

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT (11) 150481 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 4559/80

(51) Int.Cl.⁴: C 07 D 235/02

(22) Indleveringsdag: 28 okt 1980

(41) Alm. tilgængelig: 30 apr 1981

(44) Fremlagt: 09 mar 1987

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 29 okt 1979 US 89655

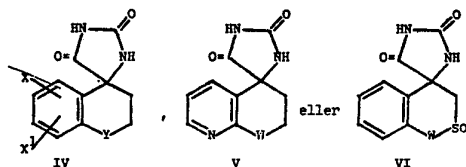
(71) Ansøger: *PFIZER INC.; 235 East 42nd Street, New York, New York, US.

(72) Opfinder: John Lewis *Belletire; US, Reinhard *Sarges; US.

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3',4'-hydro-spiro-(imidazolidin-4,1'-(2'H)-naphthalen)-5-on eller farmaceutisk acceptable syreadditions-salte deraf

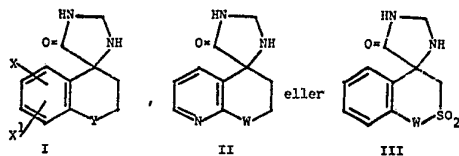
(57) Sammendrag:



til den tilsvarende alicycliske (eller heterocycliske) α -aminosyre, omsætning af α -aminosyren med thiourinstof til dannelse af den tilsvarende 5-thiohydantoin-forbindelse og efterfølgende reduktion af denne. Forbindelserne I, II og III og deres syreadditionssalte er nyttige inden for kemoterapien som midler til forhindring eller lettelse af visse kroniske diabetiske komplikationer. En typisk og foretrukket forbindelse er 3',4'-dihydro-spiro-(imidazolidin-4,1'-(2'H)-naphthalen)-5-on.

4559-80

Spiro-imidazolone-forbindelser med formlerne



hvor W er $-(CH_2)_n-$, X og X^1 hver for sig betyder hydrogen, fluor, chlor, brom, alkyl eller alkoxy, idet dog den ene af X og X^1 skal være hydrogen, når den anden er fluor eller brom, eller X og X^1 tilsammen er $-OCH_2(CH_2)_nO-$, Y er W, O, S, SO, eller SO_2 , og n er nul eller 1, fremstilles f.eks. ved hydrolyse af en tilsvarende spiro-hydantoin-forbindelse med de respektive formler

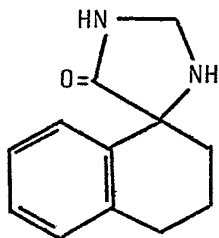
Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af den hidtil ukendte forbindelse, 3'4'-dihydro-spiro-[imidazolidin-4,1'(2'H)-naphthalen]-5-on, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf. De fremstillede forbindelser er af særlig værdi inden for kemoterapien i betragtning af deres evne til effektivt at forhindre eller reducere visse kroniske komplikationer stammende fra diabetes mellitus (f.eks. diabetiske katarakter, retinopathia og neuropathia).

10

Der er tidligere gjort forskellige forsøg af talrige forskere inden for den organiske lægemiddeldkemi områder på at tilvejebringe nye og bedre orale antidiabetiske midler. Som oftest har disse anstrengelser involveret prøvningen af forskellige hidtil ukendte organiske forbindelser, især inden for sulfonylurinstof-området, i et forsøg på at bestemme deres evne til at sænke blod-sukker- (d.v.s. glucose-) niveauer. Ved eftersøgningen af nye og stadig mere effektive antidiabetiske midler vides der imidlertid kun lidt om virkningen af andre organiske forbindelser med hensyn til at forhindre eller standse visse kroniske komplikationer ved diabetes, som diabetiske katarakter, neuropathia og retinopathia. Ikke desto mindre angiver K. Sestanj et al. i US patentskrift nr. 3 821 383, at visse aldosereductase-inhibitorer, såsom 1,3-dioxo-1H-benz[d,e]isoquinolin-2(3H)-eddi-kesyre og nogle nært beslægtede derivater deraf, er nyttige til disse formål, selvom de ikke er kendt for at være hypoglycæmiske. Dansk patentansøgning nr. 4613/77 angiver forskellige spiro-hydantoin-forbindelser som nyttige til bekæmpelse af visse kroniske diabetiske komplikationer. Disse forbindelser fungerer ved at inhibere aktiviteten af enzymet aldosereductase, som hovedsagelig

30

- er ansvarlig for at katalysere reduktionen af aldoser (såsom glucose og galactose) til de tilsvarende polyoler (såsom sorbitol og galactitol) i den menneskelige krop. På denne måde forhindres eller reduceres uønskede opsamlinger af galactitol i linsen hos galactosæmiske individer og af sorbitol i linsen, retina, det perifere nervesystem og nyren hos forskellige diabetiske individer. Som resultat heraf forhindrer eller standser disse forbindelser visse kroniske diabetiske komplikationer, herunder sådanne af oculær art, da det allerede er kendt inden for teknikken, at tilstedeværelsen af polyoler i øjets linse ofte fører til katarakt-dannelse og ledsagende tab af linseklarhed.
- De hidtil ukendte forbindelser, der fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, har overraskende vist sig yderst nyttige, når de anvendes inden for terapien som midler til forhindring eller lettelse af visse kroniske komplikationer hos et diabetisk individ, selvom de ikke i sig selv er gode aldosereductase-inhibitorer. Til forskel fra de ovennævnte spiro-hydantoin-forbindelser, som er cycliske urinstofderivater indeholdende funktionen -NH-CO-NH-, er den ifølge opfindelsen fremstillede forbindelse, 3',4'-dihydro-spiro-[imidazolidin-4,1'-(2'H)-naphthalen]-5-on, med formlen

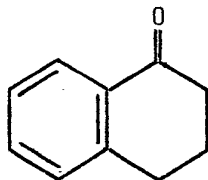


I

en spiro-imidazolidon-forbindelse, der ikke indeholder denne funktion. Desuden er den tautomerisme, der udvises af de to ringsystemer, ikke den samme. Det kunne derfor ikke forudses, at en monoketonisk struktur af den type, 5 som fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, ville have virkning over for diabetiske komplikationer. Denne bestemte forbindelse og de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf er bemærkelsesværdigt effektive til at sænke sorbitol-niveauer i linsen og ischiasnerven 10 hos diabetiske individer og galactitol-niveauer i linsen hos galactosæmiske individer i en meget høj grad.

De omhandlede forbindelser fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, som er ejendommelig ved det i krav 15 1's kendetegnende del anførte. Hydrolysetrinnet udføres fortrinsvis ved hjælp af et alkalimetal- eller jord-alkalimetalhydroxid, og reduktionen af den som mellemprodukt dannede 2-thiohydantion-forbindelse udføres fortrinsvis med Raney-nikkel eller metallisk natrium i 20 et alkanol-opløsningsmiddel (fortrinsvis en alkanol indeholdende 1-6 carbonatomer). I praksis gennemføres det sidste trin af fremgangsmåden sædvanligvis ved reaktionsblandingsens tilbagesvalingstemperatur.

25 Den spiro-hydantoin-forbindelse med formlen IV, der anvendes som udgangsmateriale i det første trin af den samlede fremgangsmåde ifølge opfindelsen, kan let syntetiseres ved først at kondensere 1-tetralon med formlen



VII

med et alkalimetalcyanid (f.eks. natriumcyanid eller kaliumcyanid) og ammoniumcarbonat til dannelse af det ønskede spiro-hydantoin-udgangsmateriale. Denne bestemte reaktion gennemføres normalt i nærvær af et reaktions-

5 inert polært organisk opløsningsmiddel, hvori både reaktanterne og reagenserne er gensidigt blandbare. Foretrukne organiske opløsningsmidler til anvendelse i denne forbindelse inkluderer cykliske ethere, såsom dioxan og tetrahydrofuran, lavere alkylenglycoler, såsom ethylenglycol og trimethylenglycol, med vand blandbare lavere

10 alkanoler, såsom methanol, ethanol og 2-propanol, såvel som N,N-dialkyl-alkanoamider, såsom N,N-dimethylformamid, N,N-diethylformamid og N,N-dimethylacetamid. I almindelighed gennemføres reaktionen ved en temperatur i området

15 fra omkring 20 °C op til omkring 150 °C i et tidsrum på fra omkring 2 timer til omkring 4 dage. Selvom mængden af reaktant og reagenser, der anvendes ved reaktionen, kan variere i nogen grad, foretrækkes det at anvende et svagt molært overskud af alkalimetalcyanid-reagenset

20 med hensyn til udgangs-carbonyl-ringforbindelsen for at frembringe maksimalt udbytte. Efter fuldførelsen af reaktionen isoleres det ønskede produkt let på konventionel måde, f.eks. ved først at fortynde reaktionsblandingen med vand (om nødvendigt kogende) og derpå

25 afkøle den resulterende vandige opløsning til stuetemperatur efterfulgt af syrning til udfældning af spirohydantoin-forbindelsen i form af et let udvindeligt bundfald.

30 Keton-forbindelsen, 1-tetralon, der kræves til fremstilling af spiro-hydantoin-forbindelsen, er en kendt forbindelse, der er let tilgængelig kommercielt.

De farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af spiro-imidazolidon-basen kan fremstilles ved simpelthen at behandle denne med forskellige uorganiske eller organiske syrer, som danner ikke-toxiske syreadditionssalte, såsom

5 hydrochlorider, hydrobromider, hydroiodider, sulfater, eller hydrogensulfater, phosphater eller sure phosphater, acetater, lactater, maleater, fumarater, citrater eller sure citrater, tartrater eller hydrogentartrater, succinater, gluconater, saccharater, methansulfonater, ethansulfonater, benzensulfonater og p-toluensulfonater. F.eks.

10 kan saltdannelsestrinnet udføres ved anvendelse af en i det væsentlige ækvimolær mængde af syren i et vandigt opløsningsmedium eller i et organisk opløsningsmedium, såsom methanol eller ethanol. Ved forsigtig afdampning af

15 opløsningsmidlet opnås det faste salt let.

Den ifølge opfindelsen fremstillede spiro-imidazolidon-forbindelse, 3',4'-dihydro-spiro-[imidazolidin-4,1'(2'H)-naphthalen]-5-on har vist sig at inhibere dannelsen af sorbitol-niveauer hos diabetiske rotter i væsentlig grad

20 (52%), når den indgives ad oral vej i en dosis på 25 mg/kg, uden at vise nogle væsentlige tegn på toxiske bivirkninger. Denne forbindelse og de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf kan indgives ad oral eller parenteral vej, uden at der viser sig nogle væsentlige uheldige

25 farmakologiske bivirkninger. Disse forbindelser indgives almindeligvis i doseringer på fra omkring 0,50 til omkring 50 mg/kg legemsvægt pr. dag, selvom der nødvendigvis vil forekomme variationer afhængigt af det behandlede individs vægt og tilstand og den bestemte valgte indgivningsvej.

30 De ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser kan indgives enten alene eller i kombination med farmaceutisk acceptable bærere, og denne indgivning kan gennemføres i både engangs- og flergangs-doseringer. Forbindelserne kan indgives i en lang række forskellige doseringsformer, dvs.

de kan kombineres med forskellige farmaceutisk acceptable inerte bærere i form af tabletter, kapsler, pastiller, trokisker, bolsjer, pulvere, sprøjtepræparater, vandige suspensioner, injicerbare opløsninger, eliksirer, sirupper og lignende. Sådanne bærere inkluderer faste fortyndingsmidler eller fyldstoffer, sterile vandige medier og forskellige ikke-toxiske organiske opløsningsmidler. De orale farmaceutiske sammensætninger kan passende sødes og/eller aromatiseres ved hjælp af forskellige midler af den type, der almindeligvis anvendes til sådanne formål. I almindelighed indeholdes de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser i sådanne doseringsformer i koncentration sniveauer på fra omkring 0,5 til omkring 90 vægt-% af det totale præparat, dvs. i mængder som er tilstrækkelige til at give den ønskede doseringsenhed.

Til oral indgivning kan anvendes tabletter indeholdende forskellige excipienter, såsom natriumcitrat, calciumcarbonat og calciumphosphat, sammen med forskellige nedbrydningsmidler, såsom stivelse, fortrinsvis kartoffel- eller tapioca-stivelse, alginsyre og visse komplekse silicater, og sammen med bindemidler, såsom polyvinylpyrrolidon, gelatine og acaciagummi. Desuden er glittemidler, såsom magnesiumstearat, natriumlaurylsulfat og talcum ofte meget nyttige til tabletteringsformål. Faste præparater af lignende type kan også anvendes som fyldninger i blødt og hårdt fyldte gelatine-kapsler; foretrukne materialer i denne forbindelse omfatter også de højmolekylære polyethylenglycoler. Når der ønskes vandige suspensioner og/eller eliksirer til oral indgivning, kan den nødvendige aktive ingrediens deri kombineres med forskellige søde- eller aromamidler, farvende materiale eller farvestoffer og, om ønsket, emulgerings- og/eller suspenderingsmidler sammen med sådanne fortyndingsmidler som vand, ethanol, propylenglycol, glycerol og forskellige kombinationer deraf.

Til parenteral indgivning kan anvendes opløsninger af den ifølge opfindelsen fremstillede spiro-imidazolidon-forbindelse i sesam- eller jordnøddeolie eller i vandigt propylenglycol eller N,N-dimethylformamid, såvel som sterile vandige opløsninger af dens vandopløselige, ikke-toxiske syreadditionssalte med uorganiske og organiske syrer, som tidligere anført. Sådanne vandige opløsninger må om nødvendigt være passende pufret, og væskefortyndingsmidlet først være gjort isotonisk med tilstrækkeligt salt eller glucose. Disse bestemte vandige opløsninger er særligt egnede til intravenøs, intramuskulær, subcutan og intraperitoneal injektion. De anvendte sterile vandige medier fremskaffes alle let ved standardteknik, som er velkendt for fagfolk. Desuden er det også muligt at indgive de omhandlede forbindelser topisk via en passende ophthalmisk opløsning, som derpå indføres dråbevis i øjet.

Aktiviteten af de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser som midler til forhindring eller lettelse af kroniske diabetiske komplikationer bestemmes ved deres evne til at opfylde én eller flere af de følgende biologiske og/eller farmakologiske standardprøvninger, nemlig (1) måling af deres evne til at reducere eller inhibere sorbitol-opsamling i ischiasnerven hos akut streptozotocinerede (dvs. diabetiske) rotter, (2) måling af deres evne til at tilbageføre allerede forhøjede sorbitol-niveauer i ischiasnerven og linsen hos kronisk streptozotocin-induceret diabetiske rotter, (3) måling af deres evne til at forhindre eller inhibere galactitol-dannelse i linsen hos akut galactosæmiske rotter og (4) måling af deres evne til at forsinke katarakt-dannelse og reducere alvorligheden af linseopaciteter hos kronisk galactosæmiske rotter.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen samt anvendeligheden af den derved fremstillede forbindelse belyses nærmere ved de efterfølgende eksempler.

