

**NÁTRIUMCSATORNA MÓDOSÍTÓ HATÁSÚ 2-PIPERIDIL-
IMIDAZOL-SZÁRMAZÉKOK**

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5

A találmány új nátriumcsatorna módosító hatású 2-piperidilimidazol-származékokra vonatkozik.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek racém vagy enantiomer alakokban vagy ezek elegyeként fordulhatnak elő, ahol a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy $-X-Y-R^4$ általános képletű csoport,

R^2 jelentése alkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil- vagy arilcsoport,

15 R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil- vagy arilcsoport, ahol az arilcsoport adott esetben 1-4-szeresen helyettesített a következők közül választott szubsztituenssel: halogénatom, alkil-, halogénalkil-, hidroxi-, alkoxi-, alkiltio-, ciano-,
20 nitro-, $NR^{24}R^{25}$, SO_2R^{26} vagy arilcsoport, amely adott esetben 1-4-szeresen helyettesített a halogénatomok és az alkil-, hidroxi-, alkoxi-, alkiltiocsoportok közül választott szubsztituenssel,

R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

25 R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkilcsoport vagy R^5 és R^6 együttes jelentése a nitrogénatommal együtt 5-7 tagú heterociklusos csoport, amelynek a többi tagja $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ és $-NR^8-$ csoport lehet;

R^7 jelentése egymástól függetlenül alkil csoport,

R^8 jelentése egymástól függetlenül amikor előfordul hidrogénatom, vagy alkil-, halogénalkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aril- vagy aralkilcsoport, ahol az
5 aralkil- vagy arilcsoportok adott esetben 1-4-szeresen az arilcsoporton vagy csoportokon a halogénatomok és az alkil-, hidroxil-, alkoxycsoportok közül választott szubsztituenssel helyettesítettek, vagy
vagy a vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

- 10 Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik nátrium csatornákat módosító hatású gyógyszerkészítmények előállítására alkalmazhatók.

Jellemző képlet: (I)

U.
C.

**NÁTRIUMCSATORNA MÓDOSÍTÓ HATÁSÚ 2-PIPERIDIL-
IMIDAZOL-SZÁRMAZÉKOK**

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány új nátriumcsatorna módosító hatású 2-pi-
5 peridilimidazol-származékokra vonatkozik.

A nátriumcsatorna módosító vegyületek nagyon haszno-
sak a következő betegségek terápiás alkalmazásában:

* fájdalom enyhítésére és megelőzésére, így

10 - neuropátiás fájdalmak, így trigeminális neu-
ralgia, herpesz utáni fájdalom, diabéteszes
neuropátiák, nyelvi-garati (glosszofaringiá-
lis) neuralgiák, másodlagos radikulopátiák,
metasztázisos beszűrődésekkel összefüggő neu-
ropátiák, *adiposis dolorosa* és égési sérülé-
15 sek okozta fájdalmak,

- migrén,

- műtétek utáni fájdalmak,

20 - központi fájdalmak, így például agyi érbeteg-
ségekkel összefüggő fájdalmak, talamikus
léziók és szklerózis multiplex, és

- krónikus gyulladásokkal vagy rákkal össze-
függő fájdalmak,

* epilepszia kezelésére,

* szívritmuszavarok kezelésére,

25 * neurodegenerációval összefüggő rendellenességek
kezelésére, különösen

- agyi vaszkuláris események kezelésére,

- agyi traumák kezelésére,



- neurodegeneratív betegségek kezelésére, így
Alzheimer-kór, Parkinson-kór és amiotróp la-
terális szklerózis kezelésére,

- * depresszió és kétpólusú betegség kezelésére,
- 5 * irritálható bél szindróma kezelésére,
- * diabéteszes retinopátiák kezelésére.

A bejelentő egy korábbi, a jelen bejelentés napja
előtt közzé nem tett bejelentésében (A1) általános képle-
tű nátriumcsatorna módosító vegyületeket, ezek racém
10 alakjait, enantiomerjeit és ezek elegyét ismerteti, ahol
az (A1) általános képletben Het jelentése 5 tagú hetero-
ciklus, amely 2 heteroatomot tartalmaz, és az (A1) álta-
lános képletű vegyületeket kizárólag az (A1)1, (A1)2,
(A1)3 és (A1)4 általános képletű vegyületek összessége
15 alkotja, amelyekben

A jelentése adott esetben helyettesített alkil-,
 cikloalkil- vagy fenilcsoport;

B jelentése hidrogénatom vagy adott esetben helyette-
 sített alkil-, cikloalkil- vagy fenilcso-
 port,

X jelentése NH vagy S;

Y jelentése O vagy S;

R^1 és R^2 előnyösen egymástól függetlenül hidrogén-
jelentése atom, alkil- vagy cikloalkil-csoport;

Ω jelentése $NR^{46}R^{47}$ vagy OR^{48} csoport, ahol R^{46} és R^{47}
 jelentése előnyösen hidrogénatom, alkil-,
 cikloalkil-, cikloalkilalkil- vagy
 aralkilcsoport, vagy egy $-COOR^{51}$ csoport,
 ahol R^{51} jelentése előnyösen alkil-, aril-
 vagy aralkilcsoport.



Bizonyos szabadalmi leírások és szabadalmi bejelentések 2-piperidilimidazoloikat ismertetnek.

A WO 96/16040 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés (A2) általános képletű vegyületeket ismertet, 5 amelyekben

R^1 jelentése aril-, heteroaril-, aralkil- vagy cikloalkilcsoport, amelyek adott esetben 1-3 szubsztituenssel lehetnek helyettesítve, egymástól függetlenül megválasztva a halogénatom, CF_3 , CN, OH, alkil- és alkoxi-, SO_2R^9 csoport közül, ahol R^9 jelentése NH_2 vagy $NHCH_3$;

X jelentése NR^2 , ahol R^2 jelentése hidrogénatom vagy alkil csoport;

Y jelentése N vagy CR^3 ;

Z jelentése CR^3 vagy N;

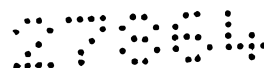
azzal a megkötéssel, hogy Y és Z nem jelenthet egyszerre CR^3 általános képletű csoportot illetve nitrogénatomot,

R^3 jelentése hidrogénatom, alkil-, hidroxialkil- vagy fenilcsoport, adott esetben helyettesítve a következők közül választott szubsztituenssel: H, CF_3 , CN, SO_2NH_2 , OH, alkil- vagy alkoxics csoport;

m értéke 0, 1 vagy 2;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

és ha Z jelentése CR^3 csoport, akkor R^3 és R^4 együttesen $-(CH_2)n_1-$ csoportot is jelenthet, ahol n_1 jelentése 2, 3 10 vagy 4, vagy R^2 és R^4 együttes jelentése $-(CH_2)n_2-$ csoport is lehet, ahol n_2 jelentése 2, 3 vagy 4;



- R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül H, alkil-, alkoxi-, aril- vagy aralkilcsoport;
- R^4 és R^5 együttes jelentése lehet $-(CH_2)_{n3}$ - csoport is, ahol $n3$ jelentése 2 vagy 3;
- NR^5R^6 jelentése lehet előnyösen adott esetben helyettesített
2-(1,2,3,4-tetrahidrokinolil)-csoport,
- (p) általános képletű csoport, amelyben R^7 jelentése fenil-, benzil- vagy fenetilcsoport, ahol ezekben a csoportokban a fenilgyűrű adott esetben helyettesített lehet;
- (q) általános képletű csoport, amelyben p jelentése 1,2 vagy 3; és
- W jelentése N és R^8 jelentése H, CF_3 , vagy adott esetben egyszeresen vagy kétszeresen a halogénatomok, OH, alkil- vagy alkoxics csoport közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített fenil-, piridil- vagy pirimidinil-csoport, vagy
- W jelentése CH és R^8 jelentése adott esetben helyettesített fenil- vagy az arilcsoporton adott esetben helyettesített aralkilcsoport;

ahol a fenti vegyületek az agyi dopamin al-receptor részleges agonistái vagy antagonistái, vagy ilyen részleges agonisták vagy antagonisták prodrugjai. A vegyületek ezért előnyösen alkalmazhatók pszichés rendellenességek,

5 így szkizofrénia és depresszió, továbbá bizonyos, mozgási



rendellenességekkel járó betegségek, így Parkinson-betegség megelőzésében és kezelésében.

A US 5 717 100 és a 6 083 349 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás és a WO 97/12876, WO 97/36587 és a WO 97/47618 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentések lényegében az (A3) általános képletű vegyületeket ismertetik, amelyek rák ellenes hatóanyagként alkalmazhatók. Az (A3) általános képletben

Ar jelentése arilcsoport, amely adott esetben 1-3-szorosan helyettesítve lehet az R szubsztituensek közül választott szubsztituenssel;

X és X' jelentése előnyösen $-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n-$ csoport, amelyben m és n k jelentése 0, 1, 2, 3 vagy 4 és Y jelentése előnyösen kémiai kötés, O, S, SO, SO₂, OCO, COONH vagy CONH;

Y jelentése CH vagy N;

HetCy jelentése 4-10 tagú nem aromás heterociklusos csoport, amely legalább egy nitrogénatomot tartalmaz;

az R és R" csoportok jelentése mindegyik előfordulásuknál előnyösen a következő csoportok közül megválasztott szubsztituens: halogénatom, OH, CF₃, SH, NH₂ vagy NO₂ csoport és adott esetben helyettesített alkil-, heterocikloalkil- vagy heteroaril-csoport;

R' jelentése mindegyik előfordulásánál a következő csoportból megválasztott szubsztituens: hidroxil-, amino-, adott esetben helyettesített alkil-, heterociklusos vagy heteroaril-csoport.

A WO 00/57877 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés nátrium csatorna inhibitor hatású, (A4) általános képletű vegyületeket ismertet, ahol



R^1 jelentése előnyösen hidrogénatom vagy alkil csoport;

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül alkil-, cikloalkil-, alkenil-, alkinil-, halogénalkil-, aril-,
5 aminoalkil-, hidroxialkil-, alkoxialkil-, alkiltio-, alkilszulfonil-, alkilszulfonil-, karboxialkil-, ciano-, amino-, alkilamino-, aminokarbonil-, alkilaminokarbonil-, arilaminokarbonil-, aralkilaminokarbonil-, alkilkarbonil-amino-, arilkarbonilamino-, aralkilkarbonilamino-, alkil-
10 karbonil-, heterociklusos-karbonil-, aminoszulfonil-, alkilaminoszulfonil- vagy heterociklusos-szulfonil-csoport,

X jelentése O, S vagy NR^{15} , ahol R^{15} jelentése hidrogénatom, alkil vagy cikloalkil csoport; és

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} és R^{13} jelentése (előnyösen) egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom
15 vagy alkil-, hidroxil- vagy alkoxycsoport.

Felfedeztük a vegyületek egy új csoportját, amelyek módosítják a nátrium csatornát; ezek a vegyületek közelebbről a következőkben ismertetett 2-piperidilimidazol-
20 -származékok.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek racém vagy enantiomer alakokban vagy ezek elegyeként fordulhatnak elő. Az (I) általános képletű vegyületek és
gyógyászatiilag elfogadható sóik nátrium csatornákat módosító hatású gyógyszerkészítmények előállítására alkalmaz-
25 hatók.

