(19) DANMARK

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **161251 B**

PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4887/82

(22) Indleveringsdag: 03 nov 1982

(41) Alm. tilgængelig: 05 maj 1983

(44) Fremlagt: 17 jun 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 04 nov 1981 US 317962

(51) Int.Cl.[5] C 07 D 233/70
C 07 D 233/84

(71) Ansøger: *Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.; 2110 E. Galbraith Road; Cincinnati; Ohio 45215, US

(72) Opfinder: Richard A. *Schnettler; US, Richard C. *Dage; US, J. Martin *Grisar; FR

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af substituerede alkanoylimidazol-2-on-forbindelser

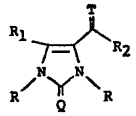
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 2590/80 (= fremL. skr. nr. 160269)

(57) Sammendrag:

4887-82

Substituerede alkanoylimidazol-2-oner med formlen



I

hvor Q og T hver er et oxygenatom eller et divalent svovlatom,

R er hydrogen, lavere alkyl, lavere alkanoyl eller benzoyl,

R_1 er hydrogen eller lavere alkyl,

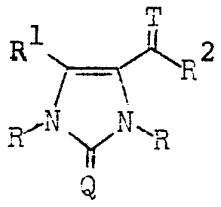
R_2 er en lavere aliphatisk carbonhydridgruppe, phenylalkylen eller heterocycloalkylen,

eller pharmaceutisk acceptable salte deraf, fremstilles ved forskellige fremgangsmåder.

Forbindelserne med formlen I er pharmaceutisk aktive og finder anvendelse i cardiotoniske midler til behandling af hjerteinsufficiens.

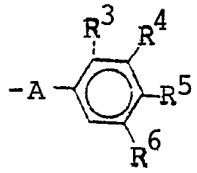
Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte substituerede alkanoylimidazol-2-on-forbindelser eller pharmaceutisk acceptable salte deraf, der er anvendelige som cardiotoniske midler til behandling af hjerteinsufficiens.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstilles pharmaceutisk aktive substituerede alkanoylimidazol-2-on-forbindelser med den almene formel I



(I)

hvori Q og T hver for sig betyder oxygen eller divalent svovl,
R er ens eller forskellige og betyder hydrogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkanoyl eller benzoyl,
R^1 betyder hydrogen eller C_1-C_4-alkyl,
R^2 betyder alkyl med 2-8 carbonatomer, cycloalkyl eller cycloalkylen med hver 3-7 carbonatomer, cycloalkylalkylen eller cycloalkenylalkylen med 3-7 carbonatomer i cycloalkyl- eller cycloalkenyldelen og 1-6 carbonatomer i alkylendelen, en gruppe med formlen



hvori R^3 betyder hydrogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy eller C_1-C_4-alkylthio, R^4, R^5 og R^6 hver for sig betyder hydrogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy eller C_1-C_4-alkylthio, hvorhos op til hinanden liggende grupper R^3, R^4, R^5 og R^6

tilsammen kan være methylendioxy, der eventuelt er substitueret med én eller to methylgrupper, og hvori A betyder en ligekædet eller forgrenet alkylengruppe med 1-6 carbonatomer, der kan indeholde 1 eller 2 dobbelt- eller tredobbeltbindinger.

eller pharmaceutisk acceptable salte deraf med baser eller syrer, forudsat at når R^1 betyder hydrogen, betyder R^2 ikke pentyl, og når R^1 betyder methyl, betyder R^2 ikke propyl eller pentyl.

Foretrukne forbindelser, der fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen og med formlen I, er sådanne, hvor Q og T begge er oxygenatomer, og R er hydrogen.

Yderligere foretrukne forbindelser med formlen I er sådanne, hvor R^2 er en ligekædet eller forgrenet mættet alkylgruppe med 2-8 carbonatomer, eller R^2 er phenylalkylen, og hvor R^1 er hydrogen, methyl eller ethyl.

De mest foretrukne forbindelser med formlen I er sådanne, hvor R^2 er ethyl, isopropyl eller cyclopropyl, og hvor R^1 er methyl eller ethyl.

Som eksempler på forbindelser med formlen I kan nævnes følgende:

1,3-dihydro-4-isobutyryl-2H-imidazol-2-thion,

1,3-dihydro-4-ethyl-5-thiopropionyl-2H-imidazol--2-on,

1,3-dihydro-1,3-dimethyl-4-ethyl-5-propionyl-2H--imidazol-2-on,

1,3-dihydro-4-methyl-5-(2-phenylacetyl)-2H-imidazol-2-on,

1,3-diacetyl-1,3-dihydro-4-[3-(4-methylphenyl)-1--on-propyl]-2H-imidazol-2-on,

1,3-dihydro-4-[2-[(2,4-dimethylthio)phenyl]acetyl]--2H-imidazol-2-on,

1,3-dihydro-4-ethyl-5-[3-(3,4-methylendioxyphenyl)--2-methyl-1-oxopropyl]-2H-imidazol-2-on,

4-(n-butyl)-1,3-dihydro-5-[α-(3,5-diethoxyphenyl)-acetyl]-2H-imidazol-2-on,

1,3-dihydro-4-methyl-5-(1-oxopropyl)-2H-imidazol--2-on,

1,3-dihydro-4-butyryl-2H-imidazol-2-on,

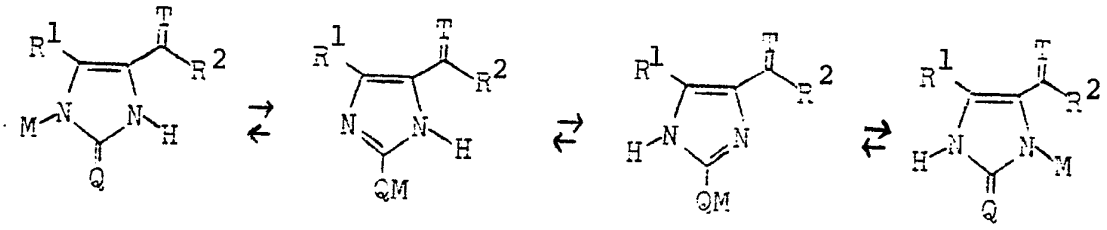
1,3-dihydro-4-methyl-5-propionyl-2H-imidazol-2--thion,

1,3-dihydro-4-[2-[4-(methylthio)phenylacetyl]]-5--propyl-2H-imidazol-2-on,

1,3-dihydro-4-methyl-5-[2-phenyl(thioacetyl)]-2H--imidazol-2-thion og

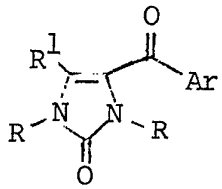
4-cinnamoyl-1,3-dihydro-5-isopropyl-2H-imidazol--2-on.

