

.. 93401348

Közzététel
péld. 1

33302

59.287/DE

70 395

K I V O N A T

az új találmány győzőcséke
Fenil-imidazolidinon-származékok, és eljárás előállításukra
a képletük
FARMITALIA CARLO ERBA S.r.l., MILÁNÓ, OLASZORSZÁG

A bejelentés napja: 1993. 10. 22.

Elsőbbsége: 1992. 11. 18. (9224144.7),

NAGY-BRITANNIA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP93/02924

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/11347

A találmány 1-(imidazolil-alkil)-3-fenil-imidazolidin-
-2-on olyan új, (I) általános képletű származékaira - a
képletben

n értéke 1, 2 vagy 3,

R, R₁ és R₂ azonos vagy eltérő és hidrogén-, halogénatomot,
hidroxil-, ciano-, alkil-tio-, formil-, alkanoil-,
karboxil-, alkoxi-karbonil-, nitrocsoport, alkil-,
formil- vagy alkanoilcsoporttal adott esetben
szubsztituált aminocsoport vagy alkilcsoporttal
adott esetben szubsztituált amino-szulfonil-
-csoport;

R₃ jelentése a gyűrűszénatomokon alkilcsoporttal adott esetben
szubsztituált, az 1-es helyzetű nitrogénatomon
adott esetben alkilcsoportot vagy védőcsoportot

- 2 -

hordozó 4-(imidazolil- vagy 5-imidazolil csoport - és gyógyászati lag alkalmazható sóira vonatkozik, amelyek CNS-betegségek, így szorongás és pszichózis kezelésére alkalmazsak, továbbá felhasználhatók bélmozgási betegségek és/vagy hányás kezelésére.

Stimump

94.0.1148

Készlet

00000

59.287/DE

B.G. & K.
Esti Nemzetköz.
Kereskedelmiroda
H-1061 Budapest, Daisztalozs u.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3604

Handwritten signature

Large handwritten letter A

Handwritten: Fenil-imidazolidinon-származékok és eljárás előállítására
Fenil-imidazolidinon-származékok és eljárás előállítására
Handwritten: a vegyi készlet

FARMITALIA CARLO ERBA S.r.l., MILÁNÓ, OLASZORSZÁG

Feltalálók: VARASI, Mario, MILÁNÓ,
HEIDEMPERGHER, Franco, PARABIAGO,
CACCIA, Carla, GALLARATE,
ARRIGONI, Claudio, GAMBOLÓ,
OLASZORSZÁG

A bejelentés napja: 1993. 10. 22.

Elsőbbsége: 1992. 11. 18. (9224144.7),

NAGY-BRITANNIA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP93/02924

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/11347

A találmány új, 1-(imidazolil-alkil)-3-fenil-imidazolidin-2-on-származékokra, előállítási eljárásukra, a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és a vegyületek terápiás szerként való használatára vonatkozik. A találmány szerinti új vegyületek (I) általános képlettel jellemezhetők, ebben a képletben

n értéke 1, 2 vagy 3;

R, R₁ és R₂ jelentése azonos vagy eltérő, hidrogén-, halogén-atom, hidroxil-, ciano-, 1-6 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, formil-, 2-6 szénatomos alkanoil-, karboxil-, (1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, -NR₄R₅ vagy -SO₂-NR₆R₇ általános képletű csoport, az utóbbiakban

R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, formil- vagy 2-6 szénatomos alkanoilcsoport;

R₆ és R₇ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R₃ jelentése (a) vagy (b) általános képletű imidazolilcsoport, ezekben a képletekben

R₈ és R₁₀ jelentése azonos vagy eltérő, hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R₉ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy nitrogén-védőcsoport.

A találmány szerinti új vegyületek körébe tartoznak az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatiilag alkalmazható sói, a vegyületek összes lehetséges izomerjei.

A találmány tárgykörébe tartoznak az (I) általános képletű vegyületek metabolitjai, metabolitikus prekursorai vagy bioprekurzorok (ezek másként pro-drug-ként ismertek).

Nevezetesen a találmány tárgykörébe tartoznak a fenti (I) általános képlettől eltérő képletű olyan vegyületek, amelyek az emberi szervezetbe való bejutást követően közvetlenül vagy közvetve in vivo alakulnak át (I) általános képletű vegyületté.

A halogénatom lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, előnyösen klór- vagy brómatom.

Az alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi- és alkil-tio-csoport lehet egyenes vagy elágazó szénláncú.

Az 1-6 szénatomos alkilcsoport előnyösen 1-4 szénatomos, például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, szek-butil- vagy terc-butil-csoport, elsősorban metil- vagy etil-csoport.

Az 1-6 szénatomos alkoxics csoport előnyösen 1-4 szénatomos alkoxics csoport, például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi- és butoxics csoport, előnyösen metoxi- és etoxics csoport.

Az 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport előnyösen 1-4 szénatomos alkil-tio-csoport, például metil-tio-, etil-tio-, propil-tio- és butil-tio-csoport, elsősorban metil-tio-csoport.

A 2-6 szénatomos alkanoilcsoport előnyösen 2-4 szénatomos alkanoilcsoport, elsősorban acetil- és propionilcsoport.

A nitrogén-védőcsoport a peptidkémiában szokásosan alkal-

mazott védőcsoportok egyike lehet, például trifenil-metil-, terc-butoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil-, acetyl-, formil-, bisz(4-metoxi-fenil)-metil- és (4-metoxi-fenil)-difenil-metil-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati lag alkalmazható sói savaddíciós sók szervetlen savakkal így salétromsavval, sósavval, brómhidrogénsavval, kénsavval, perklórsavval és foszforsavval képzett sók, vagy szerves savakkal, így ecetsavval, propionsavval, glikolsavval, tejsavval, oxálsavval, malonsavval, fumársavval, almasavval, maleinsavval, bo-rostyánkősavval, citromsavval, benzoésavval, fahéjsavval, mandulasavval és szalicilsavval képzett sók.

Előnyösek azok a találmány szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R, R₁ és R₂ azonos vagy eltérő és hidrogén-, halogénatomot, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, tri-fluor-metil-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, 1-4 szénatomos alk-oxi- vagy -NR₄R₅ általános képletű csoportot jelent, ez utób-biban R₄ és R₅ egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-4 szénatomos alkil-, formil- vagy 2-4 szénatomos alkanoilcso-portot jelent, n értéke 1 vagy 2, R₃ jelentése az előzőekben megadott, R₈, R₉ és R₁₀ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-8 szénatomos alkilcsoportot jelent; előnyösek továbbá a fenti vegyületek gyógyászati lag alkalmazható sói.

A találmány szerinti előnyös vegyületek példáiként említ-jük meg az alábbiakat, és ezek gyógyászati lag alkalmazható sóit, elsősorban hidrokloridjaikat:

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-klór-fenil)-imidazo-lidin-2-on;

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-fenil-imidazolidin-2-on;
1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-bróm-fenil)-imidazolidin-2-on;
1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-ciano-fenil)-imidazolidin-2-on;
1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-/metil-tio/-fenil)-imidazolidin-2-on;
1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-metil-fenil)-imidazolidin-2-on;
1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3,5-dimetil-fenil)-imidazolidin-2-on;
1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3,5-diklór-fenil)-imidazolidin-2-on;
1-(1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-klór-fenil)-imidazolidin-2-on;
1-(1H-imidazol-4-il-metil)-3-fenil-imidazolidin-2-on;
1-(1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-bróm-fenil)-imidazolidin-2-on;
1-(1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-ciano-fenil)-imidazolidin-2-on;
1-(1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-/metil-tio/-fenil)-imidazolidin-2-on.

A találmány szerinti vegyületek és sóik az alábbi eljárásokkal állíthatók elő:

- a) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R_3 az előzőekben megadott imidazolidin-csoportot és ezen R_9 helyettesített hidrogénatomot jelent, egy (II) általános képletű vegyületet vagy ennek sóját egy

(III) általános képletű vegyülettel reagáltatva, ezekben a képletekben R , R_1 , R_2 és R_3 jelentése, valamint n értéke az előzőekben megadott, Y kilepő csoportot és R_9 1-6 szénatomos alkilcsoportot vagy nitrogén-védőcsoportot jelent; vagy

- b) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R_3 az előzőekben megadott imidazolilcsoportot és ezen R_9 hidrogénatomot jelent, egy (IV) általános képletű vegyület nitrogén-védőcsoportját lehasítva, a (IV) általános képletben R , R_1 , R_2 és n jelentése az előzőekben megadott és R_{11} (c) vagy (d) általános képletű imidazolilcsoportot jelent, amelyben R_8 és R_{10} az előzőekben megadott jelentésű és R_{12} nitrogén-védőcsoportot jelent; és

kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületet egy másik (I) általános képletű vegyületté átalakítva; és/vagy

kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületet gyógyászati lag alkalmazható sójává alakítva; és/vagy

kívánt esetben egy sőt szabad vegyületté alakítva és/vagy

kívánt esetben az (I) általános képletű vegyületek izomerjeinek keverékét az egyes izomerekre szétválasztva.

A (II) általános képletű vegyület sója lehet például alkálifémsó, előnyösen nátrium- vagy káliumsó.

A (II) általános képletű vegyület sójának képzése ismert módszerekkel, például alkálifém-hidriddel, előnyösen nátrium-hidriddel vagy lítium-diizopropil-amiddal vagy alkálifém-alkoxiddal, előnyösen kálium-terc-butiláttal való kezeléssel végezhető el.

A (III) általános képletű vegyületben Y kilépő csoport lehet például halogénatom, előnyösen klór-, jód- vagy bróm-atom, elsősorban klóratom vagy egy reaktív észter maradéka, előnyösen egy alkohol reaktív észterének maradéka, elsősorban egy szulfonil-oxi-származék, így mezil-oxi- vagy tozil-oxi-csoport, legelőnyösebben mezil-oxi-csoport.

A (II) általános képletű vegyületnek vagy sójának (III) általános képletű vegyülettel való reakciója kivitelezhető például vízmentes aprotikus szerves oldószerben, így dimetil-formamidban- dimetil-acetamidban, vagy más szerves oldószerekben, így toluolban, tetrahidrofuranban vagy dioxánban; -10°C -től a reflux hőmérsékletig terjedő hőfoktartományban; egy bázikus szer, így nátrium-hidrid vagy kálium-terc-butilat jelenlétében.

A (IV) általános képletű vegyület nitrogén-védőcsoportjának a lehasítása ismert módszerekkel végezhető el, így hidrolízissel, például savas hidrolízissel, halogén-hidrogén-savak, elsősorban sósav vagy hidrogénbromid vizes oldatát használva, vagy hígított kénsavval vagy vizes ecetsavval, szobahőmérséklet és a reflux hőmérséklet közötti hőmérsékleten.

A védőcsoport lehasítása történhet szobahőmérséklet és reflux hőmérséklet között, szerves aprotikus oldószer, például metilén-klorid, kloroform vagy széntetraklorid jelenlétében trifluor-ecetsavval való kezeléssel is.

Az (I) általános képletű vegyületek kívánt esetben ismert módszerekkel más (I) általános képletű vegyületekké alakíthatók át. Így például egy olyan (I) általános képletű vegyület, amelyben R, R_1 és R_2 közül egy vagy több aminocso-

portot jelent, átalakítható olyan (I) általános képletű vegyületté, amelyben R , R_1 és R_2 közül egy vagy több 2-6 szénatomos alkanoil-amino- vagy formil-amino-csoportot jelent.

Az olyan (I) általános képletű vegyület, amelyben R , R_1 és R_2 közül egy vagy több karboxilcsoportot jelent, átalakítható egy olyan másik (I) általános képletű vegyületté, amelyben R , R_1 és R_2 közül egy vagy több (1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoportot jelent és fordítva. Ezek az átalakítások önmagukban ismert módszerekkel végezhetők el.

Az olyan (I) általános képletű vegyület, amelyben R_9 hidrogénatomot jelent, átalakítható egy olyan másik (I) általános képletű vegyületté, amelyben R_9 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, jól ismert módszerekkel, például az előzőekben, a (II) általános képletű vegyült (III) általános képletű alkilezőszerrel való reagáltatására leírt eljárással.

Az olyan (I) általános képletű vegyület, amelyben R , R_1 és R_2 közül egy vagy több hidroxilcsoportot jelent, átalakítható az olyan megfelelő (I) általános képletű vegyületté, amelyben R , R_1 és R_2 közül egy vagy több 1-6 szénatomos alkoxilcsoportot jelent, egy alkalmas alkil-halogeniddel való reagáltatással bázis, így nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, nátrium-karbonát, kálium-karbonát, nátrium-hidrid, nátrium-amid, nátrium-metoxid vagy nátrium-etoxid jelenlétében, oldószerben, például metanolban, etanolban, dioxánban, acetonban, dimetil-formamidban, hexametil-foszforamidban, tetrahidrofuránban, vízben, vagy ezek elegyeiben, előnyösen 0°C és 70°C közötti hőmérsékleten.

Az olyan (I) általános képletű vegyület, amelyben R, R₁ és R₂ közül egy vagy több 1-6 szénatomos alkoxicsoportot jelent, átalakítható az olyan megfelelő (I) általános képletű vegyületté, amelyben R, R₁ és R₂ közül egy vagy több hidroxil-csoportot jelent, például piridin-hidrokloriddal vagy egy erős savval, így hidrogén-bromiddal vagy hidrogén-jodiddal, vagy Lewis-savval, így alumínium-kloriddal vagy bór-tribromiddal vagy egy tiol alkálifémsójával való kezeléssel.

Az olyan (I) általános képletű vegyület, amelyben R, R₁ és R₂ közül egy vagy több nitrocsoportot jelent, redukcióval átalakíthatók a megfelelő olyan (I) általános képletű vegyületté, amelyben R, R₁ és R₂ közül egy vagy több aminocsoportot jelent, ismert eljárásokkal, például katalitikus hidrogénezéssel, katalizátorként előnyösen csontszenes palládiumot használva.

Az olyan (I) általános képletű vegyület, amelyben az R, R₁ és R₂ közül egy vagy több aminocsoportot jelent, alkilezhető például egy megfelelő 1-6 szénatomos alkil-halogeniddal, bázis, így nátrium-karbonát, kálium-karbonát, nátrium-hidrid vagy nátrium-amid jelenlétében, oldószerben, így dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban, dioxánban, tetrahidrofuránban, vagy ezek keverékeiben, szobahőmérséklet és 100°C között változó hőmérsékleten. Az említett alkilezési eljárással (I) általános képletű N,N'-dialkilezett vegyületek keverékét kapjuk. Az egyszeresen alkilezett vegyületek a keverékből jól ismert módszerekkel választhatók el, például szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával.

Az (I) általános képletű vegyület sója is átalakítható a szabad vegyületté és az izomerek keveréke is szétválasztható az egyes izomerekre hagyományos módszerekkel.

Abban az esetben, ha a vegyületekben az előzőekben említett olyan csoportok vannak, amelyeket a fentiekben leírt reakciók során meg kell védeni, akkor ezek a csoportok a reakció lefolytatása előtt hagyományos módon megvédhetők és ezt követően lehasíthatók. Védőcsoportként a peptidkémiaiban szokásosan alkalmazott védőcsoportok használhatók.

A (II) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert módszerekkel (J. Med. Chem., 9, 852 [1966]) állíthatók elő.

A (III) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert módszerekkel állíthatók elő.

A találmány szerinti vegyületek a szerotoninerg rendszerre hatnak, elsősorban 5HT₃ receptor antagonistaként; ezeket a vegyületeket például hatékonynak találtuk altatott patkányokon 5HT-val előidézett Bezold-Jarisch chemoreflex antagonizálásában, ezt a módszert írta le Fozard J.R., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 326, 36-44 (1984) cikkben.

Az alábbi, I. táblázatban mutatja be az ebben a tesztben a találmány szerinti vegyületek egyes képviselőivel kapott in vivo 5HT₃ antagonista adatokat.

I. Táblázat

5-HT 20 $\mu\text{g/kg}$ dózissal előidézett Bezold-Jarisch reflex gátlása FCE-vegyületekkel, altatott patkányokon, i.v. adagolással.

A $\pm$ S.E.M. értékek 6 állat vizsgálatából adódtak.

