

(11) Patent numeris: **4482** (51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **C07D 233/88**  
**A61K 31/415**

(21) Paraiškos numeris: **98-047**

(22) Paraiškos padavimo data: **1998 04 03**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1998 10 26**

(45) Patent paskelbimo data: **1999 03 25**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/EP96/03295**

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

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1998 04 03**

(31, 32, 33) Prioritetas: **195 32 668.7, 1995 09 05, DE**

(72) Išradėjas:

**Hans-Joachim Lankau, DE**  
**Manfred Menzer, DE**  
**Klaus Unverferth, DE**  
**Karl Gewalt, DE**  
**Harry Schafer, DE**

(73) Patent savininkas:

**ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GmbH,**  
**Meissnerstrasse 35, D-01445 Radebeul, DE**

(74) Patentinis patikėtinis:

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

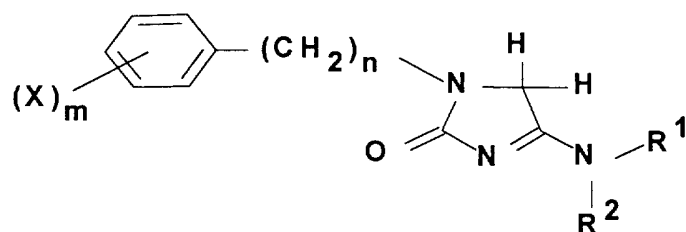
---

(54) Pavadinimas:

**Nauji 1-aril(alkil)imidazolin-2-onai, turintys dipakeistą aminogrupę 4**  
**padėtyje, pasižymintys antispazminiu veikimu, ir jų gavimo būdas**

(57) Referatas:

Junginiai, pasižymintys antispazminiu veikimu, kurių bendra formulė yra 1,



$n = 0, 1$ ;  $m = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ ;

kurioje:  $X$  yra vandenilis,  $C_1$ - $C_4$ -alkilas,  $C_1$ - $C_4$ -alkoksilas, trifluormetilas arba halogenas;  $R^1$  ir  $R^2$  yra  $C_1$ - $C_4$ -alkilas, cikloalkilas arba heteroalkilas.

Šis išradimas yra susijęs su 1-aril(alkil)imidazolin-2-onais, turinčiais dipakeistą aminogrupę 4 padėtyje, su jų gavimo būdais ir jų panaudojimu kaip  
10 farmacinių priemonių centrinės nervų sistemos susirgimų, konkrečiai, įvairių formų epilepsijos, gydymui.

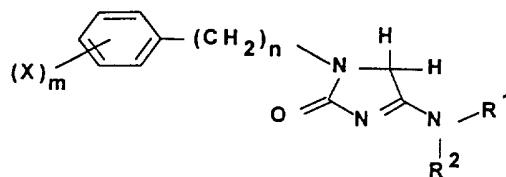
Pagal žinomą technikos lygį 1-aril(alkil)imidazolin-2-onus, turinčius nepakeistą amino arba metilaminogrupę 4 padėtyje, gauna aril(alkil)aminoacetamidams reaguojant su bromcianu. N-alkilinant tokiu būdu  
15 gautus 4-amino-1-aril(alkil)imidazolin-2-onus, gauna 3-alkil- arba 1-iminoalkil-3-alkil-1-aril(alkil)imidazolin-2-onus, be to aminogrupė 4 padėtyje tautomerizuoja į iminogrupę. To pasėkoje tolesnis N-alkilinimas, siekiant gauti bendros 1 formulės junginius, yra neįmanomas, ir ryšium su tuo atitinkančių šį išradimą junginių tokiu būdu gauti negalima (JAV patentas Nr. 4044021; Vokietijos patentas Nr.  
20 2251354).

1-Aril(alkil)imidazolin-2-onai, turintys dipakeistą aminogrupę 4 padėtyje, iki šiol nėra aprašyti.

Žinoma daugybė junginių, pasižyminčių antispazminiu veikimu. Tačiau dar ir dabar ne visų epileptinių sindromų gydymas duoda patenkinamus rezultatus.

25 Tokiu būdu, šio išradimo tikslas yra naujų junginių, pasižyminčių palankiomis farmakologinėmis savybėmis, kuriuos galima naudoti, pavyzdžiui, kaip farmacinius preparatus, ir pasižyminčių antispazminiu veikimu, pateikimas.

