



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 167144

(51) Int. Cl. C 07 D 471/04

(83)

(86) Int. inngivelsesdag og int. søknads nr. ---

(85) Videreforingsdag ---

(41) Alment tilgjengelig fra 30.11.88

(44) Utlegningsdag 01.07.91

(21) Patentsøknad nr. 882028

(22) Inngivelsesdag 09.05.88

(24) Løpedag 09.05.88

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

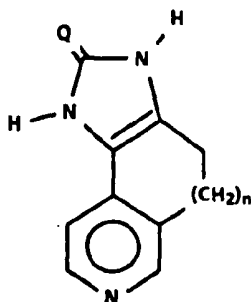
(71)(73) Søker/Patenthaver MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC., (72) Oppfinner WINTON D. JONES, Cincinnati, OH,
2110 East Galbraith Road, GEORGE P. CLAXTON, Cincinnati, OH,
Cincinnati, OH 45215, US RICHARD A. SCHNETTLER, Cincinnati, OH,
RICHARD C. DAGE, Cincinnati, OH, US

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 29.05.87, US, nr 055666.

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av
terapeutisk aktiv imidazo [4,5-f] isokinolin-2-on

(57) Sammendrag Nye forbindelser av formel



hvor Q er et divalent svovel- eller
oxygenatom, og n er 0 eller det hele
tall 1 eller 2, utviser terapeutisk
aktivitet. Fremstilling av forbind-
elsene er beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av imidazo[4,5-f]isokinolin-2-on som anvendes til å øke den myocardiale kontraktilkraft. Denne forbindelse er således anvendbar i cardiotone midler ved behandling av hertesvikt.

Hjertesvikt er den fysiologiske tilstand som resulterer fra det ventrikulære myocardiums manglende evne til å opprettholde riktig blodstrømning til det perifere kroppsvæv og innbefatter kongestiv hjertesvikt, bakoverrettet og foroverrettet hjertesvikt, høyre ventrikulær og venstre ventrikulær hjertesvikt, og hjertesvikt med lav ytelse. Hjertesvikt kan være forårsaket av myocardial ischemia, myocardialt infarkt, overdrevent alkoholforbruk, pulmonar embolisme, infeksjon, anemi, arytmi og systemisk hypertensjon. Symptomer innbefatter tachycardia, utmattelse under anstrengelser, dyspnea, ortopnea og pulmonart ødem.

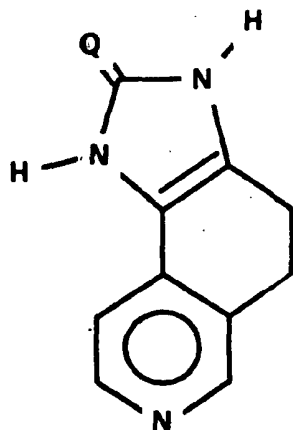
Behandling innbefatter enten fjerning eller korreksjon av den underliggende årsak eller kontroll av hjertesvikttilstanden. Styring eller kontroll kan utføres ved økning av minuttvolumet eller ved nedsettelse av hjertearbeidsbelastningen. Mens arbeidsbelastningen kan reduseres ved reduksjon av fysiske aktiviteter og ved fysisk og emosjonell hvile, har økning av minuttvolum tradisjonelt involvert digitalisbehandling. Digitalis stimulerer hjertets kontraktilkraft som øker minuttvolumet og forbedrer ventrikulær tømning. På denne måte normaliserer digitalis terapi venøst trykk og reduserer perifer vasokonstriksjon, sirkulær kongesjon og organ-hyperperfusjon.

Uheldigvis varierer optimale doser av digitalis med pasientens alder, størrelse og tilstand, og det terapeutiske og toksiske forhold er relativt snevert. I de fleste pasienter er den letale dose bare ca. 5 til 10 ganger den minimale effektive dose hvor toksiske effekter begynner å bli synlige ved bare 1,5 - 2,0 ganger den effektive dose. Av disse årsaker må dosen omhyggelig skreddersys for å passe til den individuelle pasient, og hyppige kliniske undersøkelser og elektrokardiogram er nødvendig for å påvise tidlige tegn på digitalis-intoksikasjon. Ikke desto mindre er

- . digitalis-intoksikasjon rapportert i opptil 1/5 av pasienter på sykehus som gjennomgår behandling.

Behovet for mindre toksiske cardiotone midler er således åpenbart. Det er nå funnet at imidazo[4,5-f]isokinolin-2-on med formel I nedenfor utviser kraftig cardiotonisk og vasodilaterende aktivitet og som sammenlignet med digitalis har færre toksiske virkninger.

Oppfinnelsen angår således fremstillingen av imidazo[4,5-f]isokinolin-2-on med strukturformel I:



I

og farmasøytiske salter derav.

Imidazolringen av forbindelsene av formel I eksisterer i flere tautomere former. I foreliggende beskrivelse er de tricykliske imidazoloner av struktur I beregnet på å innbefatte også disse tautomerer.

Forbindelsene fremstilt ved analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er anvenbare både i fri baseform og i form av syreaddisjonssalter. Syreaddisjonssaltene er ganske enkelt en mer hensiktsmessig anvendelsesform, og i praksis vil anvendelse av saltet være det samme som anvendelse av den frie base. Uttrykket "farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter" er beregnet på å gjelde et hvilket som helst ikke-toksisk, organisk eller uorganisk syreaddisjonssalt av baseforbindelsene av formel I. Eksempler på uorganiske syrer som danner egnede salter, innbefatter saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre og fosforsyre, og sure metallsalter slik som natriummonohydrogen-orthofosfat og kaliumhydrogensulfat.

- Eksempler på organiske syrer som danner egnede salter, innbefatter sulfonsyrene slik som methansulfonsyre og 2-hydroxyethansulfonsyre. Enten mono- eller di-syresaltene kan dannes, og slike salter kan eksistere i enten en hydratisert eller hovedsakelig vannfri form. Syresaltene fremstilles ved standardteknikker slik som ved oppløsning av den frie base i vandig eller vandig-alkoholisk løsning eller annet egnet løsningsmiddel inneholdende den egnede syre, og isolering ved fordamping av løsningen, eller ved omsetning av den frie base i et organisk løsningsmiddel, i hvilket tilfelle saltet separeres direkte eller kan erholdes ved konsentrering av løsningen.

Forbindelsen med formel I er også sure og kan danne farmasøytisk akseptable salter med egnede uorganiske baser. Disse salter innbefatter de av alkalimetaller slik som lithium, natrium eller kalium. Disse salter kan fremstilles under anvendelse av konvensjonelle metoder slik som ved nøytralisering av en løsning av den frie syre i et polart løsningsmiddel med en støkiometrisk mengde av base, eksempelvis med et alkoxyd slik som natriummethoxyd, eller kaliummethoxyd eller et hydrid slik som lithiumhydrid. Disse reaksjoner utføres fortrinnsvis i oppløsning. Egnede løsningsmidler er f.eks. lavere alkoholer slik som methanol, ethanol, isopropanol eller n-propanol; ketoniske løsningsmidler slik som aceton eller methylethylketon; eller dimethylformamid (DMF). Typisk omsettes 1 molarekvivalent av den frie syreforbindelse med formel I med 1 molarekvivalent av basen i fra 1 minutt til 24 timer, fortrinnsvis rundt 1 time, avhengig av reaktantene og temperaturen som kan være fra -30 til 78°C, fortrinnsvis fra 0 til 25°C. Generelt er de farmasøytisk akseptable salter og de farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter krystallinske materialer som er mer løselige i vann og forskjellige hydrofile løsningsmidler, og som i sammenligning med den frie syreform generelt utviser høyere smeltepunkter og en forøket uløselighet.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen kan lett fremstilles ved syrekatalysert kondensasjon av et cyklisk alfaaminoketon med formel II med et cyanat eller thiocyanatsalt som vist i i reaksjonsskjema 1. Kondensasjonsreaksjonen

