



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) Nr. 164415

(51) Int. Cl.³ C 07 D 213/64

(21) Patentsøknad nr. 841691
(22) Inngivelsesdag 27.04.84
(24) Løpedag 27.04.84
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreforingsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 30.10.84
(44) Utlegningsdag 25.06.90

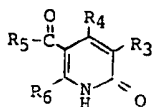
(71)(73) Søker/Patenthaver MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC., (72) Oppfinner WINTON D. JONES, Cincinnati, OH,
2110 East Galbraith Road, RICHARD A. SCHNETTLER, Cincinnati, OH,
Cincinnati, OH 45215, RICHARD C. DAGE, Cincinnati, OH,
US. US.

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

(30) Prioritet begjært 29.04.83, US, nr. 490081.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE VED FREMSTILLING AV TERAPEUTISK
AKTIVE 5-ACYL-2-(1H)-PYRIDINONER.

(57) Sammendrag Nye forbindelser av formel

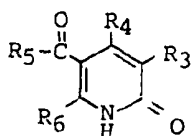


og farmasøytisk akseptable salter derav hvori
R₃ er H, -C≡N, NH₂, CONH₂ og COOR,
R er hydrogen eller lavere alkyl,
R₄ er hydrogen eller lavere alkyl,
R₅ er fenyl, X-substituert fenyl, pyridyl,
thienyl, furyl, pyrrolyl og OR hvori R er
hydroxy eller lavere alkoxy, og X er lavere
alkyl, lavere alkoxy, lavere alkylthio, halogen,
nitro, lavere alkanoyl, alkoxy-carbonyl, carboxy,
cyano, NH₂, CONH₂, amidino, imidazol-2-yl og
CF₃, og
R₆ er hydrogen, methyl, ethyl eller R₅,
utviser terapeutisk aktivitet. Fremstilling
av forbindelsene er beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av 5-acyl-2-(1H)-pyridinoner som er anvendbare som cardiotone midler.

Nærmere bestemt angår oppfinnelsen en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser av formel:



og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori R_3 er H, $-C\equiv N$, R_4 er hydrogen eller lavere alkyl, R_5 er fenyl, X-substituert fenyl og OR hvori R er hydroxy eller lavere alkoxy, og X er lavere alkyl, lavere alkoxy, lavere alkylthio, halogen, nitro, lavere alkanoyl, alkoxycarbonyl, carboxy, cyano, NH_2 , $CONH_2$, amidino og CF_3 , og R_6 er hydrogen, methyl, ethyl eller R_5 .

Disse forbindelser er anvendbare som cardiotone midler ved behandling av hjertesvikt og andre tilstander som krever styrkning av hjertevirksomheten med et cardiotont middel.

Som anvendt her, innbefatter uttrykket "alkyl" rettkjedede eller forgrenede hydrocarbylradikaler.

Uttrykket "X-substituert fenyl" innbefatter disse substituentene, fortrinnsvis lokalisert i para-stilling, men innbefatter også ortho- og meta-substituerte forbindelser. Uttrykket "lavere" for å angi alkyl, alkoxy, alkylthio, omfatter de radikaler som har 1 til 6 carbonatomer. Innbefattet blant andre "x"-radikaler er alkoxycarbonyl ($-COO$ -lavere alkyl), lavere alkanoyl ($-CO$ -lavere alkyl), amidino ($-C-NH_2$),

og halogen innbefatter fortrinnsvis klor og brom, men omfatter alle halogenmedlemmer.

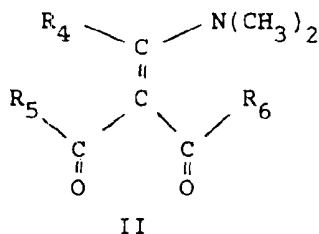
Forbindelsene av formel I er anvendbare både i fri baseform og i form av syreaddisjonssalter. Syreaddisjonssaltene er en mer hensiktsmessig anvendelsesform, og i praksis vil anvend-

164415

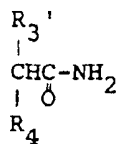
2

else av saltet svare til anvendelse av den frie base. Syrene som kan anvendes, innbefatter de som med den frie base danner farmasøytisk akseptable salter, dvs. salter hvis anioner er relativt ufarlige for dyreorganismen i farmasøytiske doser av saltene. I praksis er det hensiktsmessig å danne sulfat, fosfat, methansulfat eller lactatsalter. Andre er de som avledes fra uorganiske syrer (f.eks. saltsyre) og organiske syrer slik som eddiksyre, sitronsyre, vinsyre, ethansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre og lignende. Syresaltene fremstilles etter standardmetoder slik som oppløsning av den frie base i vandig eller vandig-alkoholisk løsning eller andre egnede løsningsmidler inneholdende den egnede syre, og isolering ved fordampning av løsningen, eller ved omsetning av den frie base i et organisk løsningsmiddel, i hvilket tilfelle saltet utskilles direkte eller kan erholdes ved konsentrering av løsningen.

Analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er kjenne- tegnet ved at et 1-R₅-3-R₆-2-(1-dimethylamino-1-R₄-methyldeny)-1,3-propandion av formel



hvor R₄, R₅ og R₆ har de ovenfor angitte betydninger, omsettes med et egnet R₃-substituert acetoacetamid av formel



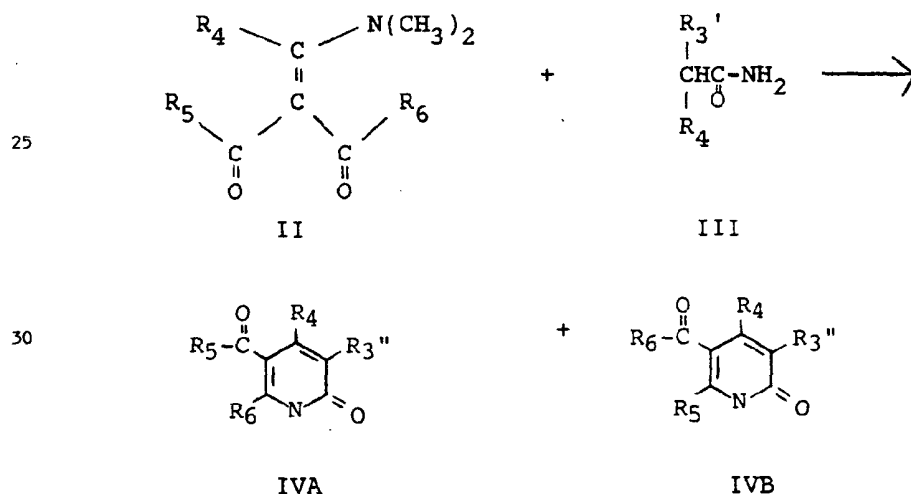
hvor R₃' er cyano, -CO₂H, lavere alkyl eller -N=CH-fenyl.

Fortrinnsvis omsettes det substituerte acetamid
 med natriumhydrid under argon i et inert organisk løsnings-
 middel (f.eks. tetrahydrofuran) under dannelselse av et anion
 som deretter kondenseres med diketon (II) ved oppvarmning av
 reaktantene i et inert organisk løsningsmiddel, fortrinnsvis
 tetrahydrofuran og lignende. Fortrinnsvis er temperaturen
 ved reaksjonen rundt 50°C selv om reaksjonen forløper godt ved
 temperaturer mellom romtemperatur og 100°C . Oppvarmingen
 fortsettes i flere timer selv om det foretrekkes å la reak-
 sjonen forløpe over natten. Når R_5 og R_6 ikke er like,
 erholdes en blanding av produkter som separeres lett ved
 flash-kromatografi hvori reaksjonsproduktet blandes med
 60-200 mesh silicagel og kolonnen elueres med et egnet løs-
 ningsmiddelsystem (f.eks. 35% ethylacetat - 65% metylen-
 klorid). Eluatfraksjonene overvåkes ved tynnskiktskromato-
 grafi.

Den foregående reaksjon illustreres som følger:

Reaksjonsskjema A:

20



35

164415

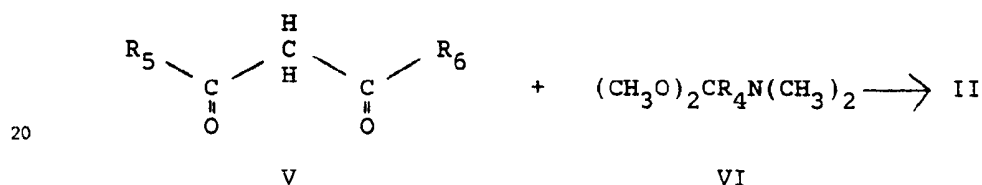
4

hvor R_4 , R_5 og R_6 er som tidligere definert, R_3'' er cyano, $-\text{CO}_2\text{H}$, lavere alkyl eller NH_2 ; R_3' er cyano, $-\text{CO}_2\text{H}$, lavere alkyl eller $-\text{N}=\text{CH}$ -fenyl.

