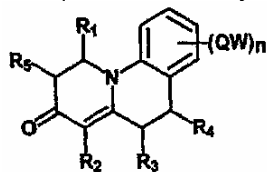


Цей винахід стосується способу одержання похідних (1H)-бензо[с]хінолізин-3-онів загальної формули (I), який залучає лише три етапи та використання як вихідних продуктів, комерційно доступних, або таких, які легко одержати, сполук. Зазначені сполуки формули (I) є придатними як інгібітори 5 α -редуктази.

Цей винахід стосується способу одержання похідних (1H)-бензо[с]хінолізин-3-онів загальної формули (I)



де

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, однакові або різні, вибирають з групи, до складу якої входять: H, C₁₋₈ алкіл, C₂₋₈ алкеніл, C₂₋₈ алкініл, циклоалкіл, арил, гетероцикл, галоген, CN, азид, NRR', C₁₋₈ алкіламіно, ариламіно, C₁₋₈ алкілокси, арилокси, COOR, CONRR', де R та R', однакові або різні, вибирають з групи, до складу якої входять: H, C₁₋₈ алкіл, циклоалкіл, арил, гетероцикл, арил C₁₋₈ алкіл;

Q вибирають з групи, до складу якої входять: простий зв'язок, C₁₋₈ алкіл, C₂₋₈ алкеніл, C₂₋₈ алкініл, циклоалкіл, CO, CONR, NR, де R відповідає визначенню, яке було наведено перед тим;

W вибирають з групи, до складу якої входять: H, C₁₋₈ алкіл, C₂₋₈ алкеніл, C₂₋₈ алкініл, циклоалкіл, трифторметил, C₁₋₈ алкокси, C₁₋₈ алкокси-C₁₋₈ алкіл, арил C₁₋₈ алкіл, арил, арилокси, ариламіно, C₁₋₈ алкілкарбоніл, арилкарбоніл, арилкарбоксил, арилкарбоксамід, галоген, CN, NRR', C₁₋₈ алкіламіно, гетероцикл, де зазначені групи алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, гетероцикл можуть бути заміщеними;

n представляє собою ціле число від 1 до 4;

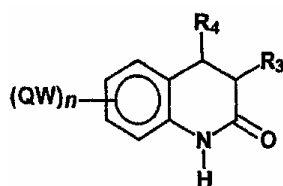
та їхніх фармацевтично прийнятних солей або ефірів,

з започаткуванням з комерційно доступних або таких, які легко одержують, сполук,

та залучає лише три етапи.

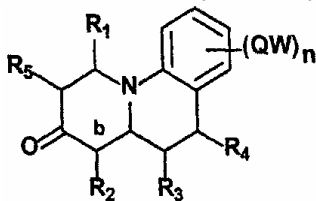
Сполуки загальної формули (I), які було визначено перед тим, є відомими інгібіторами 5 α -редуктази, придатними для лікування патологій, які опосередковуються зазначеним ферментом (наприклад, вугрі, облісіння, рак передміхурової залози та гіпертрофія у чоловіків та гірсутизм у жінок) (дивись міжнародну заявку № PCT/EP97/00552). Вони також є активними як регулятори росту рослин.

Відповідно до опису, який було наведено у вищезгаданій заявці на патент, до цього часу зазначені сполуки формули (I) одержують способом, який залучає різні етапи, з започаткуванням зі сполуки формули II



(II)

Відповідно до зазначеного способу, амідну групу сполуки II захищають як похідну N-Вос, одержану сполуку відновлюють, вводять до реакції з силілоксидіеном, який одержують *in situ*, та гідролізують з одержанням сполуки формули III



(III)

На кінцевому етапі введення подвійного зв'язку у положенні b здійснюють шляхом реагування дихлордиціанохінону з відповідними силіленоловими ефірами або шляхом оксидування ацетатом ртуті.

Як видно, спосіб, опис якого було наведено перед тим, залучає багато етапів, які, між іншим, справляють негативний вплив на кінцеві виходи необхідних сполук.

Маючи на увазі важливість цих сполук як інгібіторів 5 α -редуктази, очевидною є зацікавленість у розробці нових способів одержання необхідних сполук більш ефективним шляхом.

