



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 48989

(13) C2

(51) 6 C07D237/26, C07D237/36,
C07D491/04, A61K31/50МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ 1-АРИЛСУЛЬФОНІЛ, АРИЛ(ТІО)КАРБОНІЛПІРИДАЗИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ

1

2

(21) 98052267
(22) 10 10 1996
(24) 16 09 2002
(86) PCT/US96/16227, 10 10 1996
(31) 60/007,900
(32) 06 11 1995
(33) US
(46) 16 09 2002, Бюл. № 9, 2002 р
(72) Комбз Дональд У, US
(73) OPTO-МАКНЕЙЛ ФАРМАСЬЮТИКЕЛ, ІНК, US
(56) JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol 14, no 3, 1971
(57) 1 Похідні 1-арилсульфоніл, арил(тіо)карбонілпіридазину формули



де L вибирають з групи, що містить CO, CS або SO₂,

де R₁ і R₂ незалежно вибирають з групи, що містить H, галоген, алкіл (C₁-C₆), галогеналкіл (C₁-C₆), нітро, ціано, карбоксильну і карбоалкоксильну (C₁-C₆) групу, за умови, що коли L означає SO₂, R₁ і R₂ одночасно не водні,

де R₃ незалежно вибирають з 1-3 членів, групи, що містить H, галоген, алкіл (C₁-C₆), галогеналкіл (C₁-C₆), нітро, ціано, карбоксильну або карбоалкоксильну (C₁-C₆) групи,

де X або (CH₂)_n, або Y-(CH₂)_n, де Y означає O або S і n знаходиться в інтервалі від 1 до 3

2 Сполука згідно з пунктом 1, в якій L означає SO₂, принаймні один з R₁ і R₂ галоген, R₃ незалежно вибирають з галогену або CF₃ і X означає (CH₂)_n, де n=1-3

3 Сполука згідно з пунктом 1, в якій L означає CO або CS, R₁ і R₂ водень, R₃ означає 3,4-дихлор і X означає (CH₂)_n, де n=1-3

4 Сполука згідно з пунктом 1, вибрана з групи, що містить 8-бром-3,4,4а,5,6,7-гексагідро-2-(4-

йодбензенсульфоніл)-2Н-бенз[6,7]циклогепта[1,2-с]піридазин, 8-бром-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідро-3-(4-йодбензенсульфоніл)фенантрин, 7,8-дибром-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідро-3-(4-йодбензенсульфоніл)фенантрин, 3-(3,4-дихлорбензоіл)-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрин, і 2-(3,5-дихлорбензоіл)-3,4,4а,5,6,7-гексагідро-2Н-бенз[6,7]циклогепта[1,2-с]піридазин

5 Сполука згідно з пунктом 1, вибрана з групи, що містить 2-(3,4-дифтортиобензоіл)-3,4,4а,5,6,7-гексагідро-2Н-бенз[6,7]циклогепта[1,2-с]піридазин, 2-(3,4-дихлортиобензоіл)-3,4,4а,5,6,7-гексагідро-2Н-бенз[6,7]циклогепта[1,2-с]піридазин, 3-(3,4-дифтортиобензоіл)-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрин, 3-(3,5-дихлортиобензоіл)-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрин, і 3-(3,4-дихлортиобензоіл)-3,4-діазо-9-окса-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрин

6 Сполука згідно з пунктом 1, вибрана з групи, що містить 3-(3,4-дихлортиобензоіл)-3,4-діазо-9-тіа-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрин, 3-(3,4-дихлортиобензоіл)-3,4-діазо-9-окса-1,2,3,9,9а-тетрагідрофлуорен, 2-(3,5-дифтортиобензоіл)-3,4,4а,5,6,7-гексагідро-2Н-бенз[6,7]циклогепта[1,2-с]піридазин, 2-(3,4-дифтортиобензоіл)-3,4,4а,5,6,7-гексагідро-2Н-бенз[6,7]циклогепта[1,2-с]піридазин, 2-(3,4-дихлортиобензоіл)-3,4,4а,5,6,7-гексагідро-2Н-бенз[6,7]циклогепта[1,2-с]піридазин

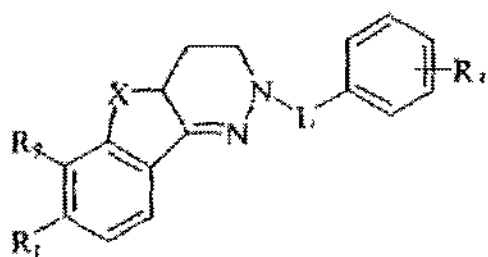
7 Сполука згідно з пунктом 1, вибрана з групи, що містить 3-(3,4-дифтортиобензоіл)-3,4,4а,5,6,7-гексагідро-2Н-бенз[6,7]циклогепта[1,2-с]піридазин, 3-(3,4-дихлортиобензоіл)-3,4,4а,5,6,7-гексагідро-2Н-бенз[6,7]циклогепта[1,2-с]піридазин, 3-(3,5-дихлортиобензоіл)-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрин, 3-(3,4-дихлортиобензоіл)-3,4-діазо-9-окса-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрин, 7-хлор-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідро-3-(4-йодбензенсульфоніл)фенантрин, 7-хлор-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідро-3-(2,5-дихлорбензенсульфоніл)фенантрин, і 3-(3,4-дихлортиобензоіл)-3,4-діазо-1,2,3,9,9а-тетрагідрофлуорен

8 Спосіб одержання сполук формули

(13) C2

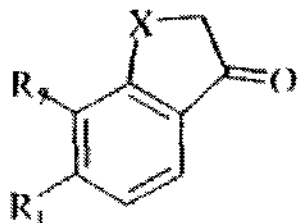
(11) 48989

(19) UA

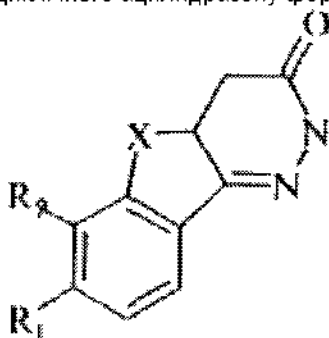


де R_1 , R_2 , R_3 , L і X такі як зазначено в пункті 1, при якому проводять

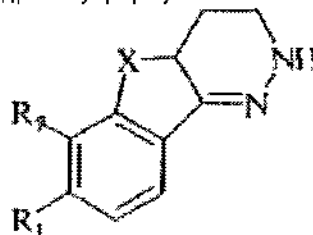
(а) взаємодію бензоциклоалканонів формули



з глюкоєвою кислотою, відновлення одержаного продукту відновлюючим агентом і взаємодію відновленого продукту з гідразинном, з утворенням циклічного ацилгідрозону формули



повторну взаємодію циклічного ацилгідрозону з відновлюючим агентом, з утворенням циклічного гідрозону формули



і взаємодію циклічного гідрозону з ацилюючим агентом і, коли L означає CS ,

(б) взаємодію одержаного аміду з реагентом Л'юиса або P_2S_5

9 Спосіб згідно з пунктом 8, в якому перший відновлюючий агент – цинк в оцтовій кислоті

10 Спосіб згідно з пунктом 8, в якому другий відновлюючий агент вибирають з літійалюмогідриду і борану

11 Спосіб згідно з пунктом 8, в якому ацилюючий агент вибирають з бензоілхлориду і сульфонілхлориду

12 Спосіб згідно з пунктом 8, в якому ацилюючий агент означає бензенсульфонілхлорид

13 Спосіб згідно з пунктом 8, в якому ацилюючий агент означає бензоілхлорид

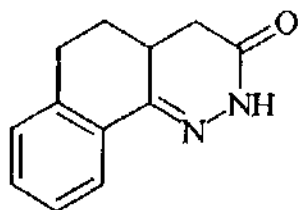
14 Фармацевтична композиція, що вміщує терапевтично ефективну кількість сполуки згідно з пунктом 1 в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм

15 Спосіб лікування контрацепції, менопаузи, ендометріозу, раку молочної залози, циклосинхронізації, переривання вагітності, стимулювання пологів або остеопорозу, який полягає в тому, що призначають пацієнту сполуки згідно з пунктом 1 в терапевтично ефективній кількості

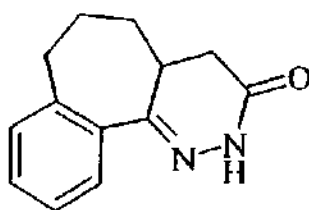
16 Спосіб згідно з пунктом 15, в якому кількість сполуки дорівнює 1-500мг/кг/день

Відомі деякі похідні сполук заявлених в пунктах формули. Наприклад, 3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрин-2-он (А) і 3,4,4а,5,6,7-гексагідро-2Н-бензо[8,7]циклопента[1,2-

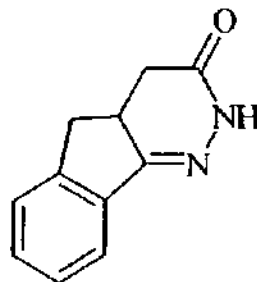
с]піридазин-2-он (В) описані Holava and Partyka 2,4,4а,5-Тетрагідро-3Н-індено[1,2-с]піридазини-2-он (С) описаний Torna and Cignarella et al



A

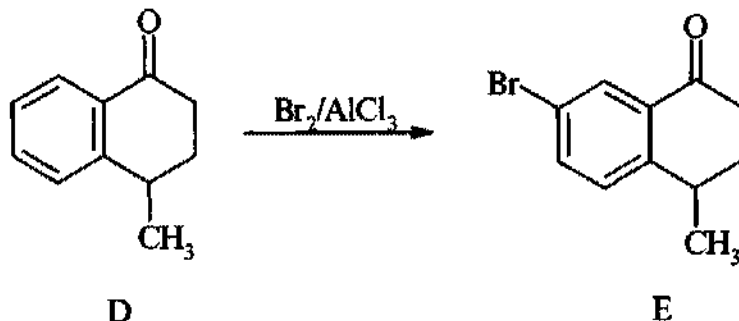


B



C

Синтез 7-бром-4-метил-1-тетралону (E), сполуки згадані в якості похідного в цьому винаході, з 4-метил-1-тетралону (D), що був описаний (усно) Prof R Danheiser на MIT Також Danheiser



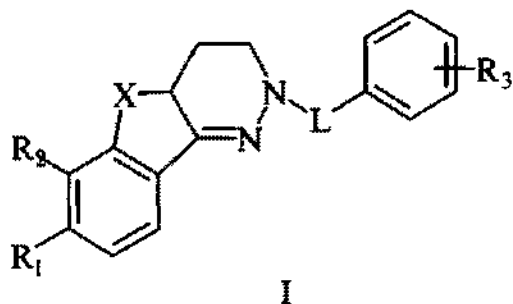
Тригалоген похідні бензоциклоалканонів не були описані в літературі

З дигалогенбензоциклоалканонів відомі тільки 6,7-дифтор- і 6,7-дихлортетралони, але і вони були одержані іншим шляхом Owton, W M and Brunavs, M Synthetic Communications, 21,981, (1991)

Відомі всі монобромтетралони, крім 8-бром-1-тетралону

Жодна з заявлених сполук даного винаходу не була описана

Представлений винахід стосується сполук формули I



де

L означає CO, CS або SO₂,

R₁ і R₂ незалежно вибирають з H, галогену, алкилу (C₁-C₆), галогеналкилу (C₁-C₆), нітро, ціано, карбоксильної і карбоалкоксильної (C₁-C₆) групи, за умови, що коли L означає SO₂, R₁ і R₂ одночасно не водні,

R₃ незалежно один, два або три наступні, заміщені в будь-якому положенні групи H, галоген, алкил (C₁-C₆), галогеналкил (C₁-C₆), нітро, ціано, карбоксильна або карбоалкоксильна (C₁-C₆),

X означає дирадикал формули (CH₂)_n або Y-(CH₂)_n, де n знаходиться в інтервалі від 1 до 3, і Y означає O або S

У випадку цього винаходу, якщо не запропо-

описані синтези сполук згаданих в літературі, ці методи найпростіші з використаних тут, в тому числі для одержання раніш невідомих сполук, використаних в синтезі сполук цього винаходу

новано інше, і коли використовують разом або окремо, алкил визначається як радикал з 1-6 атомами вуглецю, який може бути розгалужений, у випадку принаймні 3 атомів вуглецю або нерозгалужений Галоген визначається, як хлор, бром, фтор або йод Алкокси, переважно група, похідна від спирту, що має 1-6 атомів і галогеналкил визначається, таким поняттям як алкільна група, що має 1-3 атоми вуглецю, така як трифторметил

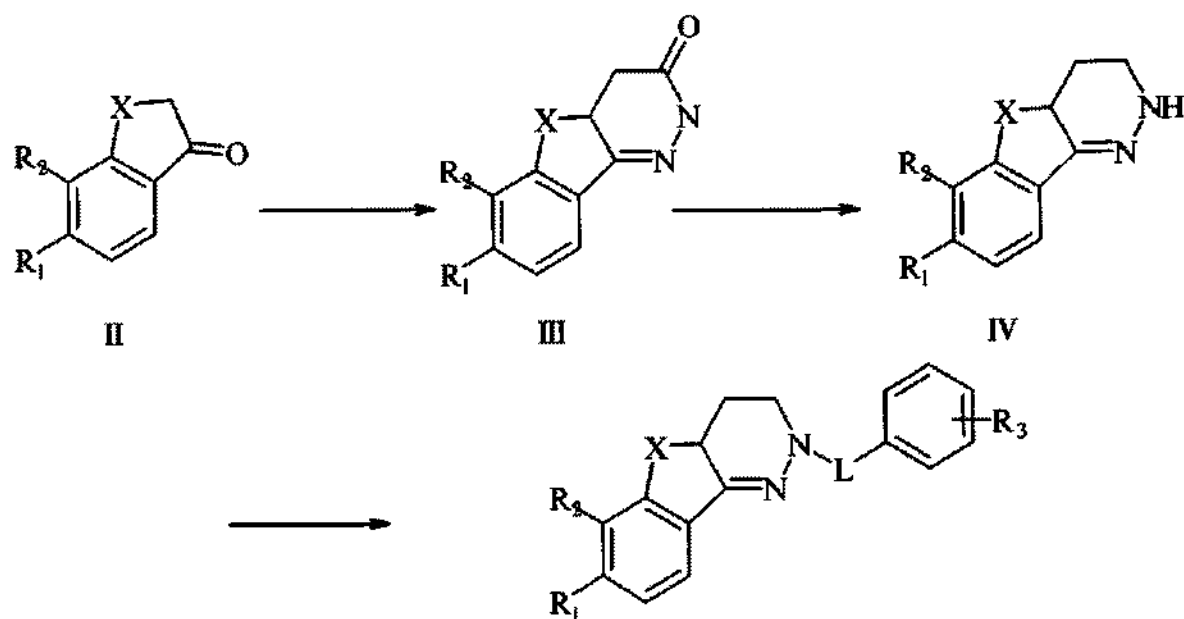
Сполуки даного винаходу являють собою нестероїдні гетероциклічні системи, які можуть виступати в якості прогестину і/або антипрогестину, які проявляють високу in-vitro спорідненість до маточного, грудного або кісткового прогестин рецепторів, також, такі, що проявляють біологічну активність при внутрішньовенному, підшкірному і оральному введенні Як результат, вони можуть бути використані як терапевтичні препарати у зв'язку з контрацепцією, менопаузою, ендометріазом, раком грудей, циклосинхронізацією, перериванням вагітності, стимулюванням пологів або остеопорозом

Найбільшою мірою, поданий винахід стосується серії нестероїдних гетероциклічних похідних, активності, що імпує активність прогестину і/або антипрогестину, що проявляють високу активність in-vitro до маточного, грудного або кісткового прогестин рецепторів

Переважно сполуки даного винаходу, такі в яких L означає SO₂, принаймні один з R₁ і R₂ галоген, R₃ означає галоген і/або CF₃ і X означає (CH₂)_n, де n=1-3 Іншою переважуючою групою є сполуки даного винаходу, що включають сполуки, в яких L означає CO або CS, R₁ і R₂ водень, R₃ означає 3,4-дихлоро і X означає (CH₂)_n, де n=1-3

Сполуки даного винаходу можуть бути одержані за такою реакційною Схемою 1

Реакційна Схема 1



Як можна побачити з Реакційної Схеми 1, придатно заміщені бензоциклоалканони (II) перетворюються в циклічні ацилгідрозони (III) за відомими для спеціаліста методами, наприклад, за методом Holava and Partyka (J Med Chem 14, 262, (1971)). В основному, він включає перетворення II в α,β ненасичену кетокислоту, шляхом обробки глюксаловою кислотою і основою, наступним відновленням ненасиченої сполуки, шляхом нагрівання з цинком в оцтовій кислоті і взаємодією перетвореної кетокислоти з гідразиним з утворенням сполуки III.

Заміщений циклічний ацилгідрозон (III) перетворюється в циклічний гідрозон (IV), взаємодією

Продукт виділяли і очищали, використовуючи техніку відому для спеціалістів в цій галузі, наприклад, виливанням реакційної суміші в розведену кислоту, таку як, наприклад, хлорводнева кислота і екстрагували суміш органічним розчинником, таким як, метилен-хлорид або етилцетат. Органічний шар концентрували і залишок кристалізували або очищали хроматографією на силікагелі. Фрак-

відновлюючого агента, наприклад, такого як літійалюмогідрид або диборану в підходящому розчиннику, такому як тетрагідрофуран (ТГФ) при умовах, що були описані J-L Aubagnac, J Elguero, R Jacquier and R Robert in Bull Chem Soc France 2859, (1972).

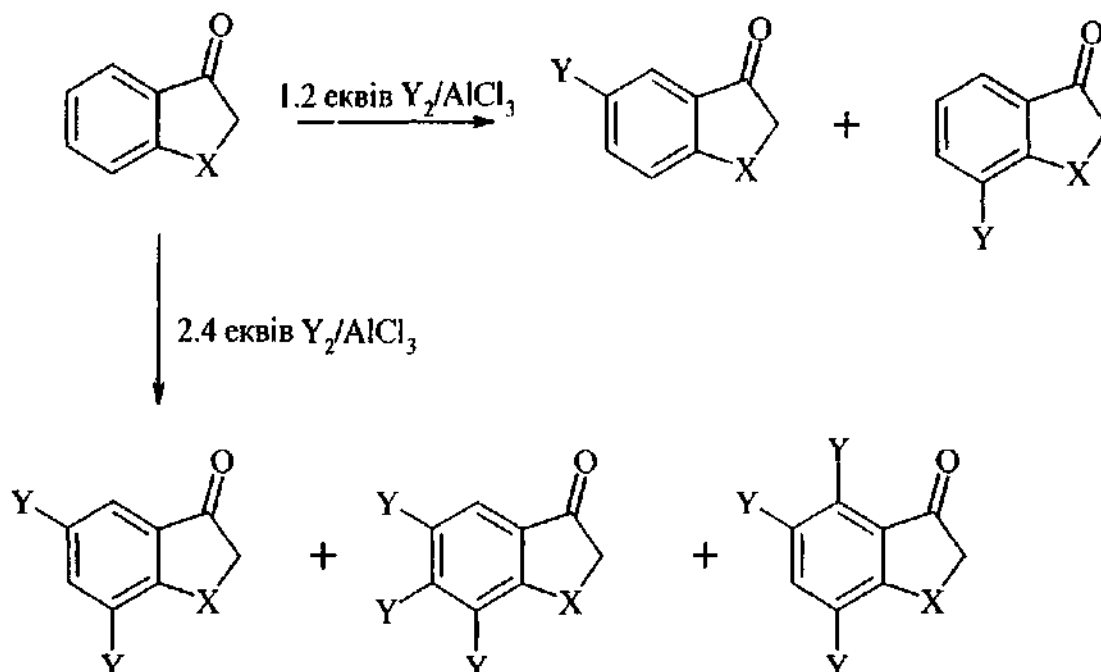
В результаті ацилювання циклічного гідрозону (IV) підходяще заміщеним бензоілгалогенідом або сульфонілгалогенідом в підходящому розчиннику, наприклад піридині або в органічному розчиннику, наприклад, ТГФ або толуолі з основою, наприклад, триетиламіном, утворюється нестероїдне гетероциклічне похідне (I).

ці, що містили продукт концентрували, і залишок кристалізували, одержуючи бажані сполуки.

Аміди одержані за цим методом можуть бути перетворені в тіоаміди ($L=CS$) реакцією з реагентом Л'юїса або P_2S_5 в толуолі.

Деякі галогенвмісні вихідні сполуки не були описані в літературі. Ці сполуки можуть бути одержані за схемою, що показано в Реакційній Схемі 2.

Реакційна Схема 2



Як показано, додавання 1 2 еквівалентів галогенуючого агента в присутності хлориду алюмінію приводить до двох ізомерних моногалогенбензоциклоалканонів, в яких галоген вводиться в мета положення по відношенню до кето групи. Додавання більш ніж 2 еквівалентів галогенуючого агента в присутності хлориду алюмінію, приводить до дигалогенбензоциклоалканону або ж, до двох ізомерних тригалогенбензоциклоалканонів. Додатково, моногалогенбензоалканони можуть бути галогеновані, з одержанням різноманітних галоген похідних, що мають різні галогензамісники, такі як, наприклад 6-бром-5-хлор-1-тетралон або 5-хлор-7-йод-1-тетралон.

Активність сполук представленого винаходу продемонстровано шляхом вивчення зв'язування з прогестин рецептором і в Ex Vivo прогестональних випробуваннях.

Зв'язування з прогестин рецептором

Використана процедура по суті подібна до того, що була описана J L McGuire, C D Balso and A P Shroff в Biochemistry 13, 319 (1974).

Матку Нозо-Зеландських кроликів (1 5-2 5кг) розміщували в холодному буфері А (0 01 M Tris-HCl, pH 8 0, 0 001 M EDTA, 0 25M цукрози). Матку подрібнювали, промивали і гомогенізували в холодному буфері А. Гомогенат (2 г вологої тканини/мл буферу) центрифугували при 200000g протягом 1 години при 4°C. Надосадкову рідину використовували, як препарат рецептора.

Випробування по визначенню конкурентного зв'язування виконували змішуванням 3H -R5020 з препаратом рецептора і додаванням відомої кількості незв'язаної сполуки. Одержану суміш витримували при 4°C протягом 18 годин. Сполуки зв'язані з рецептором виділяли з розчину, вико-

ристовуючи декстран забарвлений вугіллям і визначали кількість зв'язаних рецептором ізотопів. Зменшення на 20% або збільшення порівняно з контрольним зв'язуванням ізотопів, розглядалось як суттєве.

Подібний метод може бути використаний для визначення зв'язувальних властивостей прогестин рецептора з тканин грудей і кісток.

Ex Vivo прогестональний тест

Введення 3H -тимідину в T47-D клітини було використано при визначенні ефективності сполук для росту T47-D клітин. Сполуки даного винаходу корисні для лікування in vivo прогестин модулюємої біології, при умові, коли вони демонструють достатню ефективність росту T47-D клітин.

Подібний метод може бути використаний для визначення ефективності тестуємих сполук по відношенню до TE85 кісткових клітин людини.

T47-D (клітини грудей людини) були одержані з застосуванням стандартної стерильної техніки. Клітини зберігали в RPMI 1640 у середовищі плодової бичої сироватки (10%) і інсуліну (0 2од/мл). Клітини трипсинізували і переносили з використанням стандартної процедури.

Клітини вносили на 96 добре відкаліброваних платівок інкубатору RPMI з середовищем (фенол, інсулін-віпельний, 5% вугілля оброблений плодовою бичою сироваткою при 37°C в атмосфері 95% повітря 5% CO_2). Приблизно через 48 годин, витрачаємо середовище доповнювали свіжим розчином, що містив тестуємі сполуки розчинені в ДМСО (0 1% кінцева концентрація), і клітини витримували ще приблизно 22 години. Додавали 3H -тимідин і витримували приблизно 4 години.

Тестування закінчували додаванням надлишку неміченого тимідину. Клітини промивали, зв'

пьюючи їх від тимідину, трипсинізували і концентрували за стандартною процедурою. Кількість зв'язаного в ДНК ^3H -тимідину визначали методом рахування сполуків в рідині. Основними стандартами були промегестон, сильнодіючий синтетичний прогестин і RU486, як антипрогестин. Тестуємі сполуки в основному визначали в концентраціях від 0.1 до 1000 нМ. Активність сполук вираховували з їх стимулювання або інгібрування введення тимідину. Результати виражали, через концентрацію тестуємих сполук необхідних для підвищення росту в 2 рази до контрольного (SC_{200}), або через концентрацію необхідну для інгібрування 50% дії промегестону на ріст (EC_{50}). Значення менші ніж 1000 нМ розглядали як активні.

Методики що використовувались в описі, були взяті з наступних публікацій: C. Christensen, D. Gunter, D. Saunders and V. Malviya, *Gynecol. Oncol.*, 28, 25 (1987); J. Puzas, R. Drivdal, G. Howard and D. Baylink, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 165, 113 (1981); and I. Keydar, L. Chen, S. Karby, F. Weiss, J. Delarea, M. Raduy, S. Chaitok and H. Brenner, *Eur. J. Cancer*, 15, 659 (1979).

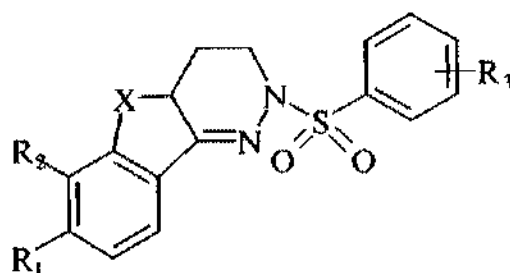
Таблиці

Таблиця 1 показує приклади винаходу з молекулярними формулами, температурами плавлення, зв'язувальними властивостями, що виражені через концентрацію сполуки в наномолях на літр ($\times 10^{-9} \text{ M}$), що потрібна для заміщення 50% ^3H міченого тимідину R5020 в цитозольному прогестин рецепторі з матки кролика (ПР) (IC_{50}), і здатність росту або інгібрування R5020, що індукуює ріст T47D людських грудних злоякісних кліток (T47D). Якщо в цій колонці нічого не вказано, то сполука не проходила тестування.

Таблиці 2 і 3 показують декілька прикладів винаходу з молекулярними формулами, температурами плавлення і активністю, що виражена, через середнє збільшення росту кісткових клітин при 5 концентраціях (СР), або як концентрація сполуки в наномолях на літр ($\times 10^{-9} \text{ M}$), що потрібна для заміщення 50% ^{125}I міченого вінілнортестостерону (ВНТ) в прогестин рецепторі з людських кісток (КПР) (IC_{50}). Якщо в колонці СР нічого не вказано, то сполука не проходила тестування.

Таблиця 1

Сульфонаміди



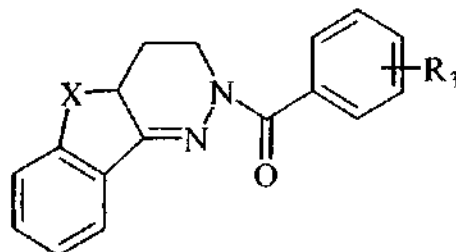
№	R ₁	R ₂	X	R ₃	ПР	T47D	Формула	Тпл
1	H	Br	(CH ₂) ₃	4-I	76		C ₁₉ H ₁₈ BrN ₂ O ₂ S	180-1
2	H	Br	(CH ₂) ₂	4-I	10		C ₁₈ H ₁₆ BrN ₂ O ₂ S	197-8
3	Br	Br	(CH ₂) ₂	4-I	2/4	+337	C ₁₈ H ₁₅ Br ₂ N ₂ O ₂ S	202-3
4	Cl	H	(CH ₂) ₂	4-I	8.3	-654	C ₁₈ H ₁₀ ClIN ₂ O ₂ S	194-6
5	Br	H	(CH ₂) ₂	2,5-диCl	34	-495	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₃ N ₂ O ₂ S	186-7

+ показує агоніст, SC_{200} нМ (концентрація, що стимулює 2-кратний ріст порівняно з контрольним)

– показує антагоніст, EC_{50} нМ разом з R5020 індукують ріст

Таблиця 2

Аміди

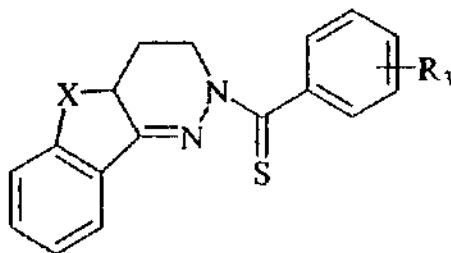


№	X	R ₃	СР	КПР	Формула	Тпл
6	(CH ₂) ₂	3,4-диCl	115		C ₁₉ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O	154-5

7	(CH ₂) ₃	3,5-диCl	120	8 4	C ₂₀ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O	115-6
8	(CH ₂) ₃	3,4-диF		4 8	C ₂₀ H ₁₈ FN ₂ O	117-8
9	(CH ₂) ₃	3,4-диCl	123	107	C ₂₀ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O	136-7
10	(CH ₂) ₂	3,4-диF	112		C ₁₉ H ₁₆ F ₂ N ₂ O	146-7
11	(CH ₂) ₂	3,5-диCl	113	11 6	C ₁₉ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O	141-2
12	OCH ₂	3,4-диCl	107	3 6	C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	166-7
13	SCH ₂	3,4-диCl		50	C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ OS	145-6
14	CH ₂	3,4-диCl		9 0	C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O	122-4

Таблиця 3

Тіоаміди



№	X	R ₃	СР	КПР	Формула	Тпл
15	(CH ₂) ₃	3,4-диCl	109	23 3	C ₂₀ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ S	149-50
16	(CH ₂) ₃	3,5-диF	111		C ₂₀ H ₁₈ F ₂ N ₂ S	134-6
17	(CH ₂) ₃	3,4-диCl	115	32	C ₂₀ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ S	140-1
18	(CH ₂) ₂	3,4-диF			C ₁₉ H ₁₆ F ₂ N ₂ S	170-1
19	(CH ₂) ₂	3,4-диCl	87	44 3	C ₁₉ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ S	110-1
20	(CH ₂) ₂	3,5-диCl	103	10 2	C ₁₉ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ S	162-3
21	OCH ₂	3,4-диCl		2 0	C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ OS	187-8
22	CH ₂	3,4-диCl		0 5	C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ S	138-40

Фармацевтичні композиції, що містять сполуки даного винаходу в якості активного інгредієнта в суміші з добре відомими фармацевтичними носіями, можуть бути одержані із використанням загальноприйнятої фармацевтичної техніки. Носії можуть бути взяті в широку спектрі форм, в залежності від форми використання, наприклад, внутрішньовенне, оральне або парентеральне. При одержанні композицій для орального використання, в якості фармацевтичних розчинників можуть бути використані такі як, наприклад, вода, гліколи, масла, спирти, ароматизатори, консерванти, барвники, і їм подібні, у випадку одержання рідин для орального застосування (таких як, наприклад, суспензії, еліксири і розчини), носії, такі як, крохмаль, цукор, розріджувачі, гранулюючі агенти, змазки, зв'язуючі, розщеплюючі агенти і їм подібні, у випадку одержання твердих рецептур для орального використання (такі як, наприклад, порошки, капсули і таблетки). У випадку твердих фармацевтичних носіїв, найбільш легким для орального використання є таблетки і капсули. При бажанні, таблетки можуть бути покриті цукром або покриттям з використанням стандартної техніки. Для парентерального використання, носії зазвичай включають стерильну воду, однак можуть бути використані і інші інгредієнти, наприклад, для покращання розчинення або з метою

консервації, ін'єкційні суспензії можуть також бути одержані, у випадку призначення рідких форм, суспендуючі агенти і їм подібні можуть бути використані при цьому. Фармацевтичні композиції представленого винаходу призначені для використання в цілях контрацепції і для лікування менопаузи, ендометріозу, раку грудей, циклосінхронізації, переривання вагітності, стимулювання пологів або остеопорозу, можливе призначення для лікування ендометріозу, контрацепції і остеопорозу, переважно одиничних доз, наприклад, таблеток, капсул, порошків і їм подібних, від 1 до приблизно 500мг/кг/день і переважно від приблизно 10 до приблизно 100мг/кг/день активного інгредієнту. Кінцева доза залежить від віку і стану пацієнта і частково умов проведення лікування.

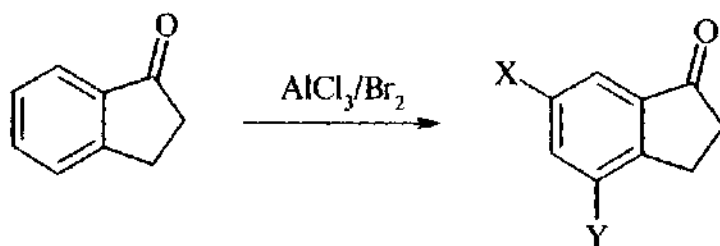
Приклади

І Одержання вхідних і проміжних сполук використаних при одержанні сполук винаходу.

Наступні розділи А, Б і В містять опис одержання основних вихідних і проміжних сполук використаних при одержанні сполук винаходу.

А Одержання галобензоцикланонів

В наступних прикладах, N-бромсукцинімід використовували в якості бромуючого агента, N-хлорсукцинімід або хлор використовували для одержання хлорпохідних. N-йодсукцинімід давав йод похідні.

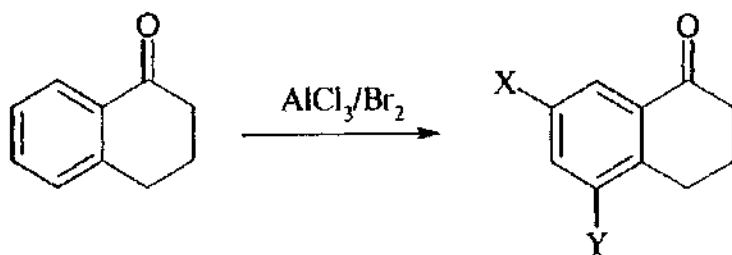


1-інданон (VI) VIIa, X=Br, VIIb, Y=Br, VIIc, X=Y=Br

6-Броміндан-1-он (VIIb) і 4-броміндан-1-он (VIIa)

Трьохгорлий круглодонний реактор 250мл обладнували водним холодильником Лібіха, механічною мішалкою і регулятором тиску, що обладнувався захисною пійкою і призначався для осушення. В реактор помішували безводний хлорид алюмінію (16 г, 0.125моль) і при перемішуванні двома порціями по 3 хвилини додавали 1-інданон (VI) (6.60г, 0.05моль), який перед тим добре розтирали в порошок, в ступці пестиком. Пропускали надлишок HCl, що супроводжувалось слабим розігріванням і суміш швидко забарвлювалась в темно-коричневий колір, для гомогенізації суміші перемішували 10 хвилин.