1- R_5 -3- R_6 -2-[(1-dimethylamino)-alkylidenyl]-1,3-propandioner fremstilles lett ved kondensering av de egnede R_5 , R_6 -1,3-propandioner med det egnede R_4 -substituerte N,N-dialkylamino-dialkoxymethan (f.eks. dimethylformamid-acetaler) etter standard kondensasjonsreaksjonsbetingelser, slik som f.eks. at ekvimolare mengder av reaktantene bringes sammen, eventuelt i et inert organisk løsningsmiddel, og blandingen omrøres i 1-12 timer ved rundt romtemperatur. Denne reaksjon illustreres som følger:

Reaksjonsskjema B

15



hvor R_4 , R_5 og R_6 er som tidligere definert.

I de tilfeller hvor X er forskjellig fra lavere alkyl, hydroxy, alkoxy, halogen, nitro, cyano, amino og R_3 er forskjellig fra cyano, foretrekkes det å fremstille en forbindelse av formel I hvor X er cyano, og deretter omdanne cyanogruppen etter kjente metoder til de ønskede substituenten.

Eksempelvis kan cyanogruppen omdannes til en carboxylgruppe ved hydrolysering av nitrilet med 6N saltsyre, svovelsyre og/eller andre uorganiske syrer under standardbetingelser slik som ved oppvarming ved tilbaketilbakepstemperaturer i 12-24 timer. Carboxylgruppen kan omdannes til en alkokycarbonylgruppe etter standard Fisher forestringsprosedyrer slik som oppvarming av de carboxy-holdige forbindelser med en egnet alkohol i nærvær av en syre, f.eks. 3% saltsyre. De carboxamido-holdige forbindelser kan fremstilles ved å omdanne alkokycarbonyl-

gruppen ved oppvarmning av esterne i nærvær av ammoniakk eller et egnet amin, fortrinnsvis i en trykkbombe til 100-150°C i et inert løsningsmiddel, f.eks. benzen, toluen og lignende. Alternativt kan carboxamidogruppen fremstilles ved hydrolyse av et nitril med konsentrert svovelsyre ved oppvarmning på et dampbad til temperaturer på 50-100°C. I de tilfeller hvori R_3 er cyano, foretrekkes det å ha den endelig ønskede X-substituent på fenylringen før Michael-addisjonsreaksjonen mellom 1- R_5 -3- R_6 -2-(1-dimethylamino-1- R_4 -methylidenyl)-1,3-propan-dion og det cyano-substituerte acetamid.

Amidinoforbindelsene fremstilles fra de tilsvarende nitriler hvori nitrilet omdannes til en iminoether som omdannes til amidinogruppen ved behandling av iminoetheren med ammoniakk i alkohol ved temperaturer på 0°C til romtemperatur.

I de tilfeller hvori R_3 -substituenten er hydrogen, foretrekkes det kjemisk å fjerne cyanogruppen fra en forbindelse av formel I ved standardteknikker slik som omdannelse av cyanogruppen til et carboxylradikal ved behandling med en sterk syre, hvorefter forbindelsen decarboxyleres.

Fremstilling av forbindelsene av formel I illustreres i etterfølgende eksempler.

Fremstilling av utgangsmaterialer av 1- R_5 -3- R_6 -2-(1-dialkyl-amino-1- R_4 -methylidiny1)-1,3-propandioner

Eksempel 1

2-dimethylaminomethylenyl-1-fenyl-1,3-butandion

En blanding av 24,00 g (0,15 mol) 1-benzoylaceton og dimethylformamid-dimethylacetal ble omrørt over natten ved romtemperatur og under argon. Den resulterende rødfarvede blanding ble konsentrert på rotasjonsfordamperen og ble deretter oppløst i THF (tetrahydrofuran). Den resulterende løsning ble omrørt og oppvarmet til kokning og ble langsomt fortynnet med hexan. Ved blakningspunktet ble oppvarmningen avbrutt. En orange gummi ble utfelt og stivnet hurtig. Blandingen ble avkjølt på et isbad og filtrert under dannelsen av 25,25 g (78%) 2-(dimethylamino)-1-fenyl-1,3-butandion, smp. 72-74°C.