Цей винахід надає можливість подолання вищезгаданих проблем за допомогою способу синтезу, який залучає лише три етапи та, більше того, використовує як вихідні сполуки, сполуки, які можна легко синтезувати або такі, які є комерційно доступними. За цим винаходом у зазначених сполуках формули (I) групи C₁₋₈ алкіл, C₁₋₈ алкеніл та C₂₋₈ алкініл репрезентують нерозгалужені або розгалужені алкільні радикали, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, пентил, гексил, гептил, октил, етилен, пропен, бутен, ізобутен, ацетилен, пропін, бутин тощо.

Зазначений термін "циклоалкіл" означає: циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан, циклооктан, норборнан, канфан, адамантан.

Зазначений термін "арил" означає: феніл та нафтил.

Зазначений термін "гетероцикл" означає, зокрема, насичені або ароматичні гетероцикли, до складу яких входять один або декілька атомів N, зокрема: піридин, імідазол, пірол, індол, тριαзоли, піролідін,

піперидин.

Зазначений термін "галоген" означає: фтор, хлор, бром, йод.

Замісниками вищезгаданої групи W за переважним варіантом є: галоген, OR, феніл, NRR', CN, COOR, CONRR', C₁₋₈ алкіл (де R та R' відповідають визначенню, яке було наведено перед тим).

Зокрема, зазначений спосіб за цим винаходом надає можливість одержання зазначених сполук формули (I), де:

O=простий зв'язок, CO, CONR, NR (де R відповідає визначенню, яке було наведено перед тим), W=H, F, Cl, Br, Me, t-бутил, C₁₋₈ алкокси, 2,5-диметилгексил, трифторметил, 2,5-(ди-трифторметил)-феніл, 4-метокси-феніл, 4-фтор-феніл, феніл, феніл-C₁₋₈ алкіл, C₁₋₈ алкілкарбоніл, фенілкарбоніл.

n=1 або 2.

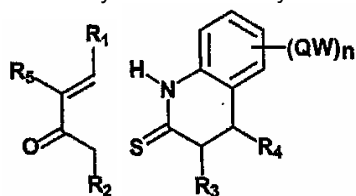
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅=H, Me, CN, феніл, COOR, CONRR' (де R та R' відповідають визначенню, яке було наведено перед тим).

Серед фармацевтично прийнятних ефірів та солей за цим винаходом можуть бути згадані наведені далі: гідрохлорид, сульфат, цитрат, форміат, фосфат.

Конкретними сполуками, які одержують за зазначеним способом, який відповідає цьому винаходу, є:

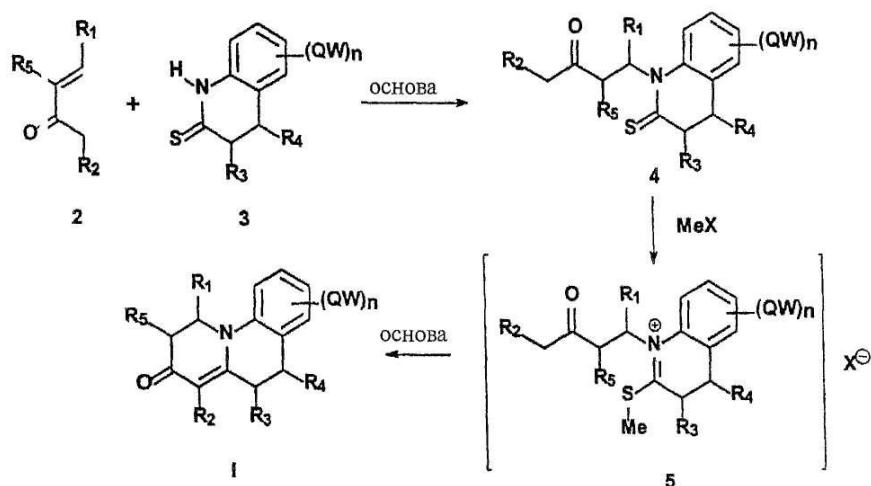
2,3,5,6-тетрагідро-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
8-хлор-2,3,5,6-тетрагідро-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
2,3,5,6-тетрагідро-8-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
2,3,5,6-тетрагідро-4-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
2,3,5,6-тетрагідро-1-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
8-хлор-2,3,5,6-тетрагідро-4-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
2,3,5,6-тетрагідро-4,8-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
8-хлор-2,3,5,6-тетрагідро-1-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
2,3,5,6-тетрагідро-1,4-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
2,3,5,6-тетрагідро-6-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
8-хлор-2,3,5,6-тетрагідро-6-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
2,3,5,6-тетрагідро-6,8-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
2,3,5,6-тетрагідро-4,6-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
2,3,5,6-тетрагідро-1,6-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
8-хлор-2,3,5,6-тетрагідро-4,6-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
2,3,5,6-тетрагідро-4,6,8-триметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
8-хлор-2,3,5,6-тетрагідро-1,6-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
2,3,5,6-тетрагідро-1,4,6-триметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
2,3,5,6-тетрагідро-5-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
8-хлор-2,3,5,6-тетрагідро-5-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
2,3,5,6-тетрагідро-5,8-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
2,3,5,6-тетрагідро-4,5-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
2,3,5,6-тетрагідро-1,5-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
8-хлор-2,3,5,6-тетрагідро-4,5-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
2,3,5,6-тетрагідро-4,5,8-триметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
8-хлор-2,3,5,6-тетрагідро-1,5-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
2,3,5,6-тетрагідро-1,4,5-триметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
2,3,5,6-тетрагідро-5,6-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
8-хлор-2,3,5,6-тетрагідро-5,6-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
2,3,5,6-тетрагідро-5,6,8-триметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
2,3,5,6-тетрагідро-4,5,6-триметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
8-хлор-2,3,5,6-тетрагідро-4,5,6-триметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
2,3,5,6-тетрагідро-1,5,6-триметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
8-хлор-2,3,5,6-тетрагідро-1,5,6-триметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
2,3,5,6-тетрагідро-4,5,6,8-тетраметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он.

За цим винаходом сполуки формули (I), визначення яких було наведено перед тим, можна одержати з започаткуванням зі сполук загальної формули 2 або формули 3:



де R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, W, Q та n відповідають визначенню, яке було наведено перед тим.
Сполуки 2 та 3 є комерційно доступними або їх можна одержати за відомими способами.

СХЕМА 1



Як видно зі Схеми 1, одержання зазначених сполук I за цим винаходом залуцає N-алкілювання тіоаміду 3 вінілкетонем 2 з одержанням N-алкілованого тіоаміду 4 у присутності сильної, однак, не нуклеофільної, основи. За переважним варіантом зазначену реакцію здійснюють у органічному розчиннику (наприклад, тетрагідрофурані) при температурі у межах від 0°C до 30°C впродовж періоду часу, який становить від двох годин до чотирьох годин. За більш переважним варіантом вінілкетон додають до тіоаміду періодично.

Характеристики зазначеної основи є вирішальними для ефективності зазначеної реакції: дійсно, сильні нуклеофільні основи викликають полімеризацію вінілкетону, у той час як зі слабкими основами зазначена реакція не відбувається. Переважними основами, які мають вищезгадані характеристики, є: K_2CO_3 /18-краун-6 або діазабіциклоундецен (DBU). Після цього N-алкілований тіоамід 4 метилується на атомі сірки з одержанням солі 5, яка, зазвичай, не виділяється, але залишається для продовження реакції з основою з одержанням кінцевої сполуки I. Для цього етапу також важливими є реакційні умови (температура та час), та тип основи.

Найкращі результати було одержано у разі застосування диметилсульфату як метилуючого агента, сильної, однак, не нуклеофільної основи (наприклад, діазабіциклоундецену) та здійснення реакції при температурі перегонки у органічному розчиннику (наприклад, толуолі) впродовж періоду часу, який становив від половини до однієї години.

З метою кращого ілюстрування цього винаходу у подальших прикладах наведено синтез двох сполук формули (I).

