



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 149503

**[C] (45) PATENT MEDDELT
2. MAI 1984**

(51) Int. Cl.³ C 07 D 401/12

(21) Patentsøknad nr. 781370

(22) Inngitt 19.04.78

(24) Løpedag 19.04.78

(41) Alment tilgjengelig fra 22.10.79

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 23.01.84

(30) Prioritet begjært Ingen.

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive substituerte tetrazoler.

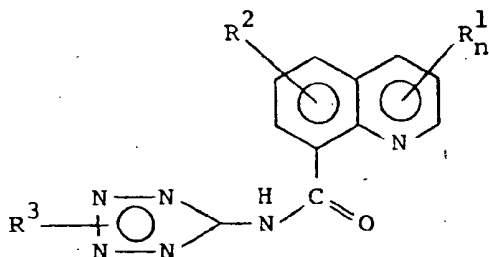
(71)(73) Søker/Patenthaver RIKER LABORATORIES, INC.,
19901 Nordhoff Street,
Northridge, CA 91324,
USA.

(72) Oppfinner EDWARD HERBERT ERICKSON,
St. Paul, MN,
USA.

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

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) utl.skrift nr 137899.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive substituerte tetrazoler med den generelle formel

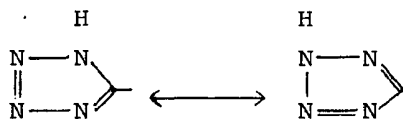


I

hvor R^1 betegner alkyl eller alkoxy med 1 eller 2 carbonatomer, R^2 betegner alkyl eller alkoxy med 1 eller 2 carbonatomer, hydrogen, nitro eller halogen, R^3 betegner hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, og n er 0, 1 eller 2 og farmasøytisk akseptable salter derav. Slike salter kan f.eks. være salter med alkali-metaller, slik som natrium, eller med organiske baser, slik som dimethylaminoethanol. I formel I er gruppen R^1 bundet til et ringcarbonatom.

I formelen betegner sirkelen i tetrazolringen et par dobbeltbindinger som sammen med de viste bindinger oppfyller valenskravene til ringcarbonatomet og alle valenser så nær som én for de fire ringnitrogenatomers vedkommende. Den siste nitrogenvalens oppfylles av gruppen R^3 .

I de av de omhandlede forbindelser hvori tetrazolringen er usubstituert, eksisterer hydrogenatomet i tautomer form knyttet til enten N^1 - eller N^2 -atomet, dvs.



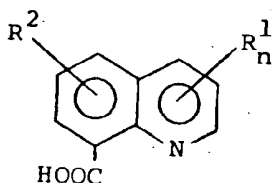
For enkelhets skyld er det heri illustrert som om hydrogenatomet er bundet til N^1 -atomet. En slik tautomeri forekommer ikke hos forbindelser hvor tetrazolringen er substituert med en alkylgruppe, idet gruppen da sitter i en enkelt stilling.

De omhandlede forbindelser er anvendelige i anti-aller-

giske midler, samt i behandlingsmetoder mot allergi, hvori man administrerer en forbindelse av formel I i en pattedyrorganisme efter behov.

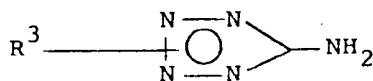
Foretrukne forbindelser er slike hvori $n = 0$, dvs. at 2-, 3- og 4-stillingene i kinolindelen er usubstituerte, og hvor R^2 betegner hydrogen. En annen foretrukken gruppe av forbindelser er de hvori det ene av nitrogenatomene i tetrazolringen er substituert med en alkylgruppe med 1 - 4 carbonatomer, fortrinnsvis methyl. Når der er alkyl- eller alkoxy substituerter tilstede hvor som helst i formelen, inneholder de fortrinnsvis et carbonatom. Forbindelser hvori R^2 betegner klor, jod, methyl eller nitro, utgjør en foretrukken undergruppe, såvel som forbindelser hvori R^1 betegner methyl.

Analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er kjenne-tegnet ved at 8-carboxykinolin med den generelle formel



II

hvor R^1 , R^2 og n har de ovenfor angitte betydninger, aktiveres og omsettes med en aminotetrazol med den generelle formel



III

hvor R^3 har den ovenfor angitte betydning.

Forbindelsene fremstilles således ved omsetning av et substituert 8-carboxykinolin med aminotetrazol eller en alkylaminotetrazol. Det foretrekkes å aktivere 8-carboxygruppene ved metoder som anvendes innen peptidkjemien for å omdanne en carboxylsyregruppe til en N-substituert carboxamidogruppe. En foretrukken fremgangsmåte til carboxylaktivering er omsetning av carboxyl-

syregruppen med N,N'-carbonyldiimidazol. Andre fremgangsmåter er f.eks. omsetning med thionylklorid, omsetning med N,N'-dicyclohexylcarbodiimid for dannelse av et aktivert addukt, omsetning med ethylklorformiat, n-butylklorformiat og lignende for dannelse av et blandet anhydrid, samt omsetning med p-nitrofenoxybenzylklorid under dannelse av en p-nitrofenoxybenzylester og lignende.

Det aktiverte 8-carboxykinolin-mellomprodukt omsettes med en aminotetrazol i et aprotisk oppløsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran eller N,N-dimethylformamid, eller i vandige medier i nærvær av en syreakseptor, f.eks. en tertiær organisk base, slik som pyridin eller triethylamin, eller et alkalimetallcarbonat eller -bicarbonat. Omsetninger i vandige medier kan kreve et oppløsningsmiddel for å oppnå reaksjonen. Om nødvendig kan man anvende forhøyede temperaturer. Fortrinnsvis er reaksjonstemperaturen 25 - 200°C. Temperaturen ved en bestemt reaksjon vil normalt avhenge av det anvendte oppløsningsmiddel, og vil hyppig være blandingens tilbakeløpstemperatur.

8-(N-alkyl-1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)kinoliner kan lett fremstilles ut fra kjente N-alkyltetrazoler eller ved alkylering av tetrazoldelen i den tilsvarende usubstituerte forbindelse med passende alkyleringsmidler, slik som alkylbromider og -jodider. Alkyleringen vil som regel resultere i en blanding av N¹- og N²-substituerte forbindelser. Separering kan gjennomføres ved krystallisasjon eller kromatografi.

Salter av de omhandlede forbindelser fremstilles ved omsetning med den organiske eller uorganiske base i et ikke-reaktivt oppløsningsmiddel, idet der f.eks. anvendes natriumhydroxyd eller dimethylaminomethanol.

De omhandlede forbindelser kan kombineres med en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel. Arten av denne vil selvfølgelig avhenge av den ønskede administreringsmetode som f.eks. kan være oral eller ved inhalering (oralt eller nasalt), parenteralt, f.eks. intradermisk eller intravenøs injeksjon, eller være en topisk påføring. Slike midler kan formuleres på vanlig måte med konvensjonelle bestanddeler, f.eks. i form av oppløsninger, suspensjoner, siruper, tørre pulvere, tabletter, eller når

det gjelder topisk påføring i form av kremer, lotions eller pastar. Slike midler inneholder som regel en mindre mengde aktiv bestanddel og en overveiende mengde bærer eller fortykningsmiddel.

De omhandlede forbindelser er nyttige ved behandling av den såkaldte "intrinsisk" astma (hvor der ikke kan demonstreres en overfølsomhet overfor ekstrinsiske antigener) eller enhver annen tilstand hvor ikke-spesifikke faktorer utløser frigivelsen av allergiformidlere, og ved behandling av andre tilstander hvor antigen-antistoffreaksjonen er ansvarlig for sykdommer, slik som ekstrinsisk astma, fødselsallergier, allergisk rhinitis, allergisk conjunctivitis, atopisk dermatitis, høyfeber, urticaria og autoimmune sykdommer. Behandlingen kan kreve gjentatte doseringer av midlet med regelmessige mellomrom. Den administrerte mengde og administreringsfrekvensen vil avhenge av mange faktorer, og der kan ikke angis noe presist doseområde eller -størrelse. Som en generell regel kan man imidlertid si at når forbindelsene inngis ved inhalering i en pasient som lider av akutt allergisk astma, kan terapeutisk nyttige resultater oppnås ved doser på fra 0,1 til 20 mg/kg. Når forbindelsene administreres oralt, gir man normalt større doser. Ifølge oppfinnelsen tilveiebringes således en fremgangsmåte for inhibering av virkningene av en antistoff-antigenreaksjon som omfatter en forutgående (hvilket foretrekkes) eller etterfølgende påføring av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen på det kjente eller forventede sted for antistoff-antigenreaksjonsmekanismen.

Andre aktive stoffer kan også være tilstede i midler på basis av forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Ved midler til inhalering kan det være fordelaktig å inkludere en bronchodilator slik som isoprenalin, adrenalin, carbuterol, rimiterol, orciprenalin, isoetharin eller derivater derav, især i form av salter. Den anvendte mengde bronchodilator vil variere over et bredt intervall, blant annet avhengig av arten og aktiviteten av den konkrete bronchodilator og den anvendte omhandlede forbindelse. Imidlertid foretrekkes der å anvende en mindre mengde, dvs. under 50 vekt% av bronchodilatoren sammen med 0,1 - 10 vekt% av den omhandlede forbindelse. Slike midler er også omfattet av oppfinnelsen.

Effektiviteten av de omhandlede forbindelser vurderes ved inhiberende passiv cutan anafylaxis ved en standardprøve-metode, i det vesentlige som beskrevet i "Immunology", 16, 749 (1969).

Fra norsk utlegningsskrift 137 899 er det kjent beslektede forbindelser som har de samme kvalitative egenskaper som forbindelsene av generell formel I. En sammenligningsundersøkelse ble foretatt på forbindelsene:

- I. 8-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)kinolin (etterfølgende eks. 1), og
- II. 2-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)kinolin (eks. 1 ifølge norsk utlegningsskrift 137 899).

Sprague-Dawley-rotter (hann- og hunnrotter) med en kroppsvekt på ca. 200 g ble injisert intramuskulært med eggalbumin og intraperitonealt med Bordella pertussis-vaksine. 10 til 12 dager etter denne behandling ble rottene tappet for blod via abdominal aorta. Blodet fikk klumpe seg over natten og ble deretter sentrifugert for å oppsamle blodserum inneholdende antistoff.

En annen gruppe av Sprague-Dawley-rotter med kroppsvekt på 50 til 120 g ble deretter sensibilisert overfor eggalbumin ved intradermal injeksjon av 0,1 ml blodserum inneholdende antistoff, erholdt som ovenfor beskrevet, i den midt-dorsale region. Sensibiliteten fikk utvikle seg i løpet av 48 timer. Testforbindelser i 1% "Klucel"-bærer ble administrert til sensibiliserte rotter ved oral administrering 20 minutter før utfordring ved intravenøs administrering av eggalbumin og Evans Blue farvestoff. For hvert dosenivå (uttrykt som mg av testforbindelse pr. kg kroppsvekt) av den forbindelse som skulle testes, ble en gruppe på 6 rotter behandlet, mens 6 rotter ble behandlet med bare bærer som kontroller for hver test.

Etter behandling med testforbindelsen ble rottene utfordret ved intravenøs injeksjon av 1 ml av en blanding av eggalbumin (0,5 mg/ml), Evans Blue farveløsning (10 mg/ml) og fysiologisk saltvann. Provoseringsdosen fremkaller en anafylaktisk reaksjon ved injeksjonsstedet som gjøres synlig av farvestoffet.

45 minutter etter injeksjon av eggalbumin ble rottene avlivet og huden fjernet og snudd. Intensiteten av den ana-

fylaktiske reaksjon ble bestemt ved å sammenligne størrelsen av den karakteristiske blå blemme dannet ved spredning av Evans Blue farvestoff fra sensibiliseringsstedet. Sammenligning av størrelsen av blemmene i kontrolldyr med størrelsen av blemmene i behandlede dyr muliggjorde beregning av den prosentvise inhibering (eller prosentvis reduksjon) etter følgende ligning:

$$\frac{(\text{Areal} - \text{kontrollgruppe} - \text{areal} - \text{behandlet gruppe}) \times 100}{\text{Areal} - \text{kontrollgruppe}}$$

De erholdte resultater var som følger:

<u>Forbindelse</u>	<u>Dose (mg/kg)</u>	<u>% inhibering</u>
I	0,625	100
	0,312	88
	0,156	94
	0,078	45
II	0,625	6
	0,312	22
	0,156	0
	0,078	0

En statistisk analyse av disse resultater (som også tok i betraktning resultatene fra kontrolltestene utført samtidig og under anvendelse av samme gruppe av testdyr) indikerte at forbindelse I utviste en meget signifikant aktivitet ved 0,625, 0,312 og 0,156 mg/kg mens forbindelse II ikke utviste noen statistisk signifikant aktivitet ved noen av de testede doser.

De etterfølgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel 1

En oppløsning av 1,0 g (6 mmol) 8-kinolincarboxylsyre og 0,98 g (6 mmol) N,N'-carbonyldiimidazol i 40 ml N,N-dimethylformamid ble omrørt ved 100°C i 6 timer. Til denne blanding ble tilsatt 0,62 g (6 mmol) 5-aminotetrazol-monohydrat i 10 ml N,N-dimethylformamid. Etter omrøring 1 time ved 100°C ble oppløsningen inndampet. Residuet ble fortynnet med vann og ca. 3 ml 10 %'s

saltsyre og ble omrørt 1 time. Det faste produkt ble fraskilt ved filtrering, tørket og omkrystallisert fra N,N-dimethylformamid under dannelselse av 8-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)kinolin, sm.p. 310 - 315°C (spaltning).

Eksempel 2

En blanding av 2,4 g (0,020 mol) 8-kinolincarboxylsyre og 3,0 g (0,030 mol) 5-amino-1-methyltetrazol ble omrørt i 30 ml pyridin ved 20°C under dråpevis tilsetning av thionylklorid. Blandingen ble oppvarmet til 70°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble inndampet under dannelselse av et residuum som ble fortynnet med vann. Det faste stoff ble fraskilt ved filtrering og omkrystallisert fra eddiksyre under anvendelse av avfarvende carbon. Produktet ble omkrystallisert ennu en gang fra eddiksyre under dannelselse av 8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)kinolin, sm.p. 224 - 225°C.