167144

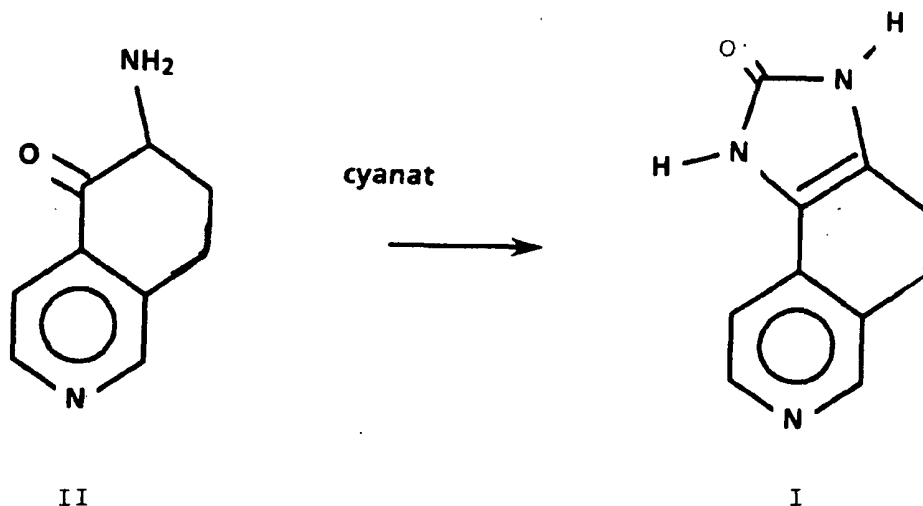
4

- utføres ved at forbindelsen med formel II tillates å reagere med et cyanat- eller thiocyanatsalt, fortrinnsvis natrium- eller kaliumcyanat eller thiocyanat. Reaksjonen er syre-katalysert, og det ytterligere nærvær av en mild syre, f.eks. en fortynnet mineralsyre slik som fortynnet saltsyre, svovelsyre eller fosforsyre, en carboxylsyre slik som eddiksyre, trifluoreddiksyre, benzosyre eller maursyre, eller en sulfonsyre slik som methansulfonsyre eller p-toluensulfonsyre i reaksjonsblandingen, er foretrukket.

10

15

20



25

Reaksjonsskjema 1

30

35

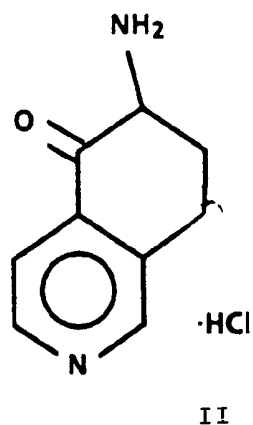
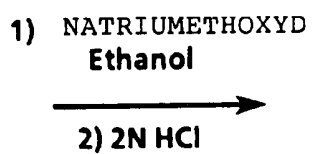
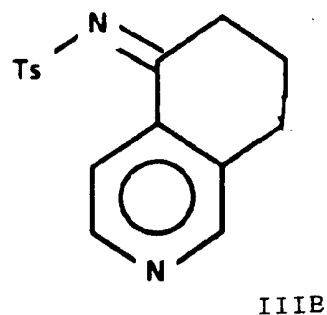
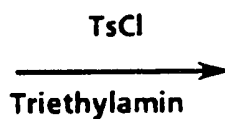
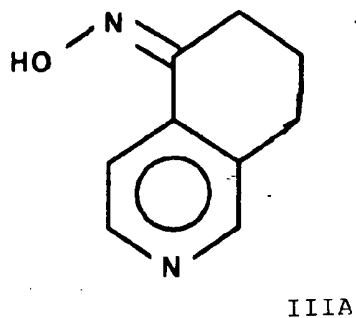
Fortrinnsvis vil løsningsmidlet virke som den sure katalysator. Denne reaksjon utføres ved å blande ca. 1 molarekvivalent av det cykliske alfa-aminoketon med 1 til 5 molarekvivalenter, fortrinnsvis 2 eller 3 molarekvivalenter av cyanat-saltet i et egnet løsningsmiddel. Reaksjonen tillates å forløpe i fra 5 minutter til 10 timer, avhengig av f.eks. løsningsmidlet og temperaturen, som kan være fra 0°C til 100°C. Hensiktsmessig kan reaksjonen utføres ved romtemperatur, dvs. rundt 25°C, og dette er foretrukket. Egnede løsningsmidler for denne reaksjon kan være et hvilket som helst ikke-reaktivt løsningsmiddel slik som vann eller et

- . vannblandbart løsningsmiddel, f.eks. en organisk syre slik som eddiksyre; en alkohol slik som methanol eller ethanol; eller en ether slik som tetrahydrofuran eller p-dioxan. Fortrinnsvis vil et hvilket som helst ikke-vandig løsnings-
5 middel bli blandet med vann. Det foretrukne løsningsmiddel er vann.