ПРИКЛАД 1

Одержання 6-хлор-1-(3-оксо-1-пентил)-(1H)-3,4-дигідрохінолін-2-тіону [сполука 4, де $(QW)_n=Cl$, $R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2=Me$]

У атмосфері азоту етилвінілкетон (сполука 2, де $R_1=R_5=H$, $R_2=Me$) (340мл, 3,42ммоль) додають до перемішуваної суспензії 6-хлор-(1H)-3,4-дигідрохінолін-2-тіону (сполука 3, де $(QW)_n=Cl$, $R_3=R_4=H$) (450мг, 2,28ммоль), безводного K_2CO_3 (692мг, 5,01ммоль) та 18-краун-6 (60мг, 0,23ммоль) у безводному тетрагідрофурані (41мл) з охолодженням при 0°C. Після цього одержану суспензію витримують з нагріванням до кімнатної температури та, після 30хв. перемішування, зазначену суспензію охолоджують до температури 0°C та додають додаткову кількість етилвінілкетону (3,42ммоль). Після 1год. при кімнатній температурі зазначену суспензію знову охолоджують до температури 0°C та додають останню порцію етилвінілкетону (3,42ммоль). Через 1год. при кімнатній температурі реакцію завершено. Одержану реакційну суміш фільтрують через невелику пробку безводного Na_2SO_4 і випарюють розчинник. Залишкове масло хроматографують (етилацетат:легкий петролейний ефір, 1:9, $R_f=0,29$) з одержанням чистого 6-хлор-1-(3-оксо-1-пентил)-(1H)-3,4-дигідрохінолін-2-тіону [сполука 4, де $(QW)_n=Cl$, $R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2=Me$] (277мг, 45%) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (температура розтоплення 68-70°C).

За альтернативним варіантом тіоамід 3 (450мг, 2,28ммоль) розчиняють у 5мл безводного тетрагідрофурану, додають діазабіциклоундецен (69мл, 0,46ммоль) та, з охолодженням при температурі 0°C, додають крапля за краплею етилвінілкетон 2 (275мл, 2,76ммоль) з перемішуванням у атмосфері азоту. Через 2,5год. при температурі 0°C додають додаткову кількість етилвінілкетону (113мл, 1,38ммоль), одержану реакційну суміш витримують впродовж однієї години при температурі 0°C, після чого зазначений розчинник випарюють, одержане залишкове масло розбавляють CH_2Cl_2 (30мл), промивають 5% лимонною кислотою, насиченим розчином $NaHCO_3$ та водою. Одержаний органічний шар сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та випарюють з одержанням неочищеного масла, яке піддають хроматографуванню за описом, який було наведено перед тим. Таким чином одержують сполуку 4 у вигляді суміші (1,6:1) з тіоамідом 3, який не вступив до реакції. Вирахуваний вихід сполуки 4: 35%.

ПРИКЛАД 2

Одержання 8-хлор-2,3,5,6-тетрагідро-4-метил-(1H)-бензо[c]хінолізин-3-ону [сполука I, де $(QW)_n=Cl$, $R_1=R_3=R_4=R_5=H$ та $R_2=Me$].

До розчину 6-хлор-1-(3-оксо-1-пентил)-(1H)-3,4-дигідрохінолін-2-тіону [сполука 4, де $(QW)_n=Cl$, $R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2=Me$] (250мг, 0,93ммоль) у безводному толуолі (3мл) додають Me_2SO_4 (149мл, 1,57ммоль) з перемішуванням у атмосфері азоту. Одержаний розчин нагрівають у колбі зі зворотним холодильником при температурі перегонки; через 5хв. починає відокремлюватись масло червоного кольору. Ще через 10хв. до двофазної реакційної суміші, яку нагрівають у колбі зі зворотним холодильником, додають крапля за краплею діазабіциклоундецен (235мл, 1,57ммоль), унаслідок чого

зазначена суміш через декілька хвилин стає темним. Нагрівання у колбі зі зворотним холодильником при температурі перегонки здійснюють впродовж 20хв., після чого одержаний розчин охолоджують до кімнатної температури, розбавляють дихлорметаном (50мл), промивають водою (50мл) та сушать над Na_2SO_4 . Після фільтрації та випарювання зазначеного розчиннику залишкове масло темного кольору піддають хроматографуванню (етилацетат:легкий петролейний ефір, 1:1, $R_f=0,28$) з одержанням чистого 8-хлор-2,3,5,6-тетрагідро-4-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-ону [сполука 1, де $(\text{QW})_n=\text{Cl}$, $R_1=R_3=R_4=R_5=\text{H}$ та $R_2=\text{Me}$] (90мг, 41%) у вигляді масла, яке твердне при відстоюванні (температура розтоплення $112-114^\circ\text{C}$).