Бром (3.1г, 0.08моль) по краплям додавали до добре перемішаної суміші 10 хвилин. Після того, як весь бром додали, розтоп нагрівали на водяній бані до 80°C протягом 5 хвилин. Все ще гарячу суміш виливали на 100г подрібненого льоду і 20мл концентрованої соляної кислоти. Цю суміш перемішували 10 хвилин, додавали 100мл води і екстрагували ефіром (2x200мл). Об'єднані 7-Бром-1-тетралон (IXa) і 5-бром-1-тетралон (IXb)



1-Тетралон, (VIII)

До безводного хлориду алюмінію (16.6г, 0.125моль) при енергійному перемішуванні протягом 3 хвилин по краплям додавали 1-тетралон (VIII) (7.3г, 0.05). Бром (3.71мл, 0.08моль) додавали до одержаного розчину протягом 10 хвилин. Після додавання броду суміш нагрівали протягом 5 хвилин при 80°C і все ще теплої суміш виливали в 150г подрібненого льоду, що містив 20мл 12N HCl. Послідовно дії такі, як описано в прикладі 1, одержуючи 10.85г коричневого масла. Масло хроматографували на силікагелі, колонка (45x10см) з використанням н-гексан/ТГФ (8:1). Розділені ізомери перекристалізовували з гексану, одержуючи 4.2г 7-бром-1-тетралону (IXa) і 4.5

г ефірні екстракти промивали водою (2x100мл) і сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували одержуючи 10.6г червоного масла, яка кристалізували при кімнатній температурі.

Аналіз продукту методом ГХ-МС показав наявність 1:1 суміші монобром ізомерів. Матеріал хроматографували на силікагелі, колонка (45x10см) з використанням н-гексан/ТГФ (8:1), одержуючи розділені ізомери. Розділені ізомери перекристалізовували з гексану, одержуючи 3.8г 6-броміндан-1-ону (VIIa) і 4.0г 4-броміндан-1-ону (VIIb).

VIIa вихід 37.7%, Тпл 108-109°C, світло-жовті призми, ІК (KBr) 1712см⁻¹, ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2.70-2.74 (м, 2H), 3.08-3.12 (м, 2H), 7.35-7.38 (д, 1H), 7.66-7.70 (дд, 1H), 7.87-7.88 (д, 1H), МС m/z 211, Елем. Анал. для C₉H₇BrO C, 51.22, H, 3.34. Знайдено C, 51.10, H, 3.25.

VIIb вихід 35.8%, Тпл 90-92°C, світло-жовті призми, ІК (KBr) 1709см⁻¹, ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2.71-2.75 (м, 2H), 3.06-3.09 (м, 2H), 7.25-7.30 (дд, 1H), 7.69-7.71 (д, 1H), 7.74-7.76 (дд, 1H), МС m/z 211, Елем. Анал. для C₉H₇BrO C, 51.22, H, 3.34. Знайдено C, 50.38, H, 3.24.

IXa, X=Br; IXb, Y=Br

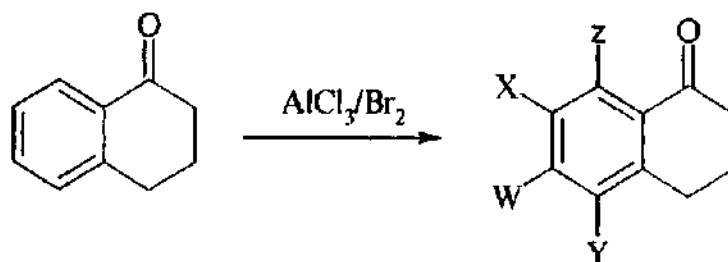
7-Бром-1-тетралону (IXb)

IXa вихід 37.2%, Тпл 74-75°C, світло-жовті призми, ІК (KBr) 1676см⁻¹, ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2.09-2.18 (м, 2H), 2.63-2.67 (т, 2H), 2.89-2.93 (т, 2H), 7.13-7.16 (д, 1H), 7.55-7.58 (дд, 1H), 8.14-8.15 (д, 1H), МС m/z 225, Елем. Анал. для C₁₀H₉BrO C, 53.38, H, 4.03. Знайдено C, 53.14, H, 3.96.

IXb вихід 39.8%, Тпл 45-46°C, світло-жовті призми, ІК (KBr) 1679см⁻¹, ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2.11-2.20 (м, 2H), 2.62-2.67 (т, 2H), 2.94-3.03 (т, 2H), 7.15-7.21 (дд, 1H), 7.71-7.74 (дд, 1H), 7.99-8.02 (дд, 1H), МС m/z 225, Елем. Анал. для C₁₀H₉BrO C, 53.36, H, 4.03. Знайдено C, 52.97, H, 3.94.

5,7-Дибром-1-тетралон (IXc), 5,6,7-трибром-

1-тетралон (IXd) і 5,7,8-трибром-1-тетралон (IXe)



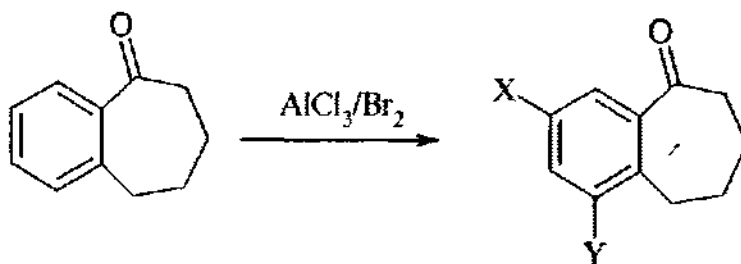
IXc, X=Y=Br, W=Z=H

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

Бром (7.42г, 0.125моль) додавали по краплям до суміші, що містила безводний хлорид алюмінію (16.6г, 0.125моль) і 1-тетралон (VIII) (0.05моль), як зазначено в прикладі 1. Вихід коричневого масла був 15.0г, який потім перекристалізували. ГХ-МС показала суміш, що містила 87% дибромованого похідного і 13% суміші 1:1 трибромованих ізомерів. Хроматографування і перекристалізація з гексану давала 7.7г

IXc вихід 51%, Тпл 60-61°C, світло-жовті призми, ІК (KBr) 1690см⁻¹, ¹H ЯМР (CDCl₃) 2.11-2.20 (м, 2H), 2.62-2.66 (дд, 2H), 2.93-2.97 (т, 2H, J=6.2Гц), 7.88 (д, 1H, J=2.2Гц), 8.13 (д, 1H, J=2.2Гц). МС m/z 304, Елем. Анал. для C₁₀H₈Br₂O: С, 39.51, Н, 2.65. Знайдено С, 39.41, Н, 2.49.

8-Бром-1-бензсуберон (XIa) і 6-бром-1-бензсуберон (XIb)



X

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

Методику, що були тут використані, подібні до тих за якими одержували бромтетралони, суміш бензсуберону (X) (8.01г, 0.05моль), хлориду алюмінію (16.6г, 0.125моль) і брома (3.07мл, 0.06моль) давала 11.87г коричневого масла. ГХ-МС показала суміш 1:1 монобром ізомерів, що містила 2% дибром ізомеру.

XIa вихід 30%, Тпл 38-38.5°C, білий порошок, МС m/z 239, Елем. Анал. для C₁₁H₁₁BrO: С, 55.25, Н, 4.64. Знайдено С, 54.83, Н, 4.62.

55.25, Н, 4.64. Знайдено С, 54.83, Н, 4.62.

XIb вихід 32%, чисте масло. Ткип 101-105°C/0.12мм рт.ст., МС m/z 239, Елем. Анал. для C₁₁H₁₁BrO: С, 55.25, Н, 4.64. Знайдено С, 55.32, Н, 4.59.

5,6-Дибром-1-тетралон XIIa і 6,7-дибром-1-тетралон XIIb



XII

XIIa, Y=Br, X=H

XIIb, X=Br, Y=H

Використовували ті ж самі методи, як і при бромованні тетралону, суміш 6-бром-1-тетралону

XII (2г, 0.0125моль), хлорид алюмінію (16.6г, 0.125моль) і бром (3.07мл, 0.06моль) дали 1.87г

коричневого масла після відповідних дій

В Одержання циклічних ацилгідрозонів
3,4-Діазо-1,2,3,9,9а-тетрагідрофлуорен-2-он
(XIII)

Вказана сполука одержана за методикою, що описана Toma, L., Cignarella, G., Balocco, D. and Ronchetti, F. J. Med. Chem. 33, 1581-4, 1990

3,4-Діазо-1,2,3,9,10-Л Оа -
гексагідрофенантрен-2-он (XIV)

Вказана сполука одержана за методикою, що описана Holava, H.M. and Partyka, R.A. J. Med. Chem. 14, 262, (1971)

3,4-4а,5,6,7-гексагідро-2Н-
бенз[6,7]циклопента[1,2-с]придазин-2-он (XV)

Вказана сполука одержана за методикою, що описана Holava, H.M. and Partyka, R.A. J. Med. Chem. 14, 262, (1971)

8-Бром-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-
гексагідрофенантрен-2-он (XVI)

Вказана сполука одержана взаємодією 5-бром-1-тетралону (IXb) (20ммоль) з глюксіловою кислотою (20ммоль), продукт відновлювали надлишком цинку в оцтовій кислоті і надлишком піразину за умовами, що вказані в Holava, H.M. and Partyka, R.A. J. Med. Chem. 14, 262, (1971) одержуючи вказану сполуку

7,8-Дибром-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-
гексагідрофенантрен-2-он (XVII)

Вказана сполука одержана взаємодією 5,6-дибром-1-тетралону (XIa) (10ммоль) з глюксіловою кислотою (10ммоль), продукт відновлювали надлишком цинку в оцтовій кислоті і надлишком піразину, як вказано в Holava, H.M. and Partyka, R.A. J. Med. Chem. 14, 262, (1971), одержуючи вказану сполуку

7-Хлор-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-
гексагідрофенантрен-2-он (XVIII)

Вказана сполука одержана взаємодією 6-хлор-1-тетралону (XIb) (Rosowsky, A., Chaykovsky, M., Yeager, S.A. et al. J. Het. Chem. 8, 809, (1971)) 50ммоль з глюксіловою кислотою 50ммоль і основою, і подальшим відновленням надлишком цинку в оцтовій кислоті і подальшою обробкою надлишком піразину, як вказано в Holava, H.M. and Partyka, R.A. J. Med. Chem. 14, 262, (1971), одержуючи вказану сполуку

8-Бром-3,4,4а,5,6,7-гексагідро-2Н-
бенз[6,7]циклопента[1,2-с]придазин-2-он (XIX)

Вказана сполука одержана взаємодією 6-бром-1-бензсуберону XIIb з глюксіловою кислотою, відновленням надлишком цинку в оцтовій кислоті і подальшою обробкою надлишком піразину, як вказано в Holava, H.M. and Partyka, R.A. J. Med. Chem. 14, 262, (1971), одержуючи вказану сполуку

С Одержання циклічних підрозонів
3,4-Діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен
(XX)

3,4-Діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен-2-он (XIV) (2.5г, 12.5ммоль) розчиняли в ТГФ і по краплям додавали 1 еквівалент літіялітмогідриду (21мл, 1М розчин в ТГФ). Після 30 хвилин при 22°C, по краплям додавали 15% розчин NaOH і желатиноподібний осад відфільтровували. Фільтрат сушили над сульфатом магнію, фільтрували і

відганяли розчинник під вакуумом, одержане масло, як вихідний матеріал, використовували без подальшої очистки

7-Хлор-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-
гексагідрофенантрен (XXI)

7-Хлор-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен-2-он (XVIII) розчиняли в ТГФ і по краплям додавали 1 еквівалент літіялітмогідриду (1М розчин в ТГФ). Після 30 хвилин при 22°C, по краплям додавали 15% розчин NaOH і осад відфільтровували. Фільтрат сушили над сульфатом магнію, фільтрували і відганяли розчинник під вакуумом, одержане масло, як вихідний матеріал, використовували без подальшої очистки

8-Бром-3,4,4а,5,6,7-гексагідро-2Н-
бенз[6,7]циклопента[1,2-с]придазин (XXII)

8-Бром-3,4,4а,5,6,7-гексагідро-2Н-бенз[6,7]циклопента[1,2-с]придазин-2-он (XIX) (1г, 3.4ммоль) розчиняли в ТГФ і по краплям додавали 2 еквіваленти диборану (1М розчин в ТГФ). Після 2 годин при 22°C суміш гасили 1мл 6М HCl і нейтралізували 50% розчин NaOH, потім сушили над сульфатом магнію і фільтрували. Розчинник відганяли під вакуумом, одержане масло, використовували без подальшої очистки

8-Бром-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-
гексагідрофенантрен (XXIII)

8-Бром-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен-2-он (XVI) (1.0г, 3.6ммоль) розчиняли в ТГФ (100мл) і по краплям додавали 2 еквіваленти диборану (1М розчин в ТГФ). Після 1 годин при 22°C суміш нагрівали на паровій бані 5 хвилин, гасили 1мл 6М HCl і нейтралізували 15% розчин NaOH, потім сушили над сульфатом магнію і фільтрували. Розчинник відганяли під вакуумом, одержане масло, використовували без подальшої очистки

7,8-Дибром-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-
гексагідрофенантрен (XXIV)

7,8-Дибром-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен-2-он (XVII) (0.71г, 1.98ммоль) суспендували в ТГФ і по краплям при 22°C додавали 2 еквіваленти диборану (3.96мл, 1М розчин в ТГФ). Суміш швидко нагрівали до 45°C до розчинення твердого залишку і потім перемішували при кімнатній температурі 60 годин. Гасили 1мл 6М HCl і нейтралізували 50% розчин NaOH, потім сушили над сульфатом магнію і фільтрували. Розчинник відганяли під вакуумом, одержане масло, використовували без подальшої очистки

3,4-Діазо-1,2,3,9,9а-тетрагідрофлуорен (XXV)

3,4-Діазо-1,2,3,9,9а-гексагідрофлуорен-2-он (XII) (3.5г, 17.5ммоль) розчиняли в ТГФ і по краплям додавали 1 еквівалент літіялітмогідриду (1М розчин в ТГФ)

Після 30 хвилин при 22°C, по краплям додавали 15% розчин NaOH і желатиноподібний осад відфільтровували. Фільтрат сушили над сульфатом магнію, фільтрували і відганяли розчинник під вакуумом, одержане масло, як вихідний матеріал, використовували без подальшої очистки

3,4-Діазо-9-окса-1,2,3,9,10,10а-
тетрагідрофенантрен (XXVI)

3,4-Діазо-9-окса-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофлуорен-2-он (15 ммоль) одержували, як описано в (Cignarella, G., Balocco, D., Curzu, M.M., Pinna, G.A., Cazzulani, P., Cassin, M., Lumachi, B. Eur. J. Med. Chem. 25(9), 749-56, (1990)) взаємодією з 2 еквівалентами диборану

3,4-Діазо-9-тіа-1,2,3,9,10,10а-тетрагідрофенантрен (XXVII)

3,4-Діазо-9-тіа-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофлуорен-2-он (10 ммоль) одержували, як описано в (Nakao, Tohru, Tanaka, Hiroshi, Morimoto, Yasuto, Takehara, Shuzo, Demizu, Kenichi, Tahara, Tetsuya Yakugaku Zasshi, 110(12), 922-31 (1990)) Взаємодією з 2 еквівалентами диборану

Наступні приклади ілюструють представлені винахід, і не спрямовані на обмеження кордонів цього винаходу

Приклади

Приклад 1 8-Бром-3,4,4а,5,6,7-гексагідро-2-(4-йодбензенсульфоніл)-2Н-бенз[6,7]циклопента[1,2-с]піридазин

8-Бром-3,4,4а,5,6,7-гексагідро-2Н-бенз[6,7]циклопента[1,2-с]піридазин (XIX) (10 г, 36 ммоль) і 4-йодбензенсульфонілхлорид (12 г, 36 ммоль) додавали до суміші 50 мл дихлорметану і 50 мл піридину. Суміш перемішували 64 години при 22°C до глибоко червоного кольору. Суміш концентрували під вакуумом і піридиновий розчин виливали на лід і 6М НСІ, екстрагували дихлорметаном. Органічний шар концентрували під вакуумом і фільтрували крізь силікагель за допомогою дихлорметану, одержуючи 13 г майже білої речовини, яку перекристалізовували з ізопропанол/хлороформ, одержуючи білу речовину з Тпл 180-181°C. Розраховано для $C_{19}H_{18}BrIN_2O_2S$ С, 41.85, Н, 3.33, N, 5.14 Знайдено С, 41.68, Н, 3.27, N, 5.03

Приклад 2 8-Бром-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідро-3-(4-йодбензенсульфоніл)-фенантрен

8-Бром-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен (XXI) (10 г, 377 ммоль) і 4-йодбензенсульфонілхлорид (114 г, 377 ммоль) розчиняли в 100 мл піридину. Суміш перемішували 16 годин при 22°C до глибоко червоного кольору. Суміш виливали на лід і 6М НСІ і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар концентрували під вакуумом і фільтрували крізь силікагель, елюент дихлорметан, одержуючи 0.3 г неочищеної речовини, яку перекристалізовували з гексану, одержуючи 0.28 г майже білої речовини з Тпл 197-198°C

Розраховано для $C_{18}H_{16}BrIN_2O_2S$ С, 40.76, Н, 3.04, N, 5.27 Знайдено С, 40.59, Н, 2.89, N, 5.06

Приклад 3 7,8-Дибром-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідро-3-(4-йодбензенсульфоніл)-фенантрен

7,8-Дибром-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен (XVI) (0.7 г, 1.9 ммоль) і 4-йодбензенсульфонілхлорид (114 г, 377 ммоль) розчиняли в 100 мл піридину. Суміш перемішували 16 годин при 22°C до глибоко червоного кольору. Суміш виливали на лід і 6М НСІ і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар концентрували під вакуумом і фільтрували крізь

