Octrooiraad

(10)A **Terinzagelegging** (11) **7908352**

Nederland (19) **NL**

(54) **Spiro-polycyclische imidazolidinedion derivaten en farmaceutische preparaten op basis daarvan.**

(51) Int.Cl³.: C07D235/02, C07D491/107, C07D495/20, A61K31/33.

(71) Aanvrager: Pfizer Inc. te New York.

(74) Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuyperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

(21) Aanvrage Nr. 7908352.

(22) Ingediend 15 november 1979.

(32) Voorrang vanaf 16 november 1978.

(33) Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).

(31) Nummer van de voorrangsaanvrage: 961335 .

(23) - -

(61) - -

(62) - -

(43) Ter inzage gelegd 20 mei 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Spiro-polycyclische imidazolidinedion derivaten en farmaceutische preparaten op basis daarvan.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe spiro-polycyclische imidazolidinedion derivaten en farmaceutische preparaten op basis daarvan die gebruikt kunnen worden voor het behandelen van bepaalde chronische aandoeningen ten gevolge van diabetes mellitus zoals diabetische cataract en neuropathie.

Hoewel vele orale antidiabetische middelen zoals die op basis van sulfonylureum derivaten de bloedsuikerspiegel verlagen, zijn chronische aandoeningen ten gevolge van diabetes zoals diabetische cataract, neuropathie, retinopathie en nephropathie, moeilijk te voorkomen of te verlichten.

In het Amerikaans octrooischrift 3.821.383 worden aldose reductase inhibitoren zoals 1,3-dioxo-1H-benz/d,e/isochinoline-2-(3H)-azijnzuur en derivaten daarvan beschreven, die daarvoor kunnen worden gebruikt. Volgens het Amerikaans octrooischrift 4.127.665 zijn spiro-thienohydantoïne derivaten eveneens geschikt als aldose reductase inhibitor. Dergelijke verbindingen remmen de enzymatische reductie van aldosen zoals glucose en galactose, tot de overeenkomstige polyolen zoals sorbitol en galactitol, waarmee schadelijke opeenhoping van polyolen in de lens en retina van het door diabetische cataract aangetaste oog, in het diabetisch neuropatische perifere zenuwstelsel en in de diabetisch nephropathische nier worden voorkomen of verminderd.

De nieuwe spiro-polycyclische imidazolidinedion derivaten volgens de uitvinding hebben de formule 1 waarin A naft-α,β-o met de formule 2 al dan niet gesubstitueerd door 1 of 2 chlooratomen, broomatomen, methylgroepen of methoxygroepen of antracen-α,β-o met het formule 3 voorstelt en Y CH_2, S, SO, SO_2 of O voorstelt, of A en Y samen naft-α,~~β~~-o met de formule 4 voorstellen.

Y kan in al dan niet gesubstitueerd naft-α,β-o of antracen-α,β-o op de α- of β-plaats gebonden zijn. De structuur van de verbinding heeft dan respectievelijk de syn- of anti-configuratie. 2',3'-Dihydroy-spiro/imidazolidine-4,4'-/4'H/nafto/1,2-b/thiopyran/-2,5-dion met de formule 5 bijvoorbeeld (Y is S gebonden op de α-plaats van naft-α,β-o) heeft de anti-configuratie, en 2',3'-dihydro-spiro/imidazolidine-4,4'-/4'H/nafto/2,1-b/thiopyran/-2,5-dion met de formule 6 (Y is S gebonden op de β-plaats van naft-α,β-o) de syn-configuratie. Wanneer A en Y samen naft-α,θ-o zijn, is de verbinding met de formule 1 2',3'-dihydro-spiro/imidazolidine-4,1'-fenaleen/-2,5-dion met de formule 7. Verbindingen met de formule 1 die de voorkeur hebben zijn die waarin A naft-α,β-o en Y CH_2, S of O voorstellen, en die waarin A ε-methoxynaft-α,β-o of δ-chloornaft-α,β-o en Y CH_2, S of O voorstellen.

Bijzondere voorkeur hebben de volgende verbindingen

2',3'-dihydro-spiro/imidazolidine-4,4'-/4'H/nafto-/2,1-b/thiopyran/-2,5-dion waarin A is naft-α,β-o en Y is S gebonden op de β-plaats van naft-α,β-o;

2',3'-dihydro-7'-methoxy-spiro/imidazolidine-4,4'-/4'H/nafto/1,2-b/pyran/-2,5-dion waarin A is ε-methoxynaft-α,β-o en Y is O gebonden op de α-plaats van ε-methoxynaft-α,β-o;

2',3'-dihydro-spiro/imidazolidine-4,4'/4'H/nafto-/1,2-b/thiopyran/-2,5-dion waarin A is naft-α,β-o en Y is S gebonden op de α-plaats van naft-α,β-o;

2',3'-dihydro-spiro/imidazolidine-4,1'-fenaleen/-2,5-dion waarin A en Y samen naft-α,θ-o zijn;

2',3'-dihydro-spiro/imidazolidine-4,4'-/4'-H/nafto-/1,2-b/pyran/-2,5-dion waarin A is naft-α,β-o en Y is O gebonden op de α-plaats van naft-α,β-o;

6-chloor-4'H-2',3'-dihydro-spiro/imidazolidine-4,4'-nafto/1,2-b/pyran/-2,5-dion waarin A is δ-chloornaft-α,β-o en Y is O gebonden op de α-plaats van δ-chloornaft-α,β-o; en

1',2',3',4'-tetrahydro-spiro/imidazolidine-4,1'-fenanthreen/-2,5-dion waarin A is naft-α,β-o en Y is CH_2 gebonden op de α-plaats van naft-α,β-o.

De uitvinding heeft eveneens betrekking op een methode voor het behandelen van diabetische aandoeningen zoals cataract, neuropathie, nephropathie of retinopathie. Deze behandeling berust op het onderdrukken van de enzymatische reductie van aldosen zoals boven vermeld.

De uitvinding heeft verder betrekking op farmaceutische preparaten die verbindingen met de formule 1 als werkzaam bestanddeel bevatten, voor het voorkomen of verlichten van diabetische aandoeningen zoals de voornoemde.

De verbindingen met de formule 1 kunnen gemakkelijk worden bereid uit een overeenkomstige keton met de formule 8 waarin A en Y boven aangegeven betekenis hebben. De verbinding met de formule 5 bijvoorbeeld wordt bereid uit een keton met de formule 9 en de verbinding met de formule 7 uit een keton met de formule 10.

Daarbij wordt het keton met de formule 8 gecondenseerd met een alkalimetaalcyanide, bijvoorbeeld natriumcyanide of kaliumcyanide, en ammoniumcarbonaat. De reactie wordt gewoonlijk uitgevoerd in een inert polair organisch oplosmiddel. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen zijn cyclische ethers zoals dioxan en tetrahydrofuran, lage alkyleenglycolen zoals ethyleenglycol en trimethyleenglycol, met water mengbare lage alkanolen, zoals methanol, ethanol en isopropanol, en N,N-di(lage alkyl)lage alkaanamiden zoals N,N-dimethylformamide, N,N-diethylformamide en N,N-dimethylacetamide. De reactietemperatuur bedraagt in het algemeen ongeveer 50-150° C en bij voorkeur ongeveer 90-130° C. Afhankelijk van de temperatuur duurt de reactie ongeveer 2 uren tot 4 dagen. Het alkalimetaalcyanide en ammoniumcarbonaat worden bij voorkeur in een molaire overmaat ten opzichte van het keton toegepast om een zo hoog mogelijke opbrengst te bereiken. Na afloop van de reactie wordt het product op gebruikelijke wijze gewonnen, bijvoorbeeld door het reactiemengsel te verdunnen met water en na afkoelen tot kamertemperatuur aan te zuren.