Pagal šį išradimą tie nauji junginiai yra 1-ari(alkil)imidazolin-2-onai, kurių bendra formulė yra 1:



$n = 0, 1; m = 0, 1, 2, 3, 4, 5;$

kurioje:

X yra vandenilis,  $C_1$ - $C_4$ -alkilas,  $C_1$ - $C_4$ -alkoksilas, trifluormetilas arba  
5 halogenas;

$R^1$  ir  $R^2$  yra  $C_1$ - $C_4$ -alkilas, cikloalkilas arba heteroalkilas, kur alkilo grupė pasirinktinai apima 5-7 anglies atomus,

arba

$R^1$  ir  $R^2$  kartu sudaro alkileno grupę, turinčią 2-6 anglies atomus, kur  $-CH_2-$   
10 grupė gali būti pakeista deguonim, azotu arba siera.

$CH_2$  grupių skaičius lygus arba 0 (1-arilimidazolin-2-onai), arba 1 (1-arilalkilimidazolin-2-onai).

Junginių, turinčių bendrą formulę 1, pavyzdžiai yra šie:

1-fenil-4-morfolinimidazolin-2-onas

15 1-(4-metoksi)-4-piperidinimidazolin-2-onas

1-(4-chlorfenil)-4-morfolinimidazolin-2-onas

1-(4-chlorfenil)-piperidinimidazolin-2-onas

1-(4-chlorfenil)-4-dimetilaminoimidazolin-2-onas

1-(4-bromfenil)-4-morfolinimidazolin-2-onas

20 1-(3-chlorfenil)-4-morfolinimidazolin-2-onas

1-(4-chlorfenil)-4-heksametileniminoimidazolin-2-onas

1-(4-chlorfenil)-4-(4-metilpiperazino)imidazolin-2-onas

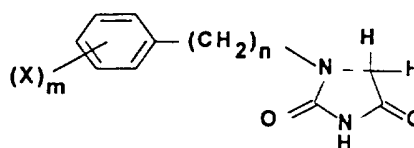
1-(4-metilfenil)-4-morfolinimidazolin-2-onas

1-(4-chlorfenil)-4-(cikloheksilmetilamino)imidazolin-2-onas

25 1-(4-fluorfenil)-4-morfolinimidazolin-2-onas

1-benzil-4-morfolinimidazolin-2-onas.

Pagal šį išradimą bendrą formulę 1 turintys junginiai gali būti gauti nauju būdu, reaguojant bendros formulės 2 junginiams



$n = 0, 1; m = 0, 1, 2, 3, 4, 5;$

kurioje X yra vandenilis, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksilas, trifluormetilas arba halogenas;

5 su antriniu aminu.

Alternatyviai, formulę 1 turintys junginiai gali būti gauti tirpiklyje arba antrinio amijo pertekliuje nuo 50 iki 160 °C temperatūroje. Tinkami tirpikliai, kuriems teikiama pirmenybė, yra aromatiniai angliavandeniliai, tokie kaip benzenas, toluenas, chlorbenzenas arba dichlorbenzenas.

10 Geriausia, kai reakcija vyksta esant medžiagų, surišančių vandenį, pavyzdžiui, esant ceolitų arba natrio sulfato. Reakciją galima pagreitinti pridedant įprastų kondensacijos katalizatorių, pavyzdžiui, 4-toluensulfonrūgšties.

Šio išradimo junginiai tinka farmacinių kompozicijų sudarymui. Į farmacinių kompozicijų sudėtį gali įeiti vienas ar daugiau šio išradimo junginių. Farmacinių  
15 preparatų gavimui gali būti naudojami įprastiniai farmaciniai užpildai ir pagalbinės medžiagos.

Vaistai gali būti įvedami parenteraliai (pavyzdžiui, į veną, į raumenis arba po oda) arba peroraliai.

20 Vaisto formos gali būti paruoštos žinomais ir plačiai paplitusiais farmaciniais būdais.

Šio išradimo junginiai pasižymi stipriu antispazminiu veikimu.

Šių preparatų antispazminis veikimas buvo tikrinamas *in vivo* įvedus pelėms intraperitoniškai arba žiurkėms peroraliai, pagal tarptautinių standartų reikalavimus (Pharmac. Weekblad, 2nd ed., 14, 132 (1992) ir Antiepileptic drugs,  
25 3rd ed., Raven press, New York (1989)) (1 lentelė).

Pavyzdžiui, junginio 2 (1-(4-chlorfenil)-4-morfolinimidazolin-2-onas) efektyvi dozė ED<sub>50</sub> (peroraliai) maksimalaus elektrošoko žiurkėms atveju yra 21 mg/kg, ED<sub>50</sub>, įvedant pentetrazolą po oda yra 16 mg/kg ir NT<sub>50</sub> neurotoksiškumo bandymuose yra >400 mg/kg. Palyginimui, žinomi priešepileptiniai vaistai yra

aktyvūs arba maksimalaus elektrošoko modelyje, arba įvedus pentetrazolą, arba, esant santykinai dideliems aktyvumams, jie rodo pernelyg didelį neurotoksiškumą įvedus pentetrazolą.

