



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

224650

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 487/04

- (22) Přihlášeno 23 06 82
(21) (PV 4663-82)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 24 06 81
(P 31 24 701.6) Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 25 02 83
(45) Vydáno 15 01 86

(72) Autor vynálezu

STÄHLE HELMUT dr., KÖPPE HERBERT dr., KUMMER WERNER dr., INGELHEIM,
STOCKHAUS KLAUS dr., BINGEN, HOEFKE WOLFGANG dr., WIESEBADEN,
GAIDA WOLFRAM dr., INGELHEIM (NSR)

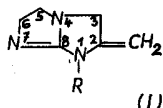
(73) Majitel patentu

BOEHRINGER INGELHEIM KG, INGELHEIM am Rhein (NSR)

(54) Způsob výroby nových 1-substituovaných 2-methylen-1H-2,3,5,6-tetrahydro-
imidazo-[1,2-a]imidazolů

1

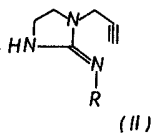
Vynález se týká nových, v poloze 1 substituovaných 2-metylen-1H-2,3,5,6-tetrahydroimi-
dazo[1,2-a]imidazolů obecného vzorce I



jakož i jejich fyziologicky snážitelných adičních solí s kyselinami, které vykazují cenné
terapeutické vlastnosti.

Ve shora uvedeném obecném vzorci I představuje R fenylový zbytek nesoucí 1 až 3 substi-
tuenty. Těmito substituenty, které mohou být stejné nebo rozdílné, jsou atomy vodíku, fluo-
ru, chloru nebo bromu, metylová skupina a trifluormetylová skupina.

Imidazo[1,2-a]imidazoly shora uvedeného obecného vzorce I se připravují tak, že se
sloučeniny obecného vzorce II



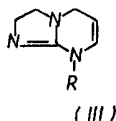
ve kterém

R má shora uvedený význam,

termicky cyklizují při teplotě 60 až 180 °C.

Termická cyklizace se účelně provádí záhřevem sloučenin obecného vzorce II v přítomnosti polárního nebo nepolárního organického rozpouštědla na teplotu zhruba 60 až 180 °C. Konkrétní reakční teploty závisejí na reaktivitě příslušných sloučenin obecného vzorce II.

Vedle sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu vznikají při termické cyklizaci také příslušné isomerní sloučeniny obecného vzorce III



ve kterém

R má shora uvedený význam,

které je nutno oddělit.

Protože isomery obecných vzorců I a III mají výrazně odlišné hodnoty pK ($pK_I < pK_{III}$), lze je na základě tohoto rozdílu dobře oddělit. Frakční extrakcí vodného roztoku směsi sloučenin obecných vzorců I a III při stoupajících hodnotách pH je možno nejprve extrahovat méně bážické sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu, které je možno takto izolovat, zatímco silnější bážické sloučeniny obecného vzorce III zