



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 69308

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 10 01 1986

(51) Kv.Ik.4/Int.Cl.4 C 07 D 491/20, 495/20

(21) Patentihakemus — Patentansökning	800163
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	21.01.80
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag	21.01.80
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	23.07.80
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pym. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.09.85

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 22.01.79
USA(US) 5278

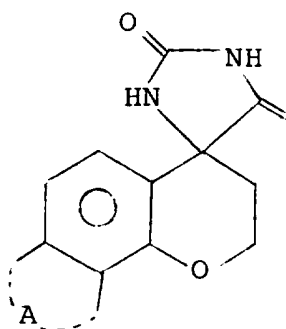
(71) Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, New York, USA(US)

(72) Rodney Caughren Schnur, Noark, Connecticut, USA(US)

(74) Oy Kolster Ab

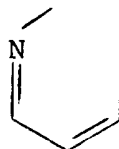
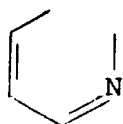
(54) Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten spiro-kinolyylihydantoinien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara spiro-kinolylihydantoiner

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten spiro-kinolyylihydantoiinijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on (I)



(I)

jossa A on

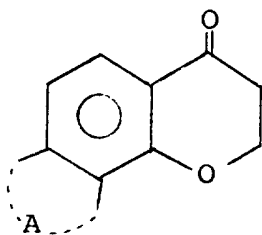


Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia hoidettaessa tiettyjä kroonisia sokeritaudin aiheuttamia komplikaatioita, kuten sokeritautikaihia, verkkokalvosairautta ja hermosairautta.

Aikaisemmin on tehty erilaisia yrityksiä uusien ja tehokkaampien suun kautta annettavien sokeritautia ehkäisevien aineiden saamiseksi. Yleensä näihin yrityksiin on liittynyt uusien orgaanisten yhdisteiden, erityisesti sulfonyyli-virtsain-aineiden syntesointi, ja tapa määrittää niiden kyky alentaa suun kautta annettuna oleellisesti verensokerin määrää. Vähän on kuitenkin ollut tietoa orgaanisten yhdisteiden kyvystä ehkäistä tai lievittää sokeritaudista aiheutuvia kroonisia komplikaatioita, kuten sokeritautikaihia, hermosairautta ja verkkokalvosairautta. US-patentissa n:o 3 821 383 on esitetty aldoosireduktaasi-inhibiittoreiden, kuten, 1,3-diokso-1H-bents/d,e/-isokinoliini-2(3H)-etikkahapon ja sen johdannaisten olevan käyttökelpoisia näiden tilojen hoitamiseksi. Nämä aldoosireduktaasi-inhibiittorit toimivat siten, että ne ehkäisevät aldoosireduktaasi-entsyymin aktiivisuutta, joka ensisijaisesti on vastuussa aldoosien, kuten glukoosin ja galaktoosin pelkistymisen säätelystä vastaaviksi polyoleiksi, kuten sorbitoliksi ja galaktitoliksi ihmisissä ja eläimissä. Tällä tavalla ei toivottu galaktitolin keräytyminen sellaisten henkilöiden silmälinssiin, joiden veressä on maitosokeria, ja sorbitolin keräytyminen erilaisten sokeritautisten henkilöiden silmälinssiin, ulompaan hermorunkoon ja munuaiseen estyy tai vähenee. Tämän mukaisesti sellaisilla yhdisteillä on terapeutista merkitystä aldoosireduktaasi-inhibiittoreina kontrolloitaessa tiettyjä kroonisia sokeritauti-komplikaatioita, silmään liittyvät komplikaatiot mukaan lukien, koska alalla on tunnettua, että polyolien läsnäolo silmälinssissä johtaa kaihin muodostumiseen, minkä seurauksena silmälinssin kirkkaus heikkenee.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat aldoosireduktaasi-inhibiittoreita, jotka ovat käyttökelpoisia terapeuttisina aineina pyritessä estämään tai lievittämään kroonisia sokeritaudista aiheutuvia komplikaatioita. Kaavan I mukaisia spiro-kinolyylihydantoiini-johdannaisia voidaan valmistaa siten, että ammoniumkarbonaatti ja alkalimetallisyanidi saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

69308

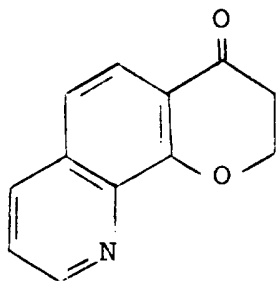


(II)

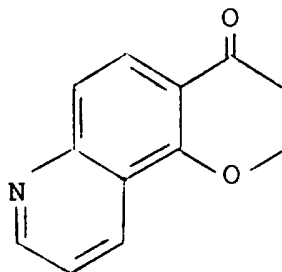
jossa A tarkoittaa samaa kuin edellä, minkä jälkeen saatu yhdiste haluttaessa muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi emässuolaksi reaktiolla ei-toksisen emäksen kanssa.