Reaksjonsproduktet kan isoleres og renses ved en hvilken som helst egnet, kjent prosedyre, slik som ved fordampning av reaksjonsløsningsmidlet. Produktet kan med hell
10 renses ved omkrystallisering fra en blanding av ethanol og methanol. Når løsningsmidlet er en blanding av eddiksyre og vann, separeres produktet hensiktsmessig fra reaksjonsblandingen som en krystallinsk substans som deretter lett kan isoleres ved filtrering.

15 De cykliske alfa-aminoketoner med formel II fremstilles fra det tilsvarende cykliske keton med formel III via oximet med formel IIIA og paratoluensulfonyl, tosyl (Ts), derivatet med formel IIIB som vist i reaksjonsskjema 2. Oximet med formel IIIA fremstilles lett fra det cykliske keton med
20 formel III ved hvilken som helst metode kjent for å være anvendbar for denne omdannelse, eksempelvis ved omsetning av det cykliske keton med hydroxylamin. Oximderivatet omdannes deretter til tosylderivatet med formel IIIB ved en hvilken som helst standardteknikk slik som ved omsetning med tosyl-
25 klorid i nærvær av en protonakseptor slik som triethylamin. Tosylderivatet med formel IIIB omdannes deretter til amino-ketonet under anvendelse av Neber-omleiring, en velkjent metode for omdannelse av ketoximer til alfa-aminoketoner, og som er diskutert i f.eks. March, Advanced Organic Chemistry:
30 Reactions, Mechanisms and Structure, McGraw-Hill Book Company, New York, 1968, s. 815-816, og gjennomgått i C. O'Brien, Chem. Revs. 64, 81 (1964); D.J. Cram, Fundamentals of Carbanion Chemistry (Academic Press, New York, 1965), s. 249; C.G. McCarty i S. Patai, red., Chemistry of the Carbon-
35 Nitrogen Double Bond (Interscience, New York, 1970), s. 4471; T.S. Stevens, W.E. Watts, Selected Rearrangements 1973, s. 138; Y. Tamura et al., Synthesis 1973, 215; og R.F. Parcell, J.C. Sanchez, J. Org. Chem. 46, 5529 (1981).

3

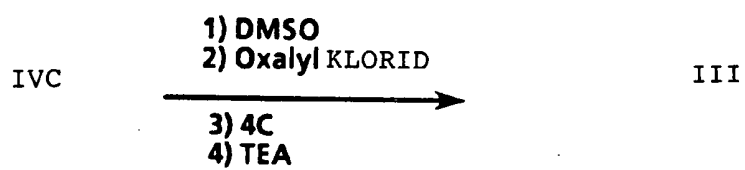
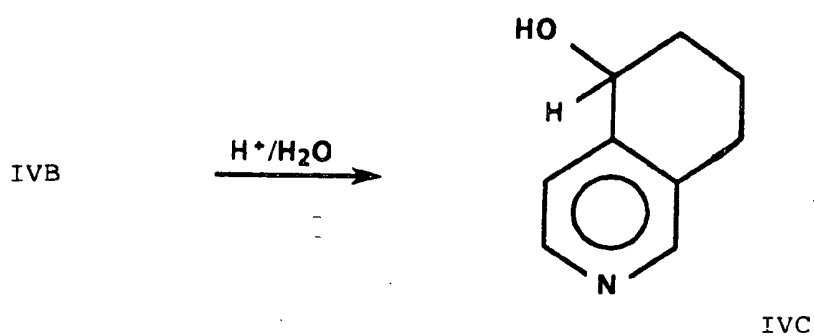
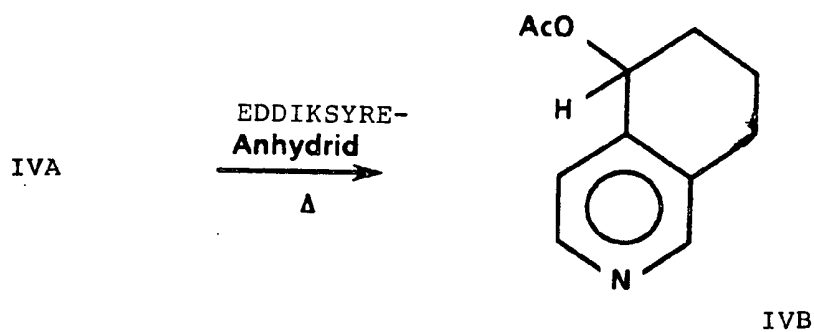
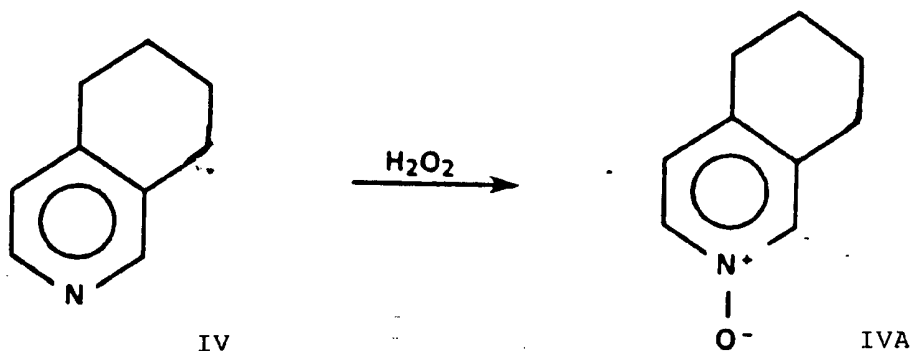
$$\xrightarrow[\text{Triethylamin}]{\text{H}_2\text{NOH}}$$


