 41,85, H, 3,33, N, 5,14.
Nalezeno: C, 41,68, H, 3,27, N, 5,03.

Příklad 2: 8-brom-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydro-3-(4-jodbenzensulfonyl)fenantren

8-brom-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren (XXI) (1,0 g, 3,77 mmol) a 4-jodbenzensulfonylchlorid (1,14 g, 3,77 mmol) byly sloučeny ve 100 ml pyridinu. Směs byla míchána při 22 °C po 16 h za získání sytě červené barvy. Potom byla směs nalita do 6 M HCl a ledu a extrahována dichlormethanem. Organická vrstva byla koncentrována za sníženého tlaku a filtrována přes silikagel promývaný dichlormethanem za vzniku 0,3 g surového materiálu, který rekrystalizoval z hexanu za vzniku 0,28 g téměř bílé pevné látky s bodem tání 197-198 °C.

Vypočteno pro: $C_{18}H_{16}BrIN_2O_2S$: C, 40,76, H, 3,04, N, 5,27.
Nalezeno: C, 40,59, H, 2,89, N, 5,06.

Příklad 3: 7,8-dibrom-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydro-3-(4-jodbenzensulfonyl)fenantren

7,8-dibrom-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren (XVI)

(0,7 g, 1,9 mmol) a 4-jodbenzensulfonylchlorid (0,65 g, 2,1 mmol) byly sloučeny ve 100 ml pyridinu. Směs byla míchána při 22 °C po 16 h za získání sytě červené barvy. Potom byla směs nalita do 6 M HCl a ledu a extrahována dichlormethanem. Organická vrstva byla koncentrována za sníženého tlaku a filtrována přes silikagel promývaný dichlormethanem za vzniku surového materiálu, který rekrystalizoval z hexanu za vzniku 0,1 g bílé pevné látky s bodem tání 202-203 °C.

Vypočteno pro: $C_{18}H_{15}Br_2IN_2O_2S$: C, 35,44, H, 2,48, N, 4,59.
Nalezeno: C, 35,54, H, 2,47, N, 4,61.

Příklad 4: 7-chlor-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydro-3-(4-jodbenzensulfonyl)fenantren

7-chlor-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren (XXI) (1,1 g, 5,00 mmol) a 4-jodbenzensulfonylchlorid (1,2 g, 3,9 mmol) byly sloučeny v roztoku 50 ml dichlormethanu a 50 ml pyridinu. Směs byla míchána při 22 °C po 20 h za získání sytě červené barvy. Potom byla směs koncentrována za sníženého tlaku a pyridinový roztok byl nalit do 6 M HCl a ledu a extrahován dichlormethanem. Organická vrstva byla koncentrována za sníženého tlaku a filtrována přes silikagel promývaný dichlormethanem za vzniku téměř bílé pevné látky, která rekrystalizovala z hexanu za vzniku 0,5 g bílé pevné látky s bodem tání 194-196 °C.

Vypočteno pro: $C_{18}H_{10}ClIN_2O_2S$: C, 44,42, H, 3,31, N, 5,76.
Nalezeno: C, 44,73, H, 3,24, N, 5,31.

Příklad 5: 7-chlor-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydro-3-(2,5-dichlorbenzensulfonyl)fenantren

7-chlor-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren (XXI) (1,0 g, 4,7 mmol) a 2,5-dichlorbenzensulfonylchlorid (1,2 g,

4,9 mmol) byly sloučeny ve 100 ml pyridinu. Směs byla míchána při 22 °C po 16 h za získání sytě červené barvy. Potom byla směs nalita do 6 M HCl a ledu a extrahována dichlormethanem. Organická vrstva byla koncentrována za sníženého tlaku a filtrována přes silikagel promývaný dichlormethanem za vzniku 0,5 g surového materiálu, který rekrystalizoval dvakrát z hexan/chloroformu za vzniku 0,25 g téměř bílé pevné látky s bodem tání 186-187 °C.

