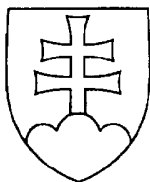


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **216-98**
(22) Dátum podania prihlášky: **26. 7. 1996**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **5. 1. 2006**
Vestník ÚPV SR č.: **1/2006**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **195 32 668.7**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **5. 9. 1995**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **7. 10. 1998**
Vestník ÚPV SR č.: **10/1998**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **27. 12. 2005**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP96/03295**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO97/09314**

(11) Číslo dokumentu:

284 868

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.²⁰⁰⁶:

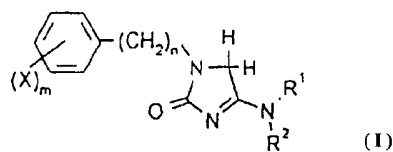
C07D 233/00
A61K 31/415

- (73) Majiteľ: **elbion AG, Radebeul, DE;**
(72) Pôvodca: **Lankau Hans-Joachim, Dresden, DE;**
Menzer Manfred, Dresden, DE;
Unverferth Klaus, Dresden, DE;
Gewald Karl, Dresden, DE;
Schäfer Harry, Dresden, DE;
(74) Zástupca: **Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **1-Ar(alk)ylimidazolín-2-óny, spôsob ich prípravy, ich použitie a farmaceutický prostriedok s ich obsahom**

(57) Anotácia:

Opisujú sa 1-ar(alk)ylimidazolín-2-óny všeobecného vzorca (I), kde n je 0 alebo 1, m je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5, X znamená atóm vodíka, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxyskupinu, trifluórmetyl alebo atóm halogénu, R¹ a R² predstavuje C₁-C₄-alkyl, cykloalkyl alebo heteroalkyl, alebo R¹ a R² tvoria spolu alkylénovú skupinu, kde -CH₂- skupina môže byť nahradená kyslíkom, dusíkom alebo sírou, majú antikonvulzívnu aktivitu. Tieto zlúčeniny sa pripravujú spôsobom organickej syntézy. Farmaceutický prostriedok obsahuje ako aktívnu látku aspoň jeden uvedený 1-ar(alk)ylimidazolín-2-ón. Uvedené zlúčeniny sú použiteľné pri výrobe liečiva na ošetrovanie epileptických porúch.



Oblasť techniky

Vynález sa týka 1-ar(alk)ylimidazolín-2-ónov, ktoré obsahujú disubstituovaný aminový zvyšok v polohe 4, spôsobov ich prípravy a ich použitia na liečenie porúch centálneho nervového systému, najmä rôznych foriem epilepsii. Vynález sa tiež týka farmaceutických prostriedkov, ktoré obsahujú tieto zlúčeniny ako aktívne látky.

Doterajší stav techniky

1-Ar(alk)ylimidazolín-2-óny s nesubstituovaným aminovým alebo metylaminovým zvyškom v polohe 4 sa pripravujú podľa doterajšieho stavu techniky reakciou 1-ar(alk)yliminoacetamidov s brómkýanom. N-alkyláciou 4-amino 1-ar(alk)ylimidazolín-2-ónov, pripravovaných týmto spôsobom, sa získajú 3-alkyl- alebo 1-iminoalkyl-3-alkyl-1-ar(alk)ylimidazolín-2-óny pri tautomerizácii aminoskupiny na iminoskupinu v polohe 4. Ďalšia N-alkylácia vedúca ku zlúčeninám so všeobecným vzorcom (1) teda nie je možná, takže zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa nemôžu týmto spôsobom pripravovať [USP 4 044 021, DE 2 251 354].

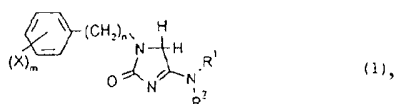
1-Ar(alk)ylimidazolín-2-óny s disubstituovaným aminovým zvyškom v polohe 4 dosiaľ neboli opísané.

Je známy veľký počet zlúčenín s antikonvulzívnou aktivitou. V podstate ani dnes nemôžu byť všetky formy epilepsie uspokojivo liečené.

Podstata vynálezu

Vynález sa teda zakladá na vytvorení 1-ar(alk)ylimidazolín-2-ónov s výhodnými farmakologickými vlastnosťami, ktoré môžu byť využité napríklad ako látky s antiepileptickou aktivitou.

Podľa tohto vynálezu týmito zlúčeninami sú 1-ar(alk)ylimidazolín-2-óny so všeobecným vzorcom (1)



kde

n je 0 alebo 1,

m je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5,

x znamená atóm vodíka, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy-skupinu, trifluórmetyl alebo atóm halogénu,

R¹ a R² predstavujú C₁-C₄-alkyl, cykloalkyl alebo heteroalkyl, pričom alkylová skupina obsahuje vždy 5 až 7 atómov uhlíka, alebo

R¹ a R² tvoria dohromady alkylénovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, kde -CH₂- skupina môže byť nahradená kyslíkom, dusíkom alebo sírou.

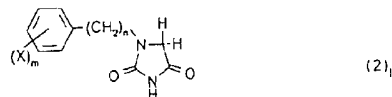
Počet CH₂ skupín je buď 0 (1-arylimidazolín-2-óny), alebo 1 (1-aralkylimidazolín-2-óny).

Príklady 1-ar(alk)ylimidazolín-2-ónov so všeobecným vzorcom (1), ktoré je možné uviesť, sú:

1-fenyl-4-morfolinoimidazolín-2-ón,
1-(4-metoxi)-4-piperidinoimidazolín-2-ón,
1-(4-chlórfenyl)-4-morfolinoimidazolín-2-ón,
1-(4-chlórfenyl)-4-piperidinoimidazolín-2-ón,
1-(4-chlórfenyl)-4-dimetylaminoimidazolín-2-ón,
1-(4-bromfenyl)-4-morfolinoimidazolín-2-ón,
1-(3-chlórfenyl)-4-morfolinoimidazolín-2-ón,
1-(4-chlórfenyl)-4-hexametyléminoimidazolín-2-ón,
1-(4-chlórfenyl)-4-(metylpiperazino)imidazolín-2-ón,

1-(4-metylfenyl)-4-morfolinoimidazolín-2-ón,
1-(4-chlórfenyl)-4-(cyklohexylmetylamino)imidazolín-2-ón,
1-(4-fluórfenyl)-4-morfolinoimidazolín-2-ón a
1-benzyl-4-morfolinoimidazolín-2-ón.

Podľa tohto vynálezu sa môžu zlúčeniny so všeobecným vzorcom (1) pripravovať novým spôsobom prípravy, reakciou zlúčenín so všeobecným vzorcom (2)



kde

n je 0 alebo 1,

m je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5,

x znamená atóm vodíka, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy-skupinu, trifluórmetyl alebo atóm halogénu, so sekundárnym aminom.

Príprava zlúčenín so vzorcom (1) sa môže inak uskutočniť v rozpúšťadle alebo v nadbytku sekundárneho amínu pri teplotách medzi 50 °C a 160 °C. Vhodné rozpúšťadlá sú predovšetkým aromatické uhľovodíky, napríklad benzén, toluén, chlórbenzén alebo dichlórbenzén.

Reakcia sa predovšetkým uskutočňuje v prítomnosti látok viažucich vodu, ako zeolitov alebo síranu sodného. Reakcia môže byť urýchlená pridaním všeobecne užívaného katalyzátora kondenzácie, ako je 4-toluénsulfónová kyselina.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú vhodné na prípravu farmaceutických prostriedkov. Farmaceutické prostriedky môžu obsahovať jednu alebo viacero zlúčenín podľa vynálezu. Na prípravu farmaceutických prostriedkov sa môžu použiť zvyčajné farmaceutické excipienty a pomocné látky.

Lieky vhodné na podávanie sa môžu pripravovať spôsobmi, ktoré sú všeobecne známe a zvyčajné vo farmaceutickej praxi.

Zlúčeniny podľa vynálezu majú výrazný antikonvulzívny účinok.

Pre svoj antikonvulzívny účinok boli testované in vivo po i. p. (interperitoneálnom) podaní myšiam alebo krysám (p.o. - perorálne podanie), podľa medzinárodne zvyčajného štandardu (Pharmac. Weekblad, Sc. Ed. 14, 132 (1992) a Antiepileptic Drugs, 3. Vyd., Raven Press, New York (1989) (tabuľka 1)).

Napríklad pre zlúčeninu 2, (1-(4-chlórfenyl)-4-morfolinoimidazolín-2-ón) pri kryse bola stanovená dávka ED₅₀ (p.o) pre maximálny elektrošok 21 mg/kg, ED₅₀ v s.c. pentetrazolovom teste bola stanovená 16 mg/kg a NT₅₀ pre neurotoxicitu bola stanovená > 400 mg/kg. V porovnaní s tým sú známe antiepileptiká účinné v maximálnom elektrošokovom modeli alebo v pentetrazolovom teste, alebo, v prípade relatívne vysokej aktivity, sú silne neurotoxicke v PTZ teste.

Tabuľka 1

zlúčenina podľa pr.	Log p ¹⁾	Test ²⁾	Dávka ³⁾	Účinnosť ⁴⁾
1	0,64	MES	100	30
		PTZ	100	30
2	1,48	MES	300	30
		PTZ	30	70
3	2,29	MES	100	100
		PTZ	100	100
4	0,48	MES	300	30
		PTZ	300	30

zlúčenina podľa pr.	Log p ²¹	Test ³¹	Dávka ⁴¹	Účinnosť ⁵¹
6	1,61	MES PTZ	300 100	100 20
7	1,53	MES PTZ	300 100	100 100
8	1,45	MES PTZ	300 100	30 100
9	0,97	MES PTZ	100 100	30 100
10	1,28	MES PTZ	300 300	10 70
11	2,56	MES PTZ	300 300	100 40

Porovnávacia látka	Test ³¹	Dávka ⁴¹	Účinnosť ⁵¹
Karbamazepín	MES PTZ	100 100	100 0
Valproát	MES PTZ	100 100	0 30

Poznámky k tabuľke 1:

- Očísľovanie zlúčenín pozri pracovné príklady
- Rozdeľovací koeficient oktanol/voda
- MES = maximálny elektrošok, PTZ = pentetrazol podaný s. c.
- v mg/kg
- v % ochránených zvierat

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príprava nových zlúčenín so všeobecným vzorcom (1) bude bližšie vysvetlená prostredníctvom pracovných príkladov.

Pracovné príklady

Všeobecný postup prípravy zlúčenín so všeobecným vzorcom (1) podľa tabuľky 1, príklady 1 až 11.

Variant A

0,05 mol 1-arylimidazolín-2,4-dión so všeobecným vzorcom (2) ($n = 0$), 200 mg 4-toluénsulfónovej kyseliny sa pridá k 100 ml príslušného sekundárneho amínu. Zmes sa potom zahrieva pod spätným chladičom v Soxhletovom extraktore za predchádzajúceho naplnenia extrakčného nastavca 25 g vodou - viažucou pevné látky (vhodné sú síran sodno - vápenatý, síran horečnatý, NaOH, KOH, zeolity). Po reakčnom čase od 8 do 30 hodín sa roztok prefiltruje za tepla a destiluje do približne polovičného objemu v rotačnej odparke. Čirý roztok sa ochladí ľadovým kúpeľom a získaná kryštalická zmes sa oddelí od amínu. Východisková látka obsiahnutá v surovom produkte sa extrahuje 50 ml horúceho acetónu. Produkt sa rekrystalizuje z n-propanolu.

Z neoddeleneho amínu sa môže znovu získať okolo 0,02 mol nezreagovaného 1-arylimidazolín-2,4-diónu.

Variant B

0,05 mol 1-aralkylimidazolín-2,4-dión so všeobecným vzorcom (2) ($n = 1$) sa nechá reagovať so sekundárnym aminorom, ako je opísané pod A. Po reakčnom čase od 8 do 30 hodín sa roztok za tepla prefiltruje, a potom sa odparí do sucha v rotačnej odparke. K odparke látky sa pridá 50 ml dichlórmetánu a 50 ml 2N (mol/l) HCl. Organická fáza sa oddelí a vodná fáza ešte dvakrát extrahuje dichlórmetánom. Izolovaná vodná fáza sa alkalizuje 50 ml 10 % NaOH a 1-

-4-amino-1-aralkylimidazolín-2-ón sa extrahuje 100 ml dichlórmetánu. Esterové extrakty sa sušia síranom sodným. Po oddestilovaní dichlórmetánu sa surový produkt rekrystalizuje z etanolu alebo acetónu.

Variant C

0,05 mol 1-ar(alk)ylimidazolín-2,4-diónu so všeobecným vzorcom (2) sa nechá reagovať so 100 ml dimetylamónium dimetylkarbamátu, ako je opísané pod A a B. Po reakčnom čase 40 hodín sa zmes spracuje podľa varianty A alebo B.

Tabuľka 2

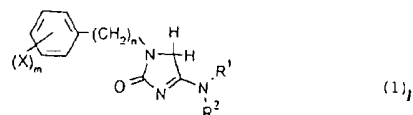


Pr.	R1	R2	Var.	Reakčný čas (hod)	Tepl. top. (°C)	Výtťažok (%)
1			A	15	248	42 ¹⁾
2			A	15	266	75 ¹⁾
3			A	20	248	60 ¹⁾
4			B	15	158	48
5			A	12	254	68 ¹⁾
6			C	40	292	13
7			A	30	190	52 ¹⁾
8			A	15	268	65 ¹⁾
9			A	18	255	54 ¹⁾
10			B	30	237	27
11			A	8	216	88 ¹⁾

¹⁾ pri počítaní výtťažku sa započítali opätovne získané východiskové materiály

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 1-Ar(alk)ylimidazolín-2-ón všeobecného vzorca (1)



kde

n je 0 alebo 1,

m je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5,

X znamená atóm vodíka, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxyskupinu, trifluórmetyl alebo atóm halogénu,

R¹ a R² znamenajú C₁-C₄-alkyl, cykloalkyl alebo heteroalkyl, pričom alkylová skupina obsahuje vždy 5 až 7 atómov uhlíka, alebo

R¹ a R² tvoria spolu alkylénovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, kde -CH₂- skupina môže byť nahradená kyslíkom, dusíkom alebo sírou.

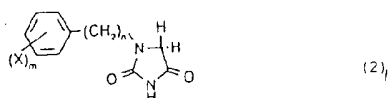
2. 1-Ar(alk)ylimidazolín-2-ón podľa nároku 1, ktorým je

1-fenyl-4-morfolinoimidazolín-2-ón,

1-(4-metoxi)-4-piperidinoimidazolín-2-ón,

1-(4-chlórfenyl)-4-morfolinoimidazolín-2-ón,
 1-(4-chlórfenyl)-4-piperidinoimidazolín-2-ón,
 1-(4-chlórfenyl)-4-dimetylaminoimidazolín-2-ón,
 1-(4-brómfenyl)-4-morfolinoimidazolín-2-ón,
 1-(3-chlórfenyl)-4-morfolinoimidazolín-2-ón,
 1-(4-chlórfenyl)-4-hexametyléniminoimidazolín-2-ón,
 1-(4-chlórfenyl)-4-(metylpiperazino)imidazolín-2-ón,
 1-(4-metylphenyl)-4-morfolinoimidazolín-2-ón,
 1-(4-chlórfenyl)-4-(cyklohexylmetylamino)imidazolín-2-ón,
 1-(4-fluórfenyl)-4-morfolinoimidazolín-2-ón alebo
 1-benzyl-4-morfolinoimidazolín-2-ón.

3. Spôsob prípravy 1-ar(alk)ylimidazolín-2-ónu všeobecného vzorca (1), **v y z n a ě u j ů c i s a t ý m**, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (2)



kde

X znamená atóm vodíka, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxyskupinu, trifluórmetyl alebo atóm halogénu, nechá reagovať so sekundárnym amínom všeobecného vzorca HNR¹R², kde R¹ a R² majú uvedený význam, pri teplote od 50 °C do 160 °C.

4. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a ě u j ů c i s a t ý m**, že ako aktívnu látku obsahuje aspoň jeden 1-ar(alk)ylimidazolín-2-ón všeobecného vzorca (1) a prípadne farmaceutické excipienty a pomocné látky.

5. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 4, **v y z n a ě u j ů c i s a t ý m**, že ako aktívnu látku obsahuje aspoň jeden z 1-ar(alk)ylimidazolín-2-ónov podľa nároku 2.

6. Použitie 1-ar(alk)ylimidazolín-2-ónu všeobecného vzorca (1) na výrobu liečiva na ošetrovanie epileptických porúch.

7. Použitie 1-ar(alk)ylimidazolín-2-ónu podľa nároku 2 na výrobu liečiva na ošetrovanie epileptických porúch.

Koniec dokumentu
