



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 264 213 A5

4(51) C 07 D 471/10

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

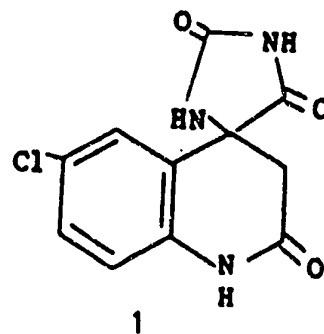
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 309 078 2	(22)	27.05.86	(44)	25.01.89
(31)	738924	(32)	29.05.85	(33)	US

(71)	siehe (73)
(72)	Lipinski, Christopher A., US
(73)	Pfizer Inc., New York, US
(74)	Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

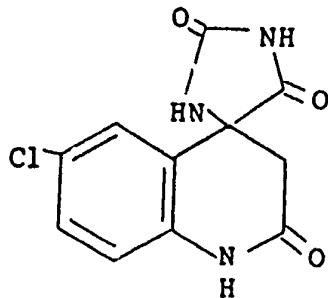
(54) Verfahren zur Herstellung eines Spiroimidazolidins

(55) Herstellungsverfahren, Spiro-Verbindungen, Imidazolin-Derivate, Chinolin-Derivate, Behandlung bei Diabetes mellitus, Aldosereduktase-Hemmer
 (57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Spiroimidazolidins der Formel und von pharmazeutisch verwendbaren Salzen davon, die als Inhibitoren der Aldosereductase verwendbar sind. Formel

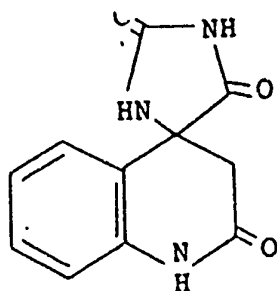


Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung eines Spiroimidazolidins der Formel ,



dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel



in einem reaktioninerten Lösungsmittel mit Chlor umgesetzt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

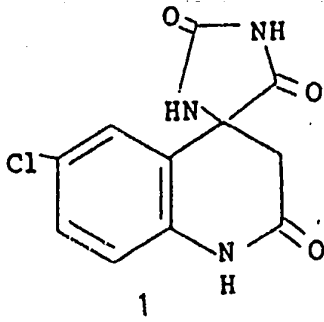
Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Spiroimidazolidin, das bei der Behandlung von gewissen, auf Diabetes mellitus basierenden chronischen Komplikationen nützlich ist, wie diabetische Katarakte, Retinopathie und Neuropathie, pharmazeutische, die Verbindung enthaltende Präparate und eine Methode zur Verwendung dieser Verbindung.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

In der Vergangenheit wurden verschiedene Versuche gemacht, wirkungsvollere orale antidiabetische Mittel zu schaffen. Im allgemeinen haben diese Anstrengungen die Synthese neuer organischer Verbindungen, insbesondere Sulfonylharnstoffe, und die Bestimmung ihrer Fähigkeit, den Blutzuckerspiegel bei ihrer oralen Verabreichung wesentlich zu senken, zur Folge gehabt. Es ist jedoch wenig über die Wirkung organischer Verbindungen zur Verhütung oder Linderung von chronischen Komplikationen bei Diabetes, wie diabetische Katarakte, Neuropathie und Retinopathie, bekannt. Das US-Patent No. 3821383 offenbart Aldosereduktase-Hemmer, wie 1,3-Dioxo-1H-benz[d,e]-isochinolin-2-(3H)-essigsäure und Derivate davon, die bei der Behandlung dieser Zustände nützlich sind. Das US-Patent 4 117 230 lehrt die Verwendung gewisser Hydantoine als Aldosereduktasehemmer zur Behandlung von Diabetes-Komplikationen. Solche Aldosereduktase-Hemmer wirken durch die Hemmung der Aktivität des Enzyms Aldosereduktase, das vor allem für die Regulierung der Reduktion von Aldosen, wie Glukose und Galaktose, zu den entsprechenden Polyolen, wie Sorbit und Dulcit, beim Menschen und bei anderen Tieren verantwortlich ist. Auf diese Weise werden unerwünschte Akkumulationen von Dulcit in den Linsen von galaktosämischen Patienten und von Sorbit in den Linsen, peripheren Nervensträngen und Nieren von verschiedenen Diabetespatienten verhütet oder reduziert. Demgemäß sind solche Verbindungen als Aldosereduktase-Hemmer zur Kontrolle von gewissen chronischen Diabetes-Komplikationen von therapeutischem Wert, eingeschlossen solche okulärer Natur, da es in der Fachwelt bekannt ist, daß die Anwesenheit von Polyolen in der Augenlinse zur Kararaktbildung unter gleichzeitigem Verlust der Linsenklarheit führt. Beta-Carbo:yl-Analoga der hier beanspruchten Verbindung sind in meiner hängigen U. S. Anmeldung S. N. 545450, angemeldet am 28. Oktober 1983, offenbart.

Ziel der Erfindung

Die Verbindung der vorliegenden Erfindung ist ein Spiroimidazolidin der Formel:



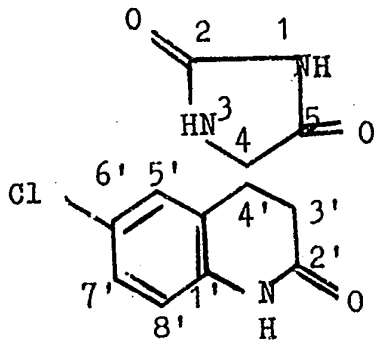
mit seinen pharmazeutisch verwendbaren Salzen.

Als Teil der vorliegenden Erfindung werden auch pharmazeutische Präparate umfaßt, die ein pharmazeutisch verwendbares Trägermaterial und die Verbindung der Formel 1 enthalten, wobei das Gewichtsverhältnis von pharmazeutisch verwendbarem Trägermaterial zu dieser Verbindung im Bereich von 1:4 bis 20:1 liegt.

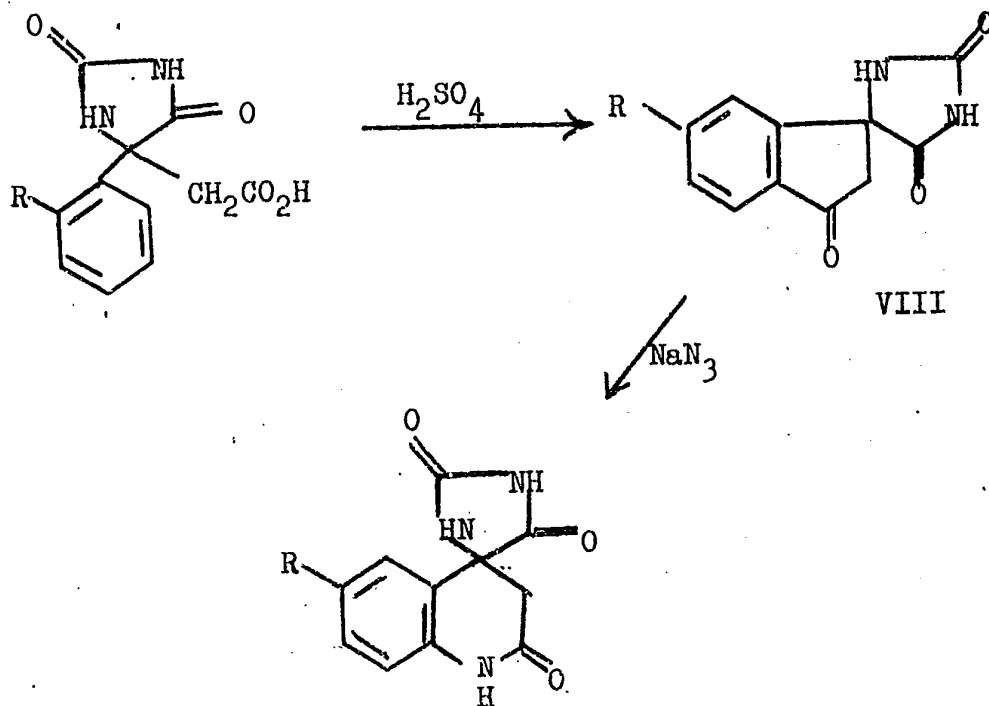
Die vorliegende Erfindung umfaßt außerdem eine Methode zur Behandlung von Diabetes-Patienten zur Verhütung oder Linderung von chronischen okularen oder neuritischen, mit Diabetes verbundenen Komplikationen, indem man diesen Diabetes-Patienten eine lindernde oder prophylaktisch wirksame Menge an Verbindung der Formel 1 verabreicht.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, Verfahren zur Herstellung neuer Spiroimidazolidine bereitzustellen. Die Spiroverbindung der Formel I weist das folgende Numerierungssystem auf:



Die als Ausgangsverbindung verwendete Spiroverbindung mit R=H wird gemäß den folgenden Reaktionsstufen hergestellt:



Behandlung des erforderlichen 4-Phenyl-4-(carboxymethyl)-imidazolidin-2,5-dions mit Schwefelsäure bei erhöhten Temperaturen bewirkt die Cyclisation zu VIII.

Behandlung von VIII mit einer äquimolaren Menge von Natriumazid in einem Überschuß konzentrierter Schwefelsäure bei Raumtemperatur liefert, nach einer Reaktionszeit von etwa 20–30 Minuten, das gewünschte Produkt.

4-Phenyl-4-(carboxymethyl)imidazolidin-2,5-dione kann aus der entsprechenden Benzoylessigsäure durch Behandlung mit Ammoniumcarbonat und einem Alkalimetallcyanid, wie Kalium- oder Natriumcyanid, in Wasser oder einer Alkohol-Wasser-Lösung bei einem pH von etwa 9 bis 10 und einer Reaktionstemperatur von 50–100°C hergestellt werden.

Wegen des sauren Wasserstoffatoms im spiroheterocyclischen Ring der Verbindung der Formel 1 können durch konventionelle Methoden Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Kationen erhalten werden. So können diese Salze leicht durch Behandeln der Verbindung der Formel 1 mit einer wäßrigen Lösung des gewünschten pharmazeutisch verwendbaren Kations und Eindampfen der erhaltenen Lösung zur Trockene, vorzugsweise unter vermindertem Druck, erhalten werden. Alternativ dazu kann eine Lösung der Verbindung der Formel 1 in einem niederen Alkylalkohol mit einem Alkoxyd des gewünschten Metalls vermischt und die Lösung sodann zur Trockene eingedampft werden. Für diesen Zweck geeignete pharmazeutisch verwendbare Kationen umfassen (sind aber nicht darauf beschränkt) Alkalimetall-Kationen, wie Kalium und Natrium, Ammonium oder wasserlösliche Amin-Additionssalze, wie nieder Alkanolammonium und andere Basensalze mit organischen Aminen, die pharmazeutisch verwendbar sind, und Erdalkalimetallkationen, wie Calcium und Magnesium.

Es ist klar, daß durch die Verwendung des Ausdrucks pharmazeutisch verwendbare Salze in der Beschreibung und in den Ansprüchen sowohl Säureadditionssalze als auch solche mit geeigneten Kationen, wie vorstehend angegeben, umfaßt werden sollen.

Die neue Verbindung der Formel 1 und deren pharmazeutisch verwendbare Salze sind nützlich als Hemmer des Enzyms Aldosereduktase bei der Behandlung von chronischen Komplikationen des Diabetes, wie diabetischer Katarakt, Retinopathie und Neuropathie. Die Verwendung des Ausdrucks Behandlung in der Beschreibung soll sowohl die Vorbeugung gegen als auch die Linderung von solchen Zuständen umfassen. Die Verbindung kann behandlungsbedürftigen Patienten auf verschiedenen konventionellen Administrationswegen verabreicht werden, eingeschlossen die orale, parenterale und topische. Im allgemeinen wird man diese Verbindung oral oder parenteral in Dosierungen zwischen 0,05 und 25 mg/kg Körpergewicht des zu behandelnden Patienten pro Tag, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg, verabreichen. Es werden jedoch einige Variationen bei der Dosierung notwendig sein in Abhängigkeit von den Umständen, in denen sich der zu behandelnde Patient befindet. Die für die Verabreichung verantwortliche Person wird jedenfalls die für einen bestimmten Patienten geeignete Dosis festlegen. Die neue Verbindung gemäß der Erfindung kann allein oder in Kombination mit pharmazeutisch verwendbaren Trägermaterialien in Einzel- oder Mehrfachdosierungen verabreicht werden. Geeignete pharmazeutische Trägermaterialien umfassen inerte feste Verdünnungs- oder Füllmaterialien, sterile wäßrige Lösungen und verschiedene organische Lösungsmittel.

Die pharmazeutischen Präparate, die man durch das Kombinieren der neuen Verbindung der Formel 1 mit den pharmazeutisch verwendbaren Trägermaterialien erhält, werden sodann leicht in verschiedenen Dosierungsformen verabreicht, wie Tabletten, Pulver, Pastillen, Sirups, injizierbare Lösungen u. dgl. Diese pharmazeutischen Präparate können erwünschtenfalls zusätzliche Bestandteile enthalten, wie Geschmacksstoffe, Bindemittel, Excipientien u. dgl. So kann man für die orale Verabreichung bei Tabletten, die verschiedene Excipientien, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Calciumphosphat, enthalten, verschiedene Sprengmittel, wie Stärke, Alginsäure, und gewisse komplexe Silikate, zusammen mit Bindemittel, wie Polyvinylpyrrolidon, Sucrose, Gelatin und Akazie verwenden. Zusätzlich sind häufig für Tablettierungszwecke Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talk, von Nutzen. Feste Präparate von ähnlicher Art können als Füllmaterialien in gefüllten Weich- oder Hartgelatine kapseln verwendet werden. Bevorzugte Materialien für diesen Zweck umfassen Lactose oder Milchzucker und Polyäthylenglykole mit hohem Molekulargewicht. Wenn für die orale Verabreichung wäßrige Suspensionen oder Elixiere gewünscht werden, kann der darin enthaltene essentielle Aktivbestandteil mit verschiedenen Süßungs- oder Geschmacksmitteln, Färbungsmitteln oder Farbstoffen und erwünschtenfalls Emulgier- oder Suspendiermittel kominiert werden, zusammen mit Verdünnungsmittel, wie Wasser, Äthanol, Propylenglykol, Glycerin und Kombinationen davon. Für die parenterale Verabreichung können Lösungen der neuen Verbindung der Formel 1 in Sesam- oder Erdnußöl, wäßrigem Propylenglykol, oder in sterilen wäßrigen Lösungen verwendet werden. Solche wäßrige Lösungen sollten, wenn notwendig, in geeigneter Weise gepuffert sein und das flüssige Verdünnungsmittel sollte zuerst mit genügend Salz oder Glukose isotonisch gestellt werden. Diese besonderen wäßrigen Lösungen sind besonders für die intravenöse, intramuskuläre, subkutane und intraperitonäle Verabreichung geeignet. Die in diesem Zusammenhang verwendeten sterilen Medien sind alle in Form von Standardverfahren dem Fachmann wohl bekannt.

Die Verbindung der Formel 1 kann nicht nur wie vorstehend beschrieben vorteilhafterweise für die Herstellung wäßriger pharmazeutischer Präparate für die parenterale Anwendung eingesetzt werden, sondern in ganz besonderer Weise für die Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, die zur Verwendung als ophthalmologische Lösungen geeignet sind. Solche ophthalmologische Lösungen sind von hauptsächlichem Interesse bei der Behandlung von diabetischem Katarakt durch topische Verabreichung. Die Behandlung derartiger Zustände in dieser Art ist eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung. So werden bei der Behandlung des diabetischen Katarakts die Verbindungen dieser Erfindung in das Auge des behandlungsbedürftigen Patienten in Form eines ophthalmologischen Präparates verabreicht, das durch Anwendung konventioneller pharmazeutischer Praxis hergestellt wird, siehe zum Beispiel „Rerrington's Pharmaceutical Sciences“ 15. Auflage, Seiten 1488 bis 1501 (Mack Publishing Co., Easton, Pa.). Die ophthalmologischen Präparate werden eine Verbindung der Formel 1 oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon in einer Konzentration von etwa 0,01 bis etwa 1 Gew.-%, vorzugsweise etwa 0,05 bis etwa 0,5 %, in einer pharmazeutisch verwendbaren Lösung, Suspension oder Salbe enthalten. Eine gewisse Variation in der Konzentration wird notwendigerweise vorkommen in Abhängigkeit von der besonderen verwendeten Verbindung, dem zu behandelnden Patienten u. dgl., wobei die für die Behandlung verantwortliche Person die geeignetste Konzentration für den einzelnen Patienten festlegen wird. Ophthalmologische Präparate werden bevorzugt in Form von sterilen wäßrigen Lösungen vorliegen, die erwünschtenfalls zusätzliche Bestandteile enthalten, zum Beispiel Konservierungsmittel, Buffer, Tonsierungsmittel, Antioxydantien und Stabilisatoren, nichtionische Netzmittel oder Klärungsmittel, die Viskosität erhöhende Mittel u. dgl. Geeignete Konservierungsmittel umfassen Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid, Chlorbutanol, Thimerosal u. dgl. Geeignete Buffer umfassen Borsäure, Natrium- und Kaliumbicarbonat, Natrium- und Kaliumborat, Natrium- und Kaliumcarbonat, Natriumacetat, Natriumbiphosphat u. dgl. in Mengen, die zur Aufrechterhaltung des pH zwischen etwa 6

und 8, vorzugsweise zwischen etwa 7 und 7,5, geeignet sind. Geeignete Tonisierungsmittel sind Dextran 40, Dextran 70, Dextrose, Glycerin, Kaliumchlorid, Propylenglykol, Natriumchlorid u. dgl., so daß das Natriumchlorid-Äquivalent der ophthalmologischen Lösung im Bereich von 0,9 plus oder minus 0,2% liegt. Geeignete Antioxydantien und Stabilisatoren umfassen Natriumbisulfit, Natriummetabisulfit, Natriumthiosulfit, Thioharnstoff u. dgl. Geeignete Netz- und Klärungsmittel umfassen Polysorbate 80, Polysorbate 20, Poloxamer 282 und Tyloxapol. Geeignete die Viskosität erhöhende Mittel umfassen Dextran 40, Dextran 70, Gelatine, Glycerin, Hydroxyäthylcellulose, Hydroxymethylpropylcellulose, Lanolin, Methylcellulose, Petrolatum, Polyäthylenglykol, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Carboxymethylcellulose u. dgl. Das ophthalmologische Präparat wird topisch in das Auge des behandlungsbedürftigen Patienten durch konventionelle Methoden verabreicht, zum Beispiel in Form von Tropfen oder durch Baden des Auges in der ophthalmologischen Lösung.

Die Aktivität der Verbindung der vorliegenden Erfindung als Mittel zur Behandlung von chronischen Diabetes-Komplikationen kann durch eine Reihe von biologischen oder pharmakologischen Standardtests bestimmt werden. Geeignete Tests umfassen (1) die Messung ihrer Fähigkeit, die Enzymaktivität von isolierter Aldosereduktase zu hemmen, (2) die Messung ihrer Fähigkeit, die Sorbitakkumulation im Ischiasnerv und den Linsen von akut mit Streptozotocin behandelten, d. h. diabetischen Ratten zu reduzieren, (3) die Messung ihrer Fähigkeit, den bereits erhöhten Sorbitgehalt im Ischiasnerv und den Linsen von Ratten mit chronisch Streptozotocin induzierten Diabetes zu erniedrigen, (4) die Messung ihrer Fähigkeit, die Dulcitolbildung in den Linsen von akut galaktosämischen Ratten zu verhindern, (5) die Messung ihrer Fähigkeit, bei chronisch galaktosämischen Ratten die Kataraktbildung zu verzögern und die Schwere der Linsentrübung zu erniedrigen, (6) die Messung ihrer Fähigkeit, die Sorbitakkumulation und die Kataraktbildung bei isolierten Rattenlinsen, die mit Glukose inkubiert wurden, zu verhindern, und (7) die Messung ihrer Fähigkeit, den bereits erhöhten Sorbitgehalt in isolierten Rattenlinsen, die mit Glukose inkubiert wurden, zu erniedrigen.