Vegyület	Dózis ($\mu\text{g/kg}$ i.v.)	% gátlás	ED ₅₀ ($\mu\text{g/kg}$) határértékek
FCE 27733	1	7,0 $\pm$ 6,0	5,26
	3	37,8 $\pm$ 5,8*	(4,51 - 6,06)
	10	89,7 $\pm$ 1,8*	
FCE 28277	1	14,7 $\pm$ 3,8*	3,9
	3	37,4 $\pm$ 6,5*	(3,1 - 4,9)
	10	79,4 $\pm$ 4,1*	
FCE 28159	3	30,0 $\pm$ 5,9*	6,5
	10	64,2 $\pm$ 5,0*	(4,6 - 8,4)
	30	84,4 $\pm$ 4,2*	
FCE 28276	10	14,3 $\pm$ 9,2*	32,2
	30	44,5 $\pm$ 7,3*	(23,7 - 44,2)
	100	87,7 $\pm$ 7,0*	
FCE 28278	10	16,8 $\pm$ 8,1*	28,6
	30	54,7 $\pm$ 2,3*	(23,2 - 35,0)
	100	85,8 $\pm$ 1,2*	
FCE 28232	0,5	1,5 $\pm$ 4,8	2,2
	1	18,2 $\pm$ 2,4*	(1,9 - 2,6)
	2	55,5 $\pm$ 7,1*	
	8	88,7 $\pm$ 1,8*	

FCE 28355	1	$14,6 \pm 7,3^*$	3,1
	3	$51,1 \pm 4,3^*$	(2,5 - 3,9)
	10	$83,3 \pm 3,5^*$	
FCE 28356	100	$88,6 \pm 2,4^*$	n.c.
FCE 28307	100	$56,1 \pm 10,3^*$	n.c.
Hordozó	-	$-1,8 \pm 2,2$	-

* $p < 0,01$ kontroll értékek (Dunnet-teszt)

A szerotonin 5HT₃ receptorokhoz való kötődést például patkányok entorhinális cortexében vizsgáltuk Nelson és Thomas által leírt (1989) szelektív 3H-BRL 43694 rádióligandumot alkalmazva.

NELSON D.R. és THOMAS D.R., [3H]-BRL 43694 (Granisetron), specifikus ligandum patkány agykéreg membrán 5HT₃ kötődési helyén, Biochem. Pharmac., 38, 1693-1695, 1989.

A találmány szerinti vegyületek egyes képviselőinek kötődési adatait a következő II. táblázat tartalmazza.

II. Táblázat

5H₃ receptor kötődési vizsgálat

Vegyület	3H - BRL 43694 IC ₅₀ , nM
FCE 27733	2,1
FCE 28277	14
FCE 28159	2,7
FCE 28276	11
FCE 28278	6,7
FCE 28232	0,42
FCE 28355	4
FCE 28356	1,8
FCE 28307	44

A táblázatban

FCE 27733 jelentése: 1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-
-(3-klór-fenil)-imidazolidin-2-on;

FCE 28277 jelentése: 1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-
-fenil-imidazolidin-2-on;

FCE 28159 jelentése: 1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-
-(3-bróm-fenil)-imidazolidin-2-on;

FCE 28276 jelentése: 1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-
-(3-ciano-fenil)-imidazolidin-2-on;

FCE 28278 jelentése: 1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-
-(3-metil-tio-fenil)-imidazolidin-2-on;

FCE 28232 jelentése: 1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-
-(3,5-diklór-fenil)-imidazolidin-2-on;
FCE 28355 jelentése: 1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-
-(3-metil-fenil)-imidazolidin-2-on;
FCE 28356 jelentése: 1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-
-(3,5-dimetil-fenil)-imidazolidin-2-on;
FCE 28307 jelentése: 1-(1H-imidazol-4-il-metil)-3-fenil-imida-
zolidin-2-on.

Az említett aktivitás következtében a találmány szerinti vegyületek hasznosak lehetnek például CNS-betegségek, így szorongás és pszihózis kezelésében és/vagy bélmozgási betegségek és/vagy hányás kezelésében.

A fenti aktivitás következtében a találmány szerinti vegyületek hasznosak lehetnek például migrén elleni és gyógyszerhosszú hatás elleni szerekként vagy felismerést elősegítő szerekként.

A találmány szerinti vegyületek felnőtt szervezetbe való bejuttatására alkalmas dózisszint akár megelőzési, akár gyógyító kezelés esetén kb. 0,010 és kb. 20 mg/testsúly kg között változhat a bejuttatás módjától, a választott vegyülettől, a kezelt betegről és a betegség természetétől és súlyosságától függően.

A találmány szerinti 1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-klór-fenil)-imidazolidin-2-on alkalmas például orális bejuttatásra ebben a dózisban.

A vegyületek alkalmazhatók például egyszeri vagy megosz-

tott dózisokban úgy, hogy a teljes napi dózis kb. 0,020 és kb. 10 mg/testsúly kg közötti.

Természetesen ezek a dózis rendek az optimális gyógyítási hatás biztosítására beállíthatók.

A találmány szerinti vegyületek változatos dózisformákban alkalmazhatók, például orálisan, tabletták, kapszulák, cukor- vagy filmbevonatú tabletták folyékony oldatok vagy szuszpenziók alakjában.

A találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény, amely egy találmány szerinti vegyületet tartalmaz gyógyászatilag alkalmazható kötőanyaggal (vivő- vagy hígítóanyaggal) együtt.

A találmány szerinti vegyületeket gyógyászatilag alkalmazható vivő- vagy hígítóanyagokkal együtt tartalmazó gyógyszerkészítmények jellege természetesen a kívánt alkalmazási módtól függ. A kompozíciók hagyományos módon, a szokásos alkotóelemekkel készíthetők el. A találmány szerinti vegyületek például alkalmazhatók vizes vagy olajos oldatok, szuszpenziók, tabletták, pirulák, zselatin-kapszulák, szirupok, cseppek vagy kúpok formájában.

Így orális alkalmazásra a találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előnyösen tablettá, pirula, vagy zselatin-kapszula formájúak, amelyek a hatóanyagot hígítóanyagokkal, így laktózzal, dextrózzal, szacharózzal, manitollal, szorbitollal vagy cellulózzal; síkosítóanyagokkal, például kovasavval, talkummal, sztearinsavval, magnézium- vagy kalcium-sztearáttal és/vagy polietilénglikollokkal együtt tartalmazzák; a készítmények tartalmazhatnak kötőanyagokat is,

így keményítőket, zselatint, metil-cellulózt, karboxi-metil-cellulózt, gumiarábikumot, tragantmézgát, poli(vinil-pirrolidon)-t; szétesést elősegítő szereket, így keményítőket, algin-savat, alginátokat, nátrium-keményítő-glikolátot, pezsgést okozó keverékeket; színezékeket; édesítőszereket; nedvesítőszereket, így lecitint, poliszorbátokat, lauril-szulfátokat és tartalmaznak általában a gyógyszerkészítményekben általában használt nemtoxikus és gyógyászatilag inaktív anyagokat. Az említett gyógyszerkészítmények ismert módon állíthatók elő, például keveréssel, granulálással, tablettázással, drázsírozással vagy filmbevonó eljárásokkal. Az orálisan alkalmazható folyékony diszperziók lehetnek például szirupok, emulziók, szuszpenziók és szirupok.

A szirupok tartalmazhatnak vivőanyagként szacharózt vagy szacharózt glicerinnel és/vagy mannitollal és/vagy szorbitollal.

A szuszpenziók és az emulziók vivőanyagként tartalmazhatnak például természetes gumit, agart, nátrium-alginátot, pektint, metil-cellulózt, karboxi-metil-cellulózt, vagy poli(vinil-alkohol)-t.

Az intramuszkuláris injekciókhoz alkalmazható szuszpenziók vagy oldatok tartalmazhatnak a hatóanyaggal együtt egy gyógyászatilag alkalmazható vivőanyagot, például steril vizet, olívaolajat, glikolokat, így propilénglikolt, és kívánt esetben megfelelő mennyiségű lidokain-hidrokloridot.

Az intravénás injekcióra vagy infúzióra alkalmas oldatok vivőanyagként például steril vizet tartalmazhatnak, vagy

steril vizes izotóniás sóoldat formájában létezhetnek.

A kúpok a hatóanyaggal együtt gyógyászatilag alkalmazható vivőanyagot, például kókuszvaját, polietilénglikolt, poli(oxi-etilén)-szorbitán-zsírsav-észter felületaktív anyagot vagy lecitint tartalmazhatnak.

A következő példákkal mutatjuk be - nem korlátozó jelleggel - találmányunkat.

1. példa

1-(5-Metil-1-trifenil-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-klór-fenil)-imidazolidin-2-on

1,2 g (0,0061 mol) 1-(3-klór-fenil)-imidazolidin-2-on 20 ml vízmentes dimetil-formamiddal készült oldatához keverés közben, nitrogén atmoszférában 0,3 g (0,0062 mol) 50 t%-os nátrium-hidridet adtunk. Az oldatot egy órán át 60°C-on kevertettük, majd szobahőfokon 2,3 g (0,0061 mol) 4-(klór-metil)-5-metil-1-(trifenil-metil)-1H-imidazolt adtunk hozzá. A reakcióelegyet hat órán át 90°C-on kevertettük, majd hűtöttük, vízbe öntöttük és metilén-kloriddal extraháltuk. A szerves réteget sóoldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítottuk, szűrtük és szárazra pároltuk. A bepárlási maradékot szilikagélen kromatografáltuk, eluensként etil-acetátot alkalmaztunk, így 2,1 g kívánt termékhez jutottunk fehér, szilárd anyag formájában, a termék olvadáspontja 189-191°C;

Analízis ($C_{33}H_{29}ClN_4O$):

számított = C: 74,35; H: 5,48; N: 10,51; Cl: 6,65;

talált = C: 74,60; H: 5,55; N: 10,23; Cl: 6,43.

Előzőekkel analóg módon állíthatók elő az alábbi vegyületek:

- 1-(5-Metil-1-/trifenil-metil/-1H-imidazol-4-il-metil)-3-fenil-imidazolidin-2-on, op.: 196-198°C;
- 1-(5-metil-1-/trifenil-metil/-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-bróm-fenil)-imidazolidin-2-on, op.: 215-217°C;
- 1-(5-metil-1-/trifenil-metil/-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(4-klór-fenil)-imidazol-2-on;
- 1-(5-metil-1-/trifenil-metil/-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(2-klór-fenil)-imidazolidin-2-on;
- 1-(5-metil-1-/trifenil-metil/-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-ciano-fenil)-imidazolidin-2-on;
- 1-(5-metil-1-/trifenil-metil/-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-/metil-tio/-fenil)-imidazolidin-2-on; op.: 206°C (bomlik);
- 1-(5-metil-1-/trifenil-metil/-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-metil-fenil)-imidazolidin-2-on;
- 1-(5-metil-1-/trifenil-metil/-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3,5-diklór-fenil)-imidazolidin-2-on, op.: 199-200°C;
- 1-(1-/trifenil-metil/-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-klór-fenil)-imidazolidin-2-on;
- 1-(1-/trifenil-metil/-1H-imidazol-4-il-metil)-3-fenil-imidazolidin-2-on;
- 1-(1-/trifenil-metil/-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-bróm-fenil)-imidazolidin-2-on, op.: 162-166°C;
- 1-(2-/trifenil-metil/-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-ciano-fenil)-imidazolidin-2-on és
- 1-(1-/trifenil-metil/-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-/metil-tio/-fenil)-imidazolidin-2-on.

2. példa1-(5-Metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-klór-fenil)-
-imidazolidin-2-on

2 g (0,0038 mol) 1-(5-metil-1-/trifluor-metil/-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-klór-fenil)-imidazolidin-2-on 30 ml vízzel, 30 ml ecetsavval és 30 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát egy órán át refluxáltattuk.

Az oldatot hűtöttük, majd 100 ml 1N sósavoldatba öntöttük és etil-acetáttal mostuk. A vizes réteget kálium-karbonáttal pH = 9 értékig lúgosítottuk és metilén-kloriddal extraháltuk. A szerves réteget sóoldattal mostuk és vízmentes nátrium-sulfáttal szárítottuk, majd szűrés után szárazra pároltuk. A bepárlási maradék vízmentes dietil-éterrel történő kezelése után 0,8 g kívánt terméket kaptunk fehér szilárd anyag formájában, melynek olvadáspontja 229,5-232,5°C (bomlik);

analízis (C₁₄H₁₅ClN₄O):

számított = C: 57,83; H: 5,20; N: 19,27; Cl: 12,20;

talált = C: 57,65; H: 5,32; N: 19,04; Cl: 12,53.

Fentiekkel analóg módon állíthatók elő az alábbi vegyületek:

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-fenil-imidazolidin-2-on,
op.: 207-210,5°C;

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-bróm-fenil)-imidazolidin-2-on, op.: 233-238,5°C;

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-ciano-fenil)-imidazolidin-2-on, op.: 221-226°C;

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-/metil-tio/-fenil)-
-imidazolidin-2-on, op.: 185-190°C;

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(4-klór-fenil)-imidazo-
lidin-2-on, op.: 230-234°C;

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(2-klór-fenil)-imidazo-
lidin-2-on, op.: 159,5-167,5°C;

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-metil-fenil)-imidazo-
lidin-2-on, op.: 216-221°C;

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3,5-dimetil-fenil)-imi-
dazolidin-2-on, op.: 246-249°C;

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3,5-diklór-fenil)-imi-
dazolidin-2-on, op.: 242-249°C;

1-(1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-klór-fenil)-imidazolidin-
-2-on;

1-(1H-imidazol-4-il-metil)-3-fenil-imidazolidin-2-on, op.:
201-203°C;

1-(1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-bróm-fenil)-imidazolidin-
-2-on;

1-(1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-ciano-fenil)-imidazolidin-
-2-on; és

1-(1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-/metil-tio/-fenil)-imidazo-
lidin-2-on.

3. példa

1-(5-Metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-klór-fenil)-
-imidazolidin-2-on-hidroklorid

0,6 g (0,00206 mol) 1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-

-3-(3-klór-fenil)-imidazolidin-2-on 10 ml abszolút etanolos oldatához sósavas etanolt adtunk feleslegben. Ezután az elegyhez dietil-étert adtunk. A képződött csapadékot szűrtük, így 0,65 g kívánt terméket kaptunk fehér szilárd anyag formájában, amelynek olvadáspontja 245°C (bomlik).

Fentiekkel analóg módon állíthatók elő az alábbi vegyületek:

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-fenil-imidazolidin-2-on-hidroklorid;

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-bróm-fenil)-imidazolidin-2-on-hidroklorid;

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-ciano-fenil)-imidazolidin-2-on-hidroklorid;

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-/metil-tio/-fenil)-imidazolidin-2-on-hidroklorid;

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-metil-fenil)-imidazolidin-2-on-hidroklorid;

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3,5-dimetil-fenil)-imidazolidin-2-on-hidroklorid;

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3,5-diklór-fenil)-imidazolidin-2-on-hidroklorid;

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(4-klór-fenil)-imidazolidin-2-on-hidroklorid;

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(2-klór-fenil)-imidazolidin-2-on-hidroklorid;

1-(1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-klór-fenil)-imidazolidin-2-on-hidroklorid;

1-(1H-imidazol-4-il-metil)-3-fenil-imidazolidin-2-on-hidro-
klorid;

1-(1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-bróm-fenil)-imidazolidin-2-
-on-hidroklorid;

1-(1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-ciano-fenil)-imidazolidin-2-
-on-hidroklorid; és

1-(1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-/metil-tio/-fenil)-imidazoli-
din-2-on-hidroklorid.

4. példa

1-(1-Etil-4-metil-1H-imidazol-5-il-metil)-3-fenil-imid-
azolidin-2-on-hidroklorid

1 g (0,0039 mol) 1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-
-fenil-imidazolidin-2-on 20 ml vízmentes dimetil-formamiddal
készült oldatához keverés közben nitrogén atmoszférában 0°C-on
0,198 (0,0041 mol) 50 t%-os nátrium-hidridet adtunk. 15 perc
elteltével 0,33 ml (0,0041 mol) etil-jodidot adtunk hozzá és a
kevertetést folytattuk egy órán át szobahőfokon. A reakcióele-
gyet ezután 0°C-ra hűtöttük és vízbe öntöttük, majd metilén-
-kloriddal extraháltuk. A szerves fázist sóoldattal mostuk,
vízmentes nátrium-szulfáttal szárítottuk, szűrtük, majd szá-
razra pároltuk. A bepárlási maradékot szilikagélen kromatog-
rafáltuk, eluensként etil-acetát, metanol és 30 t%-os ammó-
nium-hidroxid 190:10:3 arányú elegyét alkalmaztuk, a terméket
sósavas etanollal kezeltük. A nyers sót szűréssel összegyűj-

töttük és absz. etanolból átkristályosítottuk, így 0,21 g kívánt terméket kaptunk fehér, szilárd anyag formájában, amelynek olvadáspontja 227-230°C.

Előzőekben leírt módszer szerint állíthatók elő az alábbi vegyületek:

1-(1-etil-4-metil-1H-imidazol-5-il-metil)-3-(3-klór-fenil)-imidazolidin-2-on-hidroklorid;

1-(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il-metil)-3-(3-klór-fenil)-imidazolidin-2-on-hidroklorid; és

1-(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il-metil)-3-fenil-imidazolidin-2-on-hidroklorid.

5. példa

1-(1-Etil-5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-fenil-imidazolidin-2-on-hidroklorid

Az előző, 4. példában ismertetett kromatográfiás tisztítás során második frakció is képződött, amelyet sósavas etanol felesleggel kezeltünk. A nyers sót szűréssel egyesítettük és abszolút alkoholból átkristályosítottuk, így 0,4 g cím szerinti terméket kaptunk fehér, szilárd anyag formájában, melynek olvadáspontja 225-230°C.

Fentiekben leírt módon állíthatók elő az alábbi vegyületek:

1-(1-etil-5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-klór-fenil)-imidazolidin-2-on-hidroklorid;

1-(1,5-dimetil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-klór-fenil)-imidazolidin-2-on-hidroklorid; és



1-(1,5-dimetil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-fenil-imidazolidin-2-on-hidroklorid.

6. példa

Az egyenként 150 mg tömegű és 60 mg hatóanyagot tartalmazó tablettákat az alábbi alkotórészek összekeverésével és sajtolásával állítottuk elő:

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-	
- (3-klór-fenil)-imidazolidin-2-on	60 mg
búzakeményítő	50 mg
mikrokristályos cellulóz	30 mg
poli(vinil-pirrolidon)	5 mg
nátrium-karboxi-metil-keményítő	4,5 mg
magnézium-sztearát	0,5 mg

7. példa

Az egyenként 200 mg tömegű és 80 mg hatóanyagot tartalmazó kapszulákat az alábbi alkotórészek felhasználásával készíthetjük:

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-	
- (3-klór-fenil)-imidazolidin-2-on	80 mg
búzakeményítő	60 mg
mikrokristályos cellulóz	59 mg
magnézium-sztearát	1 mg

Ez a formuláció két részből álló kemény zselatin kapszulák töltésére alkalmazható kapszulánként 200 mg dózisban.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyület és gyógyászatiilag alkalmazható sója, a képletben

n értéke 1, 2 vagy 3;

R , R_1 és R_2 jelentése azonos vagy eltérő, hidrogén-, halogén-atom, hidroxil-, ciano-, 1-6 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, formil-, 2-6 szénatomos alkanoil-, karboxil-, (1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, $-NR_4R_5$ vagy $-SO_2-NR_6R_7$ általános képletű csoport, az utóbbiakban

R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, formil- vagy 2-6 szénatomos alkanoilcsoport;

R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R_3 jelentése (a) vagy (b) általános képletű imidazolilcsoport, ezekben a képletekben

R_8 és R_{10} jelentése azonos vagy eltérő, hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R_9 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy nitrogén-védőcsoport.



2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület és gyógyászati lag alkalmazható sója, a képletben R , R_1 és R_2 azonos vagy eltérő és hidrogén-, halogénatomot, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy $-NR_4R_5$ általános képletű csoportot jelent, ez utóbbiban R_4 és R_5 egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-4 szénatomos alkil-, formil- vagy 2-4 szénatomos alkanoilcsoportot jelent,

n értéke 1 vagy 2;

R_3 jelentése az előzőekben megadott,

R_8 , R_9 és R_{10} egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület körébe tartozó

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-klór-fenil)-imidazolidin-2-on;

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-fenil-imidazolidin-2-on;

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-bróm-fenil)-imidazolidin-2-on;

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-ciano-fenil)-imidazolidin-2-on;

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-/metil-tio/-fenil)-imidazolidin-2-on;

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-metil-fenil)-imidazo-

lidin-2-on;

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3,5-dimetil-fenil)-imidazolidin-2-on;

1-(5-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3,5-diklór-fenil)-imidazolidin-2-on;

1-(1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-klór-fenil)-imidazolidin-2-on;

1-(1H-imidazol-4-il-metil)-3-fenil-imidazolidin-2-on;

1-(1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-bróm-fenil)-imidazolidin-2-on;

1-(1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-ciano-fenil)-imidazolidin-2-on;

1-(1H-imidazol-4-il-metil)-3-(3-/metil-tio/-fenil)-imidazolidin-2-on; vagy

gyógyászatiilag alkalmazható sója.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület sója, ahol az említett só hidroklorid.

5. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület vagy sója előállítására, azzal jellemezve, hogy

- a) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R_3 az előzőekben megadott imidazolilcsoportot jelent és ezen R_9 jelentése megegyezik az 1. igénypontban megadottal, a hidrogénatom kivételével; egy (II) általános képletű vegyületet vagy ennek sóját egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltunk, ezekben a képletekben R , R_1 , R_2 és R_3 jelentése, valamint n értéke az 1. igénypontban megadott, Y kilépő csoportot és

- R_9 1-6 szénatomos alkilcsoportot vagy nitrogén-védőcsoportot jelent; vagy
- b) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R_3 az 1. igénypontban megadott imidazolilcsoportot és ezen R_9 hidrogénatomot jelent, egy (IV) általános képletű vegyület nitrogén-védőcsoportját lehasítjuk, a (IV) általános képletben R , R_1 , R_2 és n jelentése az 1. igénypontban megadott és R_{11} (c) vagy (d) általános képletű imidazolilcsoportot jelent, amelyben R_8 és R_{10} az 1. igénypontban megadott jelentésű és R_{12} nitrogén-védőcsoportot jelent; és
- kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületet egy másik (I) általános képletű vegyületté átalakítunk; és/vagy
- kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag alkalmazható sójává alakítunk; és/vagy
- kívánt esetben egy sót szabad vegyületté alakítunk és/vagy
- kívánt esetben az (I) általános képletű vegyületek izomerjeinek keverékét az egyes izomerekre szétválasztjuk.

6. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy megfelelő vivő- és/vagy hígítóanyagot és hatóanyagként egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját tartalmazza.

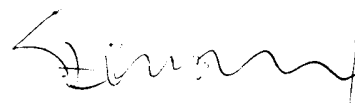
7. Az 1. igénypont szerinti vegyületnek vagy sójának alkalmazása 5HT₃ receptorantagonistaként.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületnek vagy sójának alkalmazása a központi idegrendszer betegségeinek kezelésére.

9. Az 1. igénypont szerinti vegyületnek vagy sójának alkalmazása szorongás elleni, hányás elleni, felismerést elősegítő vagy gyógyszer hozzászokás elleni szerekként és bélmozgási betegségek és migrén kezelésére.

A meghatalmazott:

Dérysi Katalin
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664



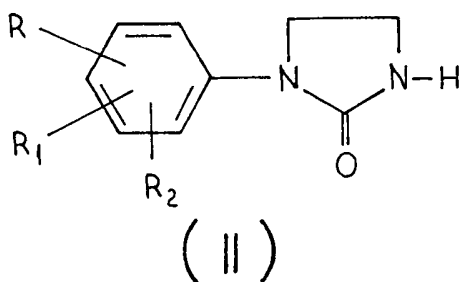
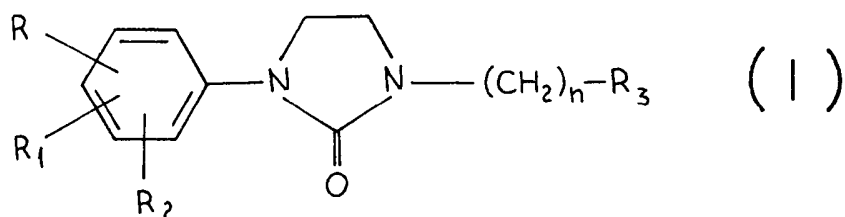
204 01942

Közzétett példán

33303

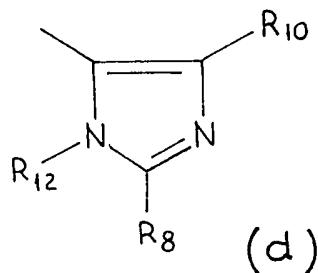
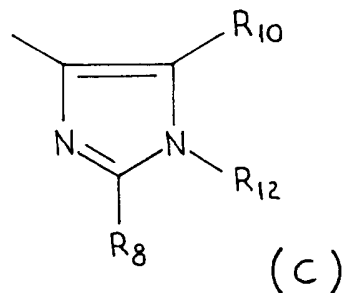
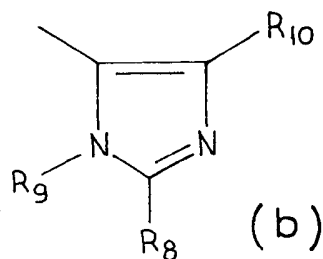
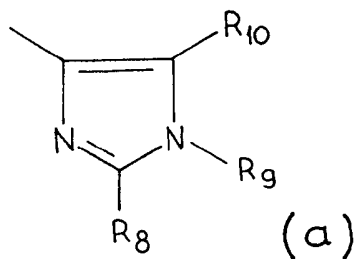
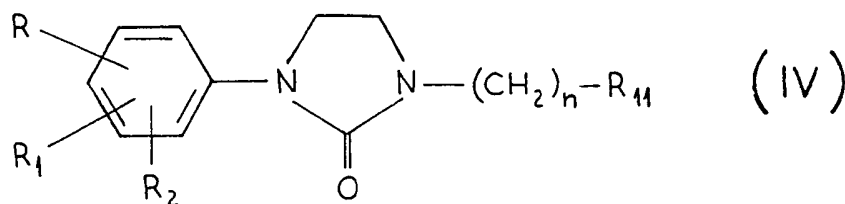
70395

1/1



$R_3-(CH_2)_n-Y$

(III)



Derzsi Katalin
 szabadalmi ügyvivő
 az S.B.A. & P. Budapesti Nemzetközi
 Szabadalmi Iroda tagja
 H-1061 Budapest, Dalszékház u. 10.
 Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664