164415

6

• Fremstilling av sluttprodukter

Eksempel 2

5-acetyl-1,2-dihydro-2-oxo-6-fenyl-3-pyridincarbonitril

2,50 g (0,03 mol) cyanoacetamid ble tilsatt til en omrørt
5 suspensjon av natriumhydrid i 150 ml THF, og blandingen ble
oppvarmet til 50°C. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur
hvorpå 3-[(dimethylamino)metylenyl]-1-fenyl-1,3-butandion
(6,52 g, 0,03 mol) oppløst i 20 ml THF ble tilsatt alt på
en gang. Suspensjonen ble oppvarmet og omrørt ved 50°C over
10 natten. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur, ble
behandlet med eddiksyre til pH 6 og konsentrert på en rota-
sjonsfordamper. Opparbeidelsen som beskrevet i eksempel 5, ga
3,0 g av et gult pulver. Pulveret ble blandet med 10 g sili-
cagel (60-200 mesh) og ble flash-kromatografert og eluert med
15 25% EtOAc - 75% CH₂Cl₂, og 50 ml's fraksjoner ble oppsamlet
under dannelsen av 1,1 g 5-acetyl-1,2-dihydro-2-oxo-6-fenyl-3-
pyridincarbonitril, smp. 259-261°C i fraksjon 11 til 20.

Eksempel 3

20 5-benzoyl-1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril

Kromatografi som beskrevet i eksempel 6, ga 1,1 g 5-
benzoyl-1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril i
fraksjon 24 til 40, smp. 265-261°C.

25 Eksempel 4

3-cyano-1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-5-pyridincarboxylsyre-
ethylester

6,5 g (0,050 mol) ethylacetoacetat og 7,14 g (0,060 mol)
dimethylformamid-dimethylacetal ble omrørt under argon over
30 natten. Den resulterende rødaktige olje ble konsentrert på
en rotasjonsfordamper, og konsentratet ble deretter oppløst
i 10 ml THF og raskt tilsatt til en suspensjon av 4,20 g
(0,050 mol) cyanoacetamid og natriumhydrid i 175 ml THF.
Reaksjonsblandingen ble oppvarmet og omrørt over natten ved
35 50°C. Reaksjonsblandingen ble nøytralisert til pH 6 med
eddiksyre og ble konsentrert på rotasjonsfordamperen. Resi-
duet ble triturerert med en 50:50 CH₂Cl₂-H₂O-blanding, ble

- oppsamlet og omkrystallisert (EtOAc) under dannelse av 4,7 g 3-cyano-1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-5-pyridincarboxylsyre-ethylester, smp. 208-210°C.

5 Eksempel 5

6-ethyl-1,2-dihydro-5-[(methylthio)-benzoyl]-2-oxo-3-pyridin-carbonitril og 5-(1-oxopropyl)-1,2-dihydro-6-(4-methylthio-fenyl)-2-oxo-3-pyridincarbonitril

- 2,66 g (0,12 mol) 1-[4-((methylthio)-fenyl)]-1,3-pentandion og 1,79 g (0,015 mol) dimethylformamid-dimethylacetal ble omrørt over natten ved romtemperatur. Den resulterende røde olje ble konsentrert på rotasjonsfordamperen, og konsentratet ble oppløst i THF og tilsatt til en suspensjon av 0,84 g (0,010 mol) cyanoacetamid og 0,25 g (0,010 mol) natriumhydrid i 50 ml THF og ble under konstant omrøring oppvarmet til 50°C i 15 minutter og deretter avkjølt. Blandingen ble brakt til pH 6 med eddiksyre og konsentrert. Residuet ble oppløst i CH₂Cl₂, ble ekstrahert med 5% NaHCO₃, vasket med saltvann, fraskilt, tørket (MgSO₄) og filtrert.
- 20 Konsentrering på rotasjonsfordamperen ga en gul gummi som stivnet ved triturerering med Et₂O. Omkrystallisering (EtOAc) ga 1,37 g med smp. 208-210°C. HPLC (u "Bondpack" CN kolonne), 55% MeOH/45% H₂O) viste to topper i et grovt 40:60-forhold.

- Forbindelsene av generell formel I kan anvendes ved behandling av hjertesvikt innbefattende kongestiv hjertesvikt, bakoverrettet hjertesvikt, foroverrettet hjertesvikt, venstre ventrikulær hjertesvikt eller høyre ventrikulær hjertesvikt, eller ved behandling av en hvilken som helst annen tilstand som krever styrking av hjertevirksomheten med et cardiotont middel.

