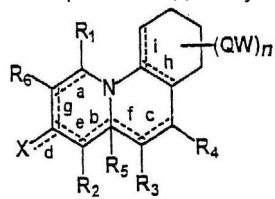


Цей винахід стосується повністю та частково насичених похідних бензо[с]хінолізину загальної формули (1), їхніх фармацевтично прийнятних солей або складних ефірів, способів їх виготовлення та композицій для фармацевтичного та сільськогосподарського застосування, що містять ці речовини.

Цей винахід стосується похідних бензо[с]хінолізину загальної формули (I)



у яких:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, однакові або різні, вибрані з групи, що складається з таких замісників: H, C₁₋₈алкіл, C₂₋₈алкеніл, C₂₋₈алкініл, циклоалкіл, арил, гетероцикл, галоген, CN, азид, NRR', C₁₋₈алкіламіногрупа, ариламіногрупа, C₁₋₈алкілоксигрупа, арилоксигрупа, COOR, CONRR', C(=O)R, де R та R', однакові або різні, вибрані з групи, яка складається з таких замісників: H, C₁₋₈алкіл, циклоалкіл, арил, гетероцикл, арил-C₁₋₈алкіл;

R₅ вибраний з групи, що складається з таких замісників: H, C₁₋₈алкіл, C₁₋₈алкіларил, COOR, CN, арил, гетероцикл, C₁₋₈алкілгетероцикл, фосфат C₁₋₈алкілгетероцикл-рибози;

X вибраний з групи, яка складається з таких замісників: O, C(=O)R, COOR, NO₂, CONR' R, де R та R' відповідають вищенаведеним визначенням;

Q вибраний з групи, яка складається з таких замісників: одинарний зв'язок, C₁₋₈алкіл, C₂₋₈алкеніл, C₂₋₈алкініл, циклоалкіл, CO, CONR, NR, де R відповідає вищенаведеному визначенню;

W вибраний з групи, яка складається з таких замісників: H, C₁₋₈алкіл, C₂₋₈алкеніл, C₂₋₈алкініл, циклоалкіл, трифторметил, C₁₋₈алкоксигрупа, C₁₋₈алкокси-C₁₋₈алкіл, арил-C₁₋₈алкіл, арил, арилоксигрупа, ариламіногрупа, C₁₋₈алкілкарбоніл, арилкарбоніл, арилкарбоксил, арилкарбоксамід, галоген, CN, NRR', C₁₋₈алкіламіногрупа, гетероцикл, де алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, гетероцикл можуть бути заміщені;

n - ціле число від 1 до 4;

символ ----- означає, що відповідні зв'язки a, b, c, d, e, f, g, h та i можуть бути одинарними або подвійними, за умови, що, якщо зв'язки b або f подвійні, то замісник R₅ відсутній;

їхніх фармацевтично прийнятних солей або складних ефірів, способів їх виготовлення та їх застосування як інгібіторів 5α-редуктаз стероїду.

Фермент, відомий як 5α-редуктаза стероїду (далі в цьому описі позначений як 5α-редуктаза), являє собою систему, утворену двома ізоферментами (відповідно тип I та тип II або 5αR-I та 5αR-II), яка перетворює тестостерон у дигідротестостерон, який є найсильнішим андрогеном, що циркулює в організмі. Ізофермент типу I (5αR-I) присутній, головним чином, у печінці та шкірі, а ізофермент типу II (5αR-II) присутній, головним чином, у тканині простати та в чоловічих статевих органах, і його активність має велике значення в процесі розвитку зародку для диференціації зовнішніх статевих органів. Продукування дигідротестостерону пов'язане з деякими широко розповсюдженими патологічними станами, наприклад, доброякісною гіпертрофією простати, раком простати, облісінням та вугруватістю у чоловіків та з надлишковим оволосінням у жінок. Більш конкретно, ізофермент I відіграє певну роль у патологіях, що мають відношення до шкіри, а ізофермент II - у патологіях простати. Останнім часом багато дослідників у різних країнах намагалися виділити нові сполуки, здатні інгібувати 5α-редуктазу з метою лікування вищезазначених патологічних станів, особливо такі, що діють селективно тільки на один з двох ізоферментів. Інгібітори 5α-редуктази і, отже, ізоферментів 5αR-I і 5αR-II, вже описані [дивись, наприклад, J. Med. Chem. 36, 4313-15 (1993); J. Med. Chem. 37, 3871-74 (1994); J. Med. Chem. 40, 1112 (1997); J. Med. Chem. 40, 3466 (1997)]; наприклад, фінастериди можна успішно використовувати для лікування доброякісної гіпертрофії простати.

У патентах EP-703221, EP-591582, EP-591583, EP-532190 та EP-531026 сповіщається про бензохінолін-3-они як інгібітори 5α-редуктази, а публікація міжнародної заявки WO 94/21614 описує заміщені похідні 3-фенантридинону, які мають таку ж здатність.

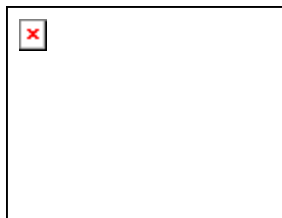
У журналі Journal of the Chemical Society, Perkin Transaction 1, vol 3, 1979, на стор. 584-590 описаний, окрім інших сполук, бензо[с]хінолізин (дивись сполуку 8) без будь-яких вказівок на його використання.