5

10

15

20

25

30

1 LENTELĖ

| Junginių Nr., pagal pavyzdžius <sup>1)</sup> | logP <sup>2)</sup> | Tyrimas <sup>3)</sup> | Dozė <sup>4)</sup> | Poveikis <sup>5)</sup> |
|----------------------------------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|------------------------|
| 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                     |
| 5                                            | 2,17               | MES                   | 300                | 100                    |
|                                              |                    | PTZ                   | 300                | 100                    |
| 6                                            | 1,61               | MES                   | 300                | 100                    |
|                                              |                    | PTZ                   | 100                | 20                     |
| 7                                            | 1,53               | MES                   | 300                | 100                    |
|                                              |                    | PTZ                   | 100                | 100                    |
| 8                                            | 1,45               | MES                   | 300                | 30                     |
|                                              |                    | PTZ                   | 100                | 100                    |
| 9                                            | 0,97               | MES                   | 100                | 30                     |
|                                              |                    | PTZ                   | 100                | 100                    |
| 10                                           | 1,28               | MES                   | 300                | 10                     |
|                                              |                    | PTZ                   | 300                | 70                     |
| 11                                           | 2,56               | MES                   | 300                | 100                    |
|                                              |                    | PTZ                   | 300                | 40                     |

| Palyginimo medžiaga | Tyrimas <sup>3)</sup> | Dozė <sup>4)</sup> | Poveikis <sup>5)</sup> |
|---------------------|-----------------------|--------------------|------------------------|
| Karbamazepinas      | MES                   | 100                | 100                    |
|                     | PTZ                   | 100                | 0                      |
| Valproatas          | MES                   | 100                | 0                      |
|                     | PTZ                   | 100                | 30                     |

Pastabos:

- 1) Dėl junginių numeravimo žiūr. pavyzdžius.
- 2) Pasiskirstymo koeficientas sistemoje oktanolis-vanduo.
- 3) MES - maksimalus elektrošokas, PTZ - pentetrazolis, įvedimas po oda.
- 5 4) mg/kg
- 5) apsaugotų gyvuliukų %.

Naujų, turinčių 1 formulę junginių gavimas detaliau iliustruojamas darbiniais pavyzdžiais.

10

#### PAVYZDŽIAI

Bendra 1 formulės junginių pagal 1 lentelę gavimo procedūra, 1-11 pavyzdžiai

##### A variantas.

15 0,05 molio 1-arilimidazolin-2,4-diono, turinčio bendrą 2 formulę ( $n=0$ ), 200mg 4-toluensulfonogšties pridėjo į 100 ml tinkamo antrinio amino. Po to mišinį virino kolboje su grįžtamu šaldytuvu Soksleto ekstraktoriuje, kurio ekstrakcinė kapsulė užpildyta 25 g kietos medžiagos, surišančios vandenį (tinka, pavyzdžiui, natrio sulfatas, magnio sulfatas, NaOH, KOH, ceolitai). Po 8-30 val. karštą mišinį  
20 nufiltravo ir distiliavo rotoriniame garintuve iki maždaug pusės tūrio. Skaidresnį tirpalą atšaldė ledo vonioje, o susidariusią tirštą kristalų vandeninę suspensiją atskyrė nuo amino. Pradinę medžiagą, esančią nevalytame produkte, išekstrahavo 50 ml karšto acetono. Produktą perkristalino iš n-propanolio.

Iš atskirto amino galima išskirti iki 0,02 mol nėsurreagavusio 1-  
25 arilimidazolin-2,4-diono.

##### B variantas.

0,05 mol 1-arilalkilimidazolin-2,4-dionas, turintis bendrą 2 formulę ( $n=1$ ) reaguoja su antriniu aminu, kaip aprašyta A variante. Po 8-30 val. karštą tirpalą nufiltruoja ir koncentruoja iki sausos liekanos rotoriniame garintuve. Į liekaną  
30 prideda 50 ml metilenchlorido ir 50 ml 2 N HCl. Organinę fazę atskiria, vandeninę



fazę papildomai du kartus ekstrahuoja metilenchloridu. Atskirtą vandeninę fazę pašarmina, pridėdami 50 ml 10 % NaOH, ir 1,4-amino-1-arilalkilimidazolin-2-oną išekstrahuoja 100 ml metilenchlorido. Ekstraktus džiovina natrio sulfatu. Nudistiliavus metilenchloridą, nevalytą produktą perkristalina iš etanolio arba acetono.

**C variantas.**

0,05 mol 1-aril(alkil)imidazolin-2,4-diono, turinčio bendrą 2 formulę, reaguoja su 100 ml dimetilamoniodimetilkarbamato, kaip aprašyta A ir B variantuose. Po 40 val. mišinį apdoroja pagal A arba B variantą.

