

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

147 400

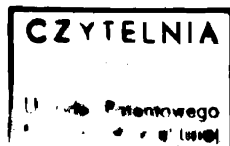
Patent dodatkowy
do patentu nr —

Zgłoszono: 86 05 27 (P. 266 366)

Pierwszeństwo: 85 05 29 Stany Zjedno-
czone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 88 03 03

Opis patentowy opublikowano: 89 08 31



Int. Cl.⁴ C07D 471/10

Twórca wynalazku —

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc., Nowy Jork (Stany Zjednoczone Ameryki)

SPOSÓB WYTWARZANIA NOWEJ POCHODNEJ SPIRO-IMIDAZOLIDYNY

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowej pochodnej spiro-imidazolidyny, użytecznej w leczeniu pewnych przewlekłych powikłań wynikających z cukrzycy, takich jak zaćmy, cukrzycowe, retinopatia i neuropatia.

Poprzednio podejmowano wiele wysiłków zmierzających do otrzymania bardziej skutecznych, doustnych środków przeciwcukrzycowych. Zwykle działania te polegały na syntetyzowaniu nowych związków organicznych, zwłaszcza sulfonilomoczników, i na określaniu ich zdolności do znaczącego obniżania poziomów cukru we krwi przy podawaniu doustnym. Jednak niewiele wiadomo o wpływie związków organicznych na zapobieganie i łagodzenie przewlekłych powikłań występujących w cukrzycy, takich jak zaćmy, cukrzycowe, neuropatia i retinopatia. W opisie patentowym St. Zjedn. Ameryki nr 3 821 383 ujawniono inhibitory reduktazy aldozowej typu kwasu 1,3-diokso-1H-benz[d,e]-izochinolino-2/3H/-octowego i jego pochodnych, jako użytecznych w leczeniu tych chorób. Opis patentowy St. Zjedn. Ameryki nr 4 117 230 dotyczy stosowania pewnych hydantoin do leczenia powikłań cukrzycowych, jako inhibitorów reduktazy aldozowej. Takie inhibitory reduktazy aldozowej działają przez inhibitowanie aktywności enzymu reduktazy aldozowej, który jest w pierwszym rzędzie odpowiedzialny za regulację redukcji aldoz, takich jak glikoza i galaktoza, do odpowiednich polioli, takich jak sorbit i galaktyt, u ludzi i zwierząt. W ten sposób zapobiega się lub ogranicza nagromadzenie się galaktytu w soczewkach pacjentów galaktosemicznych i sorbitu w soczewkach, obwodowych włóknach nerwowych i nerwach różnych chorych na cukrzycę. Zgodnie z tym, związki takie mają wartość terapeutyczną jako inhibitory reduktazy aldozowej do zwalczania pewnych przewlekłych powikłań występujących w cukrzycy, wliczając w to powikłania o charakterze ocznym, gdyż wiadomo z literatury, że obecność polioli w soczewkach oczu prowadzi do formowania się zaćmy, z towarzyszącym temu zanikiem przezroczystości soczewek. Analogi beta-karbonyłowe związku wytwarzanego sposobem według wynalazku zostały ujawnione w polskim opisie patentowym nr 142 143.

Sposób według wynalazku wytwarzania nowej pochodnej spiro-imidazolidyny o wzorze 1 polega na poddaniu związku o wzorze 2 reakcji z chlorem, w rozpuszczalniku obojętnym wobec środowiska reakcji.

Z powodu istnienia kwasowego atomu wodoru w pierścieniu spiro-heterocyklicznym związku o wzorze 1 można wytwarzać jego sole z dopuszczalnymi farmakologicznie kationami, stosując znane sposoby. Tak więc sole te można łatwo wytwarzać przez traktowanie związku o wzorze 1 wodnym roztworem odpowiedniego farmakologicznie kationu i odparowanie otrzymanego roztworu do sucha, korzystnie pod obniżonym ciśnieniem. Alternatywnie, roztwór w niższym alkoholu alkilowym związku o wzorze 1 miesza się z alkoholem potrzebnego metalu i z kolei odparowuje się roztwór do sucha. Odpowiednimi, dopuszczalnymi farmakologicznie kationami nadającymi się do tych celów są, chociaż nie wyłącznie, kationy metali ziem alkalicznych, takie jak potasowy i sodowy, amonowy lub kationy rozpuszczalnych w wodzie aminowych soli addycyjnych, takie jak kation niższy alkanoloamoniowy i inne kationy pochodzące z zasadowych soli z aminami organicznymi, które są dopuszczalne farmakologicznie, i kationy metali ziem alkalicznych, takie jak wapń i magnez.

Określenie sole dopuszczalne farmakologicznie obejmuje zarówno kwasowe sole addycyjne i sole utworzone z odpowiednimi kationami, które opisano wyżej.

Nowy związek o wzorze 1 i jego dopuszczalne farmakologicznie sole są użyteczne jako inhibitory enzymu reduktazy aldozowej w leczeniu przewlekłych powikłań występujących w cukrzycy, takich jak ślepa cukrzycowa, retinopatia i neuropatia. Termin leczenia obejmuje zarówno zapobieganie jak i łagodzenie takich stanów chorobowych. Związek czynny i jego sole mogą być podawane pacjentom potrzebującym leczenia różnymi konwencjonalnymi drogami podawania, takimi jak doustna, pozajelitowa i zewnętrzna. Związek ten i jego sole są zwykle podawane doustnie lub pozajelitowo w dawkach zawartych w zakresie pomiędzy około 0,05 i 25 mg/kg wagi ciała leczonego pacjenta dziennie, korzystnie od około 0,1 do 10 mg/kg. Jednak w zależności od stanu leczonego pacjenta mogą być stosowane pewne zmiany dawkowania. W każdym przypadku, osoba odpowiedzialna za dawkowanie będzie określała właściwą dawkę dla indywidualnego pacjenta.

Nowy związek wytwarzany sposobem według wynalazku może być podawany sam albo w połączeniu z dopuszczalnymi farmakologicznie nośnikami, w dawkach pojedynczych lub wielokrotnych. Odpowiednie nośniki farmaceutyczne obejmują obojętne, stałe rozcieńczalniki lub wypełniacze, jałowe roztwory wodne i roztwory w różnych rozpuszczalnikach organicznych. Kompozycje farmaceutyczne wytwarzane przez połączenie nowego związku o wzorze 1 i dopuszczalnych farmakologicznie nośników podaje się następnie w różnych postaciach dawek, takich jak tabletki, proszki, kołaczyki, syropy, roztwory do wstrzykiwania i podobne. Te kompozycje farmaceutyczne mogą, w razie potrzeby, zawierać dodatkowe składniki, takie jak środki zapachowe, wiążące, rozczynniki i podobne. Tak więc w celu podawania doustnego można stosować tabletki zawierające różne rozczynniki, takie jak cytrynian sodu, węglan wapnia i fosforan wapnia wraz z różnymi środkami rozkruszającymi, takimi jak skrobia, kwas alginowy i pewne kompleksowe krzemiany, razem ze środkami wiążącymi, takimi jak poliwinylpiperolidon, cukroza, żelatyna i akacja. Dodatkowo, do tabletkowania są często użyteczne środki smarujące, takie jak stearynian magnezu, laurylosulfonian sodu i talk. Kompozycje stałe podobnego typu mogą być również stosowane jako wypełniacze do miękkich i twardych, wypełnianych kapsułek żelatynowych. Korzystnymi materiałami do tych celów jest laktoza lub cukier mleczny i wysokocząsteczkowe glikole polietylenowe. Jeżeli do podawania doustnego potrzebne są zawiesiny lub eliksiry wodne, to zawarty w nich zasadniczy składnik aktywny może być połączony z różnymi środkami słodzącymi lub zapachowymi, substancją barwiącą lub barwnikiem i, w razie potrzeby, ze środkami emulgującymi lub suspendującymi, wraz z rozcieńczalnikami, takimi jak woda, etanol, glikol propylenowy, gliceryna i ich połączenia.

Kompozycje farmaceutyczne zawierają dopuszczalny w farmacji nośnik i związek o wzorze 1, przy czym stosunek wagowy dopuszczalnego farmakologicznie nośnika do związku czynnego zawiera się w zakresie od 1 : 4 do 20 : 1. Sposób leczenia osobnika diabetycznego mający na celu zapobieganie lub łagodzenie przewlekłych powikłań ocznych i neurotycznych związanych z cu-

krzycą, polega na podawaniu osobnikowi z okrzycą skutecznej leczniczo lub profilaktycznie ilości związku o wzorze 1.

Do podawania pozajelitowego można stosować roztwory nowego związku o wzorze 1 w oleju sezamowym lub w oleju z orzeszków ziemnych, w wodnym glikolu polietylenowym lub w jałowym roztworze wodnym. Takie roztwory wodne mogą być w razie potrzeby odpowiednio buforowane, a ciekłemu rozcieńczalnikowi najpierw nadaje się izotoniczność przez dodanie soli lub glukozy. Te konkretne roztwory wodne są szczególnie przydatne do stosowania dożylnego, domięśniowego, podskórnego i dootrzewnowego. W związku z tym jałowe substancje wodne są bardzo łatwo dostępne przy zastosowaniu znanych, standardowych technik, oczywistych dla fachowców.

Związek o wzorze 1 może być nie tylko stosowany z korzyścią do wytwarzania wodnych kompozycji farmaceutycznych do podawania drogą pozajelitową, co opisano powyżej, ale bardziej jeszcze do wytwarzania kompozycji farmaceutycznych nadających się do użytku jako roztwory oftalmiczne. Takie roztwory oftalmiczne są cenne głównie przy leczeniu zaćm okrzykowych przez zewnętrzne stosowanie leku. Tak więc do leczenia zaćm cukrzycowych stosuje się związek wytwarzany sposobem według wynalazku podając go do oka pacjenta potrzebującego leczenia w postaci preparatów oftalmicznych otrzymanych zgodnie z konwencjonalną praktyką farmaceutyczną, patrz na przykład "Remington's Pharmaceutical Sciences", Wydanie 15, strony 1488 do 1501 (Mack Publishing Co., Easton, Pa.). Preparaty oftalmiczne będą zawierały związek o wzorze 1 lub jego dopuszczalną farmakologicznie sól o stężeniu około 0,01 do około 1% wagowych, korzystnie od około 0,05 do około 0,5% wagowych w dopuszczalnym farmakologicznie roztworze, zawieszynie lub maści. Naturalnie będą zdarzały się pewne zmiany stężenia, w zależności od konkretnego, użytego związku, stanu lezonego pacjenta i podobnych czynników. Preparat oftalmiczny będzie miał korzystnie postać jałowego roztworu wodnego, zawierającego, w razie potrzeby, dodatkowe składniki, na przykład środki konserwujące, bufony, środki tonizujące, przeciwutleniacze i stabilizatory, niejonowe środki zwilżające lub kłarujące, środki podwyższające lepkość i podobne. Odpowiednimi środkami konserwującymi są chlorek benzalkoniowy, chlorek benzetonowy, chlorbutoanol, timerazol i podobne. Odpowiednie bufony obejmują kwas borowy, wodorowęglan sodu i potasu, boran sodowy i potasowy, węglan sodowy i potasowy, octan sodu, wodorofosforan sodu i podobne, w ilościach odpowiednich do utrzymania pH pomiędzy około 6 i 8, korzystnie pomiędzy około 7 i 7,5. Odpowiednimi środkami tonizującymi są dekstran 40, dekstran 70, dekstroza, gliceryna, chlorek potasu, glikol propylenowy, chlorek sodu i podobne, tak żeby równoważnik chlorku sodu w roztworze oftalmicznym był w zakresie 0,9 plus lub minus 0,2%.

Odpowiednimi przeciwutleniaczami i stabilizatorami są wodorosiarczyny sodu, pirosiarczyny sodu, tiosiarczyny sodu, tiomocznik i podobne. Odpowiednimi środkami zwilżającymi i klarującymi są polisorbata 80, polisorbata 20, poloksamer 282 i tyloksapol. Odpowiednimi środkami podwyższającymi lepkość są dekstran 40, dekstran 70, żelatyna, gliceryna, hydroksymetylopropyloceluloza, lanolina, metyloceluloza, petrolatum, glikol polietylenowy, alkohol poliwinylowy, poliwinylpiperolidon, karboksymetyloceluloza i podobne. Preparat oftalmiczny podaje się zewnętrznie do oka pacjenta wymagającego leczenia konwencjonalnymi sposobami, na przykład w postaci kropli lub kąpieeli do oczu w roztworze oftalmicznym.