ПРИКЛАД 3

Одержання 6-метил-1-(3-оксо-1-пентил)-(1H)-3,4-дигідрохінолін-2-тіону [сполука 4, де $(\text{QW})_n=\text{Me}$, $R_1=R_3=R_4=R_5=\text{H}$, $R_2=\text{Me}$]

У атмосфері азоту етилвінілкетон (сполука 2, де $R_1=R_5=\text{H}$, $R_2=\text{Me}$) (380мл, 3,81ммоль) додають до перемішуваної суспензії 6-метил-(1H)-3,4-дигідрохінолін-2-тіону (сполука 3, де $(\text{QW})_n=\text{Me}$, $R_3=R_4=\text{H}$) (500мг, 2,82ммоль), безводного K_2CO_3 (900мг, 6,5ммоль) та 18-краун-6 (89мг, 0,28ммоль) у безводному тетрагідрофурані (47мл) з охолодженням при 0°C . Після цього одержану суспензію витримують з нагріванням до кімнатної температури та, після 60хв. перемішування, зазначену суспензію охолоджують до температури 0°C та додають додаткову кількість етилвінілкетону 2 (3,81ммоль). Після 2 год. при кімнатній температурі реакція є завершеною. Одержану реакційну суміш фільтрують через невелику пробку безводного Na_2SO_4 і випарюють розчинник. Залишкове масло хроматографують (етилацетат:легкий петролейний ефір, 1:9, $R_f=0,23$) з одержанням чистого 6-метил-1-(3-оксо-1-пентил)-(1H)-3,4-дигідрохінолін-2-тіону [сполука 4, де $(\text{QW})_n=\text{Me}$, $R_1=R_3=R_4=R_5=\text{H}$, $R_2=\text{Me}$] (500мг, 68%) у вигляді твердої речовини білого кольору (температура розтоплення $70-71^\circ\text{C}$).

ПРИКЛАД 4

Одержання 8-метил-2,3,5,6-тетрагідро-4-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-ону [сполука I, де $(\text{QW})_n=\text{Me}$, $R_1=R_3=R_4=R_5=\text{H}$ та $R_2=\text{Me}$].

До розчину 6-метил-1-(3-оксо-1-пентил)-(1H)-3,4-дигідрохінолін-2-тіону [сполука 4, де $(\text{QW})_n=\text{Me}$, $R_1=R_3=R_4=R_5=\text{H}$, $R_2=\text{Me}$], (350мг, 1,40ммоль) у безводному толуолі (4мл) додають Me_2SO_4 (227мл, 2,40ммоль) з перемішуванням у атмосфері азоту. Одержаний розчин нагрівають у колбі зі зворотним холодильником при температурі перегонки; через 5хв. починає відокремлюватись масло червоного кольору. Ще через 15хв. до двофазної реакційної суміші, яку нагрівають у колбі зі зворотним холодильником, додають крапля за краплею діазабіциклоундецен (365мл, 2,40ммоль), унаслідок чого зазначена суміш через декілька хвилин стає темною. Нагрівання у колбі зі зворотним холодильником при температурі перегонки здійснюють впродовж 20хв., після чого одержаний розчин охолоджують до кімнатної температури, розбавляють дихлорметаном (50мл), промивають водою (50мл) та сушать над Na_2SO_4 . Після фільтрації та випарювання зазначеного розчиннику залишкове масло темного кольору піддають хроматографуванню (етилацетат:легкий петролейний ефір, 1:1, $R_f=0,29$) з одержанням чистого 8-метил-2,3,5,6-тетрагідро-4-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-ону [сполука I, де $(\text{QW})_n=\text{Me}$, $R_1=R_3=R_4=R_5=\text{H}$ та $R_2=\text{Me}$] (152мг, 50%) у вигляді масла, яке твердне при відстоюванні (температура розтоплення $143-145^\circ\text{C}$).