Таким чином, очевидно є важливість розробки нових сполук, здатних інгібувати дію 5α-редуктаз і, зокрема, здатних селективно впливати на ізофермент 5αR-I, який, згідно з вищезазначеним, спричиняє широко розповсюджені патології, наприклад, облісіння у чоловіків та надлишкове оволосіння у жінок.

Тому цей винахід стосується також способу лікування патологічних станів, пов'язаних з 5α-редуктазами і, зокрема, лікування вугруватості, облісіння, раку простати та гіпертрофії простати у чоловіків та надлишкового оволосіння в жінок. Крім того, також з'ясовано і являє собою іншу мету цього винаходу, що сполука формули (I) може інгібувати 5α-редуктази у рослинах і тому здатна селективно регулювати процеси розвитку рослин на світлі та в темноті. Сполуки згідно з цим винаходом можуть бути застосовані як фітофармацевтичні засоби в сільському господарстві, які дозволяють поліпшити морфогенез та розвиток корисних рослин, або як гербіциди, що пригнічують розвиток бур'янової рослинності. Таким чином, ці сполуки можуть використовуватися у складі агрохімікатів для управління процесами зростання, зокрема, в агрохімікатах, які використовують для оброблення насіння та/або рослин.

Цей винахід стосується нових сполук, здатних інгібувати фермент 5α-редуктазу або селективно відносно 5αR-I чи 5αR-II, або відносно обох вказаних ізоферментів, корисних для лікування патологічних станів, в яких цей фермент є медіатором, або для сільськогосподарського застосування як регуляторів зростання рослин чи гербіцидів.

Сполуки згідно з цим винаходом мають загальну формулу



де замісники R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X , Q , W , n та символ ----- відповідають вищенаведеним визначенням.

Згідно з цим винаходом, групи C_{1-8} алкіл, CC_{2-8} алкеніл і C_{2-8} алкініл означають алкільні радикали лінійної або розгалуженої будови, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, пентил, гексил, гептил, октил, етилен, пропен, бутен, ізобутен, ацетилен, пропін, бутин тощо.

Циклоалкіл означає циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан, циклооктан, норборнан, камфан, адамантан.

Арил означає фенол, дифеніл і нафтил.

Гетероцикл означає, зокрема, насичені або ароматичні гетероцикли, що містять один або кілька атомів азоту, більш конкретно, піридин, імідазол, пірол, індол, тριαзоли, піролідин, піперидин.

Фосфат означає аніон моно-, ди- або трифосфорної кислоти.

Галоген означає фтор, хлор, бром, йод.

Замісниками при вищезазначеній групі W , яким віддається перевага, є галоген, OR, фенол, NRR' , CN, COOR, CONRR', C_{1-8} алкіл (де R та R' відповідають вищенаведеним визначенням).

Зокрема, згідно з цим винаходом, перевага віддається сполукам формули (1), в яких:

$R_5=H$, C_{1-8} алкіларил, COOR, CN, арил, гетероцикл, C_{1-8} алкілгетероцикл або фосфат C_{1-8} алкілгетероцикл-рибози;

$X=O$, COOH;

O =одинарний зв'язок, CO, CONR, NR, де R відповідає вищенаведеному визначенню;

$W=H$, F, Cl, Br, метил, трет-бутил, C_{1-8} алкоксигрупа, 2,5-диметилгексил, трифторметил, 2,5-ди(трифторметил)-феніл, 4-метоксифеніл, 4-фторфеніл, фенол, фенол- C_{1-8} алкіл, C_{1-8} алкілкарбоніл, фенілкарбоніл;

$n=1$ і 2 ;

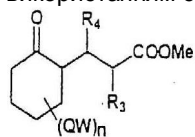
R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , $R_6=H$, метил, CN, фенол, COOR, CONRR' (де R та R' відповідають вищенаведеним визначенням). Серед фармацевтично прийнятних солей та складних ефірів згідно з цим винаходом можна вказати на такі: гідрохлорид, сульфат, цитрат, форміат, фосфат.

Сполуками згідно з цим винаходом, яким віддається перевага, є такі:

- (1) 2,3,4,4a,5,6,6a,7,8,9,10,10a-додекагідро-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (2) 8-хлор-2,3,4,4a,5,6,6a,7,8,9,10,10a-додекагідро-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (3) 2,3,4,4a,5,6,6a,7,8,9,10,10a-додекагідро-8-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (4) 2,3,4,4a,5,6,6a,7,8,9,10,10a-додекагідро-4-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (5) 2,3,4,4a,5,6,6a,7,8,9,10,10a-додекагідро-1-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (6) 2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (7) 8-хлор-2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (8) 2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-8-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (9) 2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (10) 2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-1-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (11) (4a α ,6a β ,10a α)-3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (12) (4a β ,6a β ,10a α)-3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (13) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (14) 8-хлор-3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (15) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-8-метил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (16) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4-метил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (17) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-1-метил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (18) 8-хлор-2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (19) 2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4,8-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (20) 8-хлор-2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-1-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (21) 2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-1,4-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (22) 8-хлор-3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4-метил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (23) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4,8-диметил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (24) 8-хлор-3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-1-метил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (25) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-1,8-диметил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (26) 2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-5-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (27) 8-хлор-2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-5-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (28) 2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-5,8-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (29) 2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4,5-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (30) 2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-1,5-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (31) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-5-метил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (32) 8-хлор-3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-5-метил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (33) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-5,8-диметил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (34) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4,5-диметил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (35) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-1,5-диметил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (36) 8-хлор-2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4,5-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (37) 2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4,5,8-триметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (38) 8-хлор-2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-1,5-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;