Het uitgangsketon met de formule 8 is gemakkelijk beschikbaar of kan volgens bekende methoden worden bereid. Volgens een methode wordt het keton bereid door Friedel-Crafts ringsluiting

van 4-(1- of 2-naftyl of antracenyl)boterzuur, 3-(1- of 2-naftoxy of naftylthio)propionzuur of de mono- of di-gesubstitueerde derivaten daarvan, waarbij de substituenten de bovengenoemde zijn, onder vorming van respectievelijk 4H-2,3-dihydroxypyran-4-on ring en 4H-2,3-dihydrothiopyran-4-on ring. Voornoemde zuren worden bereid door condensatie van een passend gekozen naftaleen of antraceenverbinding en butyrolacton of door condensatie van een passend gekozen naftol of thionaftol en acrylonitril onder basische omstandigheden gevolgd door hydrolyse van het gevormde 3-(1- of 2-naftoxy of naftylthio)-propionitril. 3-(5-Chloornaftyl-1-thio)propionzuur bijvoorbeeld kan worden bereid door condensatie van 5-chloornaft-1-thiol en acrylonitril bij aanwezigheid van een base bijvoorbeeld benzyltrimethylammoniumhydroxyde, gevolgd door hydrolyse met een zuur of base. De Friedel-Crafts reactie wordt met het zuur uitgevoerd onder toepassing van bijvoorbeeld een polyfosforzuur onder vorming van 7-chloor-4H-2',3-dihydro-nafto[2,1-b]thiopyran-4-on.

De uitvinding heeft vanzelfsprekend ook betrekking op farmaceutisch aanvaardbare zouten van de verbindingen met de formule 1. Deze kunnen op gebruikelijke wijze worden bereid zoals door behandelen met een waterige oplossing van een metaalhydroxyde of andere metaalbase en de oplossing droog te dampen bij voorkeur onder verminderde druk. Ook kan een oplossing van de verbinding met de formule 1 in een lage alkanol worden gemengd met een metaalalkoxyde gevolgd door verdampen van de alcohol. Voorbeelden van farmaceutisch aanvaardbare zouten zijn de kalium, natrium, ammonium, cal-cium en magnesiumzouten.

Zoals eerder vermeld zijn de verbindingen met de formule 1 in staat de enzymatische reductie van aldosen te remmen. Daardoor zijn zij geschikt voor het preventief en curatief behandelen van chronische aandoeningen ten gevolge van diabetes zoals cataract, retinopathie, nephropathie en neuropathie. De verbindingen kunnen oraal, intraveneus, intramusculair, subcutaan, topisch, opthalmisch, intraperitoneaal of op andere wijze worden toegediend. De dosis bedraagt in het algemeen 1-250 mg/kg per dag.

De verbindingen kunnen als zodanig worden toegediend

of als een farmaceutisch preparaat in de vorm van bijvoorbeeld pillen, tabletten, gelatinecapsules, poeders, siropen of injecteerbare oplossingen. Geschikte dragers voor de preparaten omvatten water, ethanol, gelatine, lactose, zetmeel, plantaardige oliën, petroleumwas, gom, glycolen, talk en benzylalcoholen. Daarnaast kunnen de preparaten toevoegingen bevatten zoals preservatoren, bevochtigingsmiddelen, stabilisatoren, smeermiddelen, absorptiemiddelen, buffers en isotonische middelen.

