

Даний винахід відноситься до 1-ар(алк)ілімідазолін-2-онів, до складу яких входить дизаміщений аміновий радикал в 4 положенні, способом їх отримання і їх використанню як фармацевтичних засобів для лікування захворювань центральної нервової системи, зокрема, епілепсій різних форм.

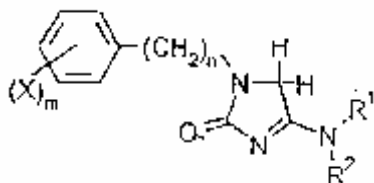
1-ар(алк)ілімідазолін-2-они, що мають незаміщений аміновий або метиламіновий радикал в 4 положенні, отримують, згідно з відомим рівнем техніки, за допомогою реагування ар(алк)іламіноацетамідів з бромціаном. За допомогою N-алкілювання отриманих подібним чином 4-аміно-1-ар(алк)ілімідазолін-2-онів, отримують 3-алкіл- або 1-іміноалкіл-3-алкіл-1-ар(алк)ілімідазолін-2-они, при цьому аміногрупа в 4 положенні таутомеризується в іміногрупу. Внаслідок цього подальше N-алкілювання з метою отримання сполук загальної формули 1 виявляється неможливим, в зв'язку з чим сполуки, відповідно до даного винаходу, подібним процесом готуватися не можуть. (Патент США № 4044021; патент Німеччини № 2251354).

1-ар(алк)ілімідазолін-2-они, що мають дизаміщений аміновий радикал в 4 положенні, досі не описувалися.

Відома безліч сполук, що мають антисудомну дію. Однак, навіть в даний час не всі епілептичні синдроми можуть лікуватися із задовільним результатом.

Мета даного винаходу, таким чином, полягає в наданні нових сполук, що мають сприятливі фармакологічні властивості, які можуть використовуватися, наприклад, як лікарські препарати, що мають антисудомну дію.

Згідно з даним винаходом, цими новими сполуками є 1-ар(алк)ілімідазолін-2-они загальної формули 1



$n = 0, 1$

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

де: X — водень, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> алкіл, C<sub>1</sub>C<sub>4</sub> алкокси, трифторметил або галоген;

R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> — C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> алкіл, циклоалкіл або гетероалкіл, причому алкільна група містить, по мірі потреби, 5 - 7 атомів вуглецю

або

R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> разом утворюють алкіленову групу, що має 2 - 6 атомів вуглецю, де -CH<sub>2</sub> - група може заміщатися киснем, азотом або сіркою.

Число CH<sub>2</sub> груп рівно або 0 (1-арилімідазолін-2-они), або 1 (1-аралкілімідазолін-2-они).

Як приклади сполук із загальною формулою 1 можна указати такі:

1-феніл-4-морфоліноімідазолін-2-он

1-(4-метокси)-4-піперидиноімідазолін-2-он

1-(4-хлорфеніл)-4-морфоліноімідазолін-2-он

1-(4-хлорфеніл)-піперидиноімідазолін-2-он

1-(4-хлорфеніл)-4-диметиламіноімідазолін-2-он

1-(4-бромфеніл)-4-морфоліноімідазолін-2-он

1-(3-хлорфеніл)-4-морфоліноімідазолін-2-он

1-(4-хлорфеніл)-4-гексаметиленіміноімідазолін-2-он

1-(4-хлорфеніл)-4-(4-метилпіперазино)імідазолін-2-он

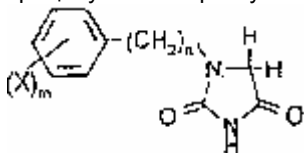
1-(4-метилфеніл)-4-морфоліноімідазолін-2-он

1-(4-хлорфеніл)-4-(циклогексилметиламіно)імідазолін-2-он

1-(4-фторфеніл)-4-морфоліноімідазолін-2-он

1-бензил-4-морфоліноімідазолін-2-он

Згідно з даним винаходом, сполуки загальної формули 1 можуть бути отримані за допомогою нового процесу шляхом реагування сполук загальної формули 2



$\eta = 0, 1$

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

де: X - водень, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> алкіл, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> алкокси, трифторметил або галоген; з вторинним аміном.

У альтернативному варіанті, сполуки формули 1 можуть бути отримані в розчиннику або в надмірній кількості вторинного аміну при температурах від 50°C до 160°C. Придатними розчинниками є, переважно, ароматичні вуглеводні, наприклад, бензол, толуол, хлорбензол або дихлорбензол.

Реакція, в переважному випадку, проводиться в присутності речовин, зв'язуючих воду, наприклад, цеолітів або сульфату натрію. Реакція може бути прискорена доданням, загалом, звичайних каталізаторів конденсації, наприклад, 4-толуолсульфонові кислоти.

Сполуки, відповідні даному винаходу, придатні для приготування фармацевтичних композицій. До складу фармацевтичних композицій може входити одна або більш з числа сполук, відповідних даному винаходу. Для приготування фармацевтичних препаратів можуть бути використані звичайні фармацевтичні наповнювачі і допоміжні засоби.