Reaksjonsskjema 2

Forbindelsen av formel IV fremstilles ved katalytisk reduksjon av isokinolin under anvendelse av f.eks. en palladium-på-carbon-katalysator.

167144

7



Reaksjonsskjema 3

Forbindelsene med formel IV dannes fra produktet av II + IV, Diels-Alder-lignende reaksjonsreaksjon av 1,2,4-triazin med in situ-kondensasjonsproduktet av cyclopentanon eller cycloheptanon og pyrrolidin, som illustrert i reaksjons-
5 skjema 4 og som beskrevet av D.L. Boger et al., J. Org. Chem. 47, 895 (1982). In situ-kondensasjonen lettes med et dehydratiseringsmiddel slik som molekylsiler IVA. Produktet av II + IV addisjonsreaksjonen etter spontant tap pyrrolidin og molekylært nitrogen gir det ønskede produkt med formel
10 IV. Forbindelsen 1,2,4-triazin er kjent fra W.W. Pandler og T.K. Chen, J. Heterocyclic Chem. 767 (1970).

15

20

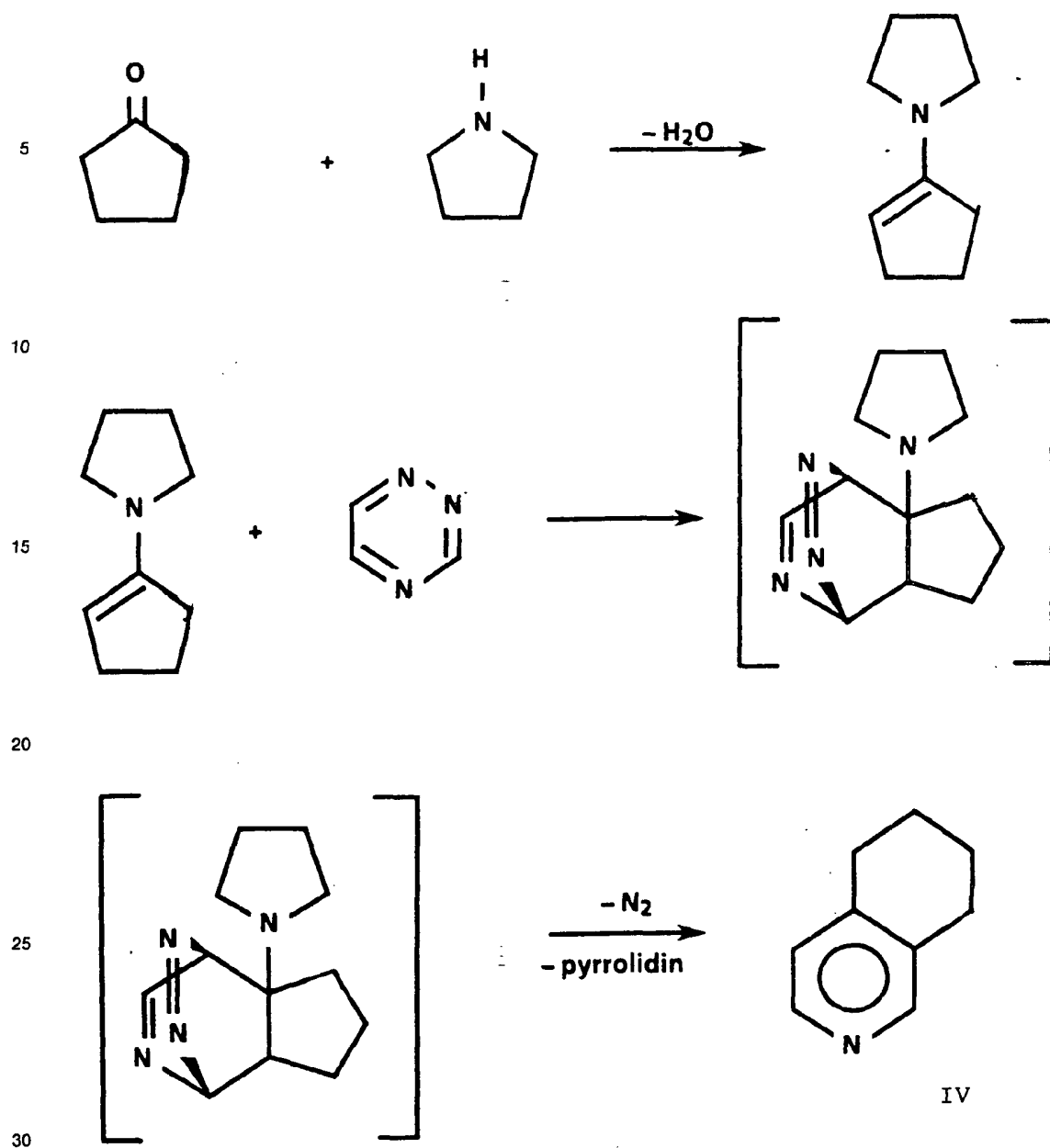
25

30

35

167144

9



Reaksjonsskjema 4

Forbindelsene med formel I er cardiotone midler som er anvendbare ved behandling av hjertesvikt og er antatt å virke ved en styrkning av hjertemuskelens i kraft av deres evne til å øke myocardial kontraktilkraft og redusere arbeidsbelastning på grunn av deres vasodilaterende aktivitet.

Anvendeligheten av forbindelsene med formel I som cardiotone midler kan bestemmes ved administrering av testforbindelsen (0,1-100 mg/kg) intravenøst, intraperitonealt, intraduodenalt eller intragastrisk i en egnet bærer til