EKSEMPEL 1

En blanding af 12,5 g (0,058 mol) 3',4'-dihydro-spiro-
[imidazolidin-4,1'(2'H)-naphthalen]-2,5-dion [Chemical Ab-
stracts, Vol. 35, side 6576⁷ (1941)] og 54,6 g bariumhy-
5 droxid-hexahydrat i 75 ml vand blev opvarmet under tilba-
gesvaling i 24 timer og derpå afkølet til stuetemperatur
(ca. 25 °C). Den resulterende opløsnings pH-værdi blev
derpå indstillet til 7,0 ved hjælp af koncentreret svovl-
syre, og blandingen blev filtreret. Filtratet blev ind-
10 stillet til pH 5,0 og frysetørret til opnåelse af 6,0 g
rå 1-amino-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthoesyre (smp. 247-
248 °C).

Omdannelse af det sidstnævnte stof til det tilsvarende
hydrochloridsalt gennemførtes ved opløsning af en prøve
15 på 1,0 g af det rå materiale i ethanol og mætning af op-
løsningen med tør hydrogenchloridgas efterfulgt af ind-
dampning til en remanens indeholdende det rå salt, som
derpå blev opslæmmet med diethylether og filtreret, hvor-
ved der til sidst blev opnået 759 mg af det ønskede hy-
20 drochlorid (smp. 268-270 °C). Omkrystallisation af det
sidstnævnte materiale fra methanol-diethylether gav der-
på 344 mg rent 1-amino-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthoesyre-
hydrochlorid, smp 275-277 °C.

25 Analyse:

Beregnet for $C_{11}H_{13}NO_2 \cdot HCl$:

C 58,03, H 6,19, N 6,15,

Fundet: C 57,60, H 6,29, N 6,09.

En blanding af 3,82 g (0,020 mol) 1-amino-1,2,3,4-tetra-
30 hydro-1-naphthoesyre og 6,24 g (0,082 mol) thiourinstof
blev opvarmet til 210 °C i 3 timer, hvorunder blandingen

smeltede og der hurtigt udvikledes ammoniak derfra. Efter denne tid blev reaktionsblandingen afkølet til stuetemperatur (ca. 25 °C) og gjort sur med 3N saltsyre, efterfulgt af ekstraktion med ethylacetat. Ethylacetat-laget blev
5 skilt fra og vasket med 1N vandig natriumhydroxidopløsning, og det resulterende vandige lag blev udvundet og derpå gjort surt med 3N saltsyre til pH 5,0. Det udfældede faste stof, som blev opnået på denne måde, blev derpå ekstraheret med frisk ethylacetat, og de sidstnævnte organiske ekstrakter blev kombineret, filtreret og derpå ind-
10 dampet til nær ved tørhed under formindsket tryk, hvorved der som remanens blev opnået 1,6 g (35%) rent 3',4'-dihydro-spiro-[imidazolidin-4,1'(2'H)-naphthalen]-5-on-2-thion.

I en flammetørret reaktionskolbe indeholdende 10 ml frisk destilleret isoamylalkohol anbragtes 300 mg (0,00129 mol) 3',4'-dihydro-spiro-[imidazolidin-4,1'(2'H)-naphthalen-5-on-2-thion (fremstillet som beskrevet ovenfor), medens hele systemet holdtes under en nitrogenatmosfære. Den resulterende opløsning blev derpå behandlet med 0,5 g natrium,
15 som tilsattes i små portioner, og den således opnåede blanding blev opvarmet til 90-100 °C i 30 minutter. Efter afkøling til stuetemperatur (ca. 25 °C) blev overskuddet af natrium nedbrudt med 10 ml methanol, og den færdige reaktionsblanding blev fortyndet med vand og derpå ekstraheret med tre separate friske portioner benzen. De kombi-
20 nerede benzen-lag blev derpå vasket med vand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat og filtreret. Det resulterende filtrat blev indampet til nær tørhed under formindsket tryk, og remanensen opslået med diethylether og 1N saltsyre, hvorefter det vandige lag blev gjort basisk med 4N
25 vandig kaliumhydroxid-opløsning. Ekstraktion af den basiske opløsning med methylenchlorid gav en klar organisk ekstrakt, som blev vasket med vand og tørret over vandfrit magnesiumsulfat. Efter fjernelse af tørringsmidlet ved filtrering
30 og af opløsningsmidlet ved indampning under formindsket

35

tryk blev der til sidst opnået 78 mg (30%) rått 3',4'-dihydro-spiro-[imidazolidin-4,1'(2'H)-naphthalen]-5-on som det ønskede slutprodukt. Omkrystallisation af dette materiale fra ethanol gav derpå analytisk rent 3',4'-dihydro-spiro-[imidazolidin-4,1'(2'H)-naphthalen]-5-on, smk. 181-183 °C.