- (39) 2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-1,4,5-триметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (40) 8-хлор-3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4,5-диметил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (41) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4,5,8-триметил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (42) 8-хлор-3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-1,5-диметил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (43) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-1,5,8-триметил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (44) 2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-6-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (45) 8-хлор-2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-6-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (46) 2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-6,8-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (47) 2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4,6-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (48) 2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-1,6-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (49) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-6-метил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (50) 8-хлор-3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-6-метил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (51) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-6,8-диметил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (52) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4,6-диметил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (53) 3,435,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-1,6-диметил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (54) 8-хлор-2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4,6-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (55) 2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4,6,8-триметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (56) 8-хлор-2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-1,6-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (57) 2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-1,4,6-триметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (58) 8-хлор-3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4,6-диметил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (59) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4,6,8-триметил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (60) 8-хлор-3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-1,6-диметил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (61) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-1,6,8-триметил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (62) 2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-5,6-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (63) 8-хлор-2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-5,6-диметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (64) 2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-5,6,8-триметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (65) 2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4,5,6-триметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (66) 2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-1,5,6-триметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (67) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-5,6-диметил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (68) 8-хлор-3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-5,6-диметил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (69) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-5,6,8-триметил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (70) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4,5,6-триметил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (71) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-1,5,6-триметил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (72) 8-хлор-2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4,5,6-триметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (73) 2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4,5,6,8-тетраметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (74) 8-хлор-2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-1,5,6-триметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (75) 2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-1,4,5,6-тетраметил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (76) 8-хлор-3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4,5,6-триметил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (77) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4,5,6,8-тетраметил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (78) 8-хлор-3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-1,5,6-триметил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (79) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-1,5,6,8-тетраметил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (80) 5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагідро-(3H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (81) 8-хлор-5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагідро-(3H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (82) 5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагідро-8-метил-(3H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (83) 5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагідро-4-метил-(3H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (84) 8-хлор-5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагідро-4-метил-(3H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (85) 5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагідро-4,8-диметил-(3H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (86) 2,3,5,6,7,8,9,10-октагідро-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (87) 8-хлор-2,3,5,6,7,8,9,10-октагідро-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (88) 2,3,5,6,7,8,9,10-октагідро-8-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (89) 2,3,5,6,6a,7,8,9-октагідро-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (90) 8-хлор-2,3,5,6,6a,7,8,9-октагідро-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (91) 2,3,5,6,6a,7,8,9-октагідро-8-метил-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (92) 4a-бензил-3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (93) 4a-бензил-8-хлор-3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (94) 4a-бензил-3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-8-метил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (95) 4a-бензил-3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4-метил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (96) 4a-бензил-3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-1-метил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (97) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4a-(4-піридил)метил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (98) 8-хлор-3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4a-(4-піридил)метил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (99) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-8-метил-4a-(4-піридил)метил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (100) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-4-метил-4a-(4-піридил)метил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он;
- (101) 3,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-декагідро-1-метил-4a-(4-піридил)метил-(4aH)-бензо[с]хінолізин-3-он.

Додекагідробензо[с]хінолізин-3-они та декагідробензо[с]хінолізин-3-они згідно з цим винаходом, у яких подвійні зв'язки і та h відсутні, можна одержати, як показано на Схемі 1, за загальною методикою одержання бензо[с]хінолізин-3-онів, описаною в публікації міжнародної заявки WO 97/29107, зокрема, з використанням сполук формули 2 як вихідних компонентів:



(2)

де R₃, R₄, W, Q та n відповідають вищенаведеним визначенням.

Сполуки формули 2 виробляються промисловістю або можуть бути одержані за відомими способами.

Як показано на Схемі 1, одержання сполук, що відповідають цьому винаходу, включає циклізацію складного ефіру 2 в єнамід 3 шляхом нагрівання сполуки 2 при 120°C у мурашиній кислоті у присутності гідрокарбонату амонію. Єнамід 3 відновлюють до транс-конденсованого амиду 4, наприклад, ціанборгідридом натрію при pH 4, а потім захищають амідогрупу групою захисту, наприклад, трет-бутоксикарбонілом (t-BOC), одержуючи сполуку 5; сполуку 5 відновлюють у сполуку 6, наприклад, (якщо $R_5=H$), боргідридом натрію в етанолі (pH 4). Особливо високі виходи одержують, якщо відновлення проводять триетилборгідридом літію в тетрагідрофурані при -78°C з наступним додаванням 2N безводного розчину хлороводню в етанолі до pH 4. Одержану таким чином сполуку 6 потім вводять в реакцію з силосидіном 8, який утворюється *in situ* в результаті реакції вінілкетону 7 (де R_1 , R_2 та R_6 відповідають вищенаведеним визначенням) з силілувальним агентом, наприклад, ангідридом триметилсилілтрифторметансульфофосфатної кислоти (TMSOTf), а потім гідролізують, наприклад, у середовищі гідрокарбонату натрію, одержуючи сполуку формули (I), в якій $X=O$. Можливе введення подвійних зв'язків та перетворення групи X в одну з інших груп, згаданих вище, можна легко виконати за відомими методиками, взявши за вихідний компонент сполуку формули (I), одержану, як описано вище. Наприклад, введення подвійного зв'язку в положення а та/або b можна здійснити шляхом реакції дихлордиціанхінону (DDQ) з відповідними простими ефірами силіленолу або шляхом окислення ацетатом ртуті насиченої сполуки відповідної будови, одержаної, як описано вище.

Згідно з іншим варіантом здійснення цього винаходу, можна безпосередньо одержати подвійний зв'язок у положенні "а" шляхом реакції між продуктами 6 і 8 (в яких $R_1=OCH_3$, а R_2 та R_6 є атомами водню) у присутності чотирихлористого титану або TMSOTf, які в даному разі виступають як кислоти Льюїса (продукт 8 згідно з вищенаведеним визначенням в даному разі є промисловим товарним продуктом). Діючи за цією методикою, можна також забезпечити відповідне стереохімічне розташування атома водню в положенні 4а ($R_5=H$) у кінцевому продукті. Зокрема, при використанні чотирихлористого титану утворюється сполука, в якій вищезгаданий атом водню розташований на тій же стороні, що й водневий атом в положенні 10а, тоді як при використанні TMSOTf вищезгаданий атом водню знаходиться на протилежній стороні відносно водню в положенні 10а.

Перетворення групи X можна виконати шляхом одержання відповідних єнолтрифлатів та їх карбонілування в присутності діацетату паладію, трифенілфосфіну та придатного для цієї мети нуклеофільного реагенту (спирту, аміну, нітрогрупи).

Сполуки згідно з цим винаходом, в яких присутні подвійні зв'язки і або h та b, можна одержати, як показано на Схемі 2, вживаючи як вихідні продукти, наприклад, вищезгадані сполуки формули 2.

Ключовою стадією процесу є термічне перегрупування з циклізацією ізоксалін-5-спіроциклопропану 14 у кінцевий продукт 1. Цей процес раніше описано стосовно до синтезу інших азотовмісних гетероциклічних сполук в журналах J. Org. Chem. 1988, 53, 2426 та J. Med. Chem. 1997, 40, 1112.

Як показано на схемі 2, одержання сполук, що відповідають цьому винаходу, включає забезпечення захисту карбонілу сполуки 2 (де R_3 та R_4 відповідають вищенаведеним визначенням) у вигляді кеталю, наприклад, етиленгліколем у присутності кислоти як каталізатора, з наступним селективним відновленням групи складного ефіру у сполуці 9 до альдегіду 10, наприклад, DIBAL при -78°C. Після перетворення альдегіду 10 в оксим 11, яке виконують, наприклад, шляхом реакції з гідрохлоридом гідроксиламіну в піридині, проводять циклізацію з приєднанням до метиленциклопропану 12 (де R_1 , R_2 та R_6 відповідають вищенаведеним визначенням) оксиду нітрилу, що утворюється *in situ* в результаті реакції оксиму 11 з гіпохлоритом натрію та триетиламіном. Потім від ізоксалін-5-спіроциклопропану 13 відщеплюють захисну групу при використанні кислоти як каталізатора, і одержаний продукт піддають термічному перегрупуванню в диметилформаміді при кипінні на протязі 3-6 годин, одержуючи сполуку 1.

Октагідробензо[с]хінолізин-3-они формули 1, в яких R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 - атоми водню, QW - H або -CH₂CONH-трет-бутил (у положенні 8), n=1 і присутні обидва подвійні зв'язки b та h (або i), можна одержати, наприклад, взявши за вихідний продукт сполуку 2, де R_3 , R_4 - атоми водню, QW - атом водню або 5-(N-трет-бутил)ацетамідогрупа і n=1.

Приклад 1

Одержання метил-3-[2-(1,3-діоксолан-2-іл)циклогексил]пропаноату [сполуки 9, в якій (OW)_n=H, $R_3=R_4=H$]

У колбі, обладнаній пристроєм Діна-Старка, розчиняли метиловий ефір 2 (20,0г, 109ммоль), етиленгліколь (60мл, 1,08моль) і n-толуолсульфофосфатну кислоту (0,8г, 5ммоль) у толуолі (550мл), і одержаний розчин нагрівали зі зворотним холодильником. Через 4 години реакція закінчувалася, і суміш промивали 2N розчином бікарбонату натрію, водою і сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування та випаровування розчинника одержано неочищений продукт у вигляді масла жовтого кольору. Цей продукт очищали шляхом дистляції під зниженим тиском, одержуючи чисту сполуку 9 [15,9г, вихід 64%, т.кип. 127-130°C (2мбар)].

Приклад 2

Одержання 3-[2-(1,3-діоксолан-2-іл)циклогексил]пропанолу [сполуки 10, в якій (QW)_n=H, $R_3=R_4=H$]

До розчину сполуки 9 (15,7г, 69,1ммоль) у толуолі (220мл), охолодженого до -78°C, повільно додавали протягом 3 годин DIBAL-H (1,2M розчин у толуолі, 116мл, 135ммоль). Після 3-годинного перемішування суміш виливали у воду (110мл) і залишали для самочинного нагрівання до кімнатної температури. Після фільтрування через шар целіту органічну фазу сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування та випаровування розчинника одержано неочищений продукт у вигляді масла, який очищали хроматографічним способом (елюент петролейний ефір-етилацетат, 2:1, R_f 0,30). Одержано чистий альдегід 10 у вигляді масла (6,6г, вихід 48%).

Приклад 3

Одержання оксиму 3-[2-(1,3-діоксолан-2-іл)циклогексил]пропанолу [сполуки 11, в якій (QW)_n=H, $R_3=R_4=H$]

Розчин альдегіду 10 (6,12г, 31,0ммоль) і гідрохлориду гідроксиламіну (2,76г, 40,0ммоль) у піридині (120мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Екстрагували суміш діетиловим ефіром, органічний шар промивали водою і сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування та випаровування розчинника одержано неочищений продукт у вигляді масла, який очищали хроматографічним способом

(елюент петролейний ефір-етилацетат, 1,5:1, R_f 0,5). Після перекристалізації з суміші петролейного ефіру з етиловим ефіром одержано чистий оксим 11 (4,02г, вихід 61%, т.пл. 74-75°C) у вигляді суміші (1:1) E- і Z-діастереоізомерів.

Приклад 4

Одержання 6-[2-[2-(1,3-діоксолан-2-іл)пиклогексил]етил-4-окса-5-азаспіро[2.4]гепт-5-ену [сполуки 13, в якій (QW)_n=H, $R_1=R_2=R_3=R_4=R_6=H$]

Рідкий метиленциклопропан (сполуку 12, де $R_1=R_2=R_6=H$) (5мл) додавали за допомогою загостреної з обох кінців шприцевої голки до розчину оксиму 11 (4,02г, 18,8ммоль) і триетиламіну (226мг, 2,23ммоль) у хлористому метилені (35мл), охолодженого до -60°C. Залишали суміш для самочинного нагрівання до 0°C і повільно додавали на протязі 3,5 годин гіпохлорит натрію (8%-ний розчин, 54мл). Одержаний розчин перемішували протягом 21 години, потім розділяли фази, екстрагували водний шар хлористим метиленом (3x25мл), і об'єднані органічні розчини сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування та випаровування розчинника одержано неочищений продукт 13 (4,89г, вихід 73%), який був використаний на наступній стадії без додаткового очищення.

Приклад 5

Одержання 6-[2-(2-оксоциклогексил)етил]-4-окса-5-азаспіро[2.4]гепт-5-ену [сполуки 14, в якій (QW)_n=H, $R_1=R_2=R_3=R_4=R_6=H$]

Ізоксазолін 13 (3,64г, 13,7ммоль) і n-толуолсульфокислоту (392мг, 2,23ммоль) розчиняли в ацетоні (90мл) і воді (30мл), і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 7 діб. Екстрагували продукт хлористим метиленом, промивали органічну фазу 2N розчином бікарбонату натрію і сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування та випаровування розчинника одержано неочищений продукт у вигляді жовтого масла (2,36г), який очищали спочатку хроматографічним способом (елюент хлористий метилен-етилацетат, 12,5:1, R_f 0,35), а потім перекристалізацією з суміші петролейного ефіру з діетиловим ефіром. Одержано чистий ізоксазолін 14 (1,43г, вихід 47%, т.пл. 109°C).

Приклад 6

Одержання 2,3,5,6,7,8,9,10-октагідро-(1H-бензо[с]хінолізин-3-ону [сполуки 1, в якій (QW)_n=H, $R_1=R_2=R_3=R_4=R_6=H$, h=подвійний зв'язок] та 2,3,5,6,6a,7,8,9-октагідро-(3H)-бензо[с]хінолізин-3-ону [сполуки 1, в якій (QW)_n=H, $R_1=R_2=R_3=R_4=R_6=H$, i=подвійний зв'язок]

Ізоксазолін 14 (476мг, 2,15ммоль) розчиняли в сухому диметилформаміді (50мл) і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Після випаровування розчинника одержано неочищений продукт у вигляді масла жовтого кольору (470мг), яке містило суміш продуктів перегрупування. Це масло очищали хроматографічним способом (елюент хлористий метилен-метанол, 20:1). Одержано чисту сполуку 1 (163мг, вихід 37%, R_f 0,36, масло) у вигляді суміші (10:1) двох ізомерів, що мають подвійний зв'язок у положеннях відповідно h або i.

Приклад 7

Одержання метил-3-[[2-(1,3-діоксолан-2-іл)-5-(N-трет-бутил)ацетамідо]-циклогексил]]пропаноату [сполуки 9, в якій (QW)=5-(N-трет-бутил)ацетамідогрупа, n=1, $R_3=R_4=H$]

Синтез проводили за методикою, описаною в Прикладі 1, взявши за вихідну речовину сполуку 2, в якій (QW)=5-(N-трет-бутил)ацетамідогрупа, n=1, $R_3=R_4=H$ (32,14г, 108ммоль). Неочищений кеталь 9 (22,2г, вихід 60%) одержано у вигляді масла. Частину (100мг) цього неочищеного продукту очищали хроматографічним способом (елюент хлористий метилен-метанол, 30:1, 1% триетиламіну, R_f 0,31, масло). Одержано сполуку 9 у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів.