Vypočteno pro: $C_{18}H_{15}Cl_3N_2O_2S$: C, 50,31, H, 3,52, N, 6,52.
Nalezeno: C, 50,23, H, 3,45, N, 6,44.

Příklad 6: 3-(3,4-dichlorbenzoyl)-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren

3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren (XXI) (2,67 g, 14,3 mmol) a 3,4-dichlorbenzoylchlorid (3,0 g) byly sloučeny ve 100 ml pyridunu a míchány při 22 °C po 16 h. Směs byla nalita do dichlormethanu a promyta dvakrát 2M HCl, potom sušena nad síranem hořečnatým a filtrována. Filtrát se koncentroval a filtroval přes silikagel promytý dichlormethanem za vzniku 3,7 g téměř bílé pevné látky s bodem tání 154-5 °C.

Vypočteno pro $C_{19}H_{16}Cl_2N_2O$: C, 63,52, H, 4,49, N, 7,80.
Nalezeno: C, 63,18, H, 4,39, N, 7,52.

Příklad 7: 2-(3,5-dichlorbenzoyl)-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2H-benzo[6,7]cyklohepta[1,2c]pyridazin

3,4,4a,5,5,7-hexahydro-2H-benzo[6,7]cyklohepta[1,2c]pyridazin (XV) (2,0 g, 10 mmol) a 3,5-dichlorbenzoylchlorid (2,1 g, 10 mmol) byly sloučeny v 75 ml dichlormethanu a přidalo se 5 ml triethylaminu. Směs se míchala při 22 °C po 16 h a odpařila se dosucha za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn

v dichlormethanu a promyt zředěnou HCl, sušen nad síranem hořečnatým, filtrován a chromatografován na silikagelu promytém dichlormethanem za vzniku 2,5 g bílé pevné látky s bodem tání 115-116 °C.

Vypočteno pro $C_{20}H_{18}Cl_2N_2O$: C, 64,35 H, 4,86, N, 7,50.
Nalezeno: C, 64,38, H, 4,56, N, 7,56.

Příklad 8: 2-(3,4-difluorthiobenzoyl)-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2H-benzo[6,7]cyklohepta[1,2c]pyridazin

3,4,4a,5,5,7-hexahydro-2H-benzo[6,7]cyklohepta[1,2c]pyridazin (XV) (2,0 g, 10 mmol) a 3,4-difluorbenzoylchlorid (2,1 g, 10 mmol) byly sloučeny v 75 ml dichlormethanu a přidalo se 5 ml triethylaminu. Směs se míchala při 22 °C po 16 h a odpařila se dosucha za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v dichlormethanu a promyt zředěnou HCl, sušen nad síranem hořečnatým, filtrován a chromatografován na silikagelu promytém dichlormethanem za vzniku 2,8 g světle žluté pevné látky s bodem tání 117-118 °C.

Vypočteno pro $C_{20}H_{18}F_2N_2O$: C, 70,58 H, 5,33, N, 8,23.
Nalezeno: C, 70,59, H, 5,26, N, 8,35.

Příklad 9: 2-(3,4-dichlorbenzoyl)-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2H-benzo[6,7]cyklohepta[1,2c]pyridazin

3,4,4a,5,5,7-hexahydro-2H-benzo[6,7]cyklohepta[1,2c]pyridazin (XV) (2,24 g, 11,2 mmol) a 3,4-dichlorbenzoylchlorid (2,34 g, 11,2 mmol) byly sloučeny ve 100 ml dichlormethanu a přidalo se 10 ml triethylaminu. Směs se míchala při 22 °C po 16 h a odpařila se dosucha za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v dichlormethanu a promyt zředěnou HCl, sušen nad síranem hořečnatým, filtrován a chromatografován na silikagelu promytém dichlormethanem za vzniku 2,0 g světle žluté pevné látky s bodem tání 136-137 °C.

Vypočteno pro $C_{20}H_{18}Cl_2N_2O$: C, 64,35, H, 4,86, N, 7,50.
Nalezeno: C, 64,29, H, 4,80, N, 7,39.

Příklad 10: 3-(3,4-difluorbenzoyl)-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren

3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren (XIV) (1,83 g, 9,82 mmol) a 3,4-difluorbenzoylchlorid (1,73 g, 9,82 mmol) byly sloučeny v 75 ml dichlormethanu a přidalo se 5 ml triethylaminu. Směs se míchala při 22 °C po 16 h a odpařila se dosucha za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v dichlormethanu a promyt zředěnou HCl, sušen nad síranem hořečnatým, filtrován a chromatografován na silikagelu promytém dichlormethanem za vzniku 1,4 g bílé pevné látky s bodem tání 146-147 °C.

Vypočteno pro $C_{19}H_{16}F_2N_2O$: C, 69,93, H, 4,94, N, 8,58.
Nalezeno: C, 69,78, H, 4,72, N, 8,79.

Příklad 11: 3-(3,5-dichlorbenzoyl)-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren

3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren (XIV) (2,67 g, 14,3 mmol) a 3,5-dichlorbenzoylchlorid (3,0 g) byly sloučeny ve 250 ml dichlormethanu a přidalo se 10 ml triethylaminu. Směs se míchala při 22 °C po 1 h a odpařila se dosucha za sníženého tlaku. Žlutý zbytek byl rozpuštěn v dichlormethanu a promyt zředěnou HCl, sušen nad síranem hořečnatým, filtrován a chromatografován na silikagelu promytém etherem/dichlormethanem (2:1) za vzniku 3,0 g bílé pevné látky s bodem tání 141-142 °C.

Vypočteno pro $C_{19}H_{16}Cl_2N_2O$: C, 63,52, H, 4,49, N, 7,84.
Nalezeno: C, 63,45, H, 4,14, N, 7,70.

18.06.98

Příklad 12: 3-(3,4-dichlorbenzoyl)-3,4-diazo-9-oxa--1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren

3,4-diazo-9-oxa-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren (XXVI) (1,73 g, 9,2 mmol) a 3,4-dichlorbenzoylchlorid (1,93 g) byly sloučeny ve 200 ml dichlormethanu a přidalo se 150 ml triethylaminu. Směs se míchala při 22 °C po 14 h a odpařila se dosucha za sníženého tlaku. Žlutý zbytek byl rozpuštěn v dichlormethanu a promyt zředěnou HCl, sušen nad síranem hořečnatým, filtrován a chromatografován na silikagelu promytém dichlormethanem za vzniku 1,2 g téměř bílé pevné látky s bodem tání 166-167 °C.

Vypočteno pro $C_{18}H_{14}Cl_2N_2O$: C, 59,85, H, 3,91, N, 7,75.
Nalezeno: C, 59,83, H, 3,86, N, 7,73.

Příklad 13: 3-(3,4-dichlorbenzoyl)-3,4-diazo-9-thia--1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren

3,4-diazo-9-thia-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren (XXVII) (1,33 g, 6,6 mmol) a 3,4-dichlorbenzoylchlorid (1,38 g, 6,6 mmol) byly sloučeny ve 100 ml dichlormethanu a přidalo se 100 ml triethylaminu. Směs se míchala při 22 °C po 48 h a odpařila se dosucha za sníženého tlaku. Žlutý zbytek byl rozpuštěn v dichlormethanu a promyt zředěnou HCl, sušen nad síranem hořečnatým, filtrován a chromatografován na silikagelu promytém etherem/dichlormethanem (2:1) za vzniku 1,0 g téměř bílé pevné látky, která rekrystalizovala z benzen-hexanu za vzniku 0,84 g bílé pevné látky s bodem tání 145-146 °C.

Vypočteno pro $C_{18}H_{14}Cl_2N_2OS$: C, 59,85, H, 3,91, N, 7,75.
Nalezeno: C, 59,83, H, 3,86, N, 7,73.

