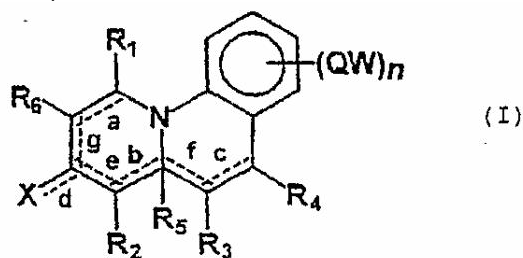


Цей винахід має відношення до похідних бензо[с]хінолізину загальної формули (I):



де:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, 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;

R₅ вибирають з групи, до складу якої входять: H, C₁₋₈ алкіл, COOR, CN, арил, гетероцикл;

X вибирають з групи, до складу якої входять: O, C(=O)R, COOR, NO₂, COONR'R, де R та R¹ відповідають визначенню, наведеному перед тим;

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, наведеному 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, галоген, CN, NRR', C₁₋₈ алкіламіно, гетероцикл, де алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна, арильна, гетероциклічна групи можуть бути заміщені;

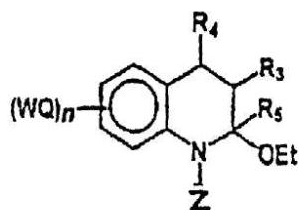
n - ціле число від 1 до 4;

символ --- означає, що відповідні зв'язки a, b, c, d, e, f та g можуть бути простими або подвійними зв'язками;

за умовою, якщо b або f - подвійний зв'язок, тоді група R₅ відсутня; та за умовою, що дві наступні сполуки виключаються: 4-карбонітрил-2,3-дигідро-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он та 3,4-дигідро-1-феніл-4aH-бензо[с]хінолізин-3-он;

їх фармацевтично прийнятних солей або ефірів, процесів їх одержання та їх використання, як інгібіторів стероїдних 5 α -редуктаз (які у подальшому називаються 5 α -редуктазами).

Винахід також має відношення до сполук формули (4)



де W, Q, n, R₃, R₄, R₅ відповідають визначенню, наведеному перед тим, а Z - захисна група для амідної групи за умовою, якщо R₃=R₄=R₅=(WQ)_n=H, тоді Z не є етоксикарбонільною групою.

Рівень техніки

Фермент, відомий як стероїдна 5 α -редуктаза, є системою, яку утворюють два ізоферменти (тип I та тип II або 5 α R-I та 5 α R-II, відповідно), які перетворюють тестостерон на дигідротестостерон, найсильніший андроген, який циркулює у організмі.

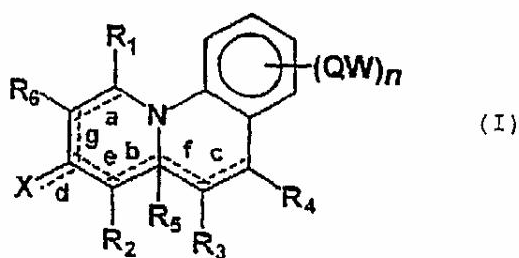
Ізофермент типу I (5 α R-I) знаходиться, головним чином, у печінці та шкірі, у той час, як ізофермент типу II (5 α R-II) знаходиться, головним чином, у тканинах простати та у чоловічих статевих органах, і його активність є невід'ємною складовою процесу розвитку зародку для диференціювання зовнішніх статевих органів.

Продуктування дигідротестостерону пов'язане з деякими широкорозповсюдженими патологіями, наприклад, доброякісна гіпертрофія простати, рак простати, облісіння та вугрі у чоловіків та гірсутизм у жінок. Зокрема, ізофермент I відіграє роль у патологіях, пов'язаних зі шкірою, у той час як ізофермент II пов'язаний з патологіями простати. Впродовж останніх років численні дослідники усього світу намагаються виділити нові сполуки, здатні пригнічувати фермент 5 α -редуктазу з метою лікування вищезгаданих патологій, зокрема, по можливості, вибірково впливати тільки на один з двох ізоферментів.

Інгібітори 5 α -редуктази, а також ізоферментів 5 α R-I та 5 α R-II уже були описані, наприклад, фінастерид, та успішно застосовані для лікування доброякісної гіпертрофії простати [див., наприклад, J. Med. Chem. 36, 4313-15 (1993), J. Med. Chem. 37, 3871-74 (1994)]. Таким чином, зрозумілою є важливість розробки нових сполук, здатних до пригнічення дії ферменту 5 α -редуктази і, зокрема, здатних до вибіркового впливу на ізофермент 5 α R-I, який, як було згадано перед тим, відповідає за широко розповсюджені патології, які мають велике значення, наприклад, облісіння у чоловіків та гірсутизм у жінок.

Докладний опис винаходу

Цей винахід має відношення до нових сполук, здатних до пригнічення ферменту 5 α -редуктази, або вибірково 5 α R-I та 5 α R-II, або обох ізоферментів, придатних для лікування патологій, які опосередковуються згаданим ферментом. Продукти за цим винаходом мають загальну формулу (I):



де замісники R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X, Q, W, n та символ --- відповідають визначенню, наведеному перед тим.

Відповідно до цього винаходу, з групою C₁₋₈ алкіл, C₂₋₈ алкеніл та C₂₋₈ алкініл вказані лінійні або розгалужені алкільні радикали, наприклад: метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, пентил, гексил, гептил, октил, етилен, пропен, бутен, ізобутен, ацетилен, пропін, бутин і т.ін.

З циклоалкілом вказані: циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан, циклооктан, норборнан, канфан, адамантан.

З арилом вказані: феніл та нафтил.

Гетероцикл, зокрема, означає: насичені або ароматичні гетероцикли, до складу яких входить один або більше атомів N, зокрема: піридин, імідазол, пірол, індол, триазили, піролідін, піперидин.

Галоген означає: фтор, хлор, бром, йод.

Замісниками вищезгаданої групи W, у переважному варіанті, є: галоген, OR, феніл, NRR', CN, COOR, CONRR', C₁₋₈ алкіл (де R та K відповідають визначенню, наведеному перед тим).

Зокрема, за цим винаходом перевага надається сполукам формули (I), де:

R₅ - H, гетероцикл

X-O

Q - простий зв'язок, CO, CONR, NR (де R відповідає визначенню, наведеному 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 алкіл карбоніл, фенілкарбоніл.

n - 1 або 2

R₁, R₂, R₃, R₄, R₆ - H, Me, CN, феніл, COOR, CONRR' (де R та R' відповідають визначенню, наведеному перед тим).

Серед фармацевтично прийнятних ефірів та солей за цим винаходом можна згадати такі: гідрохлорид, сульфат, цитрат, формиат, фосфат.

Переважними сполуками, за цим винаходом, є:

1,2,4,4a,5,6 гексагідро-(11H)-бензо[с]хінолізин-3-он;

8-хлор-1,2,4,4a,5,6 гексагідро-(11H)-бензо[с]хінолізин-3-он;

1,2,4,4a,5,6 гексагідро-8-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;

1,2,4,4a,5,6 гексагідро-4-метил-(11H)-бензо[с]хінолізин-3-он;

1,2,4,4a,5,6 гексагідро-1-метил-(11H)-бензо[с]хінолізин-3-он;

1,2,5,6 тетрагідро-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;

8-хлор-1,2,5,6 тетрагідро-(11H)-бензо[с]хінолізин-3-он;

8-метил-1,2,5,6 тетрагідро-(11H)-бензо[с]хінолізин-3-он;

4-метил-1,2,5,6 тетрагідро-(11H)-бензо[с]хінолізин-3-он;

1-метил-1,2,5,6 тетрагідро-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;

4,4a,5,6 тетрагідро-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;

5,6-дигідро-(11H)-бензо[с]хінолізин-3-он;

8-хлор-4,4a,5,6 тетрагідро-(11H)-бензо[с]хінолізин-3-он;

8-хлор-1-метил-4,4a,5,6 тетрагідро-(11H)-бензо[с]хінолізин-3-он;

8-метил-4,4a,5,6 тетрагідро-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;

4-метил-4,4a,5,6 тетрагідро-(11H)-бензо[с]хінолізин-3-он (цис) та (транс);

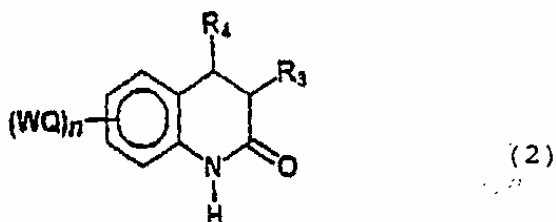
8-хлор-4-метил-1,2,5,6 тетрагідро-(11H)-бензо[с]хінолізин-3-он;

4,8-диметил-1,2,5,6 тетрагідро-(11H)-бензо[с]хінолізин-3-он;

4,8-диметил-4,4a,5,6 тетрагідро-(11H)-бензо[с]хінолізин-3-он (цис) та (транс);

8-хлор-4-метил-4,4a,5,6 тетрагідро-(11H)-бензо[с]хінолізин-3-он (цис) та (транс);

Сполуки за цим винаходом можна одержати, наприклад, якщо почати зі сполук формули 2:



де R₃, R₄, W, Q та n відповідають визначенню, наведеному перед тим, відповідно до Схеми реакції, яку наведено далі.

Сполуки 2 є доступними з комерційних джерел або їх можна одержати за відомими способами.

Як показано на Схемі, одержання сполук за цим винаходом залучає захист амідної групи у сполуці 2 за

допомогою захисної групи Z, наприклад, третбутоксикарбонілу (t-Boc), для одержання сполуки 3; сполука 3 відновлюється до сполуки 4, наприклад (коли $R_5 = H$), борогідридом натрію у етанолі (pH3), яка реагує з силілованим ефіром 6, одержаним *in situ* з вінілкетонів 5 (R_1, R_2 та R_6 відповідають визначенню, наведеному перед тим) з силілувальним агентом, наприклад, триметилсилілтрифторметансульфоновим ангідридом (TMSOTf) та з наступним гідролізуванням, наприклад, у гідрокарбонаті натрію, до одержання сполук формули (I), де X - O. Можливе введення подвійного зв'язку, та перетворення групи X на одну з інших вищезгаданих груп можна легко здійснити за відомими способами, якщо почати з відповідної сполуки формули (I), яку було одержано, як вказано. Наприклад, введення подвійного зв'язку у позиції a або b може бути здійснено шляхом реагування дихлордиціанохінону (DDQ) з відповідними силіленоловими ефірами або окисненням ацетатом ртуті насиченої відповідної сполуки, одержаної, як описано перед тим. Перетворення групи X може бути здійснено за допомогою відповідних енолтрифлатів та їх карбонілювання у присутності діацетату паладію, трифенілфосфіну та відповідного нуклеофільного реагенту (спирту, аміну, нітрогрупи).

Приклад 1

Одержання N-(t-бутоксикарбоніл)-3,4-дигідрохінолін-2(1H)-ону

[сполуки 3, де $(QW)_n = H, R_3=R_4=H$]

5г (34ммоль) 3,4-дигідрохінолін-2(1H)-ону [сполука 2, де $(QW)_2 = H, R_3=R_4=H$] та 111мл CH_2Cl_2 вносять у атмосфері азоту до 250мл кругло донної колби, спорядженої магнітною мішалкою.

До згаданої суміші додають 4,7мл (34ммоль) триетиламіну (дистильованого на KOH), 8,9г (40,8ммоль) дибутилдикарбонату та 1г (8,2ммоль) 4-диметиламінопіридину. Суміш перемішують з нагріванням у колбі зі зворотним холодильником впродовж 5 годин, потім впродовж ночі при кімнатній температурі, після чого видаляють розчинник і додають 200мл води. Водну фазу екстрагують діетиловим ефіром, органічну фазу нейтралізують водним розчином $KHSO_4$ (1M). Органічну фазу промивають насиченим розчином NaCl і висушують на Na_2SO_4 . Після фільтрування та видалення розчинника, одержують 8,23г необхідного продукту (кристали білого кольору). Температура розтоплення: 68-69°C. Вихід: 98%.

Приклад 2

Одержання N-(t-бутоксикарбоніл)-2-етокси-1,2,3,4-тетрагідрохіноліну

[сполуки 4, де $(QW)_n = H, R_3=R_4=R_5=H$]

4,35г (17,6ммоль) сполуки, одержаної з прикладу 1, та 136мл абсолютного етанолу вносять до 500мл круглодонної колби, спорядженої магнітною мішалкою.

Розчин охолоджують при -25°C і до суміші впродовж 1 години додають 2,66г (70,4ммоль) $NaBH_4$ (поділених на 6 порцій). Через 4 години до суміші додають розчин 2N HCl у абсолютному етанолі (до pH 3) і суміш перемішують при 0°C впродовж 1,5 години. Додають 100мл води, водну фазу екстрагують метиленхлоридом, органічну фазу промивають насиченим розчином $NaHCO_3$ та насиченим розчином NaCl і суміш висушують на Na_2SO_4 . Після фільтрування видаляють розчинник і одержують 4,74г потрібного продукту (густа рідина жовтого кольору); вихід 96%.

Виконання вищезгаданих операцій дозволяє одержати інші сполуки 4, у яких замісники не відновлюються $NaBH_4$; у разі присутності замісників, які можуть бути відновлені $NaBH_4$, вони повинні бути попередньо захищені.

Приклад 3

Одержання 1,2,4,4a,5,6 гексагідро-(11H)-бензо[c]хінолізин-3-ону

[сполуки формули (I), де X - O; $(QW)_n = H, R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=R_6=H$; a, b, c, e, f, g - простий зв'язок]

70мкл (0,86ммоль) 3-бутен-2-ону [сполука формули 5, де $R_1=R_2=R_6=H$] та 2мл безводної CH_2Cl_2 вносять, при 0°C у атмосфері аргона, до двогорлої круглодонної колби, спорядженої магнітною мішалкою та краплинною лійкою.

До суміші (крапля за краплею) додають 170мкл (1,22ммоль) триетиламіну (дистильованого на KOH) та 209мкл (1,08ммоль) триметилсилілтрифторметансульфонату (TMDOTf). За цих умов 2-(триметилсилілокси)-1,3-бутадієн [сполука 6, де $R_1=R_2=R_6=H$] утворюють *in situ*. Суміш перемішують впродовж 45 хвилин, після чого до неї, крапля за краплею, додають розчин 100мг (0,36ммоль) продукту з Прикладу 2 у 2мл безводної CH_2Cl_2 разом з 69мкл (0,36ммоль) TMSOTf. Температуру суміші доводять до рівня кімнатної, кімнатної, через 30 хвилин додають 4 мл насиченого розчину $NaHCO_3$ і суміш енергійно перемішують впродовж 36 годин. До суміші додають 4мл води і водну фазу екстрагують метиленхлоридом, органічну фазу промивають насиченим розчином $NaHCO_3$, водою, насиченим розчином NaCl і висушують на Na_2SO_4 . Після фільтрування розчинник видаляють і одержують 59мг неочищеного продукту. Продукт очищають відгонкою під вакуумом на силікагелевій колонці (FCC) з елююванням метиленхлоридом та 1% триетиламіном. Одержують 18мг потрібного продукту (кристали). Температура розтоплення: 53-54°C. Вихід 25%.

Завдяки використанню різних вінілкетонів 5 або шляхом безпосереднього використання різних силіленолових ефірів 6 (у разі їх доступності), можна одержати відповідні похідні формули (I).

Зокрема, у разі використання 1-метокси-3-(триметилсилілокси)-1-3-бутадієну (сполука 6, де $R_1 = MeO, R_2 = H, R_6 = H$), 4,4a,5,6 тетрагідро-(11H)-бензо[c]хінолізин-3-он [сполука I, де X-O, $(QW)_n = H, R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=R_6=H$, a - подвійний зв'язок; b, c, e, f, g - простий зв'язок] одержували безпосередньо за схемою синтезу, опис якої наведено у наступному Прикладі 4.

Приклад 4

Одержання 4,4a,5,6-тетрагідро-(11PH-бензо[c]хінолізин-3-ону

[сполуки I, де X - O, $(QW)_n = H, R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=R_6=H$, a - подвійний зв'язок; b, c, e, f, g - простий зв'язок]

До перемішаного розчину сполуки 4 [$(QW)_n = H, R_3=R_4=H$] (4г, 14,42ммоль) прикладу 3, у 75мл безводної CH_2Cl_2 у атмосфері аргону при -10°C впродовж 7 хвилин прикраплюють 28,84мл 1M розчину $TiCl_4$ у CH_2Cl_2 з підтримкою температури нижче -5°C. Після цього за допомогою шприцу при 0°C додають 1-метокси-3-(триметилсилілокси)-1-3-бутадієн (сполука 6, $R_1 = MeO, R_2 = H, R_6 = H$) (3,29мл, 17,3ммоль) і реакційну суміш витримують при кімнатній температурі впродовж 1 години. До реакційної суміші обережно додають 100мл насиченого розчину $NaHCO_3$, після чого перемішують впродовж 30 хвилин. Органічний шар відокремлюють,

промивають водою, фільтрують на целіті і висушують над Na_2SO_4 . Після видалення розчинника неочищений продукт очищають відгонкою під вакуумом на колонці (елюент - легкий петролейний ефір/етилацетат 1:4) з одержанням 0,72г (25% вихід) необхідного продукту (кристали білого кольору, температура розтоплення: 135-137°C).

Приклад 5

а) Одержання 4-метил-4,4а,5,6-тетрагідро-(11Н)-бензо[с]хінолізин-3-ону

[сполуки формули (I), де X - O, $(\text{QW})_n$ - H, $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{H}$, R_2 - Me; a - подвійний зв'язок; b, c, e, f, g - простий зв'язок], 4 метил-1,2,5,6-тетрагідро-(11Н)-бензо[с]хінолізин-3-ону [сполуки формули (I), де X - O, $(\text{QW})_n$ - H, $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_6=\text{H}$, R_2 - Me; b - подвійний зв'язок; a, c, e, f, g - простий зв'язок] та 4-метил-5,6-дигідро-(11Н)-бензо[с]хінолізин-3-ону [сполуки формули (I), де X - O, $(\text{QW})_2$ - H, $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_6=\text{H}$, R_2 - Me; a, b - подвійні зв'язки; c, e, f, g - прості зв'язки].

1г (4,64ммоль) 4-метил-1,2,4,4а,5,6-гексагідро-(11Н)-бензо[с]хінолізин-3-ону [сполуки формули (I), де X - O, $(\text{QW})_n$ - H, $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{H}$, R_2 - Me; a, b, c, e, f, g — прості зв'язки], одержаної за прикладом 3 шляхом реагування сполуки 4 (де $(\text{QW})_n$ - H; $\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$) прикладу 2 та етилвінілкетону (сполуки 5, де $\text{R}_1=\text{R}_6=\text{H}$; R_2 - Me) та 120мл 5% розчину (у об'ємному відношенні) льодяної оцтової кислоти у воді вносили у атмосфері азоту до двогорлої круглодонної колби, спорядженої магнітною мішалкою, холодильником та краплинною лійкою. З енергійним перемішуванням додають 7,27г (18,56ммоль) тетранатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти та 5,92г (18,56ммоль) $(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2\text{Hg}$, і реакційну суміш нагрівають при 90°C впродовж 2 годин. Після охолодження при кімнатній температурі, до реакційної суміші додають 120 мл води та екстрагують метиленхлоридом (4х70мл). Відокремлену органічну фазу промивають насиченим розчином NaHCO_3 , насиченим розчином NaCl, після чого висушують над Na_2SO_4 . Після видалення розчинника неочищений продукт очищають відгонкою під вакуумом на силікагелі шляхом елюювання етилацетатом/легким петролейним ефіром 2:1 з одержанням:

83мг (10%) (смолиста тверда речовина) цис-4-метил-4,4а,5,6-тетрагідро-(11Н)-бензо[с]хінолізин-3-ону [сполуки формули (I), де X - O, $(\text{QW})_n$ - H, $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{H}$, R_2 - Me; a - подвійний зв'язок; b, c, e, f, g - прості зв'язки]

350мг (40%) (кристали, температура розтоплення: 148-150°C) 4 метил-1,2,5,6-тетрагідро-(11Н)-бензо[с]хінолізин-3-ону [сполуки формули (I), де X - O, $(\text{QW})_n$ - H, $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_6=\text{H}$, R_2 - Me; b - подвійний зв'язок; a, c, e, f, g - прості зв'язки] та

107мг (12%) (смолиста тверда речовина) 4-метил-5,6-дигідро-(11Н)-бензо[с]хінолізин-3-ону [сполуки формули (I), де X - O, $(\text{QW})_n$ - H, $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_6=\text{H}$, R_2 - Me; a, b - подвійні зв'язки; c, e, f, g — прості зв'язки].

Випробування на активність

Пригнічувальну активність одержаних сполук відносно ізоферментів 1 та 2 5α-редуктази визначали за допомогою тканинних зразків (наприклад, тканини простати людини) або клітинних систем людини (наприклад, клітин DU 145), які експресують ізоферменти 2 та 1, відповідно.

Зразки інкубують у присутності тестостерону, міченого тритієм, після чого визначають кількість міченого дигідротестостерону, утвореного за відсутності та у присутності інгібітору.

Сполуки продемонстрували високу пригнічувальну активність ферменту 5α-редуктази (особливо, ізоферменту 1) з рівнем пригнічення, який перевищував 50% при концентрації 10-100нМ.

Для терапевтичного застосування сполуки за цим винаходом одержують у формі фармацевтичних композицій, до складу яких входить активна основа та органічні або неорганічні наповнювачі, придатні для перорального, парентерального або локального введення композицій. Таким чином, фармацевтичні композиції можуть бути у твердій формі (драже, супозиторії, креми, мазі), рідкій формі (розчини, суспензії, емульсії) і до їх складу можуть входити також стабілізатори, консерванти, зволожувальні агенти, емульгатори, буфери або солі, які використовують для урівноваження осмотичного тиску, які традиційно застосовують у цій галузі.

Взагалі, сполуки вводять у відповідності зі способами введення та кількостями, які використовують для відомих агентів, які застосовують з тією ж самою метою, та беручи до уваги вік та стан пацієнтів.

ΦΙΓ. 1