Az (I) általános képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy $-X-Y-R^4$ általános képletű csoport, ahol $-X-Y-$ jelentése kötés, $-CO-$,
30 $-CO-O-$, $-CO-NH-$ vagy $CS-NH-$ csoport, és R^4 jelentése alkil-, halogénalkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aril-

vagy aralkilcsoport, ahol az aralkil- vagy arilcsoport adott esetben 1-4-szeresen (előnyösen 1-3-szorosan, még előnyösebben 1-2 szeresen) az arilcsoporton egy vagy több, a következők közül választott szubsztituenssel helyettesített: halogénatom, hidroxil-, alkil-, alkoxil- vagy alkiltiocsoport,

R^2 jelentése alkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil- vagy arilcsoport, ahol az arilcsoport adott esetben 1-4-szeresen (előnyösen 1-3-szorosan, még előnyösebben 1-2 szeresen) a következő csoportból választott szubsztituenssel helyettesített: halogénatom, alkil-, halogénalkil-, hidroxil-, alkoxil-, alkiltio-, ciano-, nitro-, NR^5R^6 , SO_2R^7 , arilamino- vagy arilcsoport, ahol az arilamino- vagy arilcsoport adott esetben 1-4-szeresen (előnyösen 1-3-szorosan, még előnyösebben 1-2 szeresen) az arilcsoporton a halogénatomok, alkil-, hidroxil-, alkoxil- vagy alkiltiocsoportok közül választott szubsztituenssel helyettesített,

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkilcsoport vagy R^5 és R^6 együttes jelentése a nitrogénatommal együtt 5-7 tagú heterociklusos csoport, amelynek a többi tagja $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ és $-NR^8-$ csoport lehet;

R^7 jelentése egymástól függetlenül alkil csoport,

R^8 jelentése egymástól függetlenül amikor előfordul hidrogénatom, vagy alkil-, halogénalkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aril- vagy aralkilcsoport, ahol az aralkil- vagy arilcsoportok adott esetben 1-4-szeresen (előnyösen 1-3-szorosan, még előnyösebben 1-2 szeresen) az arilcsoporton vagy csoportokon a halogénatomok és az alkil-, hidroxil-, alkoxilcsoportok közül választott szubsztituenssel helyettesítettek, vagy

R^2 jelentése (a) általános képletű csoport, ahol

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, OH, alkil- vagy alkoxi-csoport,

5 R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

és W jelentése – ha jelen van – vegyértékkötés vagy -O-, -S- vagy -NR¹⁵- képletű csoport, ahol R^{15} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

vagy R^2 jelentése (b) képletű csoport, amelyben

10 R^{16} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

és T jelentése $-(CH_2)_m-$ képletű csoport, ahol m érték 1 vagy 2,

vagy végül R^2 jelentése (c) képletű csoport,

15 ahol R^{17} jelentése hidrogénatom vagy alkil- vagy - Σ -NR¹⁸R¹⁹ vagy - Σ -CHR²⁰R²¹ képletű csoport,

Σ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport,

20 R^{20} és R^{21} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy karbociklusos vagy heterociklusos arilcsoport, amely adott esetben 1-4-szeresen (előnyösen 1-3-szorosan, még előnyösebben 1-2 szeresen) egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, amelyeket egymástól függetlenül
25 a halogénatomok, az alkil-, OH, nitro-, alkoxi- és NR²²R²³ csoportok közül választunk, ahol

R^{22} és R^{23} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, és T jelentése $-(CH_2)_m-$ csoport, ahol m értéke 1 vagy 2; és

R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil- vagy arilcsoport, ahol az arilcsoport adott esetben 1-4-szeresen (előnyösen 1-3-szorosan, még előnyösebben 1-2 szeresen) helyettesített a következők
5 közül választott szubsztituenssel: halogénatom, alkil-, halogénalkil-, hidroxil-, alkoxil-, alkiltio-, ciano-, nitro-, $NR^{24}R^{25}$, SO_2R^{26} vagy arilcsoport, amely adott esetben 1-4-szeresen (előnyösen 1-3-szorosan, még előnyösebben 1-2 szeresen) helyettesített a halogénatomok és
10 az alkil-, hidroxil-, alkoxil-, alkiltiocsoportok közül választott szubsztituenssel,

R^{24} és R^{25} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil csoport vagy R^{24} és R^{25} együtt a nitrogénatommal egy 5-7 tagú heterociklusos csoportot képez,
15 amelynek gyűrűtagja lehet $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ vagy $-NR^{28}-$ csoport,

R^{26} jelentése egymástól függetlenül mindenütt, ahol előfordul, alkilcsoport,

R^{28} jelentése egymástól függetlenül mindenütt, ahol
20 előfordul hidrogénatom vagy alkilcsoport,

vagy a vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Alkilcsoport alatt, hacsak nem határozzuk meg eltérően, egyenes vagy elágazó láncú 1-12 szénatomos, előnyösen 1-6 szénatomos alkilcsoportot értünk. Cikloalkilcsoport alatt, hacsak másképpen nem határozzuk meg, monociklusos 3-7 tagú karbociklusos gyűrűt értünk. A karbociklusos vagy heterociklusos arilcsoport alatt, hacsak nem határozzuk meg másként, olyan karbociklusos vagy heterociklusos gyűrűrendszert értünk, amely 1-3 kondenzált
30 gyűrűből áll, amelynek legalább egy gyűrűje aromás gyűrű.



A gyűrűrendszert akkor nevezzük heterociklusosnak, ha legalább egy gyűrűben van egy vagy több heteroatom (O, N vagy S). Arilcsoport alatt, hacsak másképpen nem határozzuk meg, karbociklusos arilcsoportot értünk. Heteroaril csoport alatt heterociklusos arilcsoportot értünk. Ha az aril megnevezést önmagában alkalmazzuk, akkor ezalatt kizárólag karbociklusos gyűrűt értünk. Heterociklus alatt kondenzált mono-, bi- vagy triciklusos gyűrűrendszert értünk, amely lehet telített, részben vagy teljesen telítetlen vagy aromás, és amely 3-7 tagú gyűrűkből áll, amelyek közül legalább egy legalább egy heteroatomot tartalmaz, az O, N és S atomok közül választva. A halogénalkilcsoport alatt olyan alkil csoportot értünk, amelynek legalább egy (adott esetben az összes) hidrogénatomja helyén halogénatom áll.

Az alkiltio-, alkoxi-, halogénalkil-, cikloalkil- és aralkilcsoportok alatt olyan alkiltio-, alkoxi-, halogénalkil-, cikloalkilalkil- és aralkilcsoportokat értünk, amelyek alkil, cikloalkil és aril része az előzőekben meghatározott jelentésű.

Heterociklusos csoport alatt előnyösen tienil-, piperidinil-, piperazinil-, kinolinil-, indolinil- és indolil-csoportot értünk. Az 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport előnyösen metil-, etil-, propil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, neopentil-, izopentil-, hexil- vagy izohexil-csoport lehet. A karbociklusos aril csoport előnyösen fenil-, naftil- vagy fenantril-csoport lehet,

különösen előnyös a fenil- és a naftilcsoport, legelőnyösebb a fenilcsoport. Halogénatom alatt fluor-, klór-, bróm- és jódatomokat értünk. Gyógyászati lag elfogadható sók alatt előnyösen szervetlen savakkal alkotott



sókat értünk, így például hidroklorid, hidrobromid, hidrojodid, szulfát, foszfát, difoszfát és nitrát sót; vagy szerves savakkal alkotott sókat értünk, például acetát, maleát, fumarát, tartarát, szukcinát, citrát, laktát, metánszulfonát, p-toluolszulfonát, pamoát és sztearát sót. A bázisokkal képzett sók közül példaként említhetjük a nátrium és kálium hidroxiddal képzett sókat, amelyek a találmány szerinti sók körébe tartoznak, ha alkalmazhatók. A gyógyászatilag elfogadható sókkal kapcsolatban referenciaként a "Salt selection for basic drugs" Int. J. Pharm. 33, 201-217 (1986) irodalmi helyre utalunk.

A fenti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói az alábbiak közül legalább egy jellemzőt megvalósítanak:

R^1 jelentése hidrogénatom vagy alkil-, aralkil-, cikloalkilcsoport vagy R_1 jelentése $-X-R_4$ általános képletű csoport;

R^2 jelentése fenilcsoport, amely helyettesítve van halogénatommal vagy alkil- vagy alkoxicsoporttal, NR^5R^6 csoporttal vagy fenilcsoporttal, amely adott esetben halogénatommal vagy alkoxicsoporttal van helyettesítve;

R^3 jelentése hidrogén atom vagy alkil- vagy fenilcsoport.

Még előnyösebben, a fentiekben meghatározott (I) általános képletű vegyületek (és ezek gyógyászatilag elfogadható sói) a következő jellemzők közül legalább egyet megvalósítanak:

* az (I) általános képletű vegyület piperidil gyűrűje a 3-as vagy a 4-es helyzetben az R^2 vagy R^3 csoportot hordozó imidazol csoporttal van helyettesítve;



* R^1 jelentése hidrogénatom vagy aralkil- vagy cikloalkilcsoport vagy R^1 jelentése $-X-Y-R^4$ csoport, ahol $-X-Y-$ csoport jelentése $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NH-$ vagy $-CS-NH-$ csoport és R^4 jelentése alkil- halogénalkil-,
5 cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aril- vagy aralkilcsoport;

* R^2 jelentése fenilcsoport amely helyettesítve van halogénatommal, alkilcsoporttal vagy egy adott esetben halogénatommal helyettesített fenilcsoporttal;

* R^3 jelentése hidrogénatom.

10 Még előnyösebbek az olyan fenti (I) általános képletű vegyületek (és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói), amelyeknél legalább egy teljesül az alábbi követelmények közül:

* az (I) általános képletű vegyület piperidil gyűrűje a 3-as vagy 4-es helyzetben az R^2 és R^3 csoportokat hordozó imidazol csoporttal van helyettesítve;

* R^1 jelentése hidrogén atom vagy benzil- vagy ciklohexilalkil-csoport vagy R^1 jelentése egy $-X-Y-R^4$ csoport, amelyben az $-X-Y-$ csoport jelentése $-CO-$, $-COO-$,
20 $-CO-NH$ vagy $-CS-NH-$, és R^4 jelentése alkil- vagy aralkil-csoport;

* R^2 jelentése fenilcsoport, amely helyettesítve van halogénatommal, alkil- vagy alkoxicssoporttal vagy egy adott esetben halogénatommal helyettesített fenilcsoporttal;
25

* R^3 jelentése hidrogénatom.

Bár előnyösek az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben a piperidil gyűrű a 3-as vagy a 4-es helyzetben az R^2 és R^3 csoportokat hordozó imidazol csoporttal van helyettesítve, alkalmasak az olyan (I) álta-
30



lános képletű vegyületek is, amelyekben az (I) általános képletben lévő piperidil gyűrű a 2-es helyzetben van helyettesítve az R^2 és R^3 csoportokat hordozó imidazol csoporttal.