Příklad 14: 3-(3,4-dichlorbenzoyl)-3,4-diazo--1,2,3,9,9a-tetrahydrofluoren

3,4-diazo-1,2,3,9,9a-tetrahydrofluoren (XXV) (1,6 g, 9,3 mmol) a 3,4-dichlorbenzoylchlorid (1,95 g, 9,3 mmol) byly sloučeny ve 100 ml dichlormethanu a přidalo se 10 ml triethylaminu. Směs se míchala při 22 °C po 16 h a odpařila se dosucha za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v dichlormethanu a promyt zředěnou HCl, sušen nad síranem hořečnatým, filtrován a chromatografován na silikagelu promytém dichlormethanem za vzniku 1,1 g téměř bílé pevné látky s bodem tání 122-124 °C.

Vypočteno pro $C_{18}H_{14}Cl_2N_2O$: C, 62,60, H, 4,09, N, 8,12.
Nalezeno: C, 62,50, H, 4,11, N, 7,90.

Příklad 15: 2-(3,5-dichlorthiobenzoyl)-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2H-benzo[6,7]cyklohepta[1,2c]pyridazin

2-(3,5-dichlorbenzoyl)-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2H-benzo[6,7]-cyklohepta[1,2c]pyridazin z příkladu 7 (1,22 g, 3,27 mmol) a pentasulfid fosforečný (2,14 g, 3,9 mmol) byly sloučeny ve 200 ml toluenu a zahřívány na 100 °C po 1 h. Směs byla ochlazena a zfiltrována přes podložku ze silikagelu a promyta dichlormethanem. Filtrát byl odpařen dosucha a purifikován kolonovou chromatografií promytou dichlormethanem za vzniku 1,2 g žluté pevné látky, která rekrystalizovala z etheru za vzniku požadované sloučeniny (1,0 g) s bodem tání 149-150 °C.

Vypočteno pro $C_{20}H_{18}Cl_2N_2S$: C, 61,40, H, 4,66, N, 7,19.
Nalezeno: C, 61,67, H, 4,65, N, 7,06.

Příklad 16: 2-(3,4-difluorthiobenzoyl)-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2H-benzo[6,7]cyklohepta[1,2c]pyridazin

2-(3,4-difluorbenzoyl)-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2H-benzo[6,7]-cyklohepta[1,2c]pyridazin z příkladu 8 (1,5 g, 4,4 mmol) a pentasulfid fosforečný (1,74 g, 5,3 mmol) byly sloučeny ve

200 ml toluenu a zahřívány pod refluxem po 1 h. Směs byla ochlazena a zfiltrována přes podložku ze silikagelu a promyta dichlormethanem. Filtrát byl odpařen dosucha a purifikován kolonovou chromatografií promytou dichlormethanem za vzniku 1,3 g žluté pevné látky, která rekrystalizovala z etheru za vzniku požadované sloučeniny (0,83 g) s bodem tání 134-136 °C.

Vypočteno pro $C_{20}H_{18}F_2N_2S$: C, 67,40, H, 5,09, N, 7,86.
Nalezeno: C, 67,28, H, 5,03, N, 7,94.

Příklad 17: 2-(3,4-dichlorthiobenzoyl)-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2H-benzo[6,7]cyklohepta[1,2c]pyridazin

2-(3,4-dichlorbenzoyl)-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2H-benzo[6,7]-cyklohepta[1,2c]pyridazin z příkladu 9 (1,5 g, 4,0 mmol) a pentasulfid fosforečný (2,7 g, 6 mmol) byly sloučeny ve 150 ml toluenu a zahřívány na 100 °C po 30 min. Směs byla ochlazena a zfiltrována přes podložku ze silikagelu a promyta dichlormethanem. Filtrát byl odpařen dosucha a purifikován kolonovou chromatografií promytou dichlormethanem za vzniku 1,3 g žluté pevné látky, která rekrystalizovala z etheru za vzniku požadované sloučeniny (1,0 g) s bodem tání 140-141 °C.

Vypočteno pro $C_{20}H_{18}Cl_2N_2S$: C, 61,40, H, 4,66, N, 7,19.
Nalezeno: C, 61,78, H, 4,69, N, 7,09.

Příklad 18: 3-(3,4-difluorthiobenzoyl)-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren

3-(3,4-difluorbenzoyl)-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydro-fenantren z příkladu 10 (1,0 g, 3,06 mmol) a pentasulfid fosforečný (2,05 g, 4,6 mmol) byly sloučeny ve 150 ml toluenu a zahřívány k refluxu po 1 h. Směs byla ochlazena a zfiltrována přes podložku ze silikagelu a promyta dichlormethanem. Filtrát byl odpařen dosucha a purifikován

kolonovou chromatografií promytou dichlormethanem za vzniku 0,8 g žluté pevné látky s bodem tání 170-171 °C.

Vypočteno pro $C_{19}H_{16}F_2N_2S$: C, 66,65, H, 4,71, N, 8,18.
Nalezeno: C, 66,32, H, 4,76, N, 8,19.

Příklad 19: 3-(3,4-dichlorthiobenzoyl)-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren

3-(3,4-dichlorbenzoyl)-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren z příkladu 10 (1,06 g, 2,95 mmol) a pentasulfid fosforečný (1,17 g, 3,83 mmol) byly sloučeny ve 150 ml toluenu a zahřívány k refluxu po 1,5 h. Směs byla ochlazena a zfiltrována přes podložku ze silikagelu a promyta dichlormethanem. Filtrát byl odpařen dosucha a purifikován kolonovou chromatografií promytou dichlormethanem za vzniku 0,8 g žluté pevné látky s bodem tání 110-111 °C.

Vypočteno pro $C_{19}H_{16}Cl_2N_2S$: C, 60,80, H, 4,30, N, 7,46.
Nalezeno: C, 60,74, H, 4,11, N, 7,47.

Příklad 20: 3-(3,5-dichlorthiobenzoyl)-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren

3-(3,5-dichlorbenzoyl)-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren z příkladu 11 (1,5 g, 4,2 mmol) a pentasulfid fosforečný (1,69 g, 4,2 mmol) byly sloučeny ve 150 ml toluenu a zahřívány na 80 °C po 1 h. Směs byla ochlazena a zfiltrována přes podložku ze silikagelu a promyta dichlormethanem. Filtrát byl odpařen dosucha a purifikován kolonovou chromatografií promytou dichlormethanem a rekrystalizoval z ether/hexanu za vzniku 1,1 g žluté pevné látky s bodem tání 162-163 °C.

Vypočteno pro $C_{19}H_{16}Cl_2N_2S$: C, 60,80, H, 4,30, N, 7,46.

Nalezeno: C, 60,78, H, 4,26, N, 7,22.

Příklad 21: 3-(3,4-dichlorthiobenzoyl)-3,4-diazo-9-oxa-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren

3-(3,4-dichlorbenzoyl)-3,4-diazo-9-oxa-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantren z příkladu 12 (0,6 g, 1,66 mmol) a pentasulfid fosforečný (0,96 g, 2,1 mmol) byly sloučeny ve 100 ml toluenu a zahřívány k refluxu po 1,5 h. Směs byla ochlazena a zfiltrována přes podložku ze silikagelu a promyta dichlormethanem. Filtrát byl odpařen dosucha a purifikován kolonovou chromatografií promytou dichlormethanem za vzniku 0,5 g žluté pevné látky s bodem tání 187-188 °C.

Vypočteno pro $C_{18}H_{14}Cl_2N_2OS$: C, 57,30, H, 3,74, N, 7,43.
Nalezeno: C, 57,09, H, 3,75, N, 7,29.