- Anvendeligheten av forbindelsene av formel I som cardiotone midler kan bestemmes ved administrering av testforbindelsen (0,01-10 mg/kg) intravenøst, intraperitonealt, intra-duodenalt eller intragastrisk i en egnet bærer til en bastardhund (av hvilket som helst kjønn). Testhundene bedøves og prepareres ved å isolere en egnet arterie (f.eks. lårarterien eller en felles halsarterie) og vene (f.eks. lårvene eller

ytre halsvene) og innføre polyethylen-katetere fylt med 0,1% heparin-Na for å avlese arterielt blodtrykk og administrere forbindelser. Brystet åpnes ved å splitte sternum ved midtlinjen eller ved et innsnitt ved det venstre femte intercostale rom, og en pericardial krone dannes for å understøtte hjertet. En Walton-Brodie styrkemåler syes til den høyre eller venstre ventrikel for å overvåke myocardial kontraktil kraft. En elektromagnetisk strømmingssonde kan anbringes rundt roten av den oppstigende aorta for å måle minuttvolum minus koronar blodstrømning. Hjertesvikt fremkalles ved administrering av natriumpentobarbital (20 til 40 mg/kg) etterfulgt av en kontinuerlig infusjon på 1-2 mg/kg/min. av propranolol-hydroklorid (4 mg/kg) etterfulgt av en kontinuerlig infusjon av 0,18 mg/kg/min. til blodet som gjennomstrømmer hjertet. Etter administrering av disse hjerte-depressive midler øker det høyre arterielle trykk dramatisk, og minuttvolumet nedsettes alvorlig. Motvirkning av disse effekter av testforbindelsen indikerer cardioton aktivitet.

Forbindelsene kan administreres på forskjellig måte for å oppnå den ønskede effekt. Forbindelsene kan administreres alene eller i form av farmasøytiske preparater til den pasient som skal behandles enten oralt eller parenteralt, dvs. intravenøst eller intramuskulært. Mengden av administrert forbindelse vil variere med pasienten, strengheten av hjertesvikten og administreringsmåten.

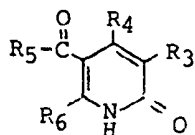
For oral eller parenteral administrering er den cardioto- nte effektive mengde av forbindelsen fra 0,01 mg/kg kroppsvekt pr. dag opptil 500 mg/kg kroppsvekt pr. dag, og fortrinnsvis fra 0,10 mg/kg kroppsvekt pr. dag opptil 200 mg/kg pr. dag.

For oral administrering kan en enhetsdose inneholde f.eks. 1,0 til 750 mg aktiv bestanddel, fortrinnsvis 10 til 250 mg aktiv bestanddel. For parenteral administrering kan en enhetsdose inneholde f.eks. fra 0 til 500 mg aktiv bestanddel, fortrinnsvis fra 10 til 250. Gjentatte daglige administreringer av forbindelsene kan være ønskelige og vil variere med pasientens tilstand og administreringsmåten.

Som tilfellet er for mange store klasser av forbindelser, er visse undergrupper og visse spesifikke medlemmer av klassen foretrukne på grunn av den farmasøytiske aktivitet ved behandling av sykdomstilstander i mennesker. I dette tilfelle er de foretrukne forbindelser av formel I de hvori R_5 er enten fenyl eller X-substituert fenyl og R_6 er methyl eller ethyl. Den foretrukne R_3 -substituent er cyano. Den foretrukne R_4 -substituent er hydrogen.

P a t e n t k r a v

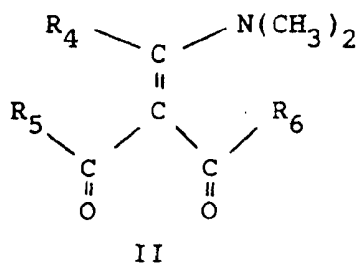
1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser av formel:



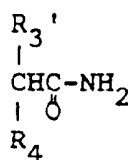
og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori R_3 er H, $-C\equiv N$, R_4 er hydrogen eller lavere alkyl, R_5 er fenyl, X-substituert fenyl og OR hvori R er hydroxy eller lavere alkoxy, og X er lavere alkyl, lavere alkoxy, lavere alkylthio, halogen, nitro, lavere alkanoyl, alkoxy carbonyl, carboxy, cyano, NH_2 , $CONH_2$, amidino og CF_3 , og R_6 er hydrogen, methyl, ethyl eller R_5 , karakterisert ved at et 1- R_5 -3- R_6 -2-(1-dimethylamino-1- R_4 -methylidenyl)-1,3-propandion av formel

164415

10



hvor R_4 , R_5 og R_6 har de ovenfor angitte betydninger, om-
 10 settes med et egnet R_3 -substituert acetoacetamid av formel



III

hvor R_3' er cyano, $-CO_2H$, lavere alkyl eller $-N=CH$ -fenyl.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av for-
 20 bindelser hvor R_5 er fenyl eller X-substituert fenyl,
 R_6 er methyl eller ethyl, R_3 er cyano og R_4 er H,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at tilsvarende utgangs-
 materialer anvendes.

25

30

35