Analyse:

Beregnet for $C_{12}H_{14}N_2O$:

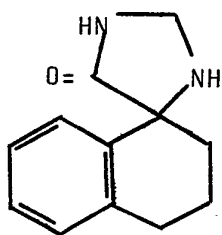
10 Fundet: C 71,26, H 6,98 N 13,85,
C 70,80, H 6,98 N 13,71.

EKSEMPEL 2

Slutproduktet fra eksempel 1, dvs. 3',4'-dihydro-spiro-[imidazolidin-4,1'(2'H)-naphthalen]-5-on, blev prøvet for dets evne til at reducere eller inhibere sorbitolopsamling i ischiasnerven hos streptozotocinerede (dvs. diabetiske) rotter ved i hovedsagen den procedure, som er beskrevet i US patentskrift nr. 3 821 383. Ved den foreliggende undersøgelse blev mængden af sorbitolopsamling i ischiasnerverne målt 27 timer efter indføring af diabetes. Forbindelsen blev derpå indgivet oralt med 25 mg/kg ved intervaller på 4, 8 og 24 timer efter indgivningen af streptozotocin. De på denne måde opnåede resultater angives som den inhiberingsprocent (%), der opnås med prøveforbindelsen sammenlignet med det tilfælde, hvor der ikke blev indgivet nogen forbindelse (dvs. kontrollen eller det ubehandlede dyr, hvor sorbitolniveauerne normalt stiger fra omkring 50-100 mM/g væv til så højt som 400 mM/g væv under 27 timers prøvningsperioden). På denne måde fandtes det, at 3',4'-dihydro-spiro-[imidazolidin-4,1'(2'H)-naphthalen-5-on gav en 52% reduktion i de akkumulerede sorbitolniveauer hos diabetiske rotter.

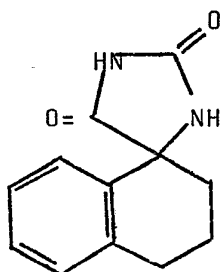
P a t e n t k r a v :

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3',4'-dihydro-spiro-[imidazolidin-4,1'(2'H)-naphthalen]-5-on med formlen



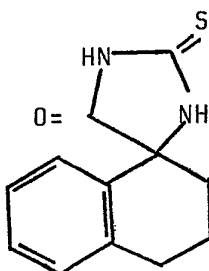
I

eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at en tilsvarende spiro-hydantoinring-forbindelse med formlen



IV

hydrolyseres til dannelse af 1-amino-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthosyre og denne α -aminosyre omsættes med thiourinstof til dannelse af den tilsvarende 2-thiohydantoin-forbindelse med formlen



som derpå reduceres til dannelse af spiro-imidazolidon-basen med formlen I, hvorpå den dannede frie base, om ønsket, overføres i et farmaceutisk acceptabelt syreadditionsalt deraf.

- 5 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at hydrolysetrinnet udføres i nærvær af et alkalimetalt- eller jordalkalimetalthydroxid.
- 10 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at reduktionstrinnet udføres med Raney-nikkel eller med metallisk natrium i nærvær af et lavere-alkanol-opløsningsmedium.
4. Fremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t ved, at reduktionen udføres ved anvendelse af metallisk natrium i en alkanol med 1-6 carbonatomer.
- 15 5. Fremgangsmåde ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at reduktionen gennemføres ved reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur.

Fremdragne publikationer:

DK ansøgning nr. 4613/77.