



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT

Nr. 152172

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 491/20

(21) Patentsøknad nr. 794318

(22) Inngitt 28.12.79

(24) Løpedag 28.12.79

(41) Alment tilgjengelig fra 23.07.80

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 06.05.85

(30) Prioritet begjært 22.01.79, USA, nr. 5278.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV TERAPEUTISK
AKTIVE SPIRO-KINOLYL-HYDANTOIN-DERIVATER.**

(71)(73) Søker/Patenthaver **PFIZER INC.,
235 East 42nd Street,
New York, NY 10017,
USA.**

(72) Oppfinner **RODNEY CAUGHREN SCHNUR,
New London, CT,
USA.**

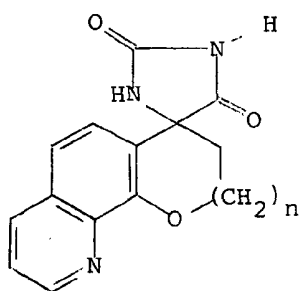
(74) Fullmektig **Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.**

(56) Anførte publikasjoner **Ingen.**

Denne oppfinnelse angår fremstilling av nye spiro-kinolyl-hydantoin-derivater som er nyttige for behandling av visse kroniske komplikasjoner som skyldes diabetes mellitus, så som diabetisk katarakt, retinopati og neuropati.

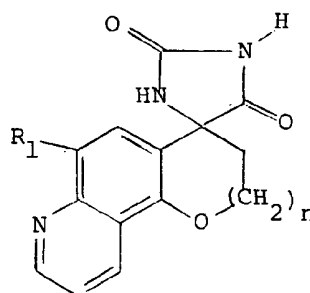
Det er tidligere gjort en rekke forsøk på å komme frem til nye og mer effektive orale anti-diabetiske midler. Disse forsøk har i sin almindelighet omfattet syntese av nye organiske forbindelser, særlig sulfonylurinstoffer, og bestemmelse av deres evne til i vesentlig grad å senke blodsukkerspeilet ved oral administrering. Lite er imidlertid kjent med hensyn til virkningen av organiske forbindelser til å hindre eller lindre kroniske komplikasjoner ved diabetes, så som diabetisk katarakt, neuropati og retinopati. I US-patent 3.821.383 er det angitt at aldose-reduktase-inhibitorer så som 1,3-diookso-1H-benz[d,e]-isokinolin-2(3H)-eddiksyre og derivater derav er nyttige for behandling av slike tilstander. Slike aldose-reduktase-inhibitorer virker ved at de hemmer aktiviteten av enzymet aldose-reduktase, som er hovedansvarlig for regulering av reduksjonen av aldoser så som glukose og galaktose til de tilsvarende polyoler, så som sorbitol og galaktitol, hos mennesker og dyr. På denne måte kan uønskede opphopninger av galaktitol i linsen hos galaktoseme individer og av sorbitol i linsen, perifere nervetråder og nyrene hos forskjellige diabetiske individer, hindres eller reduseres. Slike forbindelser er derfor av terapeutisk betydning som aldose-reduktase-inhibitorer for bekjempelse av visse kroniske diabetiske komplikasjoner, innbefattet de av okular natur, ettersom det er kjent at tilstedeværelsen av polyoler i øyets linser fører til katarakt-dannelse, med ledsagende tap av linseklarhet.

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av nye aldose-reduktase-inhibitorer som er nyttige som terapeutiske midler for å hindre eller lindre kroniske, diabetiske komplikasjoner. Nærmere bestemt er de nye forbindelser som fremstilles ifølge oppfinnelsen, nye spiro-kinolyl-hydantoiner med formlene



I

og



II

og basesaltene derav med farmasøytisk godtagbare kationer, hvor n er 0 eller 1 og R_1 er hydrogen, klor, brom eller fluor.

En foretrukket gruppe forbindelser er den med formel I, særlig hvor n er 1. Fortrinnsvis er R_1 hydrogen.

En ytterligere foretrukket gruppe forbindelser er den hvor forbindelsene har formel II, særlig de hvor n er 1. Fortrinnsvis er R_1 hydrogen.

Et diabetisk individ kan behandles for å hindre eller lindre diabetes-tilknyttede komplikasjoner, så som katarakt, neuropati eller retinopati, ved administrering av en effektiv mengde av en forbindelse med formel I eller II. Foretrukne forbindelser for denne behandling er de som er angitt som foretrukne ovenfor.

Farmasøytiske preparater omfatter et farmasøytisk godtagbart bæremiddel og en forbindelse med formel I eller II i en mengde som er effektiv til å hindre eller lindre diabetes-tilknyttede komplikasjoner, som angitt ovenfor.

De nye forbindelser med formlene I og II, kan fremstilles fra de passende R_1 -substituerte 8-hydroksykinoliner resp. -5-hydroksykinoliner.

Forbindelser med formlene I og II hvor n er 1, kan fremstilles ved at det passende hydroksykinolin omsettes med henholdsvis en 3-halogen-propionsyre eller 4-halogen-n-smørsyre, i nærvær av en base, så som et alkalimetallhydroksyd, vanligvis ved en temperatur på ca. 50 til 150°C. Foretrukne syrer for denne omsetning er 3-brom- og 3-klor-propionsyre og 4-brom- og 4-klor-n-smørsyre. Den dannede 3-(R₁-substituerte)-kinolinoksy-propionsyre eller 4-(R₁-substituerte)-kinolinoksy-smørsyre omdannes derefter til det tilsvarende keton med formelen



III

IV

hvor R₁ er som ovenfor angitt, og n er 1, ved oppvarming i nærvær av en sterk syre, så som polyfosforsyre, svovelsyre, para-toluensulfonsyre og lignende, vanligvis ved en temperatur på ca. 75 til 150°C. Omsetningen kan også utføres ved at den substituerte propion- eller smørsyre omsettes med tionylklorid ved en temperatur på ca. 10 til 40°C for å danne det tilsvarende syreklorid, fulgt av oppvarming i nærvær av en Lewis syre så som aluminiumklorid i et inert, organisk oppløsningsmiddel, f.eks. nitrobenzen, nitrometan o.l.

Ketonet med formel III eller IV kondenseres derefter med et alkalimetallcyanid, så som natriumcyanid eller kaliumcyanid, og ammoniumkarbonat for å danne det ønskede spiro-kinolylhydantoin med henholdsvis formel I eller II. Omsetningen foretas vanligvis i et inert, polart, organisk oppløsningsmiddel

i hvilket både reaksjonskomponentene og reagensene er innbyrdes blandbare. Foretrukne organiske oppløsningsmidler omfatter, men er ikke begrenset til, cykliske etere så som dioksan og tetrahydrofuran, lavere alkylenglykoler så som etylenglykol og trimetylglykol, lavere alkanoler så som metanol, etanol og isopropanol og N,N-dialkyl-alkanoamider så som N,N-dimetylformamid, N,N-dietylformamid og N,N-dimetylacetamid.

Vanligvis foretas omsetningen ved en temperatur mellom ca. 50 og 150°C, fortrinnsvis mellom ca. 90 og 130°C, i en periode på ca. 2 timer til ca. 4 dager, avhengig av den anvendte temperatur. Selv om mengden av reaksjonskomponenter og reagenser som anvendes ved omsetningen, kan variere i en viss utstrekning, foretrekkes det å anvende i det minste et lite molart overskudd av alkalimetallcyanid-reagenset i forhold til ketonet med formel III eller IV for å oppnå maksimalt utbytte. Etter fullførelse av omsetningen isoleres det ønskede produkt lett på vanlig måte, f.eks. ved først å fortynne reaksjonsblandingen med vann og derefter avkjøle den resulterende, vandige oppløsning til romtemperatur, fulgt av surgjøring for å danne det ønskede spiro-kinolylyhydantoin i form av et bunnfall som lett kan utvinnes.