Sådanne forbindelser med formlen I, hvor R er hydrogen, er sure og kan danne pharmaceutisk aktive salte med formlen



hvor Q, T, R^1 og R^2 er som defineret for formlen I, og M er et pharmaceutisk acceptabelt alkalimetal såsom natrium eller kalium, jordalkalimetal såsom calcium eller magnesium, overgangsmetal såsom zink eller jern, hovedgruppemetal, ammonium eller organisk ammoniumion såsom tetramethylammoniumion.

Fra beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 2590/80 kendes antihypertensivt, cardiotonisk og antithrombotisk virksomme aroylimidazol-2-oner med den almene formel

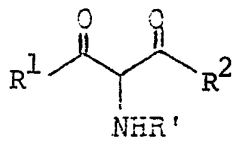


hvor Ar betyder 2-furyl, 2-thienyl, i ortho-, meta- eller para-stilling med X_1 monosubstitueret phenyl eller i para-stilling med X_2 og i ortho- eller meta-stilling med X_3 disubstitueret phenyl, X_1 betyder halogen, ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-4 carbonatomer, ligekædet eller forgrenet alkylthio med 1-4 carbonatomer, trifluormethyl, $-SO_2N(R_2)_2$, NR_3R_4, pyrrolidino, piperidino, morpholino, piperazino eller N'-alkylpiperazino, X_2 og X_3 betyder halogen, ligekædet eller forgrenet alkoxy med 1-4 carbonatomer, ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-4 carbonatomer, eller X_2 og X_3 kan sammen, når X_3 sidder i meta-stilling, betyde methylendioxy, som eventuelt er substitueret med én eller to methylgrupper, R betyder hydrogen, ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-4 carbonatomer, ligekædet eller forgrenet alkylcarbonyl med 1-4 carbonatomer i alkyldelen eller benzoyl, R_1, R_2, R_3 og R_4 betyder hver især hydrogen eller ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-4 carbonatomer, idet dog R_3 og R_4 ikke begge kan være hydrogen, eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

I modsætning til de ovennævnte kendte forbindelser, hvori imidazolringens 4-stilling er substitueret med en arylcarbonylgruppe, har de ved fremgangsmåden ifølge den her omhandlede opfindelse fremstillede forbindelser en alkylcarbonylsubstituent i 4-stillingen. Selv når denne er substitueret med en aryl- eller heteroaryl-gruppe, adskiller forbindelserne sig væsentligt fra de kendte; der er således i de kendte forbindelser mulighed for resonans mellem substituentens phenylring og imidazolringen via carbonylgruppen, medens denne mulighed ikke er til stede i de her omhandlede forbindelser på grund af den mellemliggende alkylengruppe. Når en sådan tilsyneladende ringe strukturel ændring giver anledning til væsentlige ændringer i forbindelsernes kemiske egenskaber, har de ifølge opfindelsen fremstillede, hidtil ukendte forbindelsers pharmakologiske virkninger heller ikke kunnet forudses.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at

a) en aminodiketon eller aminoaldehydketon med formlen V



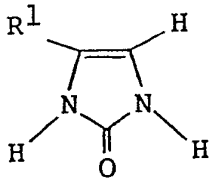
(V)

hvori R^1 og R^2 har de ovenfor angivne betydninger, og

R' betyder hydrogen eller C_1-C_4-alkyl-carbonyl,

omsættes med et cyanat- eller thiocyanatsalt til fremstilling af forbindelser med formlen I, hvori T betyder oxygen, R betyder hydrogen, og Q, R^1 og R^2 har de ovenfor angivne betydninger, eller

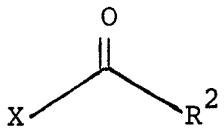
b) en imidazol-2-on med formlen III



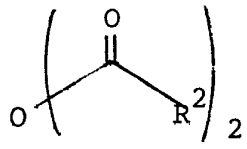
(III)

hvori R^1 har den ovenfor angivne betydning,

omsættes med et acyleringsmiddel med formlen IVa eller IVb



(IVa)



(IVb)

hvori R^2 og T har de ovenfor angivne betydninger, og

X betyder halogen eller hydroxy,

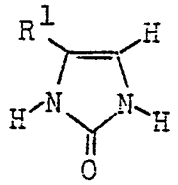
og en Lewis-syre-katalysator til fremstilling af forbindelser med formlen I, hvori Q og T betyder oxygen, R betyder hydrogen, og R^1 og R^2 har de ovenfor angivne betydninger, hvorefter om ønsket, en således fremstillet forbindelse med formlen I, hvori R^1, R^2 og Q har de ovenfor angivne betydninger, R betyder hydrogen, og T betyder oxygen, omsættes med phosphor-

pentasulfid til dannelse af en forbindelse med formlen I, hvori R^1, R^2 og Q har de ovenfor angivne betydninger, R betyder hydrogen, og T betyder divalent svovl, eller

om ønsket, en således fremstillet forbindelse med formlen I, hvori R^1, R^2, Q og T har de ovenfor angivne betydninger, og R betyder hydrogen, omsættes med et til indførelse af de øvrige grupper inden for den ovenfor angivne betydning for R egnet acylhalogenid eller alkyleringsmiddel til dannelse af en forbindelse med formlen I, hvori R^1, R^2, Q og T har de ovenfor angivne betydninger, og R betyder C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkanoyl eller benzoyl, eller

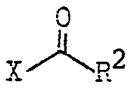
om ønsket, en således fremstillet forbindelse med formlen I omsættes med et basisk metalsalt eller en uorganisk eller organisk syre til dannelse af pharmaceutisk acceptable salte deraf med baser eller syrer.