Analogt med eksempel 2 ble følgende forbindelser fremstillet ut fra passende aminotetrazoler eller N-alkylaminotetrazoler og substituerte carboxykinoliner.

Eksempel

3	5-klor-8-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)kinolin,	sm.p.	305°C
4	6-jod-8-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)kinolin,	"	295-297°C
5	5-methyl-8-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)kinolin,	"	296-297°C
6	5-methoxy-8-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)kinolin,	"	276-279°C
7	6-nitro-8-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)kinolin,	"	307-309°C
8	2-methyl-8-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)kinolin,	"	303-307°C
9	4-methyl-8-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)kinolin,	"	> 290°C
10	6-methyl-8-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)kinolin,	"	287-289°C
11	6-klor-8-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)kinolin,	"	300-301°C
12	5-klor-4-methyl-8-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)- kinolin,	"	276-279°C
13	6-hydroxy-8-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)kinolin,	"	> 320°C

Eksempel 14

Til en oppløsning av 1,7 g (10 mmol) 8-kinolincarboxylsyre i 50 ml N,N-dimethylformamid ble tilsatt 1,6 g (10 mmol) N,N'-carbonyldiimidazol, og blandingen ble omrørt 4 timer ved 100°C.

Det dannede reaktive mellomprodukt ble omsatt med 1,0 g (10 mmol) 5-amino-2-methyltetrazol. Reaksjonen ble utført ved tilsetning av oppløsningen samt 2 dråper trifluoreddiksyre til den omrørte oppløsning av det reaktive mellomprodukt og oppvarming 4 timer ved 140 - 150°C. Oppløsningen ble derefter inndampet. Der ble tilsatt vann til residuet, blandingen avkjølt og derpå filtrert. Det faste stoff ble omkrystallisert fra ethanol under dannelse av 8-(2-methyl-1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)kinolin, smp. 222 - 223°C.

Eksempel 15

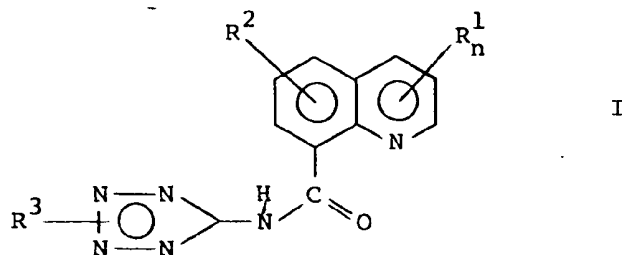
Analogt med eksempel 2, men under anvendelse av 50 ml kloroform som oppløsningsmiddel, ble der erholdt 7-methyl-8-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)kinolin, smp. 285 - 287°C.

Eksempel 16

Til en omrørt oppløsning av 4,0 g (0,020 mol) 2,4-dimethyl-8-kinolincarboxylsyre i 20 ml N,N-dimethylformamid på isbad ble tilsatt 2,8 ml triethylamin. Til denne oppløsning ble tilsatt dråpevis 2 ml ethylklorformiat. Blandingene ble omrørt 1 time, hvorefter der ble tilsatt 2 g (0,020 mol) 2-aminotetrazolmonohydrat i 10 ml N,N-dimethylformamid. Blandingene ble omrørt ved 20°C i ca. 16 timer og derefter inndampet under dannelse av et residuum som ble vasket med vann. Residuet ble omkrystallisert to ganger fra eddiksyre under dannelse av 2,4-dimethyl-8-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)kinolin, smp. 300 - 305°C.

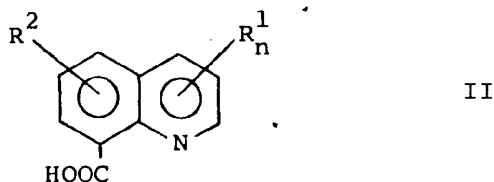
P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive substituerte tetrazoler med den generelle formel

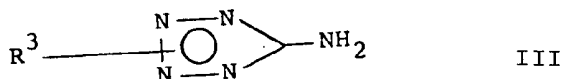


hvor R^1 betegner alkyl eller alkoxy med 1 eller 2 carbonatomer, R^2 betegner alkyl eller alkoxy med 1 eller 2 carbonatomer, hydrogen, nitro eller halogen, R^3 betegner hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, og n er 0, 1 eller 2 og farmasøytisk akseptable salter derav,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t 8-carboxykinolin med den generelle formel



hvor R^1 , R^2 og n har de ovenfor angitte betydninger, aktiveres og omsettes med en aminotetrazol med den generelle formel



hvor R^3 har den ovenfor angitte betydning.