Lähtöaineina käytettäviä kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa 8-hydroksi- tai 5-hydroksikinoliinista.

Hydroksikinoliinin annetaan reagoida 3-halogeenipropionihapon kanssa emäksen, kuten alkalimetallihydroksidin läsnäollessa lämpötilan ollessa tavallisesti noin $50-150^{\circ}\text{C}$. Ensisijaisia tässä reaktiossa käytettäviä happoja ovat 3-bromi- ja 3-kloori-propionihappo. Valmistettu 3-kinoliinioksi-propionihappo muutetaan sitten vastaavaksi ketoniksi, jonka kaava on



tai



kuumentamalla vahvan hapon, kuten polyfosforihapon, rikkihapon, para-tolueenisulfonihapon tai näiden kaltaisen hapon läsnäollessa, yleensä lämpötilan ollessa $75-150^{\circ}\text{C}$. Reaktio voidaan suorittaa myös antamalla substituoidun propionihapon reagoida tionyylikloridin kanssa lämpötilan ollessa noin $10-40^{\circ}\text{C}$, jolloin muodostuu vastaavaa happokloridia, minkä jälkeen seuraa kuumennus Lewis-hapon, kuten alumiinikloridin läsnäollessa neutraalissa orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi nitrobentseenissä, nitrometaanissa tai näiden kaltaisessa liuottimessa.

Kaavan II mukainen ketoni kondensoidaan sitten alkalimetallisyaniidin, kuten natriumsyaniidin tai kaliumsyaniidin, ja ammoniumkarbonaatin kanssa, jolloin saadaan kaavan (I) mukaista spiro-kinolyylihydantoiinia. Reaktio suoritetaan yleensä neutraalissa polaarissa orgaanisessa reaktioliuottimessa, joihin sekä lähtöaineet, että reagenssit sekoittuvat molemminpuolisesti. Ensisijaisia orgaanisia liuottimia, niihin kuitenkin rajoittumatta, ovat sykliset eetterit, kuten dioksaani ja tetrahydrofuraani, alempi-alkyleeniglykolit, kuten etyleeniglykoli ja trimetyleeniglykoli, alempi-alkanolit, kuten metanoli, etanoli ja isopropanoli ja N,N-dialkyyli-alkanoamidit, kuten N,N-dimetyyliformamidi, N,N-dietyyliformamidi ja N,N-dimetyyliasetamidi. Reaktio suoritetaan tavallisesti lämpötilan ollessa noin 50°C - noin 150°C , edullisesti noin $90 - 130^{\circ}\text{C}$, noin kahden tunnin - noin neljän päivän aikana, käytetystä lämpötilasta riippuen. Vaikkakin reaktiossa käytettävien lähtöaineiden ja reagenssien määrät voivat jossakin määrin vaihdella, on suoriteltavaa, että alkalimetallisyaniidi-reagenssia käytetään mooleina hiukan yllimäärin kaavan II mukaiseen ketoniin nähden jotta saanto saadaan mahdollisimman suureksi. Reaktion päätyttyä haluttu yhdiste on helposti eristettävissä tavallisin keinoin, esimerkiksi laimentamalla reaktioseos ensin vedellä ja jäähdyttämällä sitten saatu liuos huoneen lämpötilaan, minkä jälkeen seuraa happamaksi tekeminen, jolloin saadaan haluttua spiro-kinolyylihydantoiinia helposti talteen otettavan sakan muodossa.