Forbindelser med formlene I og II hvor n er 0, kan fremstilles fra det passende R₁-substituerte-8-hydroksykinolin og R₁-substituerte 5-hydroksykinolin derav, ved omsetning med et acetylhalogenid, fortrinnsvis acetylklorid, for å danne den tilsvarende acetatester. Esteren oppvarmes derefter med en Lewis syre så som aluminiumklorid ved en temperatur på ca. 80 til 120°C i et reaksjonsinert oppløsningsmiddel, f.eks. nitrobenzen, nitrometan og lignende, for å frembringe en Fries omleiring til de tilsvarende orto-hydroksy-ketoner, dvs. henholdsvis 7-acetyl-8-hydroksy-kinoliner eller 5-hydroksy-6-acetyl-kinoliner. Omsetningen av karbonylgruppen i 7- eller 6-acetyl-substituenten med et alkalimetallcyanid i ammoniumkarbonat under reaksjonsbetingelsene beskrevet ovenfor, fører til dannelsen av de tilsvarende 5-(hydroksykinolylyl)-5-metyl-imidazolidin-2,4-dioner. 5-metyl-substituenten i imidazolringen halogeneres derefter ved omsetning med brom eller klor i nærvær av et peroksyd, så som benzoylperoksyd og lignende, eller i nærvær av lys. Halogeneringen

kan også foretas ved anvendelse av N-bromsuccinimid eller N-klorosuccinimid. Halogeneringen foretas vanligvis ved en temperatur på ca. 0 til 100°C i et inert organisk oppløsningsmiddel så som kloroform, karbontetraklorid, tetrakloretan og lignende. Ringslutning av forbindelsene med formlene I og II hvor n er 0 foretas derefter ved eliminering av hydrogenhalogenid ved omsetning med en base så som et alkalimetallhydroksyd eller -alkoksyd ved en temperatur på ca. 0 til 100°C i et inert organisk oppløsningsmiddel så som en alkanol med 1 til 4 karbonatomer, dimetylformamid og lignende.

Farmasøytisk godtagbare basesalter kan lett fremstilles fra forbindelser med formlene I og II ved vanlige metoder. Således kan disse salter lett fremstilles ved behandling av slike spiro-kinolylylhydantoiner med en vandig oppløsning av det ønskede, farmasøytisk godtagbare kation, og inndampning av den resulterende oppløsning til tørrhet, fortrinnsvis under redusert trykk. Alternativt kan en lavere alkansyreoppløsning av forbindelsen med formlene I eller II blandes med et alkoksyd av det ønskede metall, hvorefter oppløsningen inndampes til tørrhet. Egnede farmasøytisk godtagbare kationer for dette formål omfatter, men er ikke begrenset til, kalium, natrium, ammonium, kalsium og magnesium.

De nye spiro-kinolylylhydantoiner som fremstilles ifølge oppfinnelsen, er nyttige som aldose-reduktase-inhibitorer og er som sådanne av terapeutisk verdi for behandling av kroniske komplikasjoner ved diabetes, så som katarakt, retinopati og neuropati. Med behandling skal her forstås både forhindring og lindring av slike tilstander. Forbindelsene kan administreres til et individ som har behov for behandling, ved en rekke forskjellige vanlige administreringsformer, innbefattet oral og parenteral administrering. Vanligvis vil disse forbindelser administreres i doser mellom ca. 1 og 250 mg/kg kroppsvekt for individet som skal behandles, pr. dag. En viss variasjon i dosering vil nødvendigvis forekomme avhengig av tilstanden hos individet som skal behandles, og den person som er ansvarlig for administreringen, vil i ethvert tilfelle bestemme den passende dose for det enkelte individ.