5 Előnyösek az olyan fenti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, ahol az (I) általános képletben R^1 jelentése olyan $-X-Y-R^4$ csoport, amelyben

vagy $-X-Y-$ jelentése kémiai kötés és R^4 jelentése cikloalkil-, cikloalkilalkil- vagy aralkilcsoport, ahol az aralkilcsoport adott esetben 1-4-szeresen, előnyösen 1-3-szorosan, még előnyösebben 1-2-szeresen az arilcsoporton helyettesítve van a halogénatomok és az alkil-, hidroxil-, alkoxycsoportok közül választott szubsztituenssel;
15

vagy $-X-Y-$ jelentése $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NH-$ vagy $-CS-NH-$ csoport és R^4 jelentése alkil-, halogénalkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aril- vagy aralkilcsoport, ahol az aralkil- és az arilcsoportok előnyösen adott esetben 1-4-szeresen (előnyösen 1-3-szorosan, még előnyösebben 1-2-szeresen) helyettesítettek az arilcsoporton, a halogénatomok, alkil-, hidroxil- és alkoxycsoportok közül választott szubsztituenssel;
20

Előnyösek továbbá az olyan (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyekben R^2 jelentése fenilcsoport, amely helyettesítve van egy adott esetben halogénatommal vagy alkoxycsoporttal helyettesített fenilcsoporttal.
25

A találmány egy másik előnyös megvalósítása szerint az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 , R^2 és R^3 közül legalább az egyik szabad gyök (vagy ennek gyó-
30

gyógyászati lag elfogadható sója), a nátrium csatornát módosító hatású gyógyszerek előállítására alkalmazhatók, és befogják a reaktív oxigént (ROS). Ennél az előnyös megvalósításnál ugyanazok a csoportok előnyösek, mint az (I) általános képletű vegyületeknél általában a megadott kombinációban.

A leírt vegyületek közül az 1-26. példák szerinti vegyületek (bizonyos esetekben só formájában) különösen előnyösek a találmány értelmében. Még előnyösebbek az 1-9., 12-14., 17., 19., 24. és 26. példák szerinti vegyületek.

A találmány tárgya továbbá (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati lag elfogadható sóik alkalmazása nátrium csatorna módosító hatású gyógyszerek előállítására. Különösen előnyösen alkalmazhatók az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati lag elfogadható sóik fájdalom csillapító hatású, különösen neuropátiás fájdalom és migrén ellenes hatású gyógyszerek előállítására.

A találmány tárgya az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (I)_M általános képletű vegyületek mint gyógyszerek, racém alakban, enantiomerként vagy ezek elegyeként, ahol a helyettesítők jelentése a következő:

R¹ jelentése hidrogénatom vagy -X-Y-R⁴ általános képletű csoport, ahol -X-Y jelentése kötés, -CO-, -CO-O-, -CO-NH- vagy -CS-NH- csoport, és R⁴ jelentése alkil-, halogénalkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aril- vagy aralkilcsoport, ahol az aralkil- vagy arilcsoport adott esetben 1-4-szeresen (előnyösen 1-3-szorosan, még előnyösebben 1-2 szeresen) az arilcsoporton egy vagy több, a következők közül választott szubsztituenssel helyettesített: halogénatom, hidroxil-, alkoxil- vagy alkiltiocso-

port,

R^2 jelentése alkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil- vagy arilcsoport, ahol az arilcsoport adott esetben 1-4-szeresen (előnyösen 1-3-szorosan, még előnyösebben 5 1-2 szeresen) a következő csoportból választott szubsztituenssel helyettesített: halogénatom, alkil-, halogénalkil-, hidroxil-, alkoxil-, alkiltio-, ciano-, nitro-, NR^5R^6 , SO_2R^7 , arilamino- vagy arilcsoport, ahol az arilamino- vagy arilcsoport adott esetben 1-4-szeresen 10 (előnyösen 1-3-szorosan, még előnyösebben 1-2 szeresen) az arilcsoporton a halogénatomok, alkil-, hidroxil-, alkoxil- vagy alkiltio-csoportok közül választott szubsztituenssel helyettesített,

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkilcsoport vagy R^5 és R^6 együttes jelentése a 15 nitrogénatommal együtt 5-7 tagú heterociklusos csoportot jelent, amelynek a többi tagja $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ és $-NR^8-$ csoport lehet;

R^7 jelentése egymástól függetlenül alkil csoport,

20 R^8 jelentése egymástól függetlenül amikor előfordul hidrogénatom, vagy alkil-, halogénalkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aril- vagy aralkilcsoport, ahol az aralkil- vagy arilcsoportok adott esetben 1-4-szeresen (előnyösen 1-3-szorosan, még előnyösebben 1-2 szeresen) 25 az arilcsoporton vagy csoportokon a halogénatomok és az alkil-, hidroxil-, alkoxics csoportok közül választott szubsztituenssel helyettesítettek, vagy

R^2 jelentése (b) általános képletű csoport, ahol

R^{16} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

30 T jelentése $-(CH_2)_m-$ csoport, ahol m értéke 1 vagy 2;

R^2 jelentése (c) általános képletű csoport, ahol R^{17} jelentése hidrogénatom vagy alkil csoport, $-\Sigma-NR^{18}R^{19}$ általános képletű csoport vagy $-\Sigma-CHR^{20}R^{21}$ általános képletű csoport, ahol

5 Σ jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilénecsoporthoz,

R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil csoport,

10 R^{20} és R^{21} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy karbociklusos vagy heterociklusos arilcsoport, amely adott esetben 1-4-szeresen (előnyösen 1-3-szorosan, még előnyösebben 1-2 szeresen) egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, amelyeket egymástól függetlenül a halogénatomok, az alkil-, OH, nitro-, alkoxi- és $NR^{22}R^{23}$ csoportok közül választunk, ahol

R^{22} és R^{23} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, és T jelentése $-(CH_2)_m-$ csoport, ahol m értéke 1 vagy 2; és

20 R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil- vagy arilcsoport, ahol az arilcsoport adott esetben 1-4-szeresen (előnyösen 1-3-szorosan, még előnyösebben 1-2 szeresen) helyettesített a következők közül választott szubsztituenssel: halogénatom, alkil-, halogénalkil-, hidroxil-, alkoxil-, alkiltio-, ciano-,
25 nitro-, $NR^{24}R^{25}$, SO_2R^{26} vagy arilcsoport, amely adott esetben 1-4-szeresen (előnyösen 1-3-szorosan, még előnyösebben 1-2 szeresen) helyettesített a halogénatomok és az alkil-, hidroxil-, alkoxil-, alkiltiocsoportok közül választott szubsztituenssel,

30 R^{24} és R^{25} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil csoport vagy R^{24} és R^{25} együtt a nitrogén-

atommal egy 5-7 tagú heterociklusos csoportot képez, amelynek gyűrűtagja lehet $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ vagy $-\text{NR}^{28}-$ csoport,

R^{26} jelentése egymástól függetlenül mindenütt, ahol
5 előfordul, alkilcsoport,

R^{28} jelentése egymástól függetlenül mindenütt, ahol előfordul hidrogénatom vagy alkilcsoport,

azzal a megkötéssel, hogy ha R^2 jelentése (a), (b) és (c) általános képletű csoporttól eltérő, akkor R^1 jelentése nem lehet hidrogénatom, alkilcsoport, alkoxi-
10 csoport, vagy adott esetben helyettesített arilcsoport;

és az $(\text{I})_{\text{M}}$ általános képletű vegyületek gyógyászati-
lag elfogadható sói.

A találmány az 1-19. példák szerinti vegyületekre és
15 gyógyászatiilag elfogadható sóikra mint gyógyszerekre is vonatkozik.

A találmány tárgya új termékek, az előzőekben meghatározott $(\text{I})_{\text{M}}$ általános képletű vegyületek és sóik. A találmány az 1-26. példák szerinti új vegyületekre és sóik-
20 ra is vonatkozik.

A találmány vonatkozik a hatóanyagként legalább egy $(\text{I})_{\text{M}}$ általános képletű vegyületet vagy ezek gyógyászati-
lag elfogadható sóját tartalmazó gyógyszerkészítményekre is. A találmány tárgya a legalább egy 1-26. példa szerin-
25 ti vegyületet vagy ezek gyógyászatiilag elfogadható sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények is.

Az előzőekben ismertetett termékek, gyógyszerek és gyógyászati készítmények közül azok az előnyösek, amelyeket az (I) általános képletű vegyületeknél előnyösként
30 említettünk.

A találmány szerinti vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmények lehetnek szilárd készítmények, például porok, granulátumok, tabletták, zselatin kapszulák, liposzómák vagy kúpok. Megfelelő szilárd hordozó lehet például a kalcium-foszfát, a magnézium-sztearát, a talkum, a cukrok, a laktóz, a dextrin, a keményítő, a zselatin, a cellulóz, a metil-cellulóz, a nátrium-karboximetil-cellulóz, a polivinilpirrolidin és a viasz.

A találmány szerinti vegyületet tartalmazó gyógyászati készítmények lehetnek folyadékok is, például oldatok, emulziók, szuszpenziók vagy szirupok. Megfelelő folyékony hordozó például a víz, a szerves oldószerek, így a glicerín és a glikolok, valamint ezek különböző arányú, vízzel alkotott elegyei.

A találmány szerinti gyógyszer adagolható például topikálisan, szájon át, parenterálisan, izomba adott injekció formájában.

A találmány szerinti gyógyszer adagolható dózisa 0,1 mg és 10 g között lehet, az alkalmazott hatásos vegyülettől függően.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületek a következőkben ismertetett eljárások szerint állíthatók elő.

25 A TALÁLMA NY SZERINTI VEGYÜLETEK ELŐÁLLÍTÁSA

Az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fentiekben megadott, kétféle eljárással állíthatók elő. Ezeket az eljárásokat szemlélteti az 1. reakcióvázlat. Az R^1 csoport labilis vagy nem labilis természetétől függően a szakember választhat a két eljárás között.

1. Eljárás: a (II) általános képletű vegyületekből kiinduló eljárás

Az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 , R^2 és R^3 jelentése az előzőekben megadott, a 2. reakcióvázlaton bemutatott általános eljárás szerint állíthatók elő, a (II) általános képletű intermedierekből kiindulva, ahol Gp jelentése aminovédőcsoport (például karbamát típusú vagy más, a szakember által alkalmazhatónak tartott védőcsoport, különösen a Protective groups in organic synthesis [2. kiadás [John Wiley & Sons Inc. (1991)] című könyvben említett csoportok). A (II) általános képletű savat egy (III) általános képletű α -halogénketonnal kondenzáljuk, majd a kapott (IV) általános képletű védett vegyületről eltávolítjuk a védőcsoportokat, így az (V) általános képletű vegyületeket kapjuk, majd ezeket megfelelő funkciós származékká alakítva megkapjuk az (I) általános képletű vegyületeket (az utolsó két lépésre nincs szükség, ha R1 jelentés Gp).