Mere specifikt kan de substituerede alkanoylimidazol-2-oner med formlen I, hvor Q og T hver er et oxygenatom, og R er hydrogen, fremstilles ved en Friedel-Crafts-acylering af en imidazol-2-on med formlen



(III)

hvor R^1 er som defineret for formlen I. Acyleringsmidlet, der anvendes ved Friedel-Crafts-reaktionen, kan være et alkanoylhalogenid med formlen



(IV)

hvor R^2 er som defineret for formlen I, og X er et halogenatom såsom brom, iod eller fortrinsvis chlor. Desuden kan Friedel-Crafts-reaktionen udføres på den frie syre eller dens tilsvarende syreanhydrid i stedet for alkanoylhalogeniderne, der er nævnt ovenfor, idet er anvendes

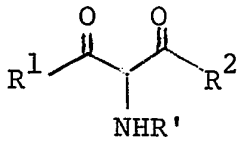
i det væsentlige identiske reaktionsbetingelser. Disse alternative reaktioner er beskrevet mere detaljeret i Olah, "Friedel-Crafts and Related Reactions", bd. III, 1. del, Interscience Publications, John Wiley and Sons, New York, 1964.

De her omhandlede Friedel-Crafts-reaktioner kan udføres ved at forblande ca. 1 molækvivalent af en passende imidazol-2-on-forbindelse med formlen III med ca. 1 molækvivalent til ca. 10 molækvivalenter, fortrinsvis ca. 2 molækvivalenter, af en Lewis-syrekatalysator i et passende opløsningsmiddel, f.eks. petroleumsether, et chloreret carbonhydrid såsom carbontetrachlorid, ethylenchlorid, methylenchlorid eller chloroform, en chloreret aromatisk forbindelse såsom 1,2,4-trichlorbenzen eller o-dichlorbenzen, carbondisulfid eller nitrobenzen. Det foretrukne opløsningsmiddel er dichlormethan. Der kan tilsættes ca. 1 til ca. 10 molækvivalenter, fortrinsvis ca. 1,1 molækvivalent af et alkanoylhalogenid med formlen IV, fortrinsvis dråbevis, til blandingen af imidazol-2-on, Lewis-syre og opløsningsmiddel, og reaktionen får f.eks. lov at forløbe i ca. 1/2 time til ca. 100 timer, fortrinsvis fra ca. 1 time til ca. 10 timer, afhængigt af reagenserne, opløsningsmidlet og temperaturen, der kan ligge fra ca. -78°C til ca. 150°C, fortrinsvis ca. 0 til ca. 100°C og særlig foretrukket ca. 60°C. Den fremkomne alkanoylimidazol-2-on kan isoleres fra reaktionsblandingen ved en hvilken som helst kendt metode, fortrinsvis ved at læske reaktionsblandingen med isvand og derefter fjerne produktet ved filtrering eller ekstraktion.

Lewis-syre-katalysatorer, der er egnet til anvendelse ved Friedel-Crafts-reaktioner, der her er beskrevet, er f.eks. et metal såsom aluminium, cerium, kobber, jern, molybdæn, wolfram eller zink, en Brønsted-syre såsom en phosphorsyre, svovlsyre, en sulfonsyre eller en hydrogenhalogenidsyre såsom saltsyre eller brombrintesyre, halogensubstituerede eddikesyrer såsom chloreddikesyre

eller trifluoreddikesyre eller et metallisk halogenid såsom et borhalogenid, zinkchlorid, zinkbromid, beryllium-chlorid, kobberchlorid, jern(III)bromid, jern(III)-chlorid, kviksølv(II)chlorid, kviksølv(I)chlorid, anti-monbromid, antimonchlorid, titan(IV)bromid, titan(IV)-chlorid, titan(III)chlorid, aluminiumbromid eller for-trinsvis aluminiumchlorid.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstil-lede substituerede alkanoylimidazol-2-oner, hvor T er et oxygenatom, og R er hydrogen, kan endvidere frem-stilles ved omsætning af en aminodiketon eller aminoalde-hydketon med formlen



(V)

hvori R^1 og R^2 har de for formlen I ovenfor angivne betydninger, og R' betyder hydrogen eller C_1-C_4-alkyl-carbonyl, fortrinsvis methylcarbonyl(acetyl), med et cyanat- eller thiocyanatsalt efter behov, fortrinsvis natrium- eller kaliumcyanat eller -thiocyanat. Denne reaktion kan udføres ved at blande ca. 1 molækvivalent af en amino-diketon eller aminoaldehydketon med formlen V med ca. 1 til ca. 5 molækvivalenter, fortrinsvis ca. 1 molækviva-lent af et cyanat- eller thiocyanatsalt i et passende opløsningsmiddel. Reaktionen får f.eks. lov at forløbe i ca. 5 minutter til ca. 1 time afhængigt af reagenserne, opløsningsmidlet og temperaturen, der kan være fra ca. -10 til ca. 50°C, fortrinsvis 0°C. Egnede opløsningsmid-ler til denne reaktion er et ikke-reaktionsdygtigt op-løsningsmiddel, fortrinsvis vand eller et vandopløseligt opløsningsmiddel, f.eks. en organisk syre såsom eddike-syre, en alkohol såsom methanol eller ethanol eller en ether såsom tetrahydrofuran eller p-dioxan. Fortrinsvis blandes et ikke-vandigt opløsningsmiddel med vand. Det foretrukne opløsningsmiddel er vandig ethanol.

Produktet fra denne reaktion kan isoleres ved en

hvilken som helst kendt metode såsom ved omdannelse til det tilsvarende natrium- eller kaliumsalt eller genudfældning med carbondioxid eller en mineralsyre såsom fortyndet saltsyre.

Når man ønsker, at T er et divalent svovlatom, omsættes den tilsvarende alkanoylimidazol-2-on med formlen I, hvor T er et oxygenatom, med phosphorpentasulfid, P_2S_5, ved kendte metoder. Denne reaktion kan udføres ved at blande ca. 1 molækvivalent af alkanoylimidazol-2-onen med formlen I, hvor T er et oxygenatom, med ca. 1 til ca. 5 molækvivalenter, fortrinsvis ca. 1 molækvivalent, P_2S_5, sammen med et passende opløsningsmiddel. Denne reaktion får f.eks. lov at forløbe i ca. 1 til ca. 10 timer, fortrinsvis ca. 5 timer, afhængigt af reagenset, opløsningsmidlet og temperaturen, der kan være fra ca. 25 til ca. 125°C, fortrinsvis ca. 80°C. Et passende opløsningsmiddel til denne reaktion er et ikke-reaktionsdygtigt opløsningsmiddel, f.eks. petroleumsether, et chloreret carbonhydrid såsom chloroform, methylenchlorid, carbontetrachlorid eller ethylenchlorid, et etherisk opløsningsmiddel såsom diethylether, tetrahydrofuran eller p-dioxan, et aromatisk opløsningsmiddel såsom benzen, toluen eller xylen, eller pyridin. Det foretrukne opløsningsmiddel er pyridin.