Лікарські засоби можуть вводитися парентерально (наприклад, внутрішньовенне, внутрішньом'язове

або підшкірно) або перорально.

Форми для введення можуть готуватися способами, які, взагалі, відомі і є загальноприйнятими в фармацевтичній практиці.

Сполуки, відповідні даному винаходу, мають сильну антисудомну дію.

Антисудомну дію цих препаратів перевіряли *in vivo* після внутрішньочеревинного введення мишам або пацюкам (пероральне введення) згідно з вимогами міжнародного стандарту (Pharmac. Weekblad, 2-е видання, 14, 132 (1992) і Antiepileptic Drugs, 3-є видання, вид-во Raven Press, Нью-Йорк (1989) (Таблиця 1).

Наприклад, у випадку сполуки 2 (1-(4-хлорфеніл)-4-морфоліноімідазолін-2-она), ефективна доза ED<sub>50</sub> (перорально) при максимальному електрошоці у пацюків складала 21мг/кг, ED<sub>50</sub> при підшкірному введенні пентетразолу складала 16мг/кг і NT<sub>50</sub> при випробуванні на нейротоксичність складала > 400мг/кг. У порівнянні з цим, відомі антиепілептики активні або у випадку моделі з максимальним електрошоком, або при введенні пентетразолу, або ж, у випадку відносно високої активності, вони демонструють надзвичайно високу нейротоксичність при введенні пентетразолу.

Таблиця 1

Сполука відповідно до прикладів	log P <sup>2)</sup>	Іспит <sup>3)</sup>	Доза <sup>4)</sup>	Дія <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

Речовина порівняння	Іспит <sup>3)</sup>	Доза <sup>4)</sup>	Дія <sup>5)</sup>
Карбамазепін	MES	100	100
	PTZ	100	0
Валпроат	MES	100	0
	PTZ	100	30

Примітки до Таблиці 1:

- 1) Цифрове позначення сполук - див. робочі приклади
- 2) Коефіцієнт розподілу октанол/вода
- 3) MES - максимальний електрошок, PTZ - пентетразол підшкірне
- 4) в мг/кг
- 5) в % захищених тварин

Приготування нових сполук загальної формули 1 буде детальніше проілюстроване за допомогою робочих прикладів.

Робочі приклади

Загальна процедура приготування сполук формули 1 згідно з Таблицею 1, приклади 1 - II.

Варіант А

0,05 моль 1-арилімідазолін-2,4-діона загальної формули 2 ( $n = 0$ ), 200мг 4-толуолсульфонової кислоти, додавали до 100мл придатного вторинного аміну. Після цього суміш нагрівали в колбі із зворотним холодильником в екстракторі Soxhlet, причому екстракційну гільзу заздалегідь заповнювали, приблизно, 25г твердої речовини, що зв'язує воду (наприклад, придатні сульфат натрію, сульфат магнію, NaOH, KOH, цеоліти). Через 8 - 30 годин розчин фільтрують в гарячому стані і переганяють, приблизно, до половини об'єму в роторному випарнику. Більш прозорий розчин охолоджують на крижаній бані, а густу кристалічну водну суспензію, що утворилася, відокремлюють від аміну. Вихідну речовину, що міститься в неочищеному продукті, екстрагують 50мл гарячого ацетону. Продукт перекристалізують з n-пропанолу.

З відокремленого аміну може бути витягнуто до 0,02 моль 1-арилімідазолін-2,4-діона, що не прореагував.

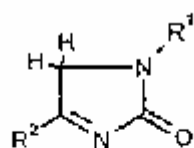
Варіант В

0,05 моль 1-арилімідазолін-2,4-діона загальної формули 2 ( $n = 1$ ) реагує з вторинним аміном, як описано у варіанті А. Через 8 - 30 годин розчин фільтрують в гарячому стані і концентрують до сухості в роторному випарнику. До залишку додають 50мл метиленхлориду і 50мл 2N HCl. Органічну фазу відділяють, водну фазу додатково двічі екстрагують метиленхлоридом. Реакцію виділеної водної фази зміщують в лужну сторону, додаючи 50мл 10% NaOH, і 1-4-аміно-1-аралкілімідазолін-2-он екстрагують 100 мл метиленхлориду. Ефірні екстракти сушать над сульфатом натрію. Після відгонки метиленхлориду неочищений продукт перекристалізують з етанолу або ацетону.

Варіант 3

0,05моль 1-ар(алк)ілімідазолін-2,4-діона загальної формули 2 реагує зі 100мл диметиламонійдиметилкарбамата, як описано у варіантах А і В. Через 40 годин суміш обробляють відповідно до варіанту А або В.

Таблиця 2



Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Варіант	Тривалість реакції (година)	Температура плавлення (°C)	Вихід (%)
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>

<sup>1)</sup> Виділений вихідний матеріал приймався в облік при розрахунку виходу.