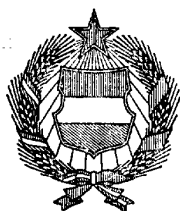


(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

Bejelentés napja: (22) 1981. XI. 11. (21) 3374/81

Elsőbbsége: (32) 1980. XI. 12. (31) (P 30 42 636.9)
(33) Német Szövetségi Köztársaság

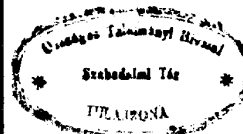
Közzététel napja: (41) (42) 1983. IV. 28.

Megjelent: (45) 1986. X. 31.

(11)
182413

Nemzetközi osztályozás:

(51) NSZO₃
C 07 D 487/04



Feltalálók: (72)

dr. Stähle Helmut gyógyszerész, dr. Köppe Herbert vegyész,
dr. Kummer Werner vegyész, Ingelheim-am-Rhein, Német Szö-
vetségi Köztársaság; prof. dr. Kobinger Walter farmakológus,
dr. mag. Lillie Christian farmakológus, dr. Pichler Ludwig far-
makológus, Bécs. Ausztria

Szabadalmaz: (73)

C. H. Boehringer Sohn,
Ingelheim-am-Rhein,
Német Szövetségi Köztársaság

(54) Eljárás 7-(2,6-dibrom-4-metil-fenil)-2,3-dihidro-imidazo[1,2-a]- imidazolok előállítására

1

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű új, szubsztituált 7-(2,6-dibrom-4-metil-fenil)-2,3-dihidro-imidazo[1,2-a]imidazol-származékok és fiziológiailag elviselhető savaddíciós sóik előállítására. Az I általános képletben R hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent.

A 28 27 617 számú német szövetségi köztársasági nyilvánossághozzatali iratban szubsztituált 7-fenil-2,3-dihidro-imidazo[1,2-a]imidazolokat ismertetnek, azonban a találmány szerinti két vegyület és savaddíciós sóikat konkrétan nem említik, hatásukat nem közlik. Az említett közleményben leírt, és szívfrekvenciát csökkentő hatás szempontjából hatásosnak bizonyult, szerkezetileg legközelebb álló vegyületekkel végzett farmakológiai összehasonlító vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a találmány szerinti két vegyület hatása az ismert vegyületek szívfrekvenciát csökkentő hatását előre nem várható módon, jelentősen felülmúlja.

A vizsgálatokat nyulakon uretán-narkózisban végeztük, mindegyik vegyület hatását 8—8 állaton határoztuk meg 0,1 mg/kg testsúly adaggal, és a percenkénti szívverések számát mértük; összehasonlításként a szívverések számának csökkenése szolgált.

Az ismert vegyületek a 7-(2,6-dibrom-fenil)-2,3-dihidro-5-metil-imidazo[1,2-a]imidazol (A) és a 7-(2,6-dibrom-fenil)-2,3-dihidro-5,6-dimetil-imidazo[1,2-a]imidazol (B). Az eredményeket a következő táblázatban összefoglalva ismertetjük.

182413

2

Vegyület	Szívverések számának csökkenése (verés/perc)
5 Találmány szerinti	
1. példa	— 61
2. példa	— 75
Ismert (28 27 617 számú NSZK-beli nyilvánossághozzatali irat)	
10 A	— 28
B	— 20

Az I általános képletű vegyületek előállítására a II képletű 2-(2,6-dibrom-4-metil-fenil-imino)-imidazolidint egy III általános képletű vegyülettel — ebben a képletben R a fenti jelentésű, és X klór-, bróm- vagy jódatomot jelent — reagáltatunk.

A reakciót célszerűen a reakciópartnerek 60—180 °C-ra hevítésével — előnyösen poláris vagy nempoláris szerves oldószer jelenlétében — hajtjuk végre. Az adott esetben alkalmazandó reakciókörülmények nagy mértékben függenek a reakcióban részt vevő vegyületek reakcióképességétől. Az átalakítást savmegkötő szer, például trietilamin jelenlétében is végrehajthatjuk.

A II képletű kiindulási vegyületeket a 623 305, 587 657 és 705 944 számú belga szabadalmi leírásokban ismertetik. A III általános képletű kiindulási anyagok a kereskedelemben forgalomban levő és az irodalomból ismert vegyületek.