De geschiktheid van de verbindingen met de formule 1 voor het behandelen van chronische diabetische aandoeningen kan op verschillende manieren worden bepaald. Deze omvatten (1) bepaling van het vermogen om de enzymatische activiteit van geïsoleerd aldose reductase te remmen; (2) bepaling van de geschiktheid om sorbitol ophoping in de nervus ischiadicus van ratten waarbij met streptozotocine acuut diabetes is geïnduceerd (Merck Index) te verminderen of te remmen; (3) bepaling van de geschiktheid om de tevoren verhoogde sorbitol spiegel in de nervus ischiadicus en lens van ratten waarbij met streptozotocine chronisch diabetes is geïnduceerd, te verlagen; (4) bepaling van de geschiktheid om galactitol vorming in de lens van acuut galactosemische ratten te voorkomen of te remmen en (5) bepaling van de geschiktheid om bij chronisch galactosemische ratten staar-vorming te vertragen en lenstroebeling te verminderen.

Voorbeeld I-X.

De in onderstaande tabel aangegeven verbindingen werden als volgt bereid. Ongeveer 1 g uitgangsketon met de formule 2, 0,5-3 g kaliumcyanide, 2-10 g ammoniumcarbonaat, 10-25 ml ethanol en 0-25 ml water werden 15-72 uren verhit in een autoclaaf bij een temperatuur van 100-130° C. Na afloop werd het reactiemengsel gekoeld, verdund met ongeveer eenzelfde volume 1N waterig kaliumhydroxyde en vier keer gewassen met diethylether. De waterlaag werd afgescheiden en geneutraliseerd met 12N zoutzuur en daarna vier keer geëxtraheerd met steeds 100-200 ml ethylacetaat. Deze verenigde extracten werden geëxtraheerd met een verzadigde pekeloplossing en met een verzadigde oplossing van natriumbicarbonaat in water. De organische laag werd na afscheiden gedroogd boven magnesiumsulfaat. Na filtreren werd het

oplosmiddel in vacuo verwijderd waarna het residu werd omgekristalliseerd

TABEL A

Voorbeeld	Verbinding	Smeltpunt °C		Elementair analyse C, %	N, %	H, %
I	2',3'-dihydro-spiro/ imidazolidine-4,4'-/ 4'H-/-nafto/ 2,1-b /thiopyran /-2,5-dion	240-1	Ber.	63,03	4,43	9,48
			Gev.	63,36	4,52	9,20
II	2',3'-dihydro-7'-methoxy-spiro/ imidazolidine-4,4'-/ 4'H-/nafto/ 1,2-b /pyran /-2,5-dion	275 (ontl.)	Ber.	64,42	4,73	9,39
			Gev.	64,16	4,94	9,20
III	1',2',3',4'-tetrahydro-spiro/ imidazolidine-4,1'-benz/a /anthraceen /-2,5-dion	298 (ontl.)	Ber.	75,93	5,10	8,96
			Gev.	75,57	5,31	8,75
IV	2',3'-dihydro-spiro/ imidazolidine-4,4'-/ 4'H /-nafto/ 1,2-b /thiopyran /-2,5-dion	153-154	Ber.	62,72	4,62	9,14
			Gev.	62,84	4,72	9,16
V	5',6'-dihydro-6'-chloor-spiro/ imidazolidine-4,4'-/ 4'H /nafto/ 1,2-b /-pyran /-2,5-dion	215-216	Ber.	59.51	3,66	9,26
			Gev.	59,70	3,97	9,02
VI	2',3'-dihydro-spiro/ imidazolidine-4,4'-/ 4'H /-nafto/ 2,1-b /pyran /-2,5-dion	295 (ontl.)	Ber.	67,15	4,51	10,44
			Gev.	66,85	4,75	10,10
VII	1',2',3',4'-tetrahydro-spiro/ imidazolidine-4,1'-fenantreen /2,5-dion	300				
VIII	2',3'-dihydro-spiro/ imidazolidine-4,1'-fenaleen /2,5-dion	233-235	Ber.	71,41	4,79	11,10
			Gev.	71,47	4,84	11,09
IX	2',3'-dihydro-spiro/ imidazolidine-4,4'-/ 4'H /-nafto/ 1,2-b /pyran /-2,5-dion	253-254	Ber.	64,97	4,72	10,10
			Gev.	65,13	4,51	9,99
X	1',2',3',4'-tetrahydro-spiro/ imidazolidine-4,4'-fenantreen /-2,5-dion	238-240	Ber.	72,16	5,29	10,52
			Gev.	71,86	5,47	10,42