en bastardhund (av hvilket som helst kjønn). Testhundene bedøves og prepareres av en egnet arterie (f.eks. lårarterien eller halsarterien) og vene (f.eks. lår- eller ytre halsvene) og innføring av polyetylenkatetere fylt med 0,1% heparin-natrium for å nedtegne arterielt blodtrykk og administrere forbindelsene.

Brystet åpnes ved splitting av sternum ved midtlinjen, eller ved et innsnitt ved det venstre femte interkostale rom, og en pericardial krone dannes for å understøtte hjertet. En Walton-Brodie spenningsmåler syes til den høyre eller venstre ventrikkel for å overvåke myocardial kontraktilkraft. En elektromagnetisk strømmingssonde kan anbringes rundt roten av den oppadstigende aorta for måling av minuttvolum minus koronar blodstrømning. Et kateter kan også anbringes i det venstre atrium eller venstre ventrikkel av hjertet for å nedtegne venstre atrialt trykk eller venstre ventrikulært trykk. Hjertesvikt fremkalles ved administrering av natriumpentobarbital (20 til 40 mg/kg) etterfulgt av en kontinuerlig infusjon av 0,25 - 2 mg/kg/min. eller propranololhydroklorid (4 mg/kg), etterfulgt av en kontinuerlig infusjon på 0,18 mg/kg/min. til blodet som gjennomstrømmer hjertet.

Etter administrering av det ene eller andre av disse hjertedepressive midler øker det høyre atrielle trykk dramatisk, og minuttvolumet nedsettes alvorlig. Reversering av disse effekter med testforbindelsen indikerer cardioton aktivitet.

De etterfølgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel 1

Fremstilling av 1,3,4,5-tetrahydro-2H-imidazo[4,5-f]-isokinolin-2-on

- A. Fremstilling av 5-hydroxyiminoisokinolin (struktur IIIA)
21,57 g (0,147M) isokinolin-5-on og 15,55 g (0,22M) hydroxylamin sammen med ca. 300 ml tørr ethanol og 75 ml pyridin ble omrørt ved tilbakeløpstemperaturen for blandingen i 6 timer. Løsningsmidlet ble deretter fjernet ved fordampning, og residuet ble oppløst i en blanding av diethylether og vann (600 ml, ca. 1:1). Den organiske fase ble fraskilt og ekstrahert med vann for å fjerne restpyridin, ble vasket med mettet, vandig løsning av natriumklorid og tørket over magnesiumsulfatkrystaller. De uorganiske bestanddeler ble fjernet ved filtrering, og løsningsmidlet ga ved fordampning 14,7 g av det ønskede produkt (61,7% utbytte).
- B. Fremstilling av tosylesteren av 5-hydroxyiminoisokinolin (struktur IIIB)
20,7 g (0,109M) tosylklorid ble porsjonsvis tilsatt i løpet av 5 minutter til en løsning av 14,7 g (0,0906M) 5-hydroxyiminoisokinolin i ca. 200 ml tørt pyridin ved 0°C. Blandingen ble deretter omrørt ved ca. 0°C i 2 timer etter at tilsetningen var fullført, ble avkjølt til 4°C i 48 timer og sluttelig tilsatt 1200 ml vann. Det faste produkt ble oppsamlet ved filtrering og tørket (75,9%), smp. 125-127°C (spaltn.).
- C. Fremstilling av 6-aminoisokinolin-5-on (struktur II)
2,37 g (0,103M) kuleformet natrium ble tilsatt til 50 ml tørr ethanol og ble omrørt inntil natriumet var fullstendig oppløst. En blanding av 0,0687M av tosylesteren av 5-hydroxyiminoisokinolin og 350 ml ethanol ble tilsatt i løpet av 5 minutter, og fikk deretter reagere ved romtemperatur i ca. 2,5 timer og deretter ved 4°C over natten. Blandingen ble tilsatt til ca. 2,5 l diethylether og ble deretter filtrert for å fjerne bunnfallet. Filtratet ble ekstrahert med saltsyre (ca. 400 ml, 2N HCl), og løsningsmidlet ble fjernet ved fordampning under dannelse av det ønskede produkt (70%).

- D. Fremstilling av 1,3,4,5-tetrahydro-2H-imidazo[4,5-f]-isokinolin-2-on (struktur I)
- 8,63 g (0,106 mol) kaliumcyanat ble tilsatt til en løsning av 5,0 g (0,0213 mol) 6-aminoisokinolin-5-on i salt-
5 syre (pH = 1) mens syrekonstanten ble opprettholdt ved etterfølgende tilsetning av konsentrert saltsyre. Etter omrøring i ca. 1,5 time ble det utfelte produkt erholdt ved filtrering. Omkrystallisering fra 50% vandig ethanol ga 1,03 g (25%) av det ønskede produkt, smp. $>310^{\circ}\text{C}$.
- 10 Beregnet for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}\cdot\text{HCl}$: C 53,70; H 4,51; N 18,78
Funnet (annet forsøk): C 53,47 (53,54); H 4,52 (4,75);
N 18,56 (18,38)

15

20

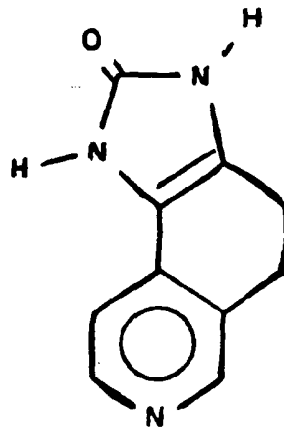
25

30

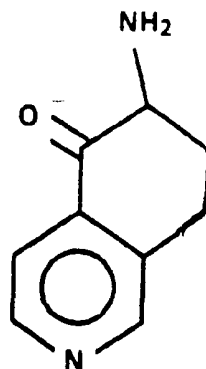
35

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv forbindelse av formelen:



og farmasøytisk akseptable salter derav,
karakterisert ved at et cyklisk alfa-aminoketon av formel:



omsettes med et cyanat hvorpå produktet isoleres, og, om ønsket fremstilles saltene på kjent måte.