Om ønsket kan det ene eller begge nitrogenatomerne på alkanoylimidazol-2-on-ringen substitueres med en alkylgruppe ved kendte metoder. Sådanne metoder omfatter omsætning af en N-usubstitueret alkanoylimidazol-2-on med formlen I, hvor R er hydrogen, med en base og et alkyleringsmiddel i nærvær af et ikke-reaktionsdygtigt opløsningsmiddel. Egnede baser til denne reaktion kan f.eks. være et hydrid såsom natriumhydrid eller calciumhydrid, et phenoxid såsom natriumphenoxid, et alkoxid såsom natriumethoxid, eller fortrinsvis et hydroxid såsom natriumhydroxid. Egnede alkyleringsmidler til denne reaktion er f.eks. et alkylhalogenid såsom methyliodid, eller et dialkylsulfat såsom dimethylsulfat. Egnede ikke-reak-

tionsdygtige opløsningsmidler er f.eks. dimethylformamid (DMF) eller dimethylsulfoxid (DMSO). Reaktionen får f.eks. lov at forløbe fra ca. 1 minut til ca. 1 time, og temperaturen kan være fra ca. 0 til ca. 100°C, fortrinsvis ca. 25°C. Når man ønsker, at kun det ene af alkanoylimidazol-2-on-nitrogenatomerne er substitueret med en alkylgruppe, kan en alkanoylimidazol-2-on med formlen I, hvori begge R betyder hydrogen, omsættes med fra ca. 1 til ca. 10 molækvivalenter af en base, fortrinsvis ca. 1 molækvivalent og med ca. 1 molækvivalent af et alkyleringsmiddel. Ved hjælp af denne metode fremkommer begge mulige monoalkylerede nitrogenisomere. Disse isomere kan adskilles ved gængse kendte metoder såsom fraktioneret krystallisation, fraktioneret destillation eller chromatografi. Når man ønsker, at begge nitrogenatomerne på alkanoylimidazol-2-on-ringen er alkyl-substituerede, kan en alkanoylimidazol-2-on med formlen I, hvori begge R betyder hydrogen, omsættes med fra ca. 2 til ca. 10 molækvivalenter af en base, fortrinsvis ca. 2 molækvivalenter, og fra ca. 2 til ca. 10 molækvivalenter af et alkyleringsmiddel, fortrinsvis ca. 2 molækvivalenter.

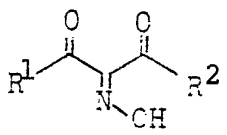
Om ønsket kan nitrogenatomerne på alkanoylimidazol-2-on-ringen substitueres med en alkanoyl- eller en benzoylgruppe ved hjælp af en kendt metode. Sådanne metoder omfatter omsætning af den N-usubstituerede alkanoylimidazol-2-on med formlen I, hvor R er hydrogen, med et alkanoyl- eller benzoylhalogenid, fortrinsvis et alkanoyl- eller benzoylchlorid såsom acetylchlorid, n-propanoylchlorid, isopropanoylchlorid eller butanoylchlorid. I reglen anvendes der ved acyleringsreaktioner, hvori indgår alkanoyl- eller benzoylhalogenider, en syrebinder såsom triethylamin eller pyridin for at fjerne hydrogenhalogenid, efterhånden som det dannes. Endvidere kan den tilsvarende frie syre eller syreanhydrid anvendes i stedet for alkanoyl- eller benzoylhalogenider. Acylerings- og benzoyleringsreaktionerne foretages i reglen uden tilsat

opløsningsmiddel, men kan udføres ved hjælp af et hvilket som helst ikke-reaktionsdygtigt opløsningsmiddel, f.eks. petroleumsether, chlorerede carbonhydrider såsom chloroform, methylenchlorid eller carbontetrachlorid, carbondisulfid, etheriske opløsningsmidler såsom diethylether, tetrahydrofuran eller p-dioxan, eller aromatiske opløsningsmidler såsom benzen, toluen eller xylen. Reaktionerne får f.eks. lov at forløbe i ca. 1 minut til ca. 100 timer, fortrinsvis fra ca. 1 time til ca. 10 timer, og temperaturen kan være fra ca. -78 til ca. 150°C, fortrinsvis fra 0 til 100°C.

Alkalimetal-, jordalkalimetal-, overgangsmetal-, hovedgruppemetalsalte af de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede alkanoylimidazol-2-oner kan fremstilles ud fra et tilsvarende metalsalt, f.eks. et alkanolat såsom natriummethanolat eller natriumethanolat, et phenolat såsom natriumphenolat, eller hydroxider såsom natriumhydroxid eller kaliumhydroxid. Disse reaktioner kan udføres med eller uden opløsningsmiddel. Egnede opløsningsmidler er f.eks. lavere alkoholer såsom methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol eller n-butanol, dimethylformamid (DMF) eller dimethylsulfoxid (DMSO). Opløsningsmidlerne kan anvendes med eller uden tilsat vand.

Alkanoylimidazol-2-onen og base får f.eks. lov at reagere i ca. 1 minut til ca. 24 timer afhængigt af reagenserne og temperaturen, der kan være fra ca. -78°C til ca. 150°C, fortrinsvis ca. 0 til ca. 25°C.

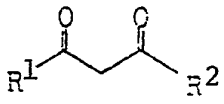
Aminodiketonerne og aminoaldehydketonerne med formlen V kan fremstilles ved reduktion af en tilsvarende oxim med formlen VI



(VI)

hvor R^1 og R^2 har de for formlen I ovenfor angivne betydninger. Disse oximer reduceres ved metoder, der er almindelig kendt inden for området, såsom katalytisk i surt alkoholisk medium såsom ethanol over en ædelmetalkatalysator såsom palladium på trækul eller med zink eller tin i eddikesyre/eddikesyreanhydridopløsning.

Oximerne med formlen VI kan fremstilles ved en kendt metode såsom nitrosering af en tilsvarende diketon med formlen VII



(VII)

hvor R^1 og R^2 har de for formlen I ovenfor angivne betydninger. Egnede nitroseringsreaktioner er gennemgået af O. Tousler i "Organic Reactions", bd. VII, side 327-377.