Ausführungsbeispiel

Die vorliegende Erfindung wird durch das folgende Beispiel veranschaulicht. Es wird jedoch darauf hingewiesen, daß die Erfindung durch die spezifischen Details dieses Beispiels nicht beschränkt wird. Magnetische Kernresonanzspektren (NMR; proton nuclear magnetic resonance spectra) wurden bei 60 MHz (außer bei anderslautender Angabe) in Lösungen in perdeutertem Dimethylsulfoxid (DMSO- d_6) gemessen und Signalpositionen werden in ppm (parts per million) abwärts von Tetramethylsilan angegeben. Die Signalformen werden wie folgt bezeichnet: s, Singulett; d, Dublett; t, Triplett; q, Quartett; m, Multipllett; b, breit.

Beispiel

1',2'-Dihydro-6'-chlorspiro[imidazolidin-4,4'-(3'H)-chinolin]2,2',5-trion

Durch eine Aufschlammung von 1,1 g (0,0048 Mol) 1',2'-Dihydrospiro[imidazolidin-4,4'-(3'H)-chinolin]2,2',5-trion in 75 ml Wasser wurde während 2,5 Stunden Chlorgas durchperlen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde in 100 ml einer 10%igen Natriumbisulfitlösung gegossen und bis zur Auflösung aller Feststoffe erhitzt. Die wäßrige Lösung wurde mit Äthylacetat (4 x 50 ml) extrahiert und die vereinigten Extrakte mit 10%iger Natriumbicarbonatlösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert, Fp. 300°C.

Anal. Ber. als $C_{11}H_8O_3N_3Cl$: C, 49,7; H, 3,0; N, 15,8

Gef.: C, 48,7; H, 3,0; N, 15,4.

Das NMR-Spektrum (D_6 DMSO) zeigte Absorption bei 11,0 (bs, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 7,37 (d, d, 1H, J = 8 und 3), 7,13 (d, 1H, J = 3), 6,98 (d, 1H, J = 8) und 2,7 (AB, q, 2H, J = 20 und 12) ppm.

Das als Ausgangsverbindung verwendete 1',2'-Dihydrospiro[imidazolidin-4,4'-(3'H)-chinolin]2,2',5-trion wurde wie folgt hergestellt:

A. Spiro[imidazolidin-4,1'(2'H)-inden]2,3',5-trion

Eine Lösung von 13,5 g (0,058 Mol) 4-Phenyl-4-(carboxymethyl)imidazolidin-2,5-dion in 50 ml konzentrierter Schwefelsäure wurde während 5 Stunden auf 120°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, auf Eis gegossen und mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedunstet. Der Rückstand wurde mit Diäthyläther-Hexan (1:1) verrieben und der Feststoff abfiltriert und getrocknet.

B. 1',2'-Dihydrospiro[imidazolidin-4,4'-(3'H)-chinolin]2,2',5-trion

Eine Lösung von 2,09 g (0,0046 Mol) Spiro[imidazolidin-4,1'(2'H)-inden]2,3',5-trion in 30 ml konzentrierter Schwefelsäure wurde portionsweise mit 300 mg (0,0046 Mol) Natriumazid behandelt. Nach vollständigem Zusatz wurde die Reaktionsmischung während 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, in Eiswasser gegossen und mit Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit Wasser, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Produkt als gelber Feststoff erhalten. Das Produkt wurde aus Äthanol umkristallisiert, Fp. 257-260°C (Zers.).

Das NMR-Spektrum (D_6 DMSO) zeigte Absorption bei 10,95 (bs, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,32 (t, 1H, J = 8), 7,15 (d, 1H, J = 8), 7,05 (d, 1H, J = 8), 6,98 (t, 1H, J = 8) und 2,85 (AB, q, 2H, J = 16 und 14) ppm.