Приклад 8

Одержання оксиму 3-[[2-(1,3-діоксолан-2-іл)-5-(N-трет-бутил)ацетамідо]-1-циклогексил]]пропаналю [сполуки 11, в якій (QW)=5-(N-трет-бутил)ацетамідогрупа, n=1, $R_3=R_4=H$]

Розчин кеталю [сполуки 9, в якій (QW)=5-(N-трет-бутил)ацетамідогрупа, n=1, $R_3=R_4=H$] (22,1г, 64,7ммоль) у толуолі (500мл) охолоджували до -78°C і повільно додавали протягом 4 годин DIBAL-H (1M розчин у толуолі, 288мл) і перемішували суміш протягом 3 годин. Додавали до суміші воду (260мл) і залишали для самочинного нагрівання до кімнатної температури. Екстрагували масу хлористим метиленом (чотири рази по 200мл) і сушили органічний шар над сульфатом натрію. Після фільтрування та випаровування розчинника одержано неочищений продукт у вигляді масла (17,2г), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Потім при перемішуванні додавали до розчину перегнаного оксалілхлориду (10,9мл, 125ммоль) у хлористому метилені (270мл), охолодженого до -60°C, диметилсульфоксид (15мл, 211ммоль), а потім повільно (на протязі 25 хвилин) додавали розчин вищезгаданого неочищеного масла в хлористому метилені (260мл). Через 15 хвилин повільно (протягом 15 хвилин) додавали триетиламін (56мл). Перемішували суміш протягом 5 хвилин, нагрівали до кімнатної температури і промивали водою (535мл). Після розділення фаз водний шар екстрагували хлористим метиленом (тричі по 250мл), і об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування та випаровування розчинника одержано у вигляді масла (14,6г) альдегід [сполуку 10, в якій (QW)=5-(N-трет-бутил)ацетамідогрупа, n=1, $R_3=R_4=H$], який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Розчин цього альдегіду (14,6г) у піридині (210мл) додавали до розчину гідрохлориду гідроксиламіну (13,7г, 196,9ммоль) у піридині (107мл) і одержану суміш перемішували протягом 20 годин при кімнатній температурі. Виливали суміш у хлористий метилен (800мл) і промивали водою; після розділення фаз водний шар екстрагували хлористим метиленом (тричі по 200мл), і об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування та випаровування розчинника одержано неочищений оксим [сполуку 11, в якій (QW)=5-(N-трет-бутил)ацетамідогрупа, n=1, $R_3=R_4=H$] (11,3г). Цей продукт очищали хроматографічним способом (елюент хлороформ-метанол, 50:1, 1% триетиламіну, а потім хлороформ-метанол, 3:1, 1% триетиламіну; R_f 0,32). Одержано чистий оксим [сполуку 11, в якій (QW)=5-(N-трет-бутил)ацетамідогрупа, n=1, $R_3=R_4=H$] (7,41г, вихід 35%, масло) у вигляді суміші E- і Z-діастереоізомерів (1:1).

Приклад 9

Одержання 6-[2-[2-(1,3-діоксолан-2-іл)-5-(N-трет-бутил)ацетамідо]-циклогексил]етил]-4-окса-5-

азаспіро[2.4]гепт-5-ену [сполуки 13, в якій (QW)=5-(N-трет-бутил)ацетамідогрупа, $n=1$, $R_1=R_2=R_3=R_4=R_6=H$]

Синтез проводили за методикою, описаною в Прикладі 4. За вихідну речовину брали оксим, одержаний, як описано вище [сполуку 11, в якій (QW)=5-(N-трет-бутил)ацетамідогрупа, $n=1$, $R_3=R_4=H$] (7,40г, 22,6ммоль). Ізоксазолін [сполуку 13, в якій (QW)=5-(N-трет-бутил)ацетамідогрупа, $n=1$, $R_1=R_2=R_3=R_4=R_6=H$] (4,96г, вихід 58%) одержано у вигляді неочищеного масла, яке використовували на подальшій стадії без додаткового очищення.

Приклад 10

Одержання 6-[2-[2-оксо-5-(N-трет-бутил)ацетамідо]циклогексил]етил-1-4-окса-5-азаспіро[2.4]гепт-5-ену [сполуки 14, в якій (QW)=5-(N-трет-бутил)ацетамідогрупа, $n=1$, $R_1=R_2=R_3=R_4=R_6=H$]

Неочищений ізоксазолін [сполуку 13, в якій (QW)=5-(N-трет-бутил)ацетамідогрупа, $n=1$, $R_1=R_2=R_3=R_4=R_6=H$] (4,92г, 13,1ммоль) розчиняли в ацетоні (150мл) і повільно додавали розчин сірчаної кислоти в ацетоні (1,7М, 9,8мл) при кімнатній температурі при інтенсивному перемішуванні. Після завершення реакції додавали карбонат натрію до рН 7. Після фільтрування та випаровування розчинника одержано неочищену сполуку 14, яку очищали хроматографічним способом (елюент хлористий метилен-метанол, 60:1, потім 20:1, R_f 0,28), у вигляді масла [сполуки 14, в якій (QW)=5-(N-трет-бутил)ацетамідогрупа, $n=1$, $R_1=R_2=R_3=R_4=R_6=H$] (1,45г, вихід 33%), що являє собою суміш цис- і транс-ізомерів.