Farmaseuttisesti hyväksyttäviä emässuoloja voidaan valmistaa helposti kaavan (I) mukaisista yhdisteistä, tavanomaisin menetelmin. Täten näitä suoloja voidaan valmistaa helposti käsittelemällä spiro-kinolyylihydantoiinia halutun farmaseuttisesti hyväksyttävän kationin vesiliuoksen kanssa ja haihduttamalla saatu liuos kuiviin, edullisesti vakuumissa. Tähän tarkoitukseen solvetuvia farmaseuttisesti hyväksyttäviä kationeja ovat, niihin kuitenkin rajoittumatta, kalium, natrium, ammonium, kalsium ja magnesium.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistetut uudet spiro-kinolyylihydantoiinit ovat käyttökelpoisia aldoosireduktaasi-inhibiittoreina ja sellaisina niillä on terapeuttista arvoa hoidettaessa sokeritaudista aiheutuvia kroonisia komplikaatioita, kuten kaiheja, verkkokalvosairautta ja hermosairautta.

Yhdisteitä voidaan antaa tavanomaisia erilaisia antoteitä, kuten oraalisesti tai parenteraalisesti. Yleensä näitä yhdisteitä annetaan annoksina, jotka ovat noin 1-250 mg hoidettavan kehon painon kiloa kohden päivässä. Annostus voi kuitenkin vaihdella riippuen hoidettavan henkilön tilasta.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden aktiivisuus kroonisten sokeritaudista aiheutuvien komplikaatioiden hoitoaineina voidaan määrittää lukuisin standardin mukaisin biologisin tai farmakologisin kokein.

Sopivia ovat kokeet, joissa

(1) mitataan niiden kyky ehkäistä eristetyn alkoosi-reduktaasin entsyymi-aktiivisuutta;

(2) mitataan niiden kyky vähentää tai ehkäistä sorbitolin kertymistä akuuttisesti streptotsotosiiniksi (so. sokeritautiseksi) tehtyjen rottien lonkkahermoon;

(3) mitataan niiden kyky palauttaa jo kohonnut sorbitolipitoisuus kroonisesti streptotsotosiinilla indusoitujen sokeritautisten rottien lonkkahermossa ja linssissä;

(4) mitataan niiden kyky estää tai ehkäistä galaktitolin muodostumista akuuttisesti maitosokeriveristen rottien linssissä; ja

(5) mitataan niiden kyky hidastaa kaihin muodostumista ja vähentää linssin samentumisen vakavuutta kroonisesti maitosokeriverisillä rotilla.

Tutkittiin jäljempänä esimerkeissä 1 ja 2 valmistettujen yhdisteiden kykyä vähentää tai ehkäistä aldoosireduktaasi-entsyymi-aktiivisuutta noudattamalla US-patentissa n:o 3 821 383 selostettua menetelmää, joka perustuu Hayman'in et al. menetelmään, Journal of Biological Chemistry, 240, 877 (1965). Käytetty substraatti oli osittain puhdistettua aldoosireduktaasi-entsyymiä, jota oli saatu vasikan linssistä. Tulokset, jotka on saatu kummankin yhdisteen osalta konsentraation ollessa $10^{-4}M$, on ilmoitettu entsyymi-aktiivisuuden ehkäisyprosenttina.

Yhdiste	Ehkäisy-%/ $10^{-4}M$
esimerkki 1	75
esimerkki 2	94

Tutkittiin esimerkeissä 1 ja 2 valmistettujen yhdisteiden kykyä vähentää tai ehkäistä sorbitolin kertymistä streptotsotosiiniksi (so. sokeritautiseksi) tehtyjen rottien lonkkahermoon menetelmällä, jota on oleellisilta osiltaan selostettu US-patentissa

n:o 3 821 383. Tässä tutkimuksessa sorbitolin kertysmäärä lonkka-hermoihin mitattiin 27 tunnin kuluttua sokeritaudin indusoinnista. Yhdisteitä annettiin suun kautta mainituin annosmäärin 4, 8 ja 24 tuntia streptotsotosiinin annon jälkeen. Tällä tavalla saadut tulokset on esitetty alla koeyhdisteellä saatuna ehkäisyprosenttina (%) verrattuna tapaukseen, jolloin ei annettu yhdistettä lainkaan (so. käsittelemättömään eläimeen verrattuna, jossa sorbitolin määrä kohoaa normaalisti 27- tuntisen koeajan kuluessa arvosta noin 50-100 mmoolia/g kudosta niinkin suureksi kuin 400 mmoolia/g kudosta):