Forbindelserne med formlen I kan anvendes til behandling af hjerteinsufficiens, herunder kongestion, insufficiens på grund af forhalet hjertefunktion, insufficiens på grund af fremskyndet hjertefunktion, svigtende funktion af venstre hjerteventrikel eller af højre hjerteventrikel eller til behandling af en hvilken som helst anden tilstand, der kræver en styrkelse af hjertefunktionen med et cardiotonisk middel. I mange henseender besidder disse forbindelser en digitalis-lignende virkning, men er ikke nær så toksiske. Når forbindelserne med formlen I indgives, forøges hjertets sammentrækningskraft, medens hjerterytmen forøges i langt mindre grad. Hos patienter, der lider af hjerteinsufficiens, forøger indgivelse af forbindelser med formlen I hjertekapaciteten og slagvolumen, medens trykket i venstre arterie nedsættes, hvilket tyder på en udpræget forbedring af hjertets pumpefunktion.

Anvendeligheden af forbindelser med formlen I som cardiotoniske midler kan fastslås ved at indgive en prøve-

forbindelse (0,1-10 mg/kg) intravenøst, intraperitonealt, intraduodenalt eller intragastrisk i et passende bærestof til en bastardhund (ligegyldigt af hvilket køn). Forsøgshundene anæstetiseres og forberedes ved, at en passende arterie (f.eks. femoral eller halspulsåre) og vene (f.eks. femoral eller ydre halsvene) isoleres, og der indføres polyethylenkatetere fyldt med 0,1%'s heparin-Na til måling af arterieblodtryk og indgivelse af forbindelser. Brystkassen åbnes ved at opskære brystbenet i midterlinien eller ved indskæring i venstre 5. ribbensmellemrum. En Brodie-Walton-trykmåler sutureres til højre eller venstre ventrikel for at overvåge myocardiets sammentrækningskraft. En elektromagnetisk flydesonde kan anbringes rundt om roden af den opadgående aorta for at måle hjertekapaciteten minus koronarblodstrømmen. Der fremkaldes hjerteinsufficiens ved at indgive natriumpentobarbitol (20-40 mg/kg) eller propranalol-hydrochlorid (3-5 mg/kg) til det blod, der gennemstrømmer hjertet. Efter indgivelse af et af disse midler, der nedsætter hjertets funktion, stiger trykket i højre arterie dramatisk, og hjertekapaciteten nedsættes stærkt. En ophævelse af disse virkninger med prøveforbindelsen viser, at denne har cardiotonisk aktivitet.

Forbindelserne kan indgives på forskellige måder for at opnå den ønskede virkning. Forbindelserne kan indgives alene eller i form af farmaceutiske præparater til den patient, der behandles, enten oralt eller parenteralt, dvs. intravenøst eller intramuskulært. Den mængde forbindelser, der indgives, varierer efter sværhedsgraden af den svigtende hjertefunktion og indgivelsesmåden.

Til oral eller parenteral indgivelse ligger den cardiotonisk effektive mængde forbindelse fra ca. 0,1 op til ca. 500 mg/kg legemsvægt af patienten pr. dag, fortrinsvis fra ca. 0,1 til ca. 100 mg/kg legemsvægt af patienten pr. dag.

Til oral indgivelse kan en enhedsdosis indeholde f.eks. fra 5 til 500 mg aktivt stof. Til parenteral ind-

givelse kan en enhedsdosis indeholde f.eks. fra 5 til 50 mg aktivt stof. Gentagne daglige indgivelser af forbindelserne kan være ønskelige og kan variere alt efter patientens tilstand og indgivelsesmåden.

Som anvendt her skal udtrykket "patient" betyde et varmblodet dyr, f.eks. fugle såsom høns og kalkuner, og pattedyr, såsom primater, mennesker, får, heste, kvæg, svin, hunde, katte, rotter og mus.

Til oral indgivelse kan de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser sammensættes til faste eller flydende præparater såsom kapsler, piller, tabletter, pastiller, pulvere, opløsninger, suspensioner eller emulsioner. De faste enhedsdoseringsformer kan være en kapsel, der kan være af den almindelige gelatinetype, der f.eks. indeholder smøremidler og inaktivt fyldstof såsom lactose, saccharose og majsstivelse. Ved en anden udførelsesform kan forbindelserne med formlen I tabletteres med almindelige tabletbasisstoffer såsom lactose, saccharose og majsstivelse kombineret med bindemidler såsom akacie, majsstivelse eller gelatine, desintegreringsmidler såsom kartoffelstivelse eller algininsyre og et smøremiddel såsom stearinsyre eller magnesiumstearat.

Til parenteral indgivelse kan de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser indgives som injicerbare doser af en opløsning eller suspension af forbindelsen i et fysiologisk acceptabelt fortyndingsmiddel med et farmaceutisk bærestof, der kan være en steril væske såsom vand eller olier med eller uden tilsætning af et overfladeaktivt middel og andre pharmaceutisk acceptable hjælpestoffer. Eksempler på olier, der kan anvendes til disse præparater, er sådanne af jordolie-, animalsk, vegetabilsk eller syntetisk oprindelse, f.eks. jordnøddeolie, sojabønneolie og mineralolie. Almindeligvis foretrækkes vand, saltvandsopløsning, vandig dekstrose og beslægtede sukkeropløsninger, ethanol og glycoler såsom propylenglycol eller polyethylenglycol som flydende bærestoffer, især til injicerbare opløsninger.

De ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser kan indgives i form af en depotinjektion eller et implanteringspræparat, der kan være sammensat på en sådan måde, at det tillader protraheret afgivelse af det aktive stof. Det aktive stof kan komprimeres i pellets eller små cylindre og implanteres subcutant eller intramuskulært som depotinjektioner eller implanteringer. Implanteringer kan kombineres med inaktive materialer såsom bionedbrydelige polymere eller syntetiske siliconer, f.eks. "Silastic"®, en siliconegummitype fremstillet af Dow-Corning Corporation.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen vil i det følgende blive nærmere belyst ved hjælp af eksempler.

Eksempel 1

1,3-Dihydro-4-methyl-5-(1-oxopropyl)-2H-imidazol-2-on

Til 13,3 g (0,1 mol) aluminiumchlorid under 150 ml tør dichlormethan tilsættes 4,9 g (0,05 mol) 1,3-dihydro-4-methyl-2H-imidazol-2-on og dråbevis 5,1 g (0,055 mol) propionylchlorid. Blandingen omrøres og opvarmes til tilbagesvalingstemperatur i 6 timer. Blandingen afkøles, og der tilsættes dråbevis 150 ml 2N saltsyre. Det fremkomne bundfald opsamles, vaskes med vand og dichlormethan og omkrystalliseres ud fra 50%'s vandig ethanol, hvilket giver den i overskriften nævnte forbindelse, smeltepunkt 270-271°C.

Ved at anvende valeroylchlorid i stedet for propionylchlorid fås 1,3-dihydro-4-methyl-5-(1-oxopentyl)-2H--imidazol-2-on, smeltepunkt 222-224°C.

Ved at anvende octanoylchlorid i stedet for propionylchlorid fås 1,3-dihydro-4-methyl-5-(1-oxooctyl)-2H--imidazol-2-on, smeltepunkt 220-221°C.

Ved at anvende tert.butylacetylchlorid i stedet for propionylchlorid fås 1,3-dihydro-4-methyl-5-(1-oxo--3,3-dimethylbutyl)-2H-imidazol-2-on, smeltepunkt 261-262°C.

Ved at anvende isovaleroylchlorid i stedet for propionylchlorid fås 1,3-dihydro-4-methyl-5-(1-oxo-3-methylbutyl)-2H-imidazol-2-on, smeltepunkt 232-233°C.

Eksempel 2

1,3-Dihydro-4-ethyl-5-(1-oxo-2-methylpropyl)-2H-imidazol-2-on

Til 13,3 g (0,1 mol) aluminiumchlorid under 150 ml tør dichlormethan tilsættes 5,8 g (0,05 mol) 1,2-dihydro-4-ethyl-2H-imidazol-2-on og dråbevis 5,9 g (0,055 mol) isobutyrylchlorid. Blandingen omrøres og opvarmes til tilbagesvaling i 4 timer. Blandingen afkøles, og der tilsættes dråbevis 150 ml 2N saltsyre. Det fremkomne bundfald opsamles, vaskes med vand og methylenchlorid og omkrystalliseres ud fra ethanol indeholdende 10-30% vand, hvilket giver den i overskriften nævnte forbindelse, smeltepunkt 206-208°C.

Ved at anvende propanoylchlorid i stedet for isobutyrylchlorid fås 1,3-dihydro-4-ethyl-5-(1-oxopropyl)-2H-imidazol-2-on, smeltepunkt 212-213°C.

Ved at anvende 2-ethylbutyrylchlorid i stedet for isobutyrylchlorid fås 1,3-dihydro-4-ethyl-5-(1-oxo-2-ethylbutyl)-2H-imidazol-2-on.

Eksempel 3

1,3-Dihydro-4-(1-oxobutyl)-2H-imidazol-2-on

I 10 ml dichlormethan anbringes 1,0 g 1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on, 1,28 g butyrylchlorid og 4,8 g aluminiumchlorid. Blandingen tilbagesvales og omrøres i 2 timer, hvorefter den hældes i vand. Bundfaldet opsamles, vaskes med vand og omkrystalliseres ud fra ethanol/vand, hvilket giver den i overskriften nævnte forbindelse, smeltepunkt 268-270°C.

Ved at anvende hexanoylchlorid i stedet for butyrylchlorid fås 1,3-dihydro-4-(1-oxohexyl)-2H-imidazol-2-on.

Ved at anvende 2-ethylhexanoylchlorid i stedet for butyrylchlorid fås 1,3-dihydro-4-(1-oxo-2-ethylhexyl)-2H-imidazol-2-on.

Eksempel 4

1,3-Dihydro-4-methyl-5-cyclopropylcarbonyl-2H-imidazol-2-on

Til 13,3 g aluminiumchlorid under 200 ml tørt methylenchlorid tilsættes 4,9 g 1,2-dihydro-4-methyl-2H-imidazol-2-

-on og dråbevis 5,7 g cyclopropancarboxylsyre-chlorid. Blandingen omrøres og opvarmes til tilbagesvaling i 5 timer. Blandingen afkøles, og der tilsættes dråbevis 150 ml 2N saltsyre. Det fremkomne bundfald opsamles, vaskes med vand og methylenchlorid og omkrystalliseres to gange ud fra ethanol/vand (4:1), hvilket giver den i overskriften nævnte forbindelse, smeltepunkt 272-273°C.

Ved i stedet for cyclopropancarboxylsyre-chlorid at anvende cyclobutancarboxylsyre-chlorid eller cyclohexancarboxylsyre-chlorid fås hhv. 1,3-dihydro-4-methyl-5-cyclobutylcarbonyl-2H-imidazol-2-on og 1,3-dihydro-4-methyl-5--cyclohexylcarbonyl-2H-imidazol-2-on, smeltepunkter hhv. 279-281°C og 280-282°C.

Ved at anvende cyclpentencarboxylsyre-chlorid i stedet for cyclopropancarboxylsyre-chlorid fås 1,3-dihydro--4-methyl-5-(1-cyclopentenyl-carbonyl)-2H-imidazol-2-on.

Eksempel 5

1,3-Dihydro-4-methyl-5-(2-phenylacetyl)-2H-imidazol-2-on

Til 26,6 g (0,2 mol) aluminiumchlorid i 250 ml dichlormethan tilsættes 9,8 g (0,1 mol) 1,3-dihydro-4-methyl--2H-imidazol-2-on og dråbevis 16,9 g (0,11 mol) phenylacetylchlorid. Blandingen omrøres og opvarmes til tilbagesvaling i 5 timer. Blandingen afkøles, og der tilsættes dråbevis 200 ml 2N-saltsyre. Det fremkomne bundfald opsamles, vaskes med vand og omkrystalliseres ud fra 50%'s vandig ethanol, hvilket giver den i overskriften nævnte forbindelse, smeltepunkt 239-240°C.

Ved at anvende 3-phenylsmørsyrechlorid i stedet for phenylacetylchlorid fås 1,3-dihydro-4-methyl-5-(1-oxo-3-phenylbutyl)-2H-imidazol-2-on.

Ved at anvende p-chlorphenylacetylchlorid i stedet for phenylacetylchlorid fås 1,3-dihydro-5-[2-(4-chlorphenyl)-acetyl]-4-methyl-2H-imidazol-2-on.

Ved at anvende 3-(o-methoxyphenyl)propionylchlorid i stedet for phenylacetylchlorid fås 1,3-dihydro-4-methyl-5--[1-oxo-3-(2-methoxyphenyl)propyl]-2H-imidazol-2-on.