A találmány szerinti I általános képletű imidazo[1,2-a]imidazolak szokásos módon alakíthatók át fiziológiailag elviselhető savaddíciós sóikká. A sóképzésre alkalmas savak például ásványi savak, mint a sósav, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid, hidrogén-fluorid, kén-sav, foszforsav, salétromsav; vagy szerves savak, mint az ecetsav, propionsav, vajsav, kapronsav, kaprinsav, valeriansav, oxálsav, malonsav, borostyánkősav, maleinsav, fumársav, tejsav, borkősav, citromsav, almasav, benzoészav, p-hidroxibenzoesav, p-amino-benzoészav, ftálsav, fahéjsav, szalicilsav, aszkorbinsav, metánszulfonsav, etánfoszforsav, 8-klór-teofillin stb.

Az I általános képletű új vegyületek és savaddíciós sóik farmakológiai tulajdonságai kiválóak; spinális patkányokkal végzett kísérletekkel megállapítottuk, hogy a szívfrekvenciát erősen csökkentik. E bradikardiális hatásuk alapján szívkoszorúér-betegségek kezelésére jöhetnek számításba. Azt találtuk például, hogy 0,2–1,2 mg/testsúly-kg adagolásban a spinális patkányok szívfrekvenciája percenként 150 veréssel csökkent.

Az I általános képletű vegyületeket és savaddíciós sóikat enterálisan vagy parenterálisan is alkalmazhatjuk. Orális beadásra az adag mennyisége 0,1–100 mg, előnyösen 0,5–50 mg. Az I általános képletű vegyületeket, illetve savaddíciós sóikat más hatóanyagokkal együtt is beadhatjuk. Alkalmas galenikus készítmények például a tabletták, kapszulák, kúpok, oldatok, emulziók vagy porok; készítésükhöz a szokásosan használt galenikus segéd- vagy hordozóanyagokat vagy szétetést elősegítő vagy csúsztatóanyagokat, vagy késleltetett hatást biztosító anyagokat használhatunk.

A felsorolt galenikus készítményeket szokásos módon, ismert eljárások szerint állítjuk elő.

A következő példák a találmány részletesebb megvilágítására szolgálnak.

1. példa

7-(2,6-Dibróm-4-metil-fenil)-2,3-dihidro-5-metil-imidazo[1,2-a]imidazol

4,75 g (0,014 mól) 2-(2,6-dibróm-4-metil-fenil-imino)-imidazolidint 1,4 ml (120%) klóracetonnal 25 ml glikol-monometilésterben 12 óra hosszat visszafolyatás közben szárazra pároljuk, és a maradékként kapott világosbarna olajat n sósavban feloldjuk. A sósavas oldat pH-ját híg nátrium-hidroxid-oldattal 7-re állítjuk be, és ettől a pH-értéktől kezdődően nátrium-hidroxid-oldattal egyre nagyobb pH-értékre beállítva, éterrel frakcionálisan desztilláljuk. Az egységes éteres kivonatokat (vékonyrétegekromatográfián ellenőrizve) egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Az új imidazo[1,2-a]imidazolvegyület kezdetben olajos jellegű, de rövid idő múlva kikristályosodik. Kitermelés: 0,95 g (17,9%). Olvadáspontja: 144–146 °C.

Összegképlete: $C_{13}H_{13}Br_2N_3$ (371,1)

számított: C: 42,08%; H: 3,53%; Br: 43,07%;
N: 11,32%;

talált: C: 42,05%; H: 3,18%; Br: 42,41%;
N: 10,90%.

2. példa

7-(2,6-Dibróm-4-metil-fenil)-2,3-dihidro-5,6-dimetil-imidazo[1,2-a]imidazol

5 5,0 g (0,015 mól) 2-(2,6-dibróm-4-metil-fenil-imino)-imidazolidint 1,8 g (110%) 96%-os 3-klór-2-butanonnal 25 ml glikol-monometilésterben körülbelül 30 óra hosszat visszafolyatás közben forralunk. A reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékként kapott olajat n sósavban feloldjuk. A sósavas oldat pH-ját híg nátrium-hidroxid-oldattal 7-re állítjuk be, és ettől a pH-értéktől kezdve, a pH értékét nátrium-hidroxid-oldattal növelve, éterrel frakcionálisan extraháljuk. A vékonyrétegekromatográfián egységesnek bizonyult éteres kivonatokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett megszáritjuk és az étert vákuumban kiűzzük. A maradék olaj rövid időn belül kikristályosodik. Kitermelés: 0,4 g (7%). Olvadáspontja: 154–156 °C. Hidrokloridja 310 °C-on olvad.