Yhdiste	Ehkäisy-%	
	1,5 mg/kg	10 mg/kg
esimerkki 1	27	-
esimerkki 2	-	92

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä

Esimerkki 1

Spiro/imidatsolidiini-4,4'-pyrano[3,2-h]kinoliini]-2,5-dioni

a) 3-(8-kinoliinioksi)-propionihappo

Liuosta, jossa oli 8-hydroksikinoliinia (43,5 g, 0,30 moolia) (Aldrich) 150 ml:ssa 2-norm. kaliumhydroksidia kiehutettiin liittäessä 15 minuutin kuluessa jääkylmää liuosta, jossa oli 3-klooripropionihappoa (36 g, 0,33 moolia) (Aldrich) 165 ml:ssa 2-norm. kaliumhydroksidia. Reaktioseoksen pH pidettiin lisäyksen ajan ja sen jälkeen 1,5 tuntia kestäneen kiehuttamisen ajan arvossa 10 lisäämällä 5-norm. kaliumhydroksidia. Jäähdyttämisen ja suodattamisen jälkeen seoksen pH saatettiin 6-norm. suolahapolla arvoon ja uutettiin 6 x 100 ml:lla kloroformia. Vesikerros tehtiin happameksi lisäämällä 6-norm. suolahappoa, kunnes pH oli 3,8 ja näin muodostettu sakka suodatettiin erilleen ja pestiin perusteellisesti vedellä, jolloin saatiin 3-/8-kinoliinioksi]-propionihappoa (16,12 g, saanto 25 %), sp. 211-213°C.

b) Pyrano[3,2-h]kinolin-4-oni

Liuosta, jossa oli 3-(8-kinoliinioksi)-propionihappoa (2,17 g, 0,010 moolia) 10 ml:ssa tionyylikloridia, pidettiin tunnin ajan 20°C:ssa ja haihdutettiin sitten vakuuissa jäännökseksi. Tämä suspendoitiin 50 ml:aan nitrobentseeniä ja lisättiin aluminiumkloridia (1,50 g, 0,011 moolia). Seosta lämmitettiin sitten tunnin ajan 100°C:ssa, jäähdytettiin ja kaadettiin 200 ml:aan 1-norm. suolahappoa ja 100 ml:aan jäitä. Orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin

3 x 50 ml:lla 6-norm. suolahappoa. Yhdistetyt vesipitoiset fraktiot pestiin 3 x 100 ml:lla eetteriä ja tehtiin sitten emäksiseksi 6-norm. natriumhydroksidilla ja uutettiin 2 x 200 ml:lla metyleenikloridia. Tämä orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla, tehtiin värittömäksi Darco-valmisteella, suodatettiin, ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin keltaista kiinteää ainetta, pyraani-/3,2-h/kinolin-4-onia (450 mg, saanto 23 %). Kiteyttämällä uudelleen tolueenista, saatiin ainetta, jonka sp. oli 177,5 - 180,0°C.

c) Spiro/imidatsolidiini-4,4'-pyrano/3,2-h/kinoliini/-2,5-dioni

Liuos, jossa oli 0,500 g (2,51 mmoolia) kaliumsyanidia ja 0,280 g (4,27 mmoolia) ammoniumkarbonaattia 1,5 ml:ssa vettä, lisättiin liuokseen, jossa oli 130 mg (0,65 mmoolia) pyrano/3,2-h/kinolin-4-onia 1,5 ml:ssa etanolia 60°C:ssa. Reaktioseosta pidettiin tässä lämpötilassa 72 tuntia ja lisättiin sitten 20 ml:aan vettä ja kiehutettiin 20 minuuttia. Emäksinen seos uutettiin 3 x 50 ml:lla kloroformia ja seos tehtiin happameksi 1-norm. suolahapolla. Suodatuksen ja vakuumissa suoritettun kuivauksen jälkeen saatu kiinteä aine (96 mg) kiteytettiin kahdesti uudelleen etanolista, jolloin saatiin spiro/imidatsolidiini-4,4'-pyrano/3,2-h/kinoliini/-2,5-dionia, (36,0 mg), sp. 305°C (haj.).