Ved at anvende 2-(4-methylthiophenyl)acetylchlorid i stedet for phenylacetylchlorid fås 1,3-dihydro-4-methyl-5-[2-(4-methylthiophenyl)acetyl]-2H-imidazol-2-on.

Ved at anvende 2-cyclopenten-1-eddikesyrechlorid i stedet for phenylacetylchlorid fås 1,3-dihydro-4-methyl-5-[1-oxo-2-(2-cyclopentenyl)ethyl]-2H-imidazol-2-on.

Eksempel 6

1,3-Dihydro-4-methyl-5-(1-oxo-3-phenyl-2-propenyl)-2H-imidazol-2-on

Til 3,3 g aluminiumchlorid under 50 ml nitrobenzen tilsættes 4,9 g 1,2-dihydro-4-methyl-2H-imidazol-2-on og 8,3 g cinnamoylchlorid. Blandingen omrøres og opvarmes på dampbad i 1 time og hældes derefter på is. Det fremkomne bundfald opsamles, vaskes med vand og omkrystalliseres to gange hhv. ud fra methaol og dimethylsulfoxid/vand, hvilket giver den i overskriften nævnte forbindelse, smeltepunkt 299°C.

Ved i stedet for cinnamoylchlorid at anvende styryleddikesyrechlorid fås 1,3-dihydro-4-methyl-5-(1-oxo-4-phenyl-3-butenyl)-2H-imidazol-2-on.

Eksempel 7

1,3-Dihydro-4-methyl-5-(1-oxopropyl)-2H-imidazol-2-thion

10 g 3-amino-2,4-hexandion-hydrochlorid opløses i 100 ml vand. 15 g kaliumthiocyanat tilsættes, og blandingen opvarmes på dampbad i 10 minutter. Efter afkøling fås den i overskriften nævnte forbindelse.

På samme måde ved at anvende 3-amino-6-phenyl-2,4-hexandion-hydrochlorid i stedet for 3-amino-2,4-hexandion-hydrochlorid i ovennævnte eksempel fås 1,3-dihydro-4-methyl-5-(3-phenyl-1-oxopropyl)-2H-imidazol-2-thion.

Eksempel 8

1,3-Dihydro-4-methyl-5-(1-thioxo-2-phenylethyl)-2H-imidazol--2-thion

I 100 ml toluen anbringes 15 g 1,3-dihydro-4-methyl--5-(2-phenylacetyl)-2H-imidazol-2-thion og 15 g phosphorpentasulfid. Blandingen tilbagesvales i 5 timer og opløsningsmidlet afdampes, hvilket giver den i overskriften nævnte forbindelse.

Ved på lignende måde at anvende 4-(1-oxo-butyl)-1,3-dihydro-5-ethyl-2H-imidazol-2-on eller 1,3-dihydro-4-methyl-5-[(3,4-methylendioxyphenyl)acetyl]-2H-imidazol-2-on i stedet for 1,3-dihydro-4-methyl-5-(2-phenylacetyl)-2H-imidazol-2-thion i ovenstående eksempel fås 1,3-dihydro-4-ethyl-5-(1-thioxobutyl)-2H-imidazol-2-on eller 1,3-dihydro-4-methyl-5-[2-(3,4-methylendioxyphenyl)-1-thioxoethyl]-2H-imidazol-2-on.

Eksempel 9

Fremstilling af præparat i tabletform

	pr. tablet
(a) 1,3-Dihydro-4-methyl-5-(1-oxo-propyl)-2H-imidazol-2-on	100 mg
(b) Majsstivelse	15 mg
(c) Lactose	33,5 mg
(d) Magnesiumstearat	1,5 mg

Eksempel 10

Fremstilling af parenteralt præparat

(c) 1,3-Dihydro-4-methyl-5-(2-phenylacetyl)-2H-imidazol-2-on	1,000 g
(b) Polyoxyethylensorbitanmonooleat	2,000 g
(c) Natriumchlorid	0,128 g
(d) Vand til injektion indtil	20,000 ml

Virkning på blodtryk (BP) i spontant hypertensive rotter (SHR) og på hjertets kontraktile kraft (CF), puls (HR) og blodtryk (BP) hos anæstetiserede hunde.

MDL Forb.	Virkning på BP i SHR ved 50 mg/kg po.	Virkning på anæstetiserede hunde Ækvieffektive doser (mg/kg i.v.) til at		
		forøge CF 30%	forøge HR 15%	sænke BP 20%
18.872	NT[b]	4,40	>10,00	>10,00
19.034	0	NT	NT	NT
19.055	NT	>3,00	>3,00	>3,00
19.113	NT	1,05	2,90	1,80
19.186	NT	0,30	>3,00	>3,00
19.488	0	0,55	7,80	>10,00
19.494	↓	0,12	0,70	1,20
19.504	0	0,19	1,50	0,50
19.516	0	0,13	0,58	3,00
19.517	↓	0,35	1,00	3,00
19.518	↓	0,24	>3,00	0,34
19.523	0	0,86	1,50	1,15
19.540	0	0,19	0,80	0,80
19.541	0	0,65	2,00	0,54
19.542	↓	0,17	0,60	0,31
82.279	0[c]	5,80	>30,00	3,30
82.286	0[d]	>10,00	>10,00	>10,00

[a] Metodik beskrevet af R.A. Schnettler, R.C. Dage, J.M. Grisar, J. Med. Chem. 1982, 25, 1477-1481.

[b] NT = ikke undersøgt.

[c] Dosis 30 mg/kg ip.

[d] Dosis 25 mg/kg po.

