

(19)



(10)

LT 4457 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **4457** (51) Int. Cl.⁶: **C07D 233/72**
A61K 31/415

(21) Paraiškos numeris: **98-030**

(22) Paraiškos padavimo data: **1998 03 09**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1998 09 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1999 02 25**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/EP96/03296**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1996 07 26**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1998 03 09**

(31, 32, 33) Prioritetas: **195 29 425.4, 1995 08 10, DE**

(72) Išradėjas:

Hans-Joachim Lankau, DE
Manfred Menzer, DE
Angelika Rostock, DE
Klaus Unverferth, DE

(73) Patento savininkas:

ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GMBH,
Meissner Strasse 35, D-01445 Radebeul, DE

(74) Patentinis patikėtinis:

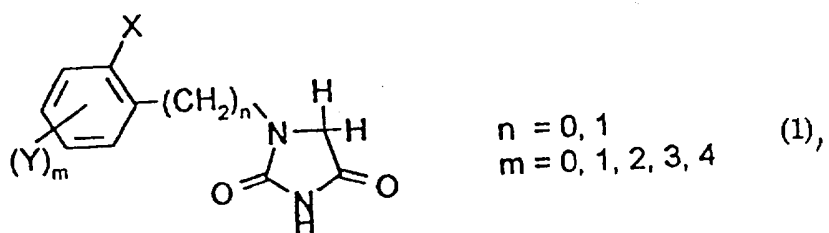
Ona Vaičiulienė, 32, Druskio g. 9-46, 2050 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Nauji pasižymintys antispazminiu aktyvumu imidazolin-2,4-dionai, turintys orto-pakeistą aril(alkil)-radikalą 1 padėtyje, ir jų gavimo būdas

(57) Referatas:

Junginiai, pasižymintys antispazminiu veikimu, kurių bendra formulė yra



kurioje

X yra C₁-C₄-alkilas, trifluormetilas arba halogenas, ir
 Y yra vandenilis arba halogenas.

5

Šis išradimas yra susijęs su imidazolin-2,4-dionais, turinčiais orto-pakeistą aril(alkil)o radikalą 1 padėtyje, jų gavimo būdu ir jų panaudojimu kaip farmacinių medžiagų centrinės nervų sistemos sutrikimų, ypač įvairių formų epilepsijos, gydymui.

10

Yra žinomi 1-arilimidazolin-2,4-dionai, kurie gali būti gauti arilglicinų reakcijoje su karbamidu (Ber. 10 2045 (1970)); Khim. Geterocikl. Soed. 1978, 87) , su natrio cianatu (JP 05178802) arba kalio cianatu (J. Pr. Chem. 1926(113), 233) arba ciklizuojant N-acilkarbamatus (Drug Res. 1968, 1(1), 189).

Žinomi gavimo būdai neapima imidazolin-2,4-dionų, turinčių orto-pakeistus arilo radikalus 1 padėtyje, gavimo.

15

Iki šiol nebuvo aprašyti imidazolin-2,4-dionai, turintys orto-pakeistą fenilo radikalą 1 padėtyje.

Be to, aprašyti 1-arilalkilimidazolin-2,4-dionai, pakeisti metoksi grupe benzilo radikalo orto-padėtyje (JP 05178802).

20

1-arilalkilimidazolin-2,4-dionai gali būti gauti reaguojant atitinkamiems arilalkilglicinams arba arilalkilglicinų esteriams su kalio cianatu ir po to ciklizuojant ledinėje acto rūgštyje, turinčioje vandenilio chlorido (J. Het. Chem. 11, (1974)).

25

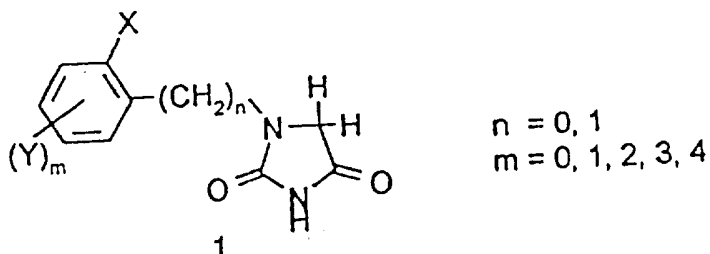
Nė vienam iš šių junginių nėra paminėtas ar užsimintas antispazminis veikimas.

Yra žinoma daugybė junginių, pasižyminčių antispazminiu aktyvumu, tačiau iki šiol ne visi epileptiniai susirgimai gali būti patenkinamai išgydomi.

30

Tokiu būdu, išradimas turi tikslą padaryti prieinamais naujus junginius, pasižyminčius geromis farmacinėmis savybėmis, kurie gali būti naudojami, pavyzdžiui, kaip medikamentai su antiepileptiniu aktyvumu.

Pagal šį išradimą, šie nauji junginiai yra 1-aril(alkil)imidazolin-2,4-dionai, turintys bendrą formulę 1,



kurioje

X yra C₁-C₄-alkilas, trifluormetilas arba, kai $n = 1$, halogenas, ir

10 Y yra vandenilis arba halogenas,

išskyrus 1-(2-metilfenil)imidazolin-2,4-dioną.

CH₂ grupių skaičius yra arba 0 (1-arilimidazolin-2,4-dionai) arba 1 (1-arilalkilimidazolin-2,4-dionai).

Junginių, turinčių bendrą formulę 1, pavyzdžiai yra:

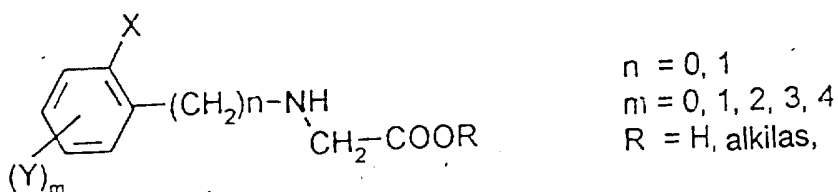
15 1-(4-chlor-2-metilfenil)imidazolin-2,4-dionas,

1-(2-chlorbenzil)imidazolin-2,4-dionas,

1-(2,6-difluorbenzil)imidazolin-2,4-dionas,

1-(2,6-dichlorbenzil)imidazolin-2,4-dionas.

Pagal šį išradimą junginiai, turintys bendrą formulę 1 gali būti gauti nauju būdu, reaguojant junginiui, turinčiam bendrą formulę 2,



kurioje

X yra C₁-C₄-alkilas, trifluormetilas arba halogenas,

Y yra vandenilis arba halogenas,

30 su chloresulfonilizocianatu.

Geriau, kai reakcija vykdoma tirpiklyje, temperatūrų intervale nuo -20 °C iki 120 °C. Geresni tinkami tirpikliai yra alifatiniai angliavandeniliai, pavyzdžiui, metileno chloridas, chloroformas ir anglies tetrachloridas. Tinkami tirpikliai taip pat yra aromatiniai angliavandeniliai, tokie kaip benzenas ir toluenas, taip pat alifatiniai eteriai, tokie kaip dietilo eteris, tetrahidrofuranas ir 1,4-dioksanas.

1-Arilalkilimidazolin-2,4-dionai taip pat gali būti gauti analogiškai kaip aprašyta J. Het. Chem. 11 (1974).

Išradimo junginiai tinka farmacinėms kompozicijoms. Farmacinės kompozicijos gali turėti vieną arba daugiau išradimo junginių. Farmacinių preparatų gavimui gali būti naudojami įprastiniai farmaciniai užpildai ir pagalbinės medžiagos.

Medikamentai gali būti skiriami parenteraliai (pavyzdžiui, į raumenis, intraveniniu arba subkutaniniu būdu) arba peroraliai.

Vaistų formos gali būti pagamintos būdais, kurie yra plačiai žinomi ir įprasti farmacinėje praktikoje.