A (II) általános képletű vegyületek előállítása

A (II) általános képletű savak kaphatók a kereskedelemben, vagy könnyen előállíthatók kereskedelemben kapható vegyületekből, a szakember által ismert szokásos kémiai eljárásokkal.

A (III) általános képletű vegyületek előállítása

A (III) általános képletű α -halogénketonokat egyszerűen előállíthatjuk a megfelelő (IIIi) általános képletű ketonokból halogénezéssel (3. reakcióvázlat), a szakember számára ismert módon.

Ha például brómozást végzünk, akkor a (IIIi) általános képletű ketont átalakíthatjuk a megfelelő α -brómketonná brómozó szerrel való reakcióval, például

CuBr₂-vel reagáltatva [J. Org. Chem. 29, 3459 (1964)],
brómmal reagáltatva [J. Het. Chem. 25, 337 (1988)]

vagy N-bróm-szukcinimiddel reagáltatva [J. Amer. Chem.
Soc. 102, 2838 (1980)], ecetsav jelenlétében, oldószer-
5 ben, ami lehet például etil-acetát vagy diklórmétán;
hidrogénbromiddal vagy brómmal reagáltatva éterben vagy
ecetsavban [Biorg. Med. Chem. Lett. 6 (3) 253-258, (1996)
és J. Med. Chem. 31 (10) 1910-1918] vagy brómozó gyantát
alkalmazva [J. Macromol. Sci. Chem. A11, (3) 507-514
10 (1977)].

A (IV) általános képletű vegyületek előállítása a (II)
általános képletű vegyületekből

A (IV) általános képletű vegyületeket a (II) általá-
nos képletű savakból állíthatjuk elő a technika állásából
15 ismert kondenzációs eljárással, például cézium-karbonát
hozzáadásával majd a (III) általános képletű α -halogén-
ketonnal kondenzálva és ezután ammónium-acetát nagy fő-
lőslegét (például 15-20 ekvivalenst egy ekvivalens (II)
általános képletű savra számítva) hozzáadva. A reakciót
20 előnyösen xilolok elegyében melegítés közben végezzük (a
reakcióban keletkező vizet egyidejűleg elhajthatjuk).

Az (V) általános képletű vegyületek előállítása a (IV)
általános képletű vegyületekből

A piperidin védőcsoportjának eltávolításával felsza-
25 badítjuk az amin funkciós csoportot, amit a szakember
számára ismert eljárásokkal végezhetünk; például a követ-
kező publikáció alapján: Protective groups in organic
synthesis [2. kiadás [John Wiley & Sons Inc. (1991)].

Az (I) általános képletű vegyületek előállítása az (V)
30 általános képletű vegyületekből

A piperidin amin funkciós csoportjára bevezetendő R1

csoport típusától függően az eljárás utolsó lépését a szakember megfelelően ki tudja választani, például a következőkben leírt eljáráslépéseknek megfelelően, amelyeket a 4-8. reakcióvázlatokon szemléltetünk.

5 Ha R^1 jelentése alkil-, cikloalkilalkil-, aralkil- vagy halogénalkil-csoport, akkor az (I) általános képletű vegyületeket a 4. reakcióvázlatnak megfelelően úgy állíthatjuk elő, hogy a (VI) általános képletű vegyületekkel - ahol Δ jelentése alkil-, cikloalkilalkil-, aralkil- vagy
10 halogénalkil-csoport - nukleofil szubsztitúciós reakciót végzünk az (V) általános képletű vegyületek piperidil-csoportjának amin funkcióján.

Ha R^1 jelentése cikloalkilcsoport, akkor az (I) általános képletű vegyületeket az 5. reakcióvázlat szerint
15 állíthatjuk elő, az (V) általános képletű vegyületeknek a (VII) általános képletű vegyületekkel való kondenzációs reakciójával, ahol a (VII) általános képletben n jelentése 0, 1, 2, 3 vagy 4, redukálószer jelenlétében, ami lehet például triacetoxi-bórhidrid vagy nátrium-bórhidrid,
20 kevés szénatomos alkoholban, például metanolban, adott esetben molekula szűrő jelenlétében, szobahőmérsékleten.

Ha R^1 jelentése alkilkarbonil- vagy aralkilkarbonil-csoport, akkor az (I) általános képletű vegyületek a 6. reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatók elő, a
25 (VIII) általános képletű sav (vagy a megfelelő savklorid) - ahol Δ jelentése alkil- vagy aralkilcsoport - és az (V) általános képletű vegyület piperidil-csoportjának amin funkciója kondenzációs reakciójával, a peptid szintézisben szokásos reakciókörülmények között.

30 Ha R^1 jelentése alkilaminokarbonil- vagy aralkilaminokarbonil-csoport, az (I) általános képletű vegyüle-

tek a 7. reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatók elő. Az eljárás szerint semleges oldószerben, például diklórmétánban vagy 1,2-diklóretánban kondenzációs reakciót hajtunk végre, a (IX) általános képletű izocianátot
5 vagy izotiocianátot - ahol Δ jelentése alkil- vagy aralkilcsoport -, kondenzáljuk az (V) általános képletű vegyület piperidil csoportjának amin funkciójára.

Ha R^1 jelentése alkoxikarbonil- vagy aralkoxikarbonil-csoport, akkor az (I) általános képletű vegyületek
10 a 8. reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatók elő. Az eljárás szerint kondenzációs reakciót hajtunk végre a (X) általános képletű vegyületek - amelyekben Δ jelentése alkil- vagy aralkil-csoport - és az (V) általános képletű vegyületek piperidil-csoportjának amin funkciója között.
15 A reakciót előnyösen bázis, például nátrium-hidroxid jelenlétében végezzük.

2. Eljárás: A (II)a általános képletű vegyületekből kiinduló eljárás

Az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^2 és R^3 jelentése a korábban megadott és R^1 jelentése például $-\text{CO}-\text{O}-R^4$ általános képletű csoport, ahol R^4 jelentése a korábban megadott, egyetlen lépésben előállíthatók a 9. reakcióvázlaton bemutatott eljárással, a (II)a általános képletű vegyületekből kiindulva. A reakció minden szempontból hasonló a (II) és a (III) általános képletű vegyületek reakciójához, amit az előzőekben ismertettünk.

A (II)a általános képletű vegyületek előállítása

A (II)a általános képletű savak kereskedelmi forgalomban kaphatók vagy kereskedelmi forgalomban lévő vegyületekből egyszerűen előállíthatók a szakember számára is-

mert szokásos kémiai eljárásokkal.

Hacsak másként nem határozzuk meg, minden műszaki és tudományos fogalmat az adott területen jártas szakember számára ismert értelemben használunk. Minden közleményt, szabadalmi bejelentést, szabadalmi leírást és egyéb idézett irodalmat referenciaként a jelen leírás részének tekintünk.

A következő példákat az eljárások szemléltetésének céljából közöljük, a korlátozás szándéka nélkül.

10 PÉLDÁK

1. Példa

4-[4-(4'-bróm-1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butilészter

1.1) 1-butoxikarbonil)piperidin-4-karbonsav.

15 1 mól/l nátriumhidroxid (100 ml) és piperidin-4-karbonsav (12,9 g, 0,1 mol) elegyét néhány percig 23 °C-on kevertettük. 100 M nátriumhidroxid (100 ml) és n-butyl-klórformiát (13,65 g; 0,1 mol) oldatát cseppenként hozzáadtuk, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét 20 °C alatt tartottuk. Az elegyet ilyen hőmérsékleten kevertettük 16 órán át, majd 1 mól/l sósavat adtunk hozzá, amíg savas pH-t kaptunk. Az elegyet kétszer 50 ml etil-acetáttal extraháltuk, a szerves fázist telített nátrium-klorid oldattal mostuk, nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd az oldószereket rotációs bepárlóban elpárologtattuk. A kapott olajszerű anyagot izopropiléter - izopentán elegyből átkristályosítottuk. A kapott fehér színű por 83% ki-

20

25

termelésnek felelt meg.

MH+=230,1

30 1.2) 2-bróm-1-(4'-bróm-1,1'-bifenil-4-il)etanon

4-(4-brómfeni)acetofenont (10 g, 36,3 mmol) oldottunk 100 ml metanol és 150 ml diklórmetán elegyében. Piridin hidrobromid-perbromid polimer gyantát adtunk hozzá (65 g) és a reakcióelegyet 23 °C-on kevertettük 20 órán át. A
5 gyantát visszanyertük fritten való szűréssel és diklórmetánnal öblítettük. A szűrletet szárazra pároltuk, majd a kapott szilárd anyagot diklórmetán és heptán 1:1 arányú elegyével öblítettük, többször kis térfogatokat alkalmazva. Világos bézs színű port kaptunk, ami 70% kitermelésnek felelt meg.
10

^1H NMR (δ ppm, DMSO): 4,96 (s, 2H); 7,69–7,75 (m, 4H); 7,90 (dd, 2H); 8,08 (dd, 2H).

1.3) 4-[4-(4'-bróm-1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-karbonsav-butilészter

15 Az 1.1 lépésben előállított 1-(butoxikarbonil)piperidin-4-karbonsavat (2,29 g, 0,01 mol) és cézium-karbonátot (1,62 g, 0,005 mol) 30 ml vízmentes metanolban oldottunk és egy órán át kevertettük. Az elegyet szárazra pároltuk és 40 ml dimetilformamiddal hígítottuk. Hozzáadtuk a
20 rábban előállított 2-bróm-1-(4'-bróm-1,1'-bifenil-4-il)-etanont (4,00 g, 0,01 mol) majd a kapott elegyet 2 órán át kevertettük. Az oldószert forgólapátos szivattyú segítségével eltávolítottuk, majd 50 ml xilol elegyet adtunk hozzá és a cézium-bromidot fritten leszűrtük. Ezután
25 ammónium-acetátot (15,4 g, 0,2 mol) adtunk hozzá és az elegyet visszafolyási hőmérsékleten forraltuk 1 óra 30 percen át, majd jéghideg vízbe öntöttük amihez 80 ml etil-acetátot adtunk. Ülepítés után a szerves fázist
30 tiltett nátrium-klorid oldattal mostuk. A szerves fázist magnéziumsulfát felett szárítottuk és az oldószert elpárologtattuk. A kapott olajat izopropil-éterből átkristályosítottuk. A reakcióközeget fritten leszűrtük és 15 ml

izopropilacetátból átkristályosítottuk. Ismételten fritten szűrtük, majd a kapott szilárd anyagot izopropiléterrel majd izopentánnal öblítettük és ezután vákuumban szárítottuk. Fehér színű port kaptunk, ami 17%
5 kitermelésnek felelt meg. Op.: 150-152 °C.

2. Példa

4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-terc-butilészter

A vegyület előállítását az 1.2 és 1.3 lépésekhez hasonlóan végeztük, az 1.1 lépés szerinti intermedier helyett Boc-izonipekotinsavat (13,8 g, 0,06 mol) alkalmazva. A kapott végtermék bézs színű por, ami 62% kitermelésnek felel meg. Op.: 120-122 °C.