Forbindelsene kan administreres alene eller i kombinasjon med farmasøytisk godtagbare bæremidler, enten i enkeltdoser eller i flere doser.

152172

Aktiviteten av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen som midler for bekjempelse av kroniske diabetiske komplikasjoner kan bestemmes ved en rekke standardbiologiske eller farmakologiske undersøkelser. Egnede undersøkelser omfatter (1) måling av deres evne til å hemme enzymaktiviteten hos isolert aldose-reduktase; (2) måling av deres evne til å redusere eller hemme sorbitol-opphopning i hoftenerven hos akutt streptozotociniserter (dvs. diabetiske) rotter; (3) måling av deres evne til å reversere allerede forhøyede sorbitolmengder i hoftenerven og linsene hos kroniske streptozotocin-induserte diabetiske rotter; (4) måling av deres evne til å hindre eller hemme galaktitoldannelse i linsene hos akutt galaktoseme rotter; og (5) måling av deres evne til å forsinke kataraktdannelse og redusere graden av linse-uklarhet hos kronisk galaktoseme rotter.

De følgende eksempler skal tjene til å illustrere oppfinnelsen ytterligere.

Mellomprodukt I

3-(8-kinolinoksy)-propionsyre

En oppløsning av 8-hydroxykinolin (43,5 g, 0,30 mol) (Aldrich) i 150 ml 2N kaliumhydroksyd ble tilbakeløpsbehandlet mens en iskold oppløsning av 3-klorpropionsyre (36 g, 0,33 mol) (Aldrich) i 165 ml 2N kaliumhydroksyd ble tilsatt i løpet av 15 minutter. Reaksjonsblandingens pH ble holdt ved pH 10 ved tilsetning av 5N kaliumhydroksyd under tilsetningen, og under den påfølgende tilbakeløpsbehandling i 1,5 timer. Etter avkjøling og filtrering ble blandingen bragt til sur pH med 6N saltsyre og ekstrahert med 6 x 100 ml kloroform. Det vandige lag ble surgjort til pH 3,8 med 6N saltsyre, og det således dannede bunnfall ble filtrert og vasket omhyggelig med vann, for å gi 3-[8-kinolinoksy]-propionsyre (16,12 g, 25% utbytte), sm.p. 211-213°C.

Mellomprodukt IIPyrano-[3,2-h]kinolin-4-on

En oppløsning av 3-(8-kinolinoksy)-propionsyre (2,17 g, 0,010 mol) i 10 ml tionylklorid ble holdt i 1 time ved 20°C og derefter inndampet i vakuum til et residuum. Dette ble suspendert i 50 ml nitrobenzen, og aluminiumklorid (1,50 g, 0,011 mol) ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til 100°C i 1 time, avkjølt og hellet over 200 ml 1N saltsyre og 100 ml is. Det organiske lag ble fraskilt og vasket med 3 x 50 ml 6N saltsyre. De samlede vandige fraksjoner ble vasket med 3 x 100 ml eter, ble derefter gjort basiske med 6N natriumhydroksyd og ekstrahert med 2 x 200 ml metylenklorid. Denne organiske fase ble tørret over magnesiumsulfat, avfarvet med "Darco" (aktivt kull), filtrert og inndampet i vakuum til et gult, fast stoff, pyran[3,2-h]kinolin-4-on (450 mg, 23% utbytte). Omkrystallisering to ganger fra toluen ga et materiale med sm.p. 177,5-180,0°C.