Undersøgte forbindelser

MDL 18.872 1-(2,3-Dihydro-5-methyl-2-thioxo-1H-imidazol)--4-yl)ethanon

MDL 19.034 1,3,4-Triacetyl-1,3-dihydro-5-methyl-2H-imidazol-2-on

MDL 19.055 1,3-Dihydro-4-(1-oxobutyl)-2H-imidazol-2-on

MDL 19.113 1,3-Dihydro-4-methyl-5-(2-phenylacetyl)-2H--imidazol-2-on

MDL 19.186 1,3-Dihydro-4-methyl-5-(1-oxopropyl)-2H-imidazol-2-on

MDL 19.488 4-Ethyl-1,3-dihydro-5-(1-oxopropyl)-2H-imidazol-2-on

MDL 19.494 1,3-Dihydro-4-methyl-5-(1-oxobutyl)-2H-imidazol-2-on

MDL 19.504 1,3-Dihydro-4-methyl-5-(2-methyl-1-oxopropyl)--2H-imidazol-2-on

MDL 19.516 4-(Cyclopropylcarbonyl)-1,3-dihydro-5-methyl--2H-imidazol-2-on

MDL 19.517 1,3-Dihydro-4-methyl-5-(1-oxopentyl)-2H-imidazol-2-on

MDL 19.518 4-(Cyclohexylcarbonyl)-1,3-dihydro-5-methyl--2H-imidazol-2-on

MDL 19.523 1,3-Dihydro-4-methyl-5-(1-oxooctyl)-2H-imidazol-2-on

MDL 19.540 4-(Cyclobutylcarbonyl)-1,3-dihydro-5-methyl--2H-imidazol-2-on

MDL 19.541 4-(3,3-Dimethyl-1-oxobutyl)-1,3-dihydro-5--methyl-2H-imidazol-2-on

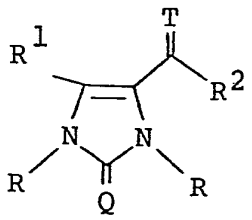
MDL 19.542 1,3-Dihydro-4-methyl-5-(3-methyl-1-oxobutyl)--2H-imidazol-2-on

MDL 82.279 4-Acetyl-5-methyl-2H-imidazol-2-on

MDL 82.286 4-Acetyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on-monohydrat.

Patentkrav.

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af alkanoyl-imidazol-2-on-forbindelser med den almene formel I



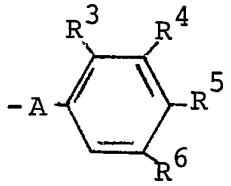
(I)

hvori Q og T hver for sig betyder oxygen eller divalent svovl,

R er ens eller forskellige og betyder hydrogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkanoyl eller benzoyl,

R^1 betyder hydrogen eller C_1-C_4-alkyl,

R^2 betyder alkyl med 2-8 carbonatomer, cycloalkyl eller cycloalkylen med hver 3-7 carbonatomer, cycloalkylalkylen eller cycloalkenylalkylen med 3-7 carbonatomer i cycloalkyl- eller cycloalkenyldelen og 1-6 carbonatomer i alkylendelen, en gruppe med formlen

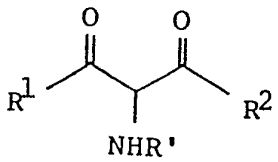


hvori R^3 betyder hydrogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy eller C_1-C_4-alkylthio, R^4, R^5 og R^6 hver for sig betyder hydrogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy eller C_1-C_4-alkylthio, hvorhos op til hinanden liggende grupper R^3, R^4, R^5 og R^6 tilsammen kan være

methylendioxy, der eventuelt er substitueret med én eller to methylgrupper, og hvori A betyder en ligekædet eller forgrenet alkylengruppe med 1-6 carbonatomer, der kan indeholde 1 eller 2 dobbelt- eller tredobbeltbindinger,

eller pharmaceutisk acceptable salte deraf med baser eller syrer, forudsat at når R^1 betyder hydrogen, betyder R^2 ikke pentyl, og når R^1 betyder methyl, betyder R^2 ikke propyl eller pentyl, k e n d e t e g n e t ved, at

a) en aminodiketon eller aminoaldehydketon med formlen V



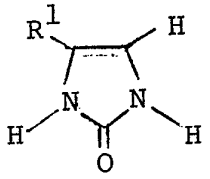
(V)

hvori R^1 og R^2 har de ovenfor angivne betydninger, og

R' betyder hydrogen eller C_1-C_4-alkyl-carbonyl,

omsættes med et cyanat- eller thiocyanatsalt til fremstilling af forbindelser med formlen I, hvori T betyder oxygen, R betyder hydrogen, og Q, R^1 og R^2 har de ovenfor angivne betydninger, eller

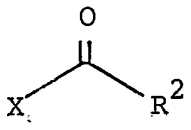
b) en imidazol-2-on med formlen III



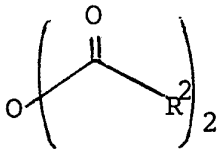
(III)

hvori R^1 har den ovenfor angivne betydning,

omsættes med et acyleringsmiddel med formlen IVa eller IVb



(IVa)



(IVb)

hvori R^2 har de ovenfor angivne betydninger, og

X betyder halogen eller hydroxy,

og en Lewis-syre-katalysator til fremstilling af forbindelser med formlen I, hvori Q og T betyder oxygen, R betyder hydrogen, og R^1 og R^2 har de ovenfor angivne betydninger, hvorefter

om ønsket, en således fremstillet forbindelse med formlen I, hvori R^1, R^2 og Q har de ovenfor angivne betydninger, R betyder hydrogen, og T betyder oxygen, omsættes med phosphorpentasulfid til dannelse af en forbindelse med formlen I, hvori R^1, R^2 og Q har de ovenfor angivne betydninger, R betyder hydrogen, og T betyder divalent svovl, eller

om ønsket, en således fremstillet forbindelse med formlen I, hvori R^1, R^2, Q og T har de ovenfor angivne betydninger, og R betyder hydrogen, omsættes med et til indførelse af de øvrige grupper inden for den ovenfor angivne betydning for R egnet acylhalogenid eller alkyleringsmiddel til dannelse af en forbindelse med formlen I, hvori R^1, R^2, Q og T har de ovenfor angivne betydninger, og R betyder C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkanoyl eller benzoyl, eller

om ønsket, en således fremstillet forbindelse med formlen I omsættes med et basisk metalsalt eller en uorganisk eller organisk syre til dannelse af pharmaceutisk acceptable salte deraf med baser eller syrer.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R er hydrogen, og Q og T hver er et oxygenatom.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g - n e t ved, at R er hydrogen, Q og T hver er et oxygenatom, og R^1 er en methylgruppe.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g - n e t ved, at R er hydrogen, Q og T hver er et oxygenatom, og R^1 er en ethylgruppe.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g - n e t ved, at R er hydrogen, Q og T hver er et oxygenatom, og R^1 er et hydrogenatom.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g - n e t ved, at R er hydrogen, Q og T hver er et oxygenatom, og R^2 er ethyl.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g - n e t ved, at R er hydrogen, Q og T hver er et oxygenatom, og R^2 er cyclopropyl.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g - n e t ved, at R er hydrogen, Q og T hver er et oxygenatom, og R^2 er isopropyl.