Esimerkki 2

Spiro/imidatsolidiini-4,4'-pyrano/2,3-f/kinoliini/-2,5-dioni

a) 3-(5-kinoliinioksi)-propionihappo

Liuosta, jossa oli 5-hydroksikinoliinia (4,91 g, 0,0340 moolia) (Aldrich) 17 ml:ssa 2-norm. kaliumhydroksidia, kiehutettiin lisättäessä minuutin kuluessa jääkylmä liuos, jossa oli 3-klooripropionihappoa (4,05 g, 0,0373 moolia) (Aldrich) 18,6 ml:ssa 2-norm. kaliumhydroksidia. pH pidettiin arvossa 9,5 lisäämällä 2-norm. kaliumhydroksidia. 10 minuutin kuluttua seoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin 16 tuntia. Liuoksen pH säädettiin arvoon 3,8 ja seos haihdutettiin vakuumissa jäännökseksi, joka kromatografoitiin kolonnissa silikageelillä eluoimalla etyyliasetaattimetanoli-seoksella 4:1. Saatiin ainetta, jonka R_f oli = 0,45 (ohutkerroskromatografointi käyttämällä etyyliasetatti-metanoli-seosta 1:1) ja se kiteytettiin uudelleen vedestä; sp. 217-219°C.

b) Pyrano[2,3-f]kinolin-4-oni

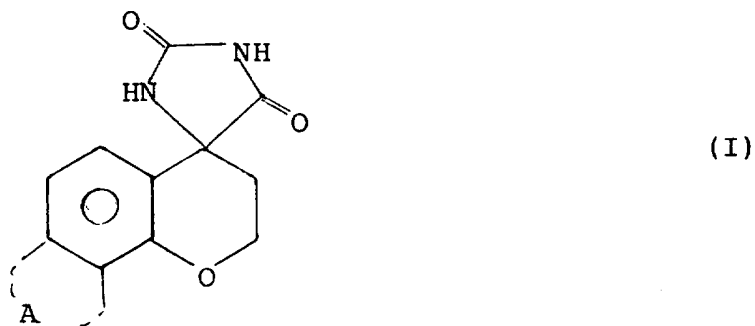
Polyfosforihappoa (26 ml) lämmitettiin 90-95°C:ssa ja sekoitettiin lisättäessä pienin erin 3-(5-kinoliinioksi)-propionihappoa (2,60 g, 0,0120 moolia). Kun seosta oli lämmitetty kaksi tuntia, se kaadettiin 200 ml:aan jäävettä, tehtiin emäksiseksi väkevällä ammoniumhydroksidilla pH-arvoon 10 ja uutettiin 3 x 200 ml:lla etyyliasetaatia. Yhdistetty orgaaninen plasma kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin, ja haihdutettiin vakuumissa kiinteäksi aineeksi, joka kiteytettiin uudelleen tolueenista, sp. 146-147°C.

c) Spiro[imidatsolidiini-4,4'-pyrano[2,3-f]kinoliini]-2,5-dioni

Otsikon yhdistettä valmistettiin pyrano[2,3-f]kinolin-4-onista muuten samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 1, mutta seosta lämmitettiin 48 tuntia 3,6 ekvivalentin kanssa kaliumsyaniidia; (172 mg, saanto 64 %), sp. 330°C.

Patenttivaatimus

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten spiro-kinolyylihydantoiinijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on (I)



jossa A on



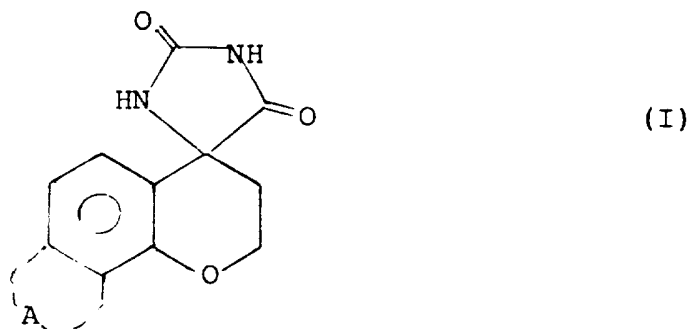
t u n n e t t u siitä, että ammoniumkarbonaatti ja alkalimetallisyaniidi saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



jossa A tarkoittaa samaa kuin edellä, minkä jälkeen saatu yhdiste haluttaessa muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi emässuolaksi reaktiolla ei-toksisen emäksen kanssa.

Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara spiro-kinolylhydantoinderivat med formeln (I)



vari A är



k ä n n e t e c k n a t därav, att ammoniumkarbonat, och en alkali-metallcyanid omsätts med en förening med formeln



vari A har ovan angiven betydelse, varefter, om så önskas, den erhållna föreningen omvandlas till ett farmaceutiskt godtagbart bassalt genom reaktion med en icke-toxisk bas.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 62 307 (C 07 D 491/107) (Pfizer), 62 838 (C 07 D 491/107) (Pfizer). Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 1 135 915 (12 p 9) (Asta-Werke).