Išradimo junginiai pasižymi stipriu antispazminiu veikimu.

Jų antispazminis veikimas ištirtas in vivo, įvedus pelei intraperitoniškai, pagal įprastą tarptautinį standartą (Pharmac Weekblad, Sc. Ed. 14, 132 (1992) ir Antiepileptic drugs, Third Ed., Raven Press, New York (1989) (1 lentelė)).

Pavyzdžiui, davus pelei maksimalų elektrošoką, 8 junginio (1-(2,6-difluorbenzil)imidazolin-2,4-dionas) atveju (intraperitoniškai), nustatyta, kad ED₅₀ yra 36 mg/kg, subkutaniniame pentetrazolo teste ED₅₀ nustatyta 50 mg/kg, ir neurotoksiškumas (intraperitoniškai) nustatytas NT₅₀ = 123 mg/kg.

Palyginimui, žinomi antiepileptiniai preparatai, tokie kaip karbamazepinas ir kalcio valproatas, būna aktyvūs arba maksimalaus elektrošoko modelyje, arba pentetrazolo teste.

Pažymėjimai 1 lentelėje:

1) Junginių numeracijai žiūr. pavyzdžius.

2) Oktanolio/vandens pasiskirstymo koeficientas.

3) MES - maksimalus elektrošokas; PTZ - pentetrazolas standartinėmis sąlygomis. 4) mg/kg. 5) procentais apsaugotuose gyvuliukuose.

1 Lentelė

Junginys pagal pavyzdį Nr.	Log p ²⁾	Testas ³⁾	Dozė ⁴⁾	Poveikis ⁵⁾
1	0,49	MES	300	100
		PTZ	300	0
2	1,16	MES	100	100
		PTZ	100	100
3	0,69	MES	30	100
		PTZ	100	100
4		MES	100	100
		PTZ	100	100
5	0,86	MES	30	100
		PTZ	30	100
6	1,12	MES	30	100
		PTZ	30	100
7	1,44	MES	100	100
		PTZ	100	100
8	0,63	MES	100	100
		PTZ	100	100
9		MES	30	100
		PTZ	30	100

Palyginamoji medžiaga	Testas ³⁾	Dozė ⁴⁾	Poveikis ⁵⁾
Karbamazepinas	MES	100	100
	PTZ	100	0
Valproatas	MES	100	0
	PTZ	100	30

Naujų junginių pagal šį išradimą gavimas demonstruojamas pavyzdžiuose.

Bendra 1-9 pavyzdžio junginių pagal 2 lentelę, turinčių bendrą formulę 1, gavimo procedūra:

5 0,2 mol N-arilglicino esterio, turinčio bendrą formulę 2, ištirpinama 250 ml dichloretano. $-15 \div -20$ °C temperatūroje lašais pridedama 0,25 mol chlorsulfonilizocianato. Po dviejų valandų atskiriamas iškritęs į nuosėdas sulfamoilchloridas (kai yra polipakeistas arilo radikalas) arba metileno chloridas nudistiliuojamas iki sausumo (kai yra monopakeistas arilo radikalas). Kieta
10 liekana vieną valandą maišoma 80 °C temperatūroje su 300 ml vandens. Atšaldžius, nuosėdos atskiriamos ir po to dvi valandas virinama su grįžtamu šaldytuvu pridėjus 200 ml 20 % hidrochlorido rūgšties. Skaidrus tirpalas atšaldomas ledo vonioje ir gauta kristalų magma perkristalinama iš etanolio.

Bendra 6-9 pavyzdžio junginių pagal 2 lentelę, turinčių bendrą formulę 1,
15 gavimo procedūra:

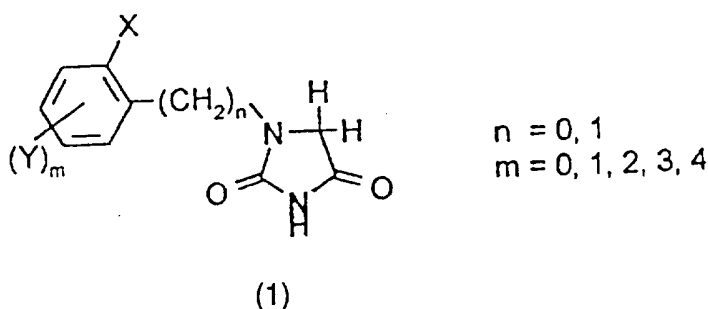
Analogiškai kaip aprašyta J. Het. Chem. 11 (1974), 0,2 mol N-arilalkilglicino esterio, kurio bendra formulė yra 2, ištirpinama 40 ml 33 % hidrochlorido rūgšties. Kambario temperatūroje lėtai sulašinama 0,25 ml kalio cianato, ištirpinto 50 ml vandens. Po 8 valandų reakcijos mišinys
20 ekstrahuojamas chloroformu, organinė fazė atskiriama ir chloroformas pašalinamas distiliuojant. Aliejinga liekana dvi valandas kaitinama 100 °C temperatūroje su 100 ml 25 % hidrochlorido rūgšties. Atšaldžius, kietas produktas atskiriamas ir perkristalinamas iš etanolio.

2 lentelė

Pavyzdžio Nr.	n	X	Y	L.temp. (°C)	Išėiga (%)
1	0	Cl	H	186	65
2	0	Cl	3-Cl	155	55
3	0	Cl	6-Cl	182	43
4	0	F	H	159	66
5	0	CH ₃	4-Cl	202	61
6	1	Cl	H	155	72
7	1	Cl	6-Cl	164	67
8	1	F	6-F	138	69
9	1	CF ₃	H	165	66

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Nauji junginiai, turintys bendrą formulę 1,



kurioje

X yra C₁-C₄-alkilas, trifluormetilas arba, kai $n = 1$, halogenas ir

Y yra vandenilis arba halogenas,

išskyrus 1-(2-metilfenil)-imidazolin-2,4-dioną.

2. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad jie yra:

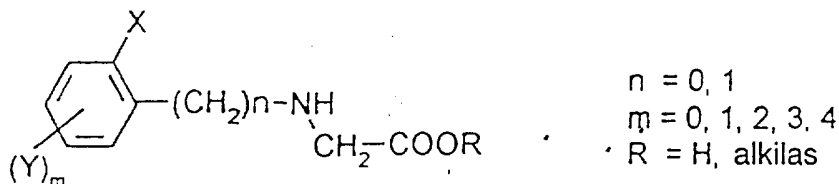
1-(4-chlor-2-metilfenil)imidazolin-2,4-dionas,

1-(2-chlorbenzil)imidazolin-2,4-dionas,

1-(2,6-difluorbenzil)imidazolin-2,4-dionas,

1-(2,6-dichlorbenzil)imidazolin-2,4-dionas.

3. Junginių, turinčių bendrą formulę 1, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginys, turintis bendrą formulę 2,



kurioje

X yra C₁-C₄-alkilas, trifluormetilas arba halogenas ir

Y yra vandenilis arba halogenas,

reaguoja organiniame tirpiklyje su chlorsulfonilizocianatu temperatūrų intervale tarp -20 ir 120 °C.

4. Farmaciniai preparatai, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad kaip aktyvią medžiagą jie turi mažiausiai vieną junginį, kurio bendra formulė yra 1 ir, jei tinka, farmacinius užpildus ir priedus.

5. Farmaciniai preparatai pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad 5 kaip aktyvią medžiagą jie turi mažiausiai vieną iš junginių pagal 2 punktą.

6. Junginių, turinčių bendrą formulę 1 panaudojimas gamyboje medikamentų, skirtų epileptinių ligų gydymui.

7. Junginių pagal 2 punktą panaudojimas gamyboje medikamentų, skirtų epileptinių ligų gydymui.

10

15

20

25

30