Összegképlete: $C_{14}H_{15}Br_2N_3$ (385,1):

számított: C: 43,66%; H: 3,93%; Br: 41,50%;
N: 10,9%;

25 talált: C: 43,80%; H: 3,89%; Br: 41,68%;
N: 10,9%.

30 Példák gyógyszerkészítmények előállítására

A) példa: drazsék

35 Találmány szerinti hatóanyag	5 mg
tejcukor	65 mg
kukoricakeményítő	130 mg
szek. kalcium-foszfát	40 mg
oldható keményítő	3 mg
40 magnéziumsztearát	3 mg
koloid kovasav	4 mg
	250 mg

Előállítás:

45 A hatóanyagot a segédanyagok egy részével összekeverjük és az oldható keményítő vizes oldatával alaposan összegegyrjük, majd szokásos módon szitán granuláljuk. A granulátumot a segédanyagok maradékával összekeverjük, és 250 mg-os drazsémagokká préseljük, ezeket azután szokásos módon cukorból, talkumból és arabmézgázból álló bevonattal látjuk el.

55 B) példa: ampullák

Találmány szerinti hatóanyag	1,0 mg
nátrium-klorid	18,0 mg
desztillált vízzel feltöltve	2,0 ml-re.

Előállítás:

65 A hatóanyagot és a nátrium-kloridot vízben feloldjuk, és nitrogéngáz alatt üveg ampullákba töltjük.

C) példa: cseppek

Találmány szerinti hatóanyag	0,02 g
p-hidroxi-benzoészter	0,07 g
p-hidroxi-benzoészter	0,03 g
ásványmentesített vízzel feltöltve	100 ml-re.

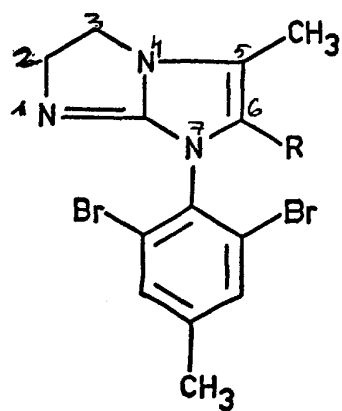
Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű 7-(2,6-dibróm-4-metil-fenil)-2,3-dihidro-imidazo[1,2-a]imidazolon — ebben a képletben R hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent —, valamint savaddíciós sóik előállítására, azzal jel-

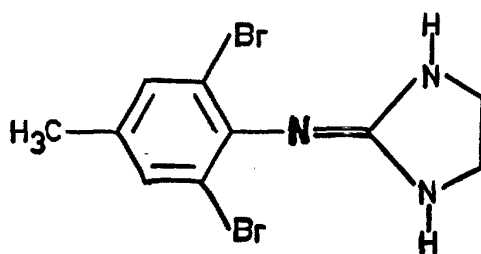
lemezve, hogy a II képletű 2-(2,6-dibróm-4-metil-fenil-imino)-imidazolidint egy III általános képletű oxo-vegyülettel — ebben a képletben R a fenti jelentésű, és X klór-, bróm- vagy jódatomot jelent — reagáltatjuk, és 5 kívánt esetben egy kapott vegyületet savaddíciós sójává alakítunk át.

2. Eljárás hatóanyagként I általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját — ebben a képletben R az 1. igénypontban megadott jelentésű — tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítmények szokásos hordozó-, hígító-, töltő- és/vagy egyéb segéd- 10 anyagaival együtt kikészítjük.

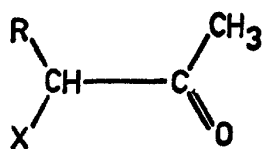
1 lap képletekkel



I



II



III