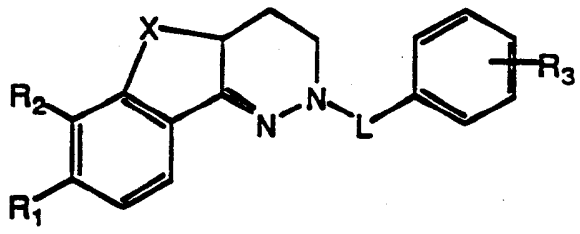
Příklad 22: 3-(3,4-dichlorthiobenzoyl)-3,4-diazo-1,2,3,9,9a-tetrahydrofluoren

3-(3,4-dichlorbenzoyl)-3,4-diazo-1,2,3,9,9a-tetrahydrofluoren z příkladu 14 (0,63 g, 1,8 mmol) a pentasulfid fosforečný (1,05 g, 2,3 mmol) byly sloučeny ve 100 ml toluenu a zahřívány k refluxu po 1,5 h. Směs byla ochlazena a zfiltrována přes podložku ze silikagelu a promyta dichlormethanem. Filtrát byl odpařen dosucha a purifikován kolonovou chromatografií promytou dichlormethanem za vzniku 0,5 g žluté pevné látky s bodem tání 138-140 °C.

Vypočteno pro $C_{18}H_{14}Cl_2N_2S$: C, 59,84, H, 3,91, N, 7,76.
Nalezeno: C, 59,77, H, 3,97, N, 7,76.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina vzorce



kde L je vybrán ze skupiny sestávající z CO, CS a SO_2;

kde R_1 a R_2 jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z vodíku, halogenu, alkylu(C_1-C_6), halogenalkylu (C_{1-6}), nitroskupiny, kyanoskupiny, karboxylu, a karboalkoxylu(C_{1-6}); s tím, že když L je SO_2, R_1 a R_2 nejsou současně vodík;

kde R_3 je nezávisle vybrán z 1 až 3-členné skupiny sestávající z vodíku, halogenu, alkylu(C_{1-6}), halogenalkylu(C_{1-6}), nitroskupiny, karboxylu a karboalkoxylu(C_{1-6}); a

kde X je vybrán z $(CH_2)n$ nebo $Y(CH_2)_{n-1}$, kde Y je O nebo S a n je celé číslo od 1 do 3.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde L je SO_2, alespoň jeden z R_1 a R_2 je halogen, R_3 je nezávisle vybrán z halogenu nebo CF_3 a X je $(CH_2)_n$, kde n je 1 až 3.

3. Sloučenina podle nároku 1, kde L je CO nebo CS, R_1 a R_2 jsou každý vodík, R_3 je 3,4-dichlor-, a X je $(CH_2)_n$, kde n je 1 až 3.

4. Sloučenina podle nároku 1, vybraná ze skupiny sestávající z:

8-brom-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2-(4-jodbenzensulfonyl)-2H-benzo[6,7]cyklohepta[1,2c]pyridazinu;
8-brom-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydro-3-(4-jodbenzensulfonyl)fenantrenu;
7,8-dibrom-3,4-diazo-1,2,3,10,10a-hexahydro-3-(4-jodbenzensulfonyl)fenantrenu;
3-(3,4-dichlorbenzoyl)-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantrenu; a
2-(3,5-dichlorbenzoyl)-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2H-benzo[6,7]-cyklohepta[1,2c]pyridazinu.

5. Sloučenina podle nároku 1, vybraná ze skupiny sestávající z:

2-(3,4-difluorthiobenzoyl)-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2H-benzo-[6,7]cyklohepta[1,2c]pyridazinu;
2-(3,4-dichlorbenzoyl)-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2H-benzo[6,7]-cyklohepta[1,2c]pyridazinu;
3-(3,4-difluorbenzoyl)-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantrenu;
3-(3,5-dichlorbenzoyl)-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantrenu; a
3-(3,4-dichlorbenzoyl)-3,4-diazo-9-oxa-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantrenu.

6. Sloučenina podle nároku 1, vybraná ze skupiny sestávající z:

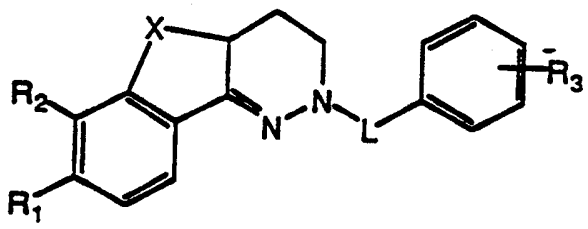
3-(3,4-dichlorbenzoyl)-3,4-diazo-9-thia-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantrenu;
3-(3,4-dichlorbenzoyl)-3,4-diazo-1,2,3,9,9a-tetrahydrofluorenu;
2-(3,5-dichlorthiobenzoyl)-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2H-benzo-[6,7]cyklohepta[1,2c]pyridazinu;

2-(3,4-difluorthiobenzoyl)-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2H-benzo-[6,7]cyklohepta[1,2c]pyridazinu; a
2-(3,4-dichlorthiobenzoyl)-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2H-benzo-[6,7]cyklohepta[1,2c]pyridazinu.