Приклад 11

Одержання 2,3,5,6,7,8,9,10-октагідро-(1H)-8-(N-трет-бутил)ацетамідо-бензо[с]-хінолізин-3-ону [сполуки 1, в якій (QW)=5-(N-трет-бутил)ацетамідогрупа, $n=1$, $R_1=R_2=R_3=R_4=R_6=H$, h =подвійний зв'язок] та 2,3,5,6,6а,7,8,9-октагідро-(1H)-8-(N-трет-бутил)ацетамідобензо[с]хінолізин-3-ону [сполуки 1, в якій (QW)=8-(N-трет-бутил)ацетамідогрупа, $n=1$, $R_1=R_2=R_3=R_4=R_6=H$, i =подвійний зв'язок]

Розчин ізоксазоліну [сполуки 14, в якій (QW)=5-(N-трет-бутил)ацетамідогрупа, $n=1$, $R_1=R_2=R_3=R_4=R_6=H$] (947мг, 2,83ммоль) у диметилформаміді (109мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Після випаровування розчинника одержано неочищений продукт у вигляді масла, яке містило суміш продуктів перегрупування. Це масло очищали хроматографічним способом (елюент хлористий метилен-метанол, 25:1, 1% аміаку). Одержано чисту сполуку 1 (161мг, вихід 18%, R_f 0,32, масло) у вигляді суміші (10:1) двох ізомерів, що мають подвійний зв'язок у положеннях відповідно h або i .

Приклад 12 Одержання (+/-)(4а α ,6а β ,10а α)-3,4,5,6,6а,7,8,9,10,10а-декагідро-(4аH)-бензо[с]-хінолізин-3-ону [сполуки 1, в якій (QW) $_n=H$, $R_1=R_2=R_3=R_4=R_6=H$, a =подвійний зв'язок] та (+/-)(4а β ,6а β ,10а α)-3,4,5,6,6а,7,8,9,10,10а-декагідро-(4аH)-бензо[с]хінолізин-3-ону [сполуки 1, в якій (QW) $_n=H$, $R_1=R_2=R_3=R_4=R_6=H$, a =подвійний зв'язок]

(+/-) транс-конденсований N-BOC-амід 5 [де (QW) $_n=H$, $R_3=R_4=H$], одержаний відомим способом, відновлювали до сполуки 6 [де (QW) $_n=H$, $R_3=R_4=H$] за поданою нижче методикою: Розчин речовини 5 (4,1ммоль у 12мл тетрагідрофурану) охолоджували до -78°C і повільно додавали 1М розчин триетилборгідриду літію в тетрагідрофурані (8,2мл). Після 15-хвилинного перемішування при -78°C додавали по краплях 2N розчин хлороводню в безводному етанолі до досягнення рН 3,5-4, а потім одразу ж 18мл етанолу. Залишали суміш для самочинного нагрівання до 0°C і через 30 хвилин розбавляли хлористим метилом. Після звичайних процедур виділення продукт очищали методом флеш-хроматографії на колонці; одержано продукт відновлення з виходом 80% у вигляді густого масла.

До розчину сполуки 6 [де (QW) $_n=H$, $R_3=R_4=H$] (500мг, 1,76ммоль у 10мл хлористого метилену) при 0°C додавали по краплях 1-метокси-3-триметилсилілокси-1,3-бутадієн [сполуку 8, в якій $R_1=MeO$, $R_2=R_6=H$] (608мг, 3,53ммоль), триетиламін (0,5мл, 3,53ммоль) і TMSOTf (4,4ммоль, 0,85мл), і суміш залишали при перемішуванні на 30 хвилин для нагрівання до кімнатної температури. Потім масу обробляли насиченим розчином бікарбонату натрію при перемішуванні протягом 24 годин. Після звичайних процедур виділення та очищення методом флеш-хроматографії на колонці одержано 4а β -ізомер (+/-)(4а β ,6а β ,10а α)-3,4,5,6,6а,7,8,9,10,10а-декагідро-(4аH)-бензо[с]хінолізин-3-ону [сполуку 1, в якій (QW) $_n=H$, $R_1=R_2=R_3=R_4=R_6=H$, a =подвійний зв'язок] у вигляді масла з виходом 20%.

4а α -ізомер одержували, як описано нижче:

До розчину сполуки 6 [де (QW) $_n=H$, $R_3=R_4=H$] (200мг, 0,71ммоль у 5мл хлористого метилену) і 1-метокси-3-триметилсилілокси-1,3-бутадієну [сполуки 8, в якій $R_1=MeO$, $R_2=R_6=H$] (244мг, 1,42ммоль) при 0°C додавали по краплях чотирихлористий титан (0,155мл 2М розчину в хлористому метилені) і суміш залишали при перемішуванні на 1 годину для нагрівання до кімнатної температури. Потім масу обробляли насиченим розчином бікарбонату натрію при перемішуванні протягом 30 хвилин. Після звичайних процедур виділення та очищення методом флеш-хроматографії на колонці одержано 4а α -ізомер (+/-)(4а α ,6а β ,10а α)-3,4,5,6,6а,7,8,9,10,10а-декагідро-(4аH)-бензо[с]хінолізин-3-ону [сполуку 1, в якій (QW) $_n=H$, $R_1=R_2=R_3=R_4=R_6=H$, a =подвійний зв'язок] у вигляді масла з виходом 16%.

Випробування активності

Інгібуючу ефективність одержаних сполук відносно ізоферментів I і II 5 α -редуктази визначали з використанням клітинних систем (наприклад, клітин СНО), які демонструють відгук на людські ізоферменти II і I. Зразки інкубували у присутності тестостерону, міченого тритієм, після чого визначали кількість міченого дигідротестостерону, що утворювався у присутності і за відсутності інгібітору. Випробувані сполуки показали високу ефективність інгібування 5 α -редуктази (зокрема, ізоферменту I) зі ступенем інгібування понад 50% при концентраціях 10-100нМ.