3. Példa

15 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-hidroklorid

A 2. példa szerinti vegyület (149 g, 0,037 mol) 100 ml etil-acetáttal készült szuszpenzióját mintegy 5 °C-ra hűtöttük. 100 ml 3 mol/l koncentrációjú, etil-acetáttal készült sósavoldatot adtunk hozzá cseppenként ezen a hőmérsékleten. A reakcióelegyet körülbelül egy órán át kevertük 23 °C-on. A kapott csapadékot fritten leszűrtük és etil-acetáttal majd éterrel mostuk. Vákuumban történő szárítás után bézs színű port kaptunk, 100% kitermeléssel.
25 sel. Op.: >260 °C.

4. Példa

1-Benzil-4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin

A 3. példa szerint előállított 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidint (0,6 g, 0,0018 mol) 20 ml
30

acetonitrilben oldottunk. Trietilamint (0,6 ml, 0,0044 mol) majd benzilbromidot (0,3 ml, 0,0024 mol) adtunk hozzá. 1 órán át 23 °C-on kevertettük, majd az oldószert elpárologtattuk. A maradékhoz 50 ml vizet és 60 ml etil-acetátot adtunk, majd a vizes fázist etil-acetáttal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid oldattal mostuk majd magnéziumsulfát felett szárítottuk. Az oldószert elpárologtattuk, a kapott olajat szilikagél oszlopon tisztítottuk, eluensként diklórmétán és metanol 95:5 arányú elegyét alkalmazva. A kapott fehér színű por 14% kitermelésnek felelt meg. Op.: 110-112 °C.

5. Példa

1-(Ciklohexilmetil)-4-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin

Az 1. példa szerintihez hasonló eljárással előállított 4-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidint (0,1 g, 0,0004 mol) 5 ml metanolban oldottunk, majd ciklohexánkarboxaldehidet (0,06 ml, 0,0005 mol) adtunk hozzá. 1 órán át 23 °C-on kevertettük, majd nátrium-triacetoxi-bórhidridet (0,17 g, 0,0008 mol) adtunk hozzá. Ezen a hőmérsékleten kevertettük további két napon át, majd körülbelül 10 ml vizet adtunk hozzá. A vizes fázist kétszer 20 ml etil-acetáttal extraháltuk, a kapott szerves fázist telített nátrium-klorid oldattal mostuk, magnéziumsulfát felett szárítottuk majd rotációs bepárlóban bepároltuk. A maradék olajat éterből átkristályosítottuk. Fritten való szűrés után a kapott kristályokat éterrel és izopentánnal mostuk. Bézs színű port kaptunk, ami 37% kitermelésnek felelt meg. Op.: 220-222 °C.

6. Példa

4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-N-butilpiperidin-1-karboxamid

A 3. példa szerint előállított 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidint (1,12 g, 0,003 mol) 20 ml diklór-1,2-etánhoz adtunk. A szuszpenzióhoz ezután 23 °C-on trietilamint (0,84 ml, 0,006 mol) és n-butilizocianátot (0,34 ml, 0,003 mol) adtunk. A reakcióelegyet körülbelül 30 percig 50 °C-on tartottuk, majd 23 °C-on kevertettük két napon át. Ezután 20 ml vizet adtunk hozzá. A kapott csapadékot fritten leszűrtük és diklór-1,2-etánnal majd éterrel mostuk. Vákuumban történő szárítás után fehér színű port kaptunk, ami 46% kitermelésnek felelt meg. Op.: 99-100 °C.

7. Példa

4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-N-butilpiperidin-1-karbonsav-tioamid

A 3. példa szerint előállított 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidint (1,12 g, 0,003 mol) 25 ml diklór-1,2-etánhoz adtunk. Trietilamint (0,84 ml, 0,006 mol) majd n-butilizocianátot (0,38 ml, 0,003 mol) adtunk a kapott szuszpenzióhoz 23 °C-on. Az elegyet körülbelül 30 percig 50 °C-on tartottuk majd 23 °C-on kevertettük két napon át. Ezután 20 ml vizet adtunk hozzá. A kapott csapadékot fritten leszűrtük és diklór-1,2-etánnal majd éterrel mostuk. A kapott szilárd anyagot szilikagél oszlopon tisztítottuk, diklórmétán és etanol 90:10 arányú elegyével eluálva. A kapott fehér színű por 31% kitermelésnek felelt meg. Op.: 102-103 °C.

8. Példa

4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-

-karbonsav-etilészter

A 3. példa szerint előállított 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-
-1H-imidazol-2-il]piperidin-hidrokloridot (1,12 g,
0,003 mol) 30 ml diklórmétánhoz adtuk. A szuszpenzióhoz
5 23 °C-on trietilamint (0,83 ml, 0,006 mol) majd
n-etil-klórformiátot (0,28 ml, 0,003 mol) adtunk. A reak-
cióelegyet 23 °C-on kevertettük 16 órán át. Ezután tri-
etilamint (0,42 ml, 0,003 mol) majd 20 ml vizet adtunk
hozzá. A vizes fázist kétszer 20 ml etil-acetáttal extra-
10 háltuk és a kapott szerves fázist telített nátrium-
-kloriddal mostuk, majd magnéziumszulfát felett szárított-
tuk és rotációs bepárlóban bepároltuk. A kapott olajat
szilikagél oszlopon tisztítottuk, eluensként etil-acetát
és heptán 95:5 arányú elegyét használva. Világos sárga
15 színű port kaptunk, ami 20% kitermelésnek felelt meg.
Op.: 71-72 °C.

9. Példa

4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-1-pentanoil-
piperidin

20 A 3. példa szerint előállított 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-
-1H-imidazol-2-il]piperidin-hidrokloridot (1,12 g, 0,003
mol) 30 ml diklórmétánhoz adtunk. A kapott szuszpenzióhoz
23 °C-on trietilamint (0,83 ml, 0,006 mol) majd pentano-
ilkloridot (0,36 ml, 0,003 mol) adtunk, és a reakcióele-
25 gyet 23 °C-on kevertettük 24 órán át, majd trietilamint
(0,42 ml, 0,003 mol) adtunk hozzá. Egy órán át 23 °C-on
kevertettük, majd 20 ml vizet adtunk hozzá. Dekantálás
után a vizes fázist kétszer 20 ml diklórmétánnal extra-
háltuk. A szerves fázist telített nátrium-klorid oldattal
30 mostuk, magnéziumszulfát felett szárítottuk és rotációs
bepárlóban bepároltuk. A kapott olajat szilikagél oszlo-
pon tisztítottuk, eluensként diklórmétán és etanol



100-95:5 arányú elegyét használva. Fehér színű port kaptunk 15% kitermeléssel. Op.: 215-216 °C.

A 10-20. példák szerinti vegyületeket az 1-9. példák szerinti eljárásokhoz hasonlóan illetve az (I) általános képletű vegyületek előállításának általános ismertetése szerint állítottuk elő.

10. példa

4-[4-(4-Fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-terc-butilészter

10 Szabad bázis. Olvadáspont: 180-182 °C.

11. példa

4-[4-(4-Fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin

Hidroklorid. Olvadáspont: >260 °C.

12. példa

15 1-Benzil-4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin

Szabad bázis. Olvadáspont: 110-112 °C.

13. példa

20 4-[4-(4-terc-butilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter

Szabad bázis. Olvadáspont: 98-100 °C.

14. példa

1-Benzil-3-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin

Hidroklorid. MH⁺ = 336,2.

25 15. példa

3-[4-(4-Fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter

Szabad bázis. Olvadáspont: 96,5 °C.

16. példa

2-[4-(4-Fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin

Hidroklorid. Olvadáspont: 222-223 °C.

5 17. példa

1-Benzil-2-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin

Szabad bázis. Olvadáspont: 181,6 °C.

18. példa

2-[4-(4-Fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbon-
10 sav-butylészter

Szabad bázis. Olvadáspont: 157,4 °C.

19. példa

4-[4-(1,1'-Bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-1-hexilpipe-
ridin

15 Szabad bázis. Olvadáspont: 138-139 °C.

20. példa

4-[4-(1,1'-Bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-
-karbonsav-butylészter

Szabad bázis. Olvadáspont: 73-74 °C.

20 21. példa

2-[4-(1,1'-Bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin

Hidroklorid. MH⁺ = 304,2.

22. példa

3-[4-(1,1'-Bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin

25 Hidroklorid. Olvadáspont: 226-227 °C.

23. példa

2-[4-(1,1'-Bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter

Szabadbázis. Olvadáspont: 166-167 °C.

5 24. példa

3-[4-(1,1'-Bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter

Szabad bázis. Olvadáspont: 116-117 °C.

25. példa

10 4-[4-(4-Metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin

Hidroklorid. Olvadáspont: 272-273 °C.

26. példa

4-[4-(4-Metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter

15 Szabad bázis. Olvadáspont: 48-50 °C.

A találmány szerinti termékek farmakológiai vizsgálata

Patkányok agykérgi nátriumcsatornájára vonatkozó kötődési vizsgálat

20 A vizsgálat abból állt, hogy mértük a vegyületeknek a tríciummal jelölt batrakotoxinnak a feszültség függő nátriumcsatornák kötődésére gyakorolt hatását a Brown által leírt módszerrel [J. Neurosci. 6, 2064-2070 (1986)].

Patkányok agykérgi homogenizátumának előállítása

25 230-250 g tömegű Sprague-Daily patkányok (Charles River, Franciaország) agykérgét eltávolítottuk, mértük és Potter őrlőben homogenizáltuk, amely teflon dugattyúval volt ellátva (10 löketes). A homogenizálást izoláló pufferben

végeztük, amelynek az összetétele a következő volt: 0,32 M szukróz, 5 mM K_2HPO_4 , pH 7,4. A kapott homogenizátumot 10 percen át 1000 g gyorsulással centrifugáltuk. A felül-
5 úszót eltávolítottuk és 20 000 g gyorsulással centrifugáltuk 15 percen át. A pelletet leválasztottuk az izolációs pufferből és 15 percen át 20 000 g gyorsulással centrifugáltuk. A kapott pelletet újra szuszpendáltuk inkubációs pufferben (amelynek összetétele a következő:
10 50 mM HEPES, 5,4 mM kálium-klorid, 0,8 mM magnéziumszulfát, 5,5 mM glükóz, 130 mM kolin-klorid, pH 7,4). Ezután alikvot részekre osztottuk és $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk a vizsgálat napjáig. A végső protein koncentráció 4-8 mg/ml volt. A proteinek vizsgálatát BioRad (Franciaország) márkájú készlettel végeztük.

15 A tríciummal jelölt batrakotoxin mérése

A kötési reakciót úgy végeztük, hogy 1 óra 30 percen át $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on inkubáltunk 100 μl patkány agykérgi homogenizátumot, amely 75 μg proteint tartalmazott, 100 μl tríciummal
20 ummal jelölt batrakotoxin-A 20-alfa-benzoát (37,5 Ci/mmol, NEN, 5 nM végső koncentráció) és 200 μl tetrodotoxin (1 μM végső koncentráció), 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ skorpió méreg (végső koncentráció) valamint 100 μl inkubációs puffer mellett. A minták egy részéhez vizsgálandó vegyületet
25 adtunk, különböző koncentrációkban. A nem specifikus kötést 300 μM veratridin jelenlétében határoztuk meg, és a nem-specifikus kötésre kapott értéket levontuk az összes többi kapott értékből. A mintákat Brandel szűrőn (Gaithersburg, Maryland, USA) szűrtük, Unifilter GF/C lemezek
30 mezeken, elő inkubálva 0,1% polietiléniminnel (20 $\mu\text{l}/\text{üreg}$), majd kétszer 2 ml szűrő pufferrel mostuk (5 mM HEPES, 1,8 mM kalcium-klorid, 0,8 mM magnéziumszulfát, 130 mM kolin-klorid pH 7,4). Hozzáadtunk 20 μl

Microscint 0-t, és mértük a radioaktivitást folyadék szcintillációs számlálóval (Topcount, Packard). Minden mérést kétszer végeztünk. A kapott eredményekből meghatároztuk a tríciummal jelzett batrakotoxin specifikus kötése-
5 sének %-os értékét, a kontrollhoz viszonyítva.

Eredmények

Az 1-9, 12-14, 17, 19-24 és 26 példák szerinti vegyületek IC_{50} értéke $1\mu M$ vagy annál kisebb érték volt.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű vegyületek, racém és enantiomer alakjaik és ezek bármilyen kombinációja, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása nátriumcsatorna módosító hatású gyógyszerek előállítására, ahol az (I) általános képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy $-X-Y-R^4$ általános képletű csoport, ahol $-X-Y$ jelentése kötés, $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NH-$ vagy $CS-NH-$ csoport, és R^4 jelentése alkil-, halogénalkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aril- vagy aralkilcsoport, ahol az aralkil- vagy arilcsoport adott esetben 1-4-szeresen az arilcsoporton egy vagy több, a következők közül választott szubsztituenssel helyettesített: halogénatom, hidroxil-, alkil-, alkoxil- vagy alkiltiocsoport,

R^2 jelentése alkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil- vagy arilcsoport, ahol az arilcsoport adott esetben 1-4-szeresen a következő csoportból választott szubsztituenssel helyettesített: halogénatom, alkil-, halogénalkil-, hidroxil-, alkoxil-, alkiltio-, ciano-, nitro-, NR^5R^6 , SO_2R^7 , arilamino- vagy arilcsoport, ahol az arilamino- vagy arilcsoport adott esetben 1-4-szeresen az arilcsoporton a halogénatomok, alkil-, hidroxil-, alkoxil- vagy alkiltio-csoportok közül választott szubsztituenssel helyettesített,

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkilcsoport vagy R^5 és R^6 együttes jelentése a nitrogénatommal együtt 5-7 tagú heterociklusos csoport, amelynek a többi tagja $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ és $-NR^8-$ csoport lehet;

R^7 jelentése egymástól függetlenül alkil csoport,

R^8 jelentése egymástól függetlenül amikor előfordul hidrogénatom, vagy alkil-, halogénalkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aril- vagy aralkilcsoport, ahol az
5 aralkil- vagy arilcsoportok adott esetben 1-4-szeresen az arilcsoporton vagy csoportokon a halogénatomok és az alkil-, hidroxil-, alkoxycsoportok közül választott szubsztituenssel helyettesítettek, vagy

R^2 jelentése (a) általános képletű csoport, ahol

10 R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, OH, alkil- vagy alkoxycsoport,

R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

és W jelentése - ha jelen van - vegyértékkötés vagy
15 -O-, -S- vagy -NR¹⁵- képletű csoport, ahol R^{15} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

vagy R^2 jelentése (b) képletű csoport, amelyben

R^{16} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

és T jelentése -(CH₂)_m- képletű csoport, ahol m ér-
20 ték 1 vagy 2,

vagy végül R^2 jelentése (c) képletű csoport,

ahol R^{17} jelentése hidrogénatom vagy alkil- vagy -Σ-NR¹⁸R¹⁹ vagy -Σ-CHR²⁰R²¹ képletű csoport,

Σ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szén-
25 atomos alkilcsoport,

R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport,

R^{20} és R^{21} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy karbociklusos vagy heterociklusos arilcsoport,

amely adott esetben 1-4-szeresen egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, amelyeket egymástól függetlenül a halogénatomok, az alkil-, OH, nitro-, alkoxi- és $\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ csoportok közül választunk, ahol

5 R^{22} és R^{23} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, és T jelentése $-(\text{CH}_2)_m-$ csoport, ahol m értéke 1 vagy 2; és

R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil- vagy arilcsoport, ahol az arilcsoport
10 adott esetben 1-4-szeresen helyettesített a következők közül választott szubsztituenssel: halogénatom, alkil-, halogénalkil-, hidroxil-, alkoxi-, alkiltio-, ciano-, nitro-, $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, SO_2R^{26} vagy arilcsoport, amely adott esetben 1-4-szeresen helyettesített a halogénatomok és az
15 alkil-, hidroxil-, alkoxi-, alkiltiocsoportok közül választott szubsztituenssel,

R^{24} és R^{25} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil csoport vagy R^{24} és R^{25} együtt a nitrogénatommal egy 5-7 tagú heterociklusos csoportot képez,
20 amelynek gyűrűtagja lehet $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ vagy $-\text{NR}^{28}-$ csoport,

R^{26} jelentése egymástól függetlenül mindenütt, ahol előfordul, alkilcsoport,

R^{28} jelentése egymástól függetlenül mindenütt, ahol
25 előfordul hidrogénatom vagy alkilcsoport,

vagy a vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az (I) általános képletű vegyületekben illetve gyógyászati
30 elfogadható sóikban a szubsztituensek jelentése a követ-

kező:

R^1 jelentése hidrogénatom, avagy alkil-, aralkil- vagy cikloalkil-csoport vagy R^1 jelentése

egy $-X-Y-R^4$ általános képletű csoport;

5 R^2 jelentése fenilcsoport, amely helyettesítve van halogénatommal, alkil- vagy alkoxicsoporttal, vagy NR^5R^6 általános képletű csoporttal, vagy adott esetben halogénatommal vagy alkoxicsoporttal helyettesített fenilcsoporttal;

10 R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkil- vagy fenilcsoport.

3. AZ 1. vagy 2. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az (I) általános képletű vegyületekben illetve gyógyszerilag elfogadható sóikban a szubsztituensek jelentése a következő:

15 * az (I) általános képletű vegyület piperidil gyűrűje a 3-as vagy a 4-es helyzetben az R^2 vagy R^3 csoportot hordozó imidazol csoporttal van helyettesítve;

* R^1 jelentése hidrogénatom vagy aralkil- vagy cikloalkilcsoport vagy R^1 jelentése $-X-Y-R^4$ csoport, ahol
20 $-X-Y-$ csoport jelentése $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NH-$ vagy $-CS-NH-$ csoport és R^4 jelentése alkil- halogénalkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aril- vagy aralkilcsoport;

* R^2 jelentése fenilcsoport amely helyettesítve van halogénatommal, alkilcsoporttal vagy egy adott esetben
25 halogénatommal helyettesített fenilcsoporttal;

* R^3 jelentése hidrogénatom.

4. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az (I) általános képletű vegyület a következő csoportból választjuk:

30 - 4-[4-(4'-bróm-1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-

- il]piperidin-1-karbonsav-butylészter;
- 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-terc-butylészter;
- 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 5 - 1-benzil-4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 1-(ciklohexilmetil)-4-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-N-butilpiperidin-1-karboxamid;
- 10 - 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-N-butilpiperidin-1-karbotioamid;
- 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-etilészter;
- 15 - 4-[4-(1,1'-bifennil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-1-pentanoilpiperidin;
- 4-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-terc-butylészter;
- 4-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 20 - 1-benzil-4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 4-[4-(4-terc-butylfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter;
- 1-benzil-3-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 25 - 3-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter;
- 2-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin;

- 1-benzil-2-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 2-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter;
- 5 - 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-1-hexilpiperidin;
- 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter;
- 2-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 10 - 3-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 2-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter;
- 3-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter;
- 15 - 4-[4-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 4-[4-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter;

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

20 5. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az (I) általános képletű vegyület a következő csoportból választjuk:

- 4-[4-(4'-bróm-1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter;
- 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-terc-butylészter;
- 25 - 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 1-benzil-4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin;

- 1-(ciklohexilmetil)-4-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-N-butilpiperidin-1-karboxamid;
- 5 - 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-N-butilpiperidin-1-karbotioamid;
- 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-etilészter;
- 4-[4-(1,1'-bifennil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-1-pentanoilpiperidin;
- 10 - 1-benzil-4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 4-[4-(4-terc-butilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter;
- 15 - 1-benzil-3-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 1-benzil-2-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-1-hexilpiperidin;
- 20 - 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter;
- 2-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 3-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 25 - 2-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter;
- 3-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter;

- 4-[4-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-illpiperidin-1-karbonsav-butilészter;

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

5 6. Az 1-5. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása fájdalom kezelésére alkalmazható gyógyszerek előállítására.

7. A 6. igénypont szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy a gyógyszer neuropátiás fájdalmak és migrén
10 kezelésére szolgál.

8. Az (I)_M általános képletű vegyületek, mint gyógyszerek, racém vagy enantiomer alakja és ezek bármilyen kombinációja, ahol az (I)_M általános képletben

R¹ jelentése hidrogénatom vagy -X-Y-R⁴ általános
15 képletű csoport, ahol -X-Y jelentése kötés, -CO-, -CO-O-, -CO-NH- vagy CS-NH- csoport, és R⁴ jelentése alkil-, halogénalkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aril- vagy aralkilcsoport, ahol az aralkil- vagy arilcsoport adott esetben 1-4-szeresen az arilcsoporton egy vagy több, a
20 következők közül választott szubsztituenssel helyettesített: halogénatom, hidroxil-, alkil-, alkoxil- vagy alkiltiocsoport,

R² jelentése alkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil- vagy arilcsoport, ahol az arilcsoport adott esetben
25 1-4-szeresen a következő csoportból választott szubsztituenssel helyettesített: halogénatom, alkil-, halogénalkil-, hidroxil-, alkoxil-, alkiltio-, ciano-, nitro-, NR⁵R⁶, SO₂R⁷, arilamino- vagy arilcsoport, ahol az arilamino- vagy arilcsoport adott esetben 1-4-szeresen az
30 arilcsoporton a halogénatomok, alkil-, hidroxil-, alkoxil- vagy alkiltio-csoportok közül választott szubsztituenssel

helyettesített,

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-atom, alkilcsoport vagy R^5 és R^6 együttes jelentése a nitrogénatommal együtt 5-7 tagú heterociklusos csoport,
5 amelynek a többi tagja $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ és $-NR^8-$ csoport lehet;

R^7 jelentése egymástól függetlenül alkil csoport,

R^8 jelentése egymástól függetlenül amikor előfordul hidrogénatom, vagy alkil-, halogénalkil-, cikloalkil-,
10 cikloalkilalkil-, aril- vagy aralkilcsoport, ahol az aralkil- vagy arilcsoportok adott esetben 1-4-szeresen az arilcsoporton vagy csoportokon a halogénatomok és az alkil-, hidroxil-, alkoxycsoportok közül választott szubsztituenssel helyettesítettek, vagy

15 R^2 jelentése (a) általános képletű csoport, ahol

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, OH, alkil- vagy alkoxycsoport,

R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

20 és W jelentése – ha jelen van – vegyértékkötés vagy $-O-$, $-S-$ vagy $-NR^{15}-$ képletű csoport, ahol R^{15} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

vagy R^2 jelentése (b) képletű csoport, amelyben

R^{16} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

25 és T jelentése $-(CH_2)_m-$ képletű csoport, ahol m érték 1 vagy 2,

vagy végül R^2 jelentése (c) képletű csoport,

ahol R^{17} jelentése hidrogénatom vagy alkil- vagy $NR^{18}R^{19}$ vagy $-\Sigma-CHR^{20}R^{21}$ képletű csoport,

Σ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport,

5 R^{20} és R^{21} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy karbociklusos vagy heterociklusos arilcsoport, amely adott esetben 1-4-szeresen egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, amelyeket egymástól függetlenül a halogénatomok, az alkil-, OH, nitro-, alkoxi- és $NR^{22}R^{23}$
10 csoportok közül választunk, ahol

R^{22} és R^{23} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, és T jelentése $-(CH_2)_m-$ csoport, ahol m értéke 1 vagy 2; és

R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkil-, cikloalkil-,
15 cikloalkilalkil- vagy arilcsoport, ahol az arilcsoport adott esetben 1-4-szeresen helyettesített a következők közül választott szubsztituenssel: halogénatom, alkil-, halogénalkil-, hidroxil-, alkoxi-, alkiltio-, ciano-, nitro-, $NR^{24}R^{25}$, SO_2R^{26} vagy arilcsoport, amely adott eset-
20 ben 1-4-szeresen helyettesített a halogénatomok és az alkil-, hidroxil-, alkoxi-, alkiltiocsoportok közül választott szubsztituenssel,

R^{24} és R^{25} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil csoport vagy R^{24} és R^{25} együtt a nitrogén-
25 atommal egy 5-7 tagú heterociklusos csoportot képez, amelynek gyűrűtagja lehet $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ vagy $-NR^{28}-$ csoport,

R^{26} jelentése egymástól függetlenül mindenütt, ahol előfordul, alkilcsoport,

30 R^{28} jelentése egymástól függetlenül mindenütt, ahol előfordul hidrogénatom vagy alkilcsoport,

azzal a megkötéssel, hogy ha R^2 jelentése (a), (b) és (c) általános képletű csoporttól eltérő, akkor R^1 jelentése nem lehet hidrogénatom, alkilcsoport, alkoxi-csoport, vagy adott esetben helyettesített arilcsoport;

5 és az $(I)_M$ általános képletű vegyületek gyógyászati-lag elfogadható sói.

9. Gyógyszer, amely a következő vegyületek valamelyike:

- 10 - 4-[4-(4'-bróm-1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butilészter;
- 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-terc-butilészter;
- 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 15 - 1-benzil-4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 1-(ciklohexilmetil)-4-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-N-butilpiperidin-1-karboxamid;
- 20 - 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-N-butilpiperidin-1-karbotioamid;
- 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-etilészter;
- 25 - 4-[4-(1,1'-bifennil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-1-pentanoilpiperidin;
- 4-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-terc-butilészter;
- 4-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 1-benzil-4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]pi-

peridin;

- 4-[4-(4-terc-butilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter;
- 1-benzil-3-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 3-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter;
- 2-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 1-benzil-2-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 2-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter;
- 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-1-hexilpiperidin;
- 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter;
- 2-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 3-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 2-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter;
- 3-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter;
- 4-[4-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 4-[4-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter;

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

10. Termék, azzal jellemezve, hogy a 8. igénypont szerinti (I)_M általános képletű vegyületek valamelyike

vagy ezek gyógyászatiilag elfogadható sója.

11. Termék, azzal jellemezve, hogy a következő vegyületek valamelyike:

- 5 - 4-[4-(4'-bróm-1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter;
- 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-terc-butylészter;
- 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 10 - 1-benzil-4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 1-(ciklohexilmetil)-4-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-N-butylpiperidin-1-karboxamid;
- 15 - 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-N-butylpiperidin-1-karbotioamid;
- 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-etilészter;
- 4-[4-(1,1'-bifennil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-1-pentanolpiperidin;
- 20 - 4-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-terc-butylészter;
- 4-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 1-benzil-4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 25 - 4-[4-(4-terc-butylfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter;
- 1-benzil-3-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin;

- ridin;
- 3-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butilészter;
 - 2-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
 - 5 - 1-benzil-2-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
 - 2-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butilészter;
 - 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-1-hexil-
 - 10 piperidin;
 - 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butilészter;
 - 2-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
 - 3-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
 - 15 - 2-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butilészter;
 - 3-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butilészter;
 - 4-[4-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
 - 20 - 4-[4-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butilészter;

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

12. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként legalább egy 8. igénypont szerinti (I)_M általános képletű
 25 vegyületet vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza.

13. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként a következő vegyületek valamelyikét vagy ennek gyógyászati-

lag elfogadható sóját tartalmazza:

- 4-[4-(4'-bróm-1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butylészter;
- 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-
- 5 -karbonsav-terc-butylészter;
- 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 1-benzil-4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]pi-
- peridin;
- 1-(ciklohexilmetil)-4-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-
- 10 -il]piperidin;
- 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-N-butylpi-
- peridin-1-karboxamid;
- 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-N-butylpi-
- peridin-1-karbotioamid;
- 15 - 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-
- karbonsav-etilészter;
- 4-[4-(1,1'-bifennil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-1-penta-
- noilpiperidin;
- 4-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-kar-
- 20 bonsav-terc-butylészter;
- 4-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
- 1-benzil-4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]pi-
- peridin;
- 4-[4-(4-terc-butylfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-
- 25 -karbonsav-butylészter;
- 1-benzil-3-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]pipe-
- ridin;
- 3-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-kar-

- bonsav-butilészter;
- 2-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
 - 1-benzil-2-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
 - 5 - 2-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butilészter;
 - 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-1-hexilpiperidin;
 - 4-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-
 - 10 -karbonsav-butilészter;
 - 2-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
 - 3-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
 - 2-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-
 - karbonsav-butilészter;
 - 15 - 3-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-
 - karbonsav-butilészter;
 - 4-[4-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin;
 - 4-[4-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-karbonsav-butilészter;
- 20 és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

+ 5 lap rajz

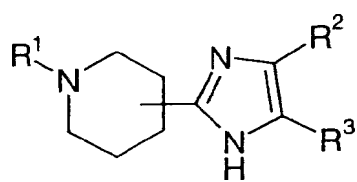
W!

A bejelentő helyett
a meghatalmazott

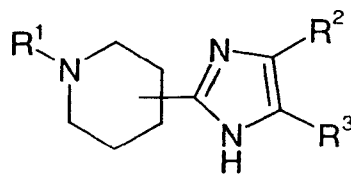
25

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.


Szimonné Backhausz Beáta
szabadalmi ügyvivő

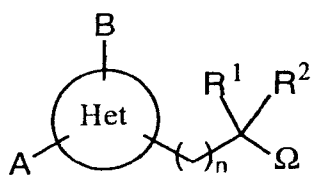


(I)

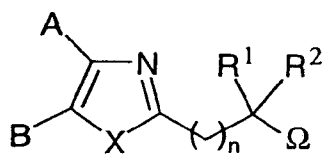


(I)_M

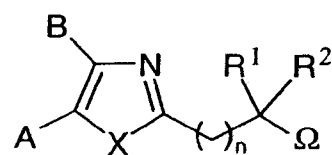
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



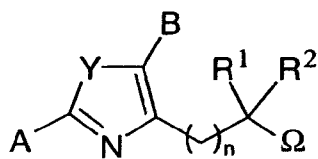
(A1)



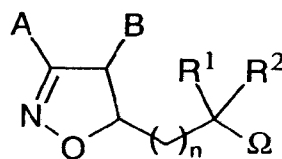
(A1)₁



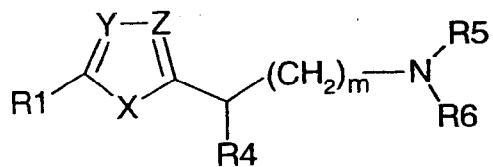
(A1)₂



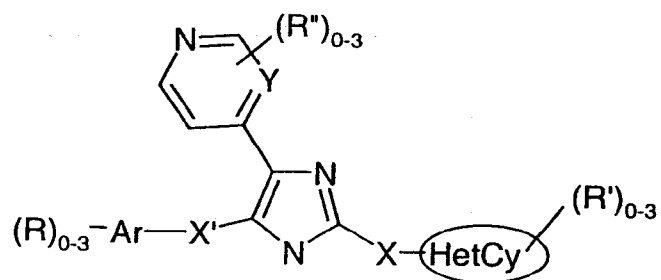
(A1)₃



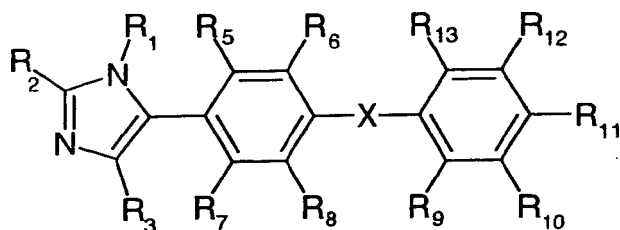
(A1)₄



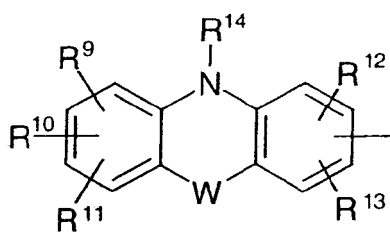
(A2)



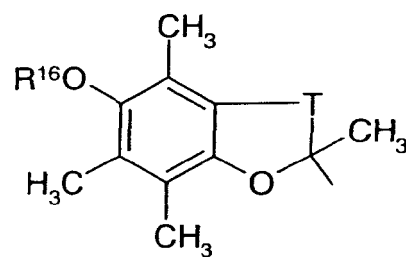
(A3)



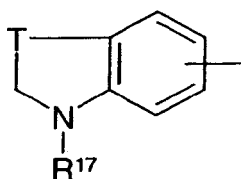
(A4)



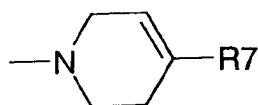
(a)



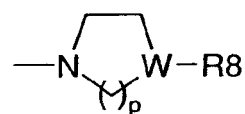
(b)



(c)

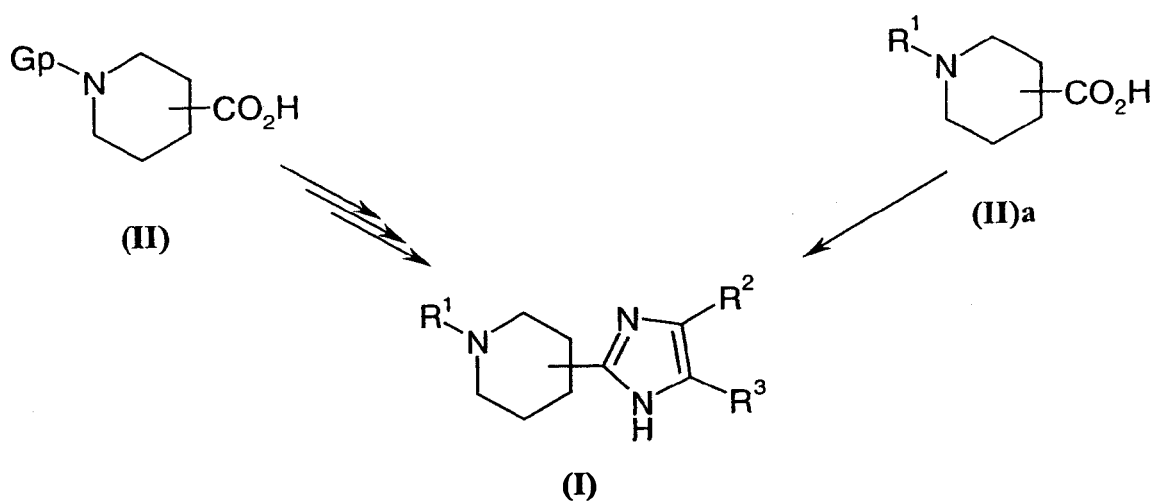


(p)



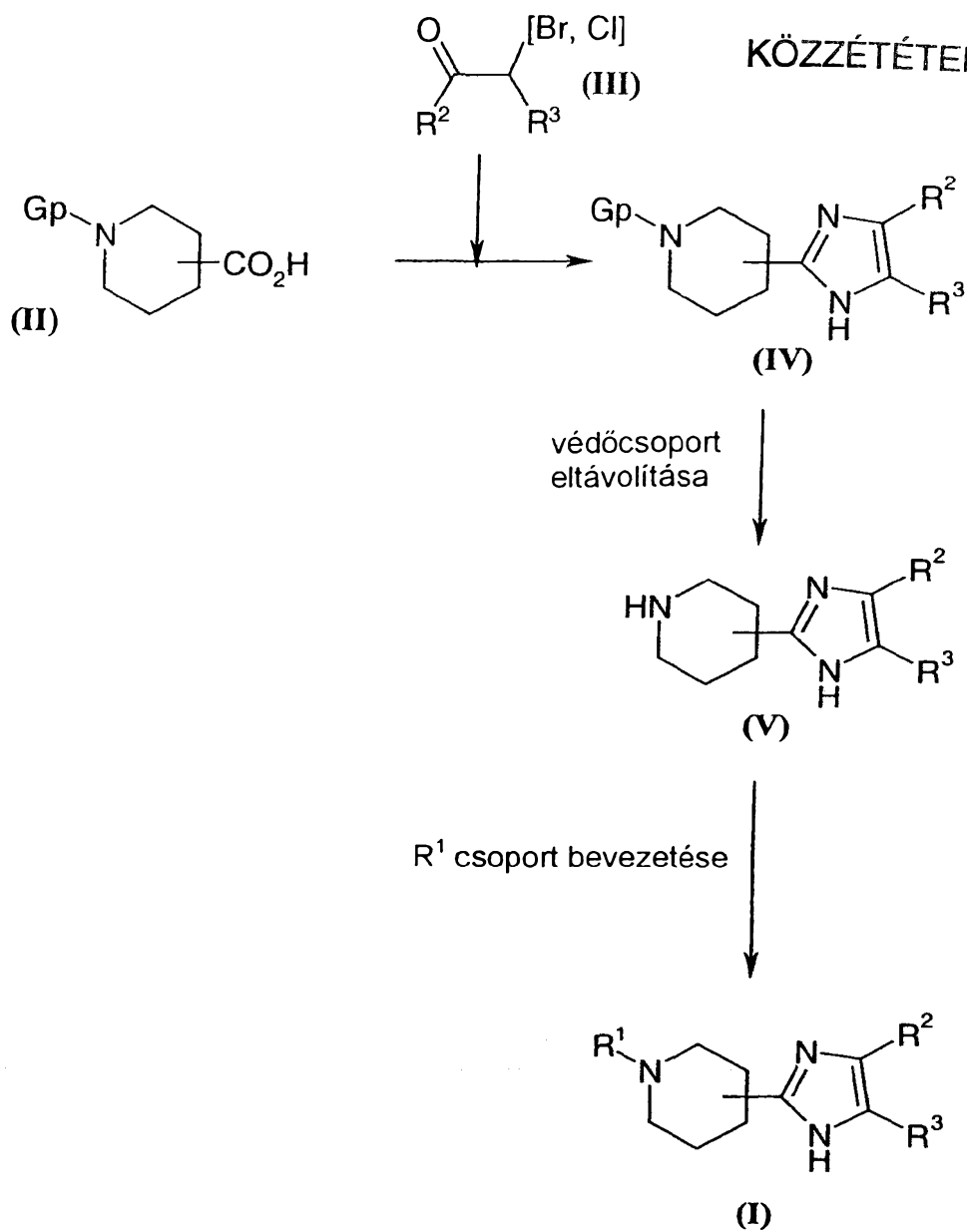
(q)

1. reakcióvázlat

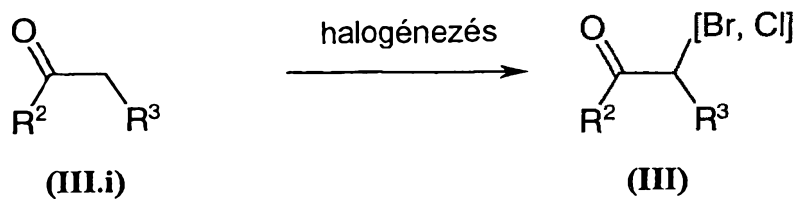


2. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

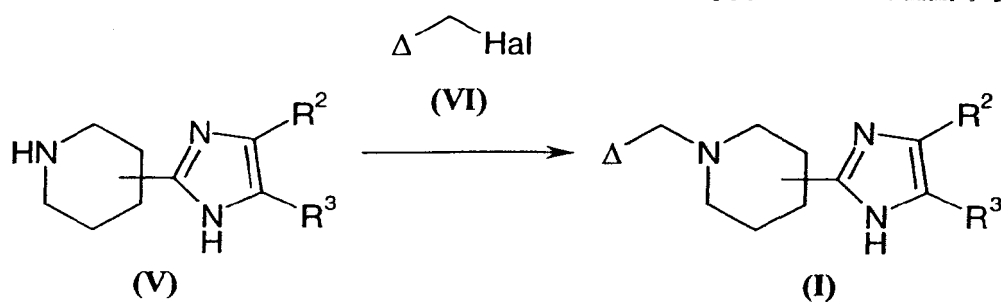


3. reakcióvázlat

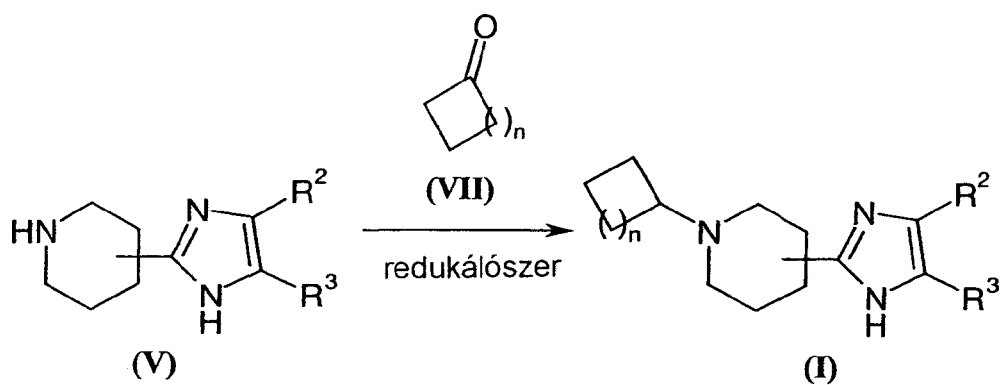


4. reakcióvázlat

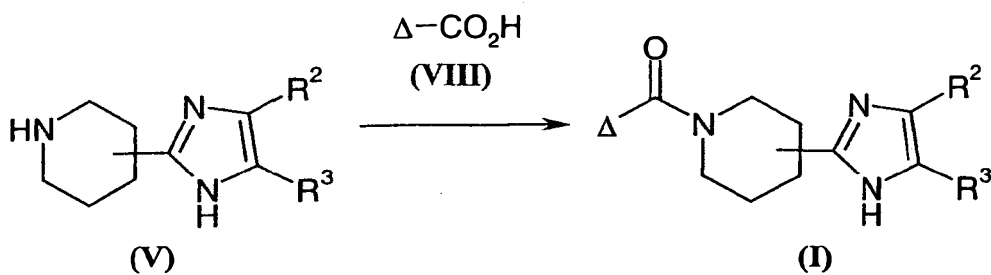
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



5. reakcióvázlat

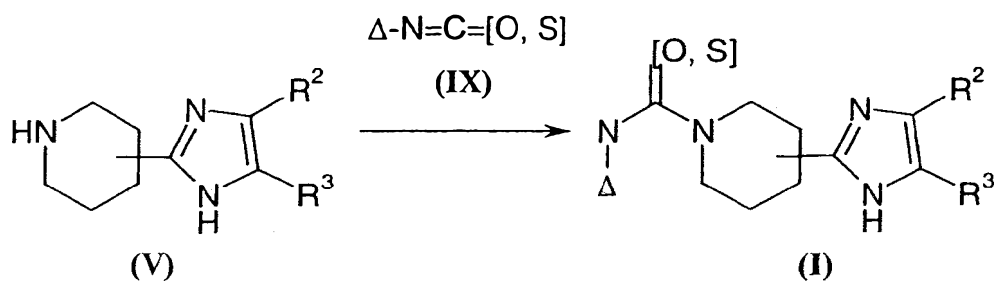


6. reakcióvázlat

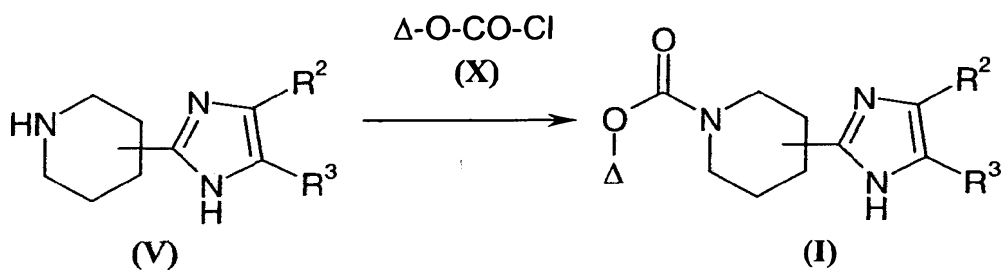


7. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



8. reakcióvázlat



9. reakcióvázlat