силікагель, елюент дихлорметан, одержуючи неочищену речовину, яку перекристалізовували з гексану, одержуючи 0.1 г білої речовини з Тпл 202-203°C

Розраховано для $C_{18}H_{15}Br_2IN_2O_2S$ С, 35.44, Н, 2.48, N, 4.59 Знайдено С, 35.54, Н, 2.47, N, 4.61

Приклад 4 7-Хлор-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідро-3-(4-йодбензенсульфоніл)-фенантрен

7-Хлор-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен (XXI) (11 г, 50 ммоль) і 4-йодбензенсульфонілхлорид (12 г, 39 ммоль) розчиняли в 50 мл дихлорметану і 50 мл піридину. Суміш перемішували 20 годин при 22°C до глибоко червоного кольору. Суміш концентрували під вакуумом і піридиновий розчин виливали на лід і 6М НСІ, екстрагували дихлорметаном. Органічний шар концентрували під вакуумом і фільтрували крізь силікагель, елюент дихлорметан, одержуючи майже білу речовину, яку перекристалізовували з гексану, одержуючи 0.5 г білої речовини з Тпл 194-195°C

Розраховано для $C_{18}H_{10}ClIN_2O_2S$ С, 44.42, Н, 3.31, N, 5.76 Знайдено С, 44.73, Н, 3.24, N, 5.31

Приклад 5 7-Хлор-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідро-3-(2,5-дихлорбензенсульфоніл)-фенантрен

7-Хлор-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен (XXI) (10 г, 477 ммоль) і 2,5-дихлорбензенсульфонілхлорид (12 г, 49 ммоль) розчиняли в 100 мл піридину. Суміш перемішували 16 годин при 22°C до глибоко червоного кольору. Суміш виливали на лід і 6М НСІ і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар концентрували під вакуумом і фільтрували крізь силікагель, елюент дихлорметан, одержуючи 0.5 г неочищеної речовини, яку двічі перекристалізовували з гексан/хлороформ, одержуючи 0.25 г майже білої речовини з Тпл 186-187°C. Розраховано для $C_{18}H_{15}Cl_3N_2O_2S$ С, 50.31, Н, 3.52, N, 6.52 Знайдено С, 50.23, Н, 3.45, N, 6.44

Приклад 6 3-(3,4-Дихлорбензоіл)-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен

3,4-Діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен (XXI) (2.67 г, 14.3 ммоль) і 3,4-дихлорбензоілхлорид (3.0 г) розчиняли в 100 мл піридину. Суміш перемішували 16 годин при 22°C. Суміш виливали в дихлорметан і двічі промивали 2М НСІ і потім сушили над сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і фільтрували крізь силікагель, елюент дихлорметан, одержуючи 3.7 г майже білої речовини з Тпл 154-5°C

Розраховано для $C_{19}H_{16}Cl_2N_2O$ С, 63.52, Н, 4.49, N, 7.80 Знайдено С, 63.18, Н, 4.39, N, 7.52

Приклад 7 3-(3,5-Дихлорбензоіл)-3,4,4а,5,6,7-гексагідро-2Н-бенз[6,7]циклопента[1,2-с]піридазин

3,4,4а,5,6,7-Гексагідро-2Н-бенз[6,7]циклопента[1,2-с]піридазин (XV) (2.0 г, 10 ммоль) і 3,5-дихлорбензоілхлорид (2.1 г, 10 ммоль) розчиняли в 75 мл дихлорметану і додавали 5 мл триетиламіну. Суміш перемішували 16 годин при 22°C і розчинник відганяли під вакуумом. Залишок розчиняли в дихлорметані і про-

мивали розведеною HCl, сушили над сульфатом натрію і фільтрували і хроматографували на силікагелі, елюент дихлорметан, одержуючи 25г білої речовини з Тпл 115-116°C Розраховано для $C_{20}H_{18}Cl_2N_2O$ С, 64 35, Н, 4 86, N, 7 50 Знайдено С, 64 38, Н, 4 56, N, 7 56

Приклад 8 2-(3,4-Дифторбензоіл)-3,4,4а,5,6,7-гексагідро-2Н-бенз[6,7]циклогепта[1,2-с]придазин

3,4,4а,5,6,7-Гексагідро-2Н-бенз[6,7]циклогепта[1,2-с]придазин (XV) (2 0г, 10ммоль) і 3,4-дифторбензоїлхлорид (2 1г, 10ммоль) розчиняли в 75мл дихлорметану і додавали 5мл триетиламіну Суміш перемішували 16 годин при 22°C і розчинник відганяли під вакуумом Залишок розчиняли в дихлорметані і промивали розведеною HCl, сушили над сульфатом натрію і фільтрували і хроматографували на силікагелі, елюент дихлорметан, одержуючи 28г білої речовини з Тпл 117-118°C Розраховано для $C_{20}H_{18}F_2N_2O$ С, 70 58, Н, 5 33, N, 8 23 Знайдено С, 70 59, Н, 5 26, N, 8 35

Приклад 9 3-(3,4-Дихлорбензоіл)-3,4,4а,5,6,7-гексагідро-2Н-бенз[6,7]циклогепта[1,2-с]придазин

3,4,4а,5,6,7-Гексагідро-2Н-бенз[6,7]циклогепта[1,2-с]придазин (XV) (2 24г, 11 2ммоль) і 3,4-дихлорбензоїлхлорид (2 34г, 11 2ммоль) розчиняли в 100мл дихлорметану і додавали 10мл триетиламіну Суміш перемішували 16 годин при 22°C і розчинник відганяли під вакуумом Залишок розчиняли в дихлорметані і промивали розведеною HCl, сушили над сульфатом натрію і фільтрували і хроматографували на силікагелі, елюент дихлорметан, одержуючи 2 0г жовто-білої речовини з Тпл 136-137°C

Розраховано для $C_{20}H_{18}Cl_2N_2O$ С, 64 35, Н, 4 86, N, 7 50 Знайдено С, 64 29, Н, 4 80, N, 7 39

Приклад 10 3-(3,4-Дифторбензоіл)-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен

3,4-Діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен (XIV) (1 83г, 9 82ммоль) і 3,4-дифторбензоїлхлорид (1 73г, 9 82ммоль) розчиняли в 75мл дихлорметану і додавали 5мл триетиламіну Суміш перемішували 16 годин при 22°C і розчинник відганяли під вакуумом Залишок розчиняли в дихлорметані і промивали розведеною HCl, сушили над сульфатом натрію і фільтрували і хроматографували на силікагелі, елюент дихлорметан, одержуючи 1 4г білої речовини з Тпл 146-147°C Розраховано для $C_{19}H_{16}F_2N_2O$ С, 69 93, Н, 4 94, N, 8 58 Знайдено С, 69 78, Н, 4 72, N, 8 79

Приклад 11 3-(3,5-Дихлорбензоіл)-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен

3,4-Діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен (XIV) (2 67г, 14 3ммоль) і 3,5-дихлорбензоїлхлорид (3 0г) розчиняли в 250мл дихлорметану і додавали 10мл триетиламіну Суміш перемішували 1 годину при 22°C і розчинник відганяли під вакуумом Жовтий залишок розчиняли в дихлорметані і промивали розведеною HCl, сушили над сульфатом натрію і фільт-

рували і хроматографували на силікагелі, елюент ефір/дихлорметан (2 1), одержуючи 3 0г білої речовини з Тпл 141-142°C Розраховано для $C_{19}H_{16}Cl_2N_2O$ С, 63 52, Н, 4 49, N, 7 84 Знайдено С, 63 45, Н, 4 14, N, 7 70

Приклад 12 3-(3,4-Дихлорбензоіл)-3,4-діазо-9-окса-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен

3,4-Діазо-9-окса-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен XXVI (1 73г, 9 2ммоль) і 3,4-дихлорбензоїлхлорид (1 93г) розчиняли в 200мл дихлорметану і додавали 150мл триетиламіну Суміш перемішували 14 годин при 22°C і розчинник відганяли під вакуумом Жовтий залишок розчиняли в дихлорметані і промивали розведеною HCl, сушили над сульфатом натрію і фільтрували і хроматографували на силікагелі, елюент дихлорметан, одержуючи 1 2г майже білої речовини з Тпл 166-167°C Розраховано для $C_{18}H_{14}Cl_2N_2O_2$ С, 59 85, Н, 3 91, N, 7 75 Знайдено С, 59 83, Н, 3 86, N, 7 73

Приклад 13 3-(3,4-Дихлорбензоіл)-3,4-діазо-9-тіа-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен

3,4-Діазо-9-тіа-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен XXVI (1 33г, 6 6ммоль) і 3,4-дихлорбензоїлхлорид (1 38г, 6 6ммоль) розчиняли в 100мл дихлорметану і додавали 100мл триетиламіну Суміш перемішували 48 годин при 22°C і розчинник відганяли під вакуумом Жовтий залишок розчиняли в дихлорметані і промивали розведеною HCl, сушили над сульфатом натрію і фільтрували і хроматографували на силікагелі, елюент ефір/дихлорметан (2 1), одержуючи 1 0г майже білої речовини, яку перекристалізовували з бензол-гексан, одержуючи 0 84г білої речовини з Тпл 145-146°C

Розраховано для $C_{18}H_{14}Cl_2N_2OS$ С, 59 85, Н, 3 91, N, 7 75 Знайдено С, 59 83, Н, 3 86, N, 7 73

Приклад 14 3-(3,4-Дихлорбензоіл)-3,4-діазо-1,2,3,9,9а-тетрагідрофлуорен 3,4-Діазо-1,2,3,9,9а-тетрагідрофлуорен (XXV) (1 6г, 9 3ммоль) і 3,4-дихлорбензоїлхлорид (1 95г, 9 3ммоль) розчиняли в 100мл дихлорметану і додавали 10мл триетиламіну Суміш перемішували 16 годин при 22°C і розчинник відганяли під вакуумом Жовтий залишок розчиняли в дихлорметані і промивали розведеною HCl, сушили над сульфатом натрію і фільтрували і хроматографували на силікагелі, елюент дихлорметан, одержуючи 1 1г майже білої речовини з Тпл 122-124°C Розраховано для $C_{18}H_{14}Cl_2N_2O$ С, 62 60, Н, 4 09, N, 8 12 Знайдено С, 62 50, Н, 4 11, N, 7 90

Приклад 15 2-(3,5-Дихлортобензоіл)-3,4,4а,5,6,7-гексагідро-2Н-бенз[6,7]циклогепта[1,2-с]придазин

2-(3,5-Дихлортобензоіл)-3,4,4а,5,6,7-гексагідро-2Н-бенз[6,7]циклогепта[1,2-с]придазин з Прикладу 7 (1 22г, 3 27ммоль) і пентасульфід фосфору (2 14г, 3 9ммоль) розчиняли в 200мл толуолу і нагрівали 1 годину при 100°C Суміш охолоджували, фільтрували крізь шар силікагелю і промивали дихлорметаном Фільтрат випаровували досуха і залишок очищали колонковою хроматографією, елюент дихлорметан, одержуючи 1 2г жовтої речовини, яку перекристалізовували з ефіру, отримуючи бажану сполуку (1 0г) з

Тпл 149-150°C

Розраховано для $C_{20}H_{18}Cl_2N_2S$ С, 61 40, Н, 4 66, N, 7 19 Знайдено С, 61 67, Н, 4 65, N, 7 06

Приклад 16 2-(3,4-Дифтортиобензоіл)-3,4,4а,5,6,7-гексагидро-2Н-бенз[6,7]циклогепта[1,2-с]придазин

2-(3,4-Дифторбензоіл)-3,4,4а,5,6,7-гексагидро-2Н-бенз[6,7]циклогепта[1,2-с]придазин з Прикладу 8 (1 5г, 4 4ммоль) і пентасульфід фосфору (1 74г, 5 3ммоль) розчиняли в 200мл толуолу і нагрівали 1 годину Суміш охолоджували, фільтрували крізь шар силікагелю і промивали дихлорметаном Фільтрат випарювали досуха і залишок очищали колонковою хроматографією, елюент дихлорметан, одержуючи 1 3г жовтої речовини, яку перекристалізовували з ефіру, отримуючи бажану сполуку (0 83г) з Тпл 134-136°C

Розраховано для $C_{20}H_{18}FN_2S$ С, 67 40, Н, 5 09, N, 7 86 Знайдено С, 61 28, Н, 5 03, N, 7 94

Приклад 17 2-(3,4-Дихлортиобензоіл)-3,4,4а,5,6,7-гексагидро-2Н-бенз[6,7]циклогепта[1,2-с]придазин

2-(3,4-Дихлорбензоіл)-3,4,4а,5,6,7-гексагидро-2Н-бенз[6,7]циклогепта[1,2-с]придазин з Прикладу 9 (1 5г, 4 0ммоль) і пентасульфід фосфору (2 7г, 6 0ммоль) розчиняли в 150мл толуолу і нагрівали 30 хвилин при 100°C Суміш охолоджували, фільтрували крізь шар силікагелю і промивали дихлорметаном Фільтрат випарювали досуха і залишок очищали колонковою хроматографією, елюент дихлорметан, одержуючи 1 3г жовтої речовини, яку перекристалізовували з ефіру, отримуючи бажану сполуку (1 0г) з Тпл 140-141°C

Розраховано для $C_{20}H_{18}Cl_2N_2S$ С, 61 40, Н, 4 66, N, 7 19 Знайдено С, 61 78, Н, 4 69, N, 7 09

Приклад 18 3-(3,4-Дифтортиобензоіл)-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен

3-(3,4-Дифторбензоіл)-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен з Прикладу 10 (1 0г, 3 06ммоль) і пентасульфід фосфору (2 05г, 4 6ммоль) розчиняли в 150мл толуолу і нагрівали 1 5 години Суміш охолоджували, фільтрували крізь шар силікагелю і промивали дихлорметаном Фільтрат випарювали досуха і залишок очищали колонковою хроматографією, елюент дихлорметан, одержуючи 0 8г жовтої речовини, з Тпл 170-171°C

Розраховано для $C_{18}H_{16}F_2N_2S$ С, 68 65, Н, 4 71, N, 8 18 Знайдено С, 66 32, Н, 4 76, N, 8 19

Приклад 19 3-(3,4-Дихлортиобензоіл)-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен

3-(3,4-Дихлорбензоіл)-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен з Прикладу 10 (1 06г, 2 95ммоль) і пентасульфід фосфору (1 17г, 3 83ммоль) розчиняли в 150мл толуолу і

нагрівали 1 5 години Суміш охолоджували, фільтрували крізь шар силікагелю і промивали дихлорметаном Фільтрат випарювали досуха і залишок очищали колонковою хроматографією, елюент дихлорметан, одержуючи 0 8г жовтої речовини, з Тпл 110-111°C

Розраховано для $C_{19}H_{16}C_2N_2S$ С, 60 80, Н, 4 30, N, 7 46 Знайдено С, 60 74, Н, 4 11, N, 7 47

Приклад 20 3-(3,5-Дихлортиобензоіл)-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен

3-(3,5-Дихлорбензоіл)-3,4-діазо-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен з Прикладу 11 (1 5г, 4 2ммоль) і пентасульфід фосфору (1 69г, 4 2ммоль) розчиняли в 150мл толуолу і нагрівали при 80°C 1 годину Суміш охолоджували, фільтрували крізь шар силікагелю і промивали дихлорметаном Фільтрат випарювали досуха і залишок очищали колонковою хроматографією, елюент дихлорметан, перекристалізовували з ефір/гексан, одержуючи 1 1г жовтої речовини з Тпл 162-163°C Розраховано для $C_{19}H_{16}Cl_2N_2S$ С, 60 80, Н, 4 30, N, 7 46 Знайдено С, 60 78, Н, 4 26, N, 7 22

Приклад 21 3-(3,4-Дихлортиобензоіл)-3,4-діазо-9-окса-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен

3-(3,4-Дихлорбензоіл)-3,4-діазо-9-окса-1,2,3,9,10,10а-гексагідрофенантрен з Прикладу 12 (0 6г, 1 66ммоль) і пентасульфід фосфору (0 96г, 2 1ммоль) розчиняли в 100мл толуолу і нагрівали 1 5 години Суміш охолоджували, фільтрували крізь шар силікагелю і промивали дихлорметаном Фільтрат випарювали досуха і залишок очищали колонковою хроматографією, елюент дихлорметан, одержуючи 0 5г жовтої речовини з Тпл 187-188°C

Розраховано для $C_{18}H_{14}Cl_2N_2OS$ С, 57 30, Н, 3 74, N, 7 43 Знайдено С, 57 09, Н, 3 75, N, 7 29

Приклад 22 3-(3,4-Дихлортиобензоіл)-3,4-діазо-1,2,3,9,9а-тетрагідрофлуорен

3-(3,4-Дихлорбензоіл)-3,4-діазо-1,2,3,9,9а-тетрагідрофлуорен з Прикладу 14 (0 63г, 1 8ммоль) і пентасульфід фосфору (1 05г, 2 3ммоль) розчиняли в 100мл толуолу і нагрівали 1 5 години Суміш охолоджували, фільтрували крізь шар силікагелю і промивали дихлорметаном Фільтрат випарювали досуха і залишок очищали колонковою хроматографією, елюент дихлорметан, одержуючи 0 5г жовтої речовини з Тпл 138-140°C

Розраховано для $C_{18}H_{14}Cl_2N_2S$ С, 59 84, Н, 3 91, N, 7 76 Знайдено С, 59 77, Н, 3 97, N, 7 76

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)
вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна
(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»
вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна
(044) 216 – 32 – 71