Mellomprodukt III3-(5-kinolinoksy)-propionsyre

En oppløsning av 5-hydroksykinolin (4,91 g, 0,0340 mol) (Aldrich) i 17 ml 2N kaliumhydroksyd ble tilbakeløpsbehandlet mens en iskold oppløsning av 3-klorpropionsyre (4,05 g, 0,0373 mol) (Aldrich) i 18,6 ml 2N kaliumhydroksyd ble tilsatt i løpet av 1 minutt. pH-verdien ble holdt ved pH 9,5 ved tilsetning av 2N kaliumhydroksyd. Etter 10 minutter fikk blandingen komme til romtemperatur og ble omrørt i 16 timer. Oppløsningens pH-verdi ble regulert til pH 3,8, og blandingen ble inndampet i vakuum til et residuum som ble kolonnekromatografert på silikagel ved eluering med 4:1 etylacetat:metanol. Materiale med $R_f = 0,45$ (tynnskikt-kromatografi under anvendelse av 1:1 etylacetat:metanol) ble beholdt og omkrystallisert fra vann; sm.p. 217-219°C.

Mellomprodukt IVPyrano[2,3-f]kinolin-4-on

Polyfosforsyre (26 ml) ble oppvarmet ved 90-95°C og omrørt mens 3-(5-kinolinoksy)-propionsyre (2,60 g, 0,0120 mol) ble

152172

tilsatt i små porsjoner. Etter oppvarmning i 2 timer ble blandingen hellet i 200 ml isvann, gjort basisk til pH 10 med konsentrert ammoniumhydroksyd og ekstrahert med 3 x 200 ml etylacetat. Det samlede organiske materiale ble tørret over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i vakuum til et fast stoff som ble omkrystallisert fra toluen, sm.p. 146-147°C.

Mellomprodukt V

5-(5'-klor-8-hydroksy-7'-kinoly1)-5-metylimidazolidin-2,4-dion

5-klor-8-hydroksy-7-kinoly1metylketon (US-patent 3.113.135) (1 mmol), kaliumcyanid (2 mmol) og ammoniumkarbonat (4 mmol) oppvarmet ved 60°C i 5 ml 50%ig vandig etanol. Etter 3 dager tilsettes 20 ml vann, og blandingen kokes i 20 minutter. Den basiske vandige blanding ekstraheres med kloroform og surgjøres derefter med 1N HCl til pH 6. Det faste stoff oppsamles ved filtrering, vaskes med vann og tørres i vakuum.

Eksempel 1

Spiro[imidazolidin-4,4'-pyrano[3,2-h]kinolin]-2,5-dion

En oppløsning av 0,500 g (2,51 mmol) kaliumcyanid og 0,280 g (4,27 mmol) ammoniumkarbonat i 1,5 ml vann ble satt til en oppløsning av 130 mg (0,65 mmol) pyrano[3,2-h]kinolin-4-on i 1,5 ml etanol ved 60°C. Reaksjonsblandingen ble holdt ved denne temperatur i 72 timer og derefter satt til 20 ml vann og kokt i 20 minutter. Den basiske blanding ble ekstrahert med 3 x 50 ml kloroform, og blandingen ble surgjort med 1N saltsyre. Det faste stoff som ble beholdt etter filtrering og tørring i vakuum (96 mg) ble omkrystallisert to ganger fra etanol for å gi spiro[imidazolidin-4,4'-pyrano[3,2-h]kinolin]-2,5-dion, (36,0 mg), sm.p. 305°C (spaltn.).

Eksempel 2

Spiro[imidazolidin-4,4'-pyrano[2,3-f]kinolin]-2,5-dion

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra pyrano[2,3-f]-kinolin-4-on ved en fremgangsmåte analog med den som er beskrevet i eksempel 3, bortsett fra at blandingen ble oppvarmet i 48 timer med 3,6 ekvivalenter kaliumcyanid, (172 mg, 64% utbytte), sm.p. 330°C.

Eksempel 35-klor-spiro[furo[3,2-h]kinolin-3,4'-imidazolidin]-2',5'-dion

Forbindelsen ifølge Mellomprodukt V (1 mmol), en katalytisk mengde dibenzoylperoksyd og klor (1 mmol) omrøres i tetraklor-etan. Etter at omsetningen er fullstendig, vaskes det organiske lag med natriumbikarbonat, tørres over magnesiumsulfat, filtreres og inndampes i vakuum. Residuet oppløses i dimetylformamid og behandles med kalium-t-butoksyd (1 mmol). Produktet isoleres ved fordeling av reaksjonsblandingen mellom etylacetat og vann. Det organiske lag tørres og inndampes til et residuum som krystalliseres fra alkohol.

Forbindelsene ifølge eksemplene 1 og 2 ble undersøkt med hensyn til sin evne til å redusere eller hemme aldose-reduktase-enzymaktivitet, ved å følge fremgangsmåten beskrevet i US-patent 3.821.383 og på basis av metoden ifølge Hayman et al., Journal of Biological Chemistry, 240, 877 (1965). Det anvendte substrat var delvis rensed aldose-reduktase-enzym erholdt fra kalvelinser. Resultatene oppnådd med hver forbindelse ved en konsentrasjon på $10^{-4}M$, er uttrykt som prosent hemning av enzymaktivitet.

<u>Forbindelse ifølge</u>	<u>% hemning ved $10^{-4}M$</u>
Eksempel 1	75
Eksempel 2	94

Forbindelsene ifølge eksemplene 1 og 2 ble undersøkt med hensyn til sin evne til å redusere eller hemme sorbitolopphopning i hofternerven hos streptozotociniserde (dvs. diabetiske) rotter ved fremgangsmåten som i alt vesentlig er beskrevet i US-patent 3.821.383. Ved undersøkelsen ble mengden av sorbitolopphopning i hofternervene målt 27 timer etter at diabetes ble fremkalt. Forbindelsene ble administrert oralt i de angitte dosemengder ved 4, 8 og 24 timer etter

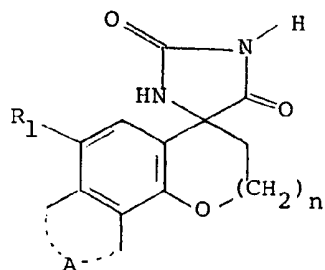
152172

administreringen av streptozotocin. Resultatene oppnådd på denne måte er angitt nedenfor uttrykt som prosent hemning (%) som ble oppnådd med prøveforbindelsen, sammenlignet med det tilfelle hvor ingen forbindelse ble administrert (dvs. ubehandlet dyr hvor sorbitolmengden normalt stiger fra ca. 50-100 mM/g vev til så høyt som 400 mM/g vev i prøveperioden på 27 timer):

<u>Forbindelse ifølge</u>	<u>% Hemning</u>	
	<u>1,5 mg/kg</u>	<u>10 mg/kg</u>
Eksempel 1	27	-
Eksempel 2	-	92

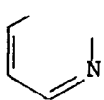
P A T E N T K R A V

Analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv forbindelse med formelen



I a

hvor A er



eller

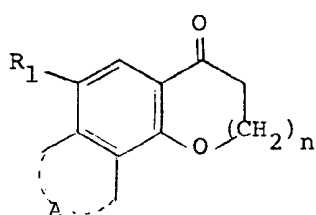


n er 0 eller 1;

R₁ er hydrogen, klor, brom eller fluor;

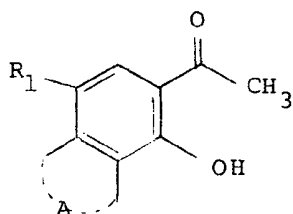
og de farmasøytisk godtagbare basesalter derav;

karakterisert ved at et alkalimetallcyanid og ammoniumkarbonat omsettes med, når n er 1, en forbindelse med formelen



IIIa;

eller, når n er 0, med en forbindelse med formelen



V

152172

fulgt av halogenering ved omsetning med klor eller brom i nærvær av et peroksyd, og oppvarming i nærvær av en base, for å danne en forbindelse med formel I; eventuelt fulgt av omdannelse av produktet til et farmasøytisk godtagbart basesalt ved omsetning med en ugiftig base.