De in bovenstaande tabel aangegeven verbindingen werden getest op hun geschiktheid om de enzymatische reductie van aldosen te verminderen of te remmen overeenkomstig de methode beschreven in het Amerikaans octrooischrift 3.821.383 welke methode berust op die volgens Hayman et al., Journal of Biologiocal Chemistry, 240, 877 (1965). Het gebruikte substraat bestond uit gedeeltelijk gezuiverd aldose reductase enzym geïsoleerd uit kalfsooglens. De verbindingen werden onderzocht bij een concentratie van 10^{-4} M. De resultaten, uitgedrukt in het percentage remming van de enzymatische activiteit, zijn in onderstaande tabel B samengevat.

TABEL B

Verbinding volgens voorbeeld	Remming, % bij een concentratie van 10^{-4}M
I	59
II	94*
III	26
IV	100
V	78*
VI	78*
VII	86*
VIII	71
IX	72
X	60

* Gemiddelde uit de resultaten van 2-3 bepalingen.

Verder werden de verbindingen II-IX uit bovenstaande tabel A onderzocht op hun geschiktheid om sorbitol ophoping in de nervus ischiadicus van ratten waarbij met streptozotocine diabetes was geïnduceerd, te remmen overeenkomstig de methode beschreven in voornoemd Amerikaans octrooischrift 3,821.383. De verbindingen werden vier, acht, en vierentwintig uren na de toediening van streptozotocine oraal toegediend. De sorbitol ophoping in de nervus ischiadicus werd 27 uren na de diabetes inductie bepaald. De resultaten zijn in onderstaande tabel C samengevat en uitgedrukt in het remmingspercen-

tage bij ratten behandeld met de proefverbinding vergeleken met ratten waaraan geen proefverbinding was toegediend en waarbij de sorbitol spiegel in 27 uren gewoonlijk stijgt van 50-100 mM/g weefsel tot 400 mM/g weefsel.

TABEL C

Verbinding volgens voorbeeld	Remming, % bij een dosis van 1,5 mg/kg
II	geen effect
IV	32
V	*
VI	geen effect
VII	geen effect
VIII	*
IX	30

* Verbinding V werd getest bij een concentratie van 5,0 mg/kg en verbinding VIII werd getest bij een concentratie van 5,0 mg/kg en vertoonden een remmingspercentage van respectievelijk 58 % en 28 %.

C O N C L U S I E S

1. Spiro-polycyclisch imidazolidinedion derivaat gekenmerkt door de formule 1 waarin A naft-α,β-o met de formule 2 al dan niet gesubstitueerd door een chlooratoom, broomatoom, methylgroep of methoxygroep of antracen-α,β-o met de formule 3 voorstelt en Y CH_2, S, SO, SO_2 of O voorstelt, of waarin A en Y samen een naft-α,θ-o ring met de formule 4 voorstellen, alsmede de farmaceutisch aanvaardbare metaalzouten daarvan.

2. Spiro-polycyclisch imidazolidinedion derivaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat in de formule 1 A naft-α,β-o en Y CH_2, S of O voorstellen.

3. Spiro-polycyclisch imidazolidinedion derivaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat in de formule 1 A naft-α,β-o voorstelt en Y S gebonden op de β-plaats van de naft-α,β-o ring.

4. Spiro-polycyclisch imidazolidinedion derivaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat in de formule 1 A naft-α,β-o voorstelt en Y S gebonden op de α-plaats van de naft-α,β-o ring.

5. Spiro-polycyclisch imidazolidinedion derivaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat in de formule 1 A naft-α,β-o voorstelt en Y O gebonden op de α-plaats van de naft-α,β-o ring.