7. Sloučenina podle nároku 1 vybraná ze skupiny sestávající z:

3-(3,4-difluorthiobenzoyl)-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantrenu;
3-(3,4-dichlorthiobenzoyl)-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantrenu;
3-(3,5-dichlorthiobenzoyl)-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantrenu;
3-(3,4-dichlorthiobenzoyl)-3,4-diazo-9-oxa-1,2,3,9,10,10a-hexahydrofenantrenu;
7-chlor-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydro-3-(4-jodbenzensulfonyl)fenantrenu;
7-chlor-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahydro-3-(2,5-dichlorbenzensulfonyl)fenantrenu a
3-(3,4-dichlorthiobenzoyl)-3,4-diazo-1,2,3,9,9a-tetrahydrofluorenu.

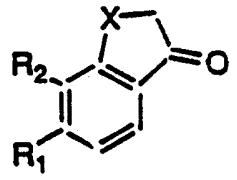
8. Způsob přípravy sloučeniny vzorce:



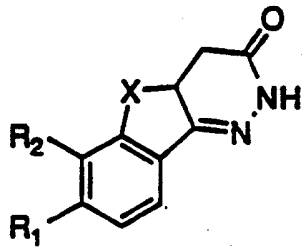
kde R_1, R_2, R_3, l a X jsou definovány jako v nároku 1,

který zahrnuje:

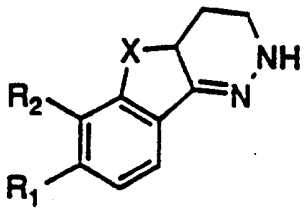
(a) reakci benzocykloalkanonu vzorce:



s glyoxylovou kyselinou, redukci vytvořeného produktu redukčním činidlem a zpracování vytvořeného redukčního produktu s hydrazinem za vzniku cyklického acylhydrazonu vzorce:



reakci cyklického acylhydrazonu s druhým redukčním činidlem za vzniku cyklického hydrazonu vzorce:



a reakci cyklického hydrazonu s acylačním činidlem a , pokud L je CS,

(b) reakci vytvořeného amidu s reagens vybraným z Lawesonova reakčního činidla nebo P_2S_5.

9. Způsob podle nároku 8 vyznačující se tím, že prvním redukčním činidlem je zinek v kyselině octové.

10. Způsob podle nároku 8 vyznačující se tím, že se druhé redukční činidlo vybere z lithium-aluminium hydridu a diboranu.

11. Způsob podle nároku 8 vyznačující se tím, že se acylační činidlo vybere z benzoylhalogenidu a sulfonylhalogenidu.

12. Způsob podle nároku 11 vyznačující se tím, že acylačním činidlem je benzensulfonylchlorid.

13. Způsob podle nároku 11 vyznačující se tím, že acylačním činidlem je benzoylchlorid.

14. Farmaceutický přípravek vyznačující se tím, že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1 ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem.

15. Způsob léčení antikoncepce, menopauzy, endometriozy, rakoviny prsu, cyklesynchronie, ukončení těhotenství, vyvolání porodu nebo osteoporozy vyznačující se tím, že zahrnuje podání sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, v terapeuticky účinném množství pro léčení některé z antikoncepce, menopauzy, endometriozy, rakoviny prsu, cyklesynchronie, ukončení těhotenství, vyvolání začátku porodu a osteoporozy.

16. Způsob podle nároku 15 v y z n a č u j í c í s e t í m, že množstvím je 1 až 500 mg/kg/den.