Aktywność związku wytwarzanego sposobem według wynalazku jako środków do leczenia przewlekłych powikłań cukrzycowych może być określona w wielu standardowych badaniach biologicznych i farmakologicznych. Odpowiednie testy obejmują (1) pomiar jego zdolności do inhibowania aktywności enzymatycznej izolowanej reduktazy aldozowej, (2) pomiar jego zdolności do obniżania lub inhibowania nagromadzania się sorbitu w nerwie kulszowym i w soczewkach ostro streptozotocynizowanych, czyli cukrzycowych szczurów, (3) pomiar jego zdolności do odwrócenia już podwyższonych poziomów sorbitu w nerwie kulszowym i w soczewkach szczurów z przewlekłą okrzycą wywołaną streptozotocyną, (4) pomiar jego zdolności do zapobiegania lub inhibowania tworzenia się galaktytu w soczewkach szczurów z ostrą galaktosonią, (5) pomiar jego zdolności do opóźniania tworzenia się zaćmy i ograniczania surowości nieprzezroczystości soczewek szczurów z przewlekłą galaktosemią, (6) pomiar jego zdolności do zapobiegania nagromadzeniu się sorbitu i tworzeniu się zaćmy w izolowanych soczewkach szcu-

rów inkubowanych z glukozą i (7) pomiar jego zdolności do obniżania już podwyższonego poziomu sorbitu w izolowanych soczewkach szczurzych inkubowanych z glukozą.

Sposób według wynalazku ilustruje następujący przykład. Widmo protonowego rezonansu jądrowego (NMR) było mierzone przy 60 MHz (o ile nie zaznaczono inaczej) dla roztworów w per-deuterodimetylosulfotlenku (DMSO-d_6) a położenia pików wyrażano w częściach na milion (ppm) w dół od pola tetrametylosilanu. Kształty pików oznaczano jako s - singlet, d - dublet, t - triplet, q - kwartet, m - multiplet i b - szeroki.

P r z y k ł a d. 1', 2'-Dihydro-6'-chlorospiro[imidazolidyno-4,4'/3'H/-chinolino]-2,2',5-trion

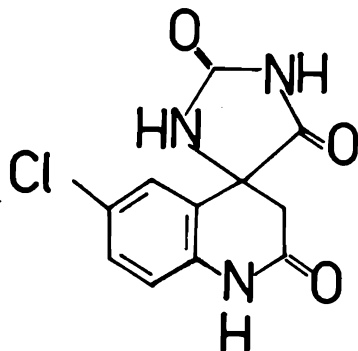
Pęcherzyki gazowego chloru przepuszczano przez zawiesinę 1,1 g (0,0048 mola) 1',2'-dihydrospiro[imidazolidyno-4,4'/3'H/-chinolino]-2,2',5-trionu w 75 ml wody w ciągu 2,5 godziny. Mieszaninę reakcyjną wylano do 100 ml 10% roztworu wodorowęglanu sodu i ogrzewano do czasu rozpuszczenia całego ciała stałego. Roztwór wodny ekstrahowano octanem etylu (4x50 ml), połączone wyciągi przemyto 10% roztworem wodorowęglanu sodu, wodą i solanką i suszono siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik usunięto w próżni a pozostałość krystalizowano z etanolu, temperatura topnienia 300°C .

Analiza: obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_3\text{Cl}$: C 49,7, H 3,0, N 15,8,
znaleziono: C 48,7, H 3,0, N 15,4.

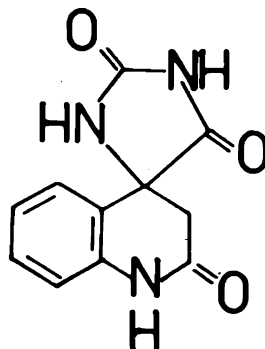
Widmo NMR (D_6DMSO) wykazuje absorpcję przy 11,0 (bs, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 7,37 (d, d, 1H, $J = 8$ i 3), 7,13 (d, 1H, $J = 3$), 6,98 (d, 1H, $J = 8$) i 2,7 (AB, q, 2H, $J = 20$ i 12) ppm.

Z a s t r z e ż e n i e p a t e n t o w e

Sposób wytwarzania nowej pochodnej spiro-imidazolidyny o wzorze 1, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 2 poddaje się reakcji z chlorem, w rozpuszczalniku obojętnym wobec środowiska reakcji.



Wzór 1



Wzór 2