Наприклад, суміш 2,3,5,6,7,8,9,10-октагідро-(1H)-бензо[с]хінолізин-3-ону [сполуки 1, в якій (QW) $_n=H$, $R_1=R_2=R_3=R_4=R_6=H$, h =подвійний зв'язок] та 2,3,5,6,6а,7,8,9-октагідро-(3H)-бензо[с]хінолізин-3-ону [сполуки 1, в якій (QW) $_n=H$, $R_1=R_2=R_3=R_4=R_6=H$, i =подвійний зв'язок] у відношенні 10:1, одержана, як описано у прикладі 6, виявилася селективним інгібітором відносно ізоферменту типу I зі значенням IC₅₀ 58нМ, тоді як IC₅₀ відносно ізоферменту типу II встановити не вдалося.

Для терапевтичного використання сполуки згідно з цим винаходом виготовляють у формі фармацевтичних композицій, що містять активний інгредієнт і органічні або неорганічні добавки, придатні для перорального, парентерального або місцевого застосування цих композицій. Відповідно,

фармацевтичні композиції можуть бути виготовлені у вигляді твердих лікарських форм (драже, свічок, кремів, мазей), рідких форм (розчинів, суспензій, емульсій) і можуть містити стабілізатори, консерванти, змочувальні агенти, емульгатори, буферні сполуки або солі, які використовують для вирівнювання осмотичного тиску, що їх звичайно застосовують у фармацевтичній практиці. Як правило, сполуки вживають у формах та кількостях, прийнятих для відомих агентів, використовуваних для тих же цілей, з урахуванням віку та стану пацієнтів.

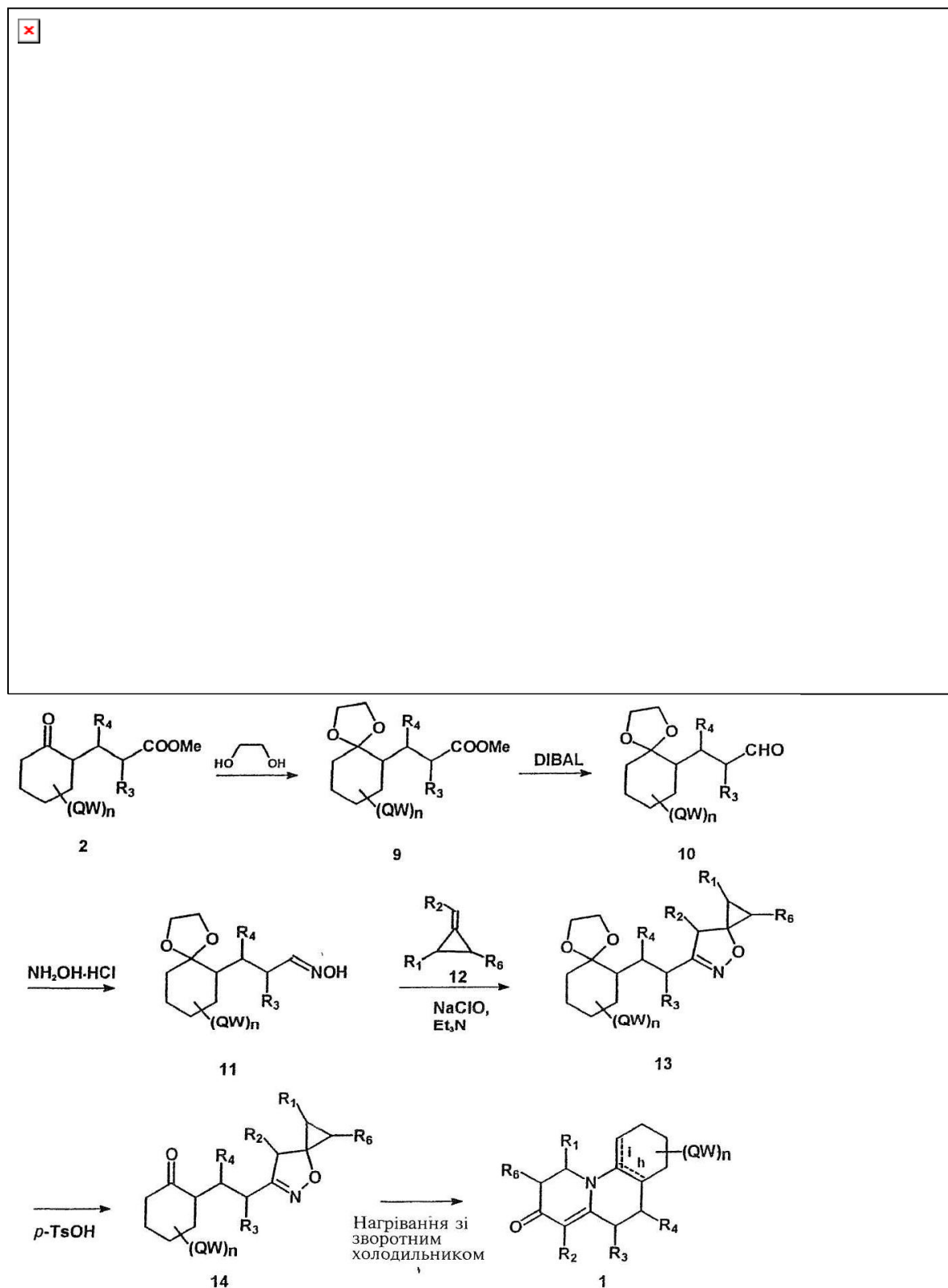


Схема 2