6. Spiro-polycyclisch imidazolidinedion derivaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat in de formule 1 A ε-methoxy-naft-α,β-o voorstelt en Y O gebonden op de α-plaats van de ε-methoxy-naft-α,β-o ring.

7. Spiro-polycyclisch imidazolidinedion derivaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat in de formule 1 A δ-chloor-naft-α,β-o voorstelt en Y O gebonden op de α-plaats van de δ-chloor-naft-α,β-o ring.

8. Spiro-polycyclisch imidazolidinedion derivaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat in de formule 1 A naft-α,β-o voorstelt en Y CH_2 gebonden op de α-plaats van de naft-α,β-o ring.

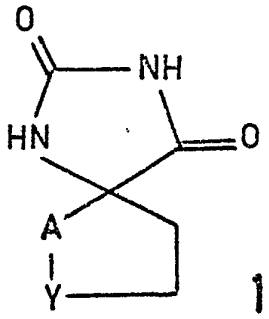
9. Spiro-polycyclisch imidazolidinedion derivaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat in de formule 1 A en Y samen een naft-α,θ-o ring voorstellen.

10. Farmaceutisch preparaat voor het behandelen van

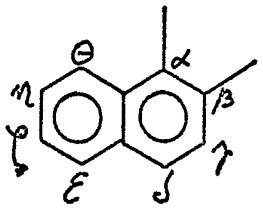
aandoeningen die het gevolg zijn van diabetes, met het kenmerk, dat het preparaat als werkzaam bestanddeel een verbinding volgens conclusie 1-9 bevat.

11. Werkwijze voor het medisch behandelen van aandoeningen ten gevolge van diabetes, met het kenmerk, dat men een verbinding volgens conclusie 1-9 of een farmaceutisch preparaat volgens conclusie 10 toepast.

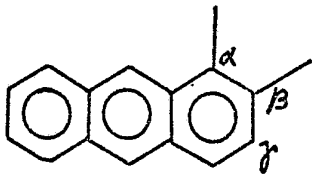
12. Verbinding volgens conclusie 1-9 verkrijgbaar met de werkwijze zoals beschreven in de beschrijving en voorbeelden.



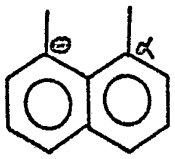
1



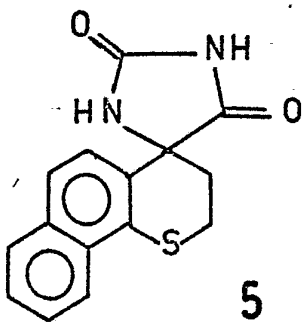
2



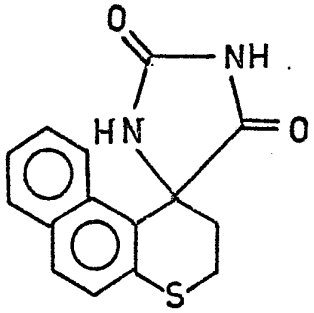
3



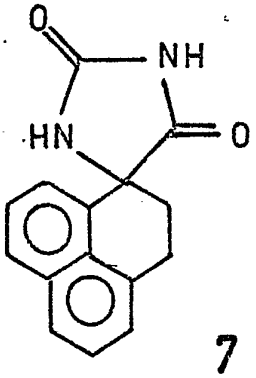
4



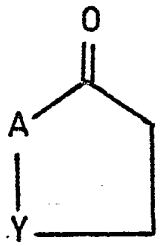
5



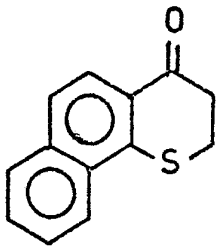
6



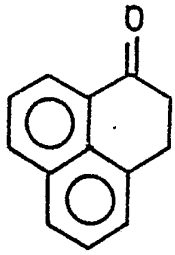
7



8



9



10

7908352

Pfizer Inc., te New York, New York, Ver.St.v.Amerika