10

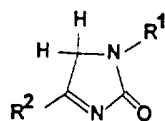
15

20

25

30

2 LENTELĖ

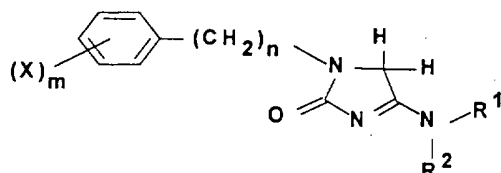


| Pvz. Nr. | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | Varian-tas | Reakci-jos truk-mė(val) | L. t. (°C) | Išėiga (%)       |
|----------|----------------|----------------|------------|-------------------------|------------|------------------|
| 1        |                |                | A          | 15                      | 248        | 42 <sup>1)</sup> |
| 2        |                |                | A          | 15                      | 266        | 75 <sup>1)</sup> |
| 3        |                |                | A          | 20                      | 248        | 60 <sup>1)</sup> |
| 4        |                |                | B          | 15                      | 158        | 48               |
| 5        |                |                | A          | 12                      | 254        | 68 <sup>1)</sup> |
| 6        |                |                | C          | 40                      | 292        | 13               |
| 7        |                |                | A          | 30                      | 190        | 52 <sup>1)</sup> |
| 8        |                |                | A          | 15                      | 268        | 65 <sup>1)</sup> |
| 9        |                |                | A          | 18                      | 255        | 54 <sup>1)</sup> |
| 10       |                |                | B          | 30                      | 237        | 27               |
| 11       |                |                | A          | 8                       | 216        | 88 <sup>1)</sup> |

1) [vertinant išėigą, įskaityta išskirta pradinė medžiaga.

## IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

- 5 1. Nauji junginiai, turintys bendrą formulę 1



$n = 0, 1$

$m = 0, 1, 2, 3, 4, 5$

kurioje: X yra vandenilis,  $C_1$ - $C_4$ -alkilas,  $C_1$ - $C_4$ -alkoksilas, trifluormetilas arba  
10 halogenas;

$R^1$  ir  $R^2$  yra  $C_1$ - $C_4$ -alkilas, cikloalkilas arba heteroalkilas, kur alkilo grupė  
pasirinktinai apima 5-7 anglies atomus,

arba

$R^1$  ir  $R^2$  kartu sudaro alkileno grupę, turinčią 2-6 anglies atomus, kur  $-CH_2-$   
15 grupė gali būti pakeista deguonim, azotu arba siera.

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

1-fenil-4-morfolinimidazolin-2-onas

1-(4-metoksi)-4-piperidinimidazolin-2-onas

20 1-(4-chlorfenil)-4-morfolinimidazolin-2-onas

1-(4-chlorfenil)-piperidinimidazolin-2-onas

1-(4-chlorfenil)-4-dimetilaminoimidazolin-2-onas

1-(4-bromfenil)-4-morfolinimidazolin-2-onas

1-(3-chlorfenil)-4-morfolinimidazolin-2-onas

25 1-(4-chlorfenil)-4-heksametileniminoimidazolin-2-onas

1-(4-chlorfenil)-4-(4-metilpiperazino)imidazolin-2-onas

1-(4-metilfenil)-4-morfolinimidazolin-2-onas

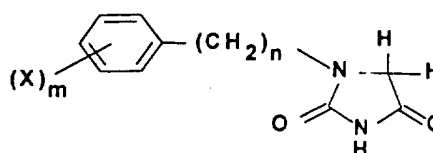
1-(4-chlorfenil)-4-(cikloheksilmetilamino)imidazolin-2-onas

1-(4-fluorfenil)-4-morfolinimidazolin-2-onas

1-(4-fluorfenil)-4-morfolinimidazolin-2-onas

1-benzil-4-morfolinimidazolin-2-onas.

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



5

kurioje: X yra vandenilis, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksilas, trifluormetilas arba halogenas,

reaguoja su antriniu aminu HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> 50-160 °C temperatūrų intervale, ir R<sup>1</sup> ir R<sup>2</sup> yra tokie, kaip nurodyta aukščiau.

10

4. Farmaciniai preparatai, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad turi kaip aktyvią medžiagą bent jau vieną junginį, kurio bendra formulė 1, ir, pasirinktinai, farmacinius užpildus ir pagalbines medžiagas.

15

5. Farmaciniai preparatai pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad turi kaip aktyvią medžiagą bent jau vieną junginį pagal 2 punktą.

6. Junginių, turinčių bendrą formulę 1, panaudojimas vaistinių preparatų, skirtų epileptinių sindromų gydymui, gamyboje.

20

7. Junginių pagal 2 punktą panaudojimas vaistinių preparatų, skirtų epileptinių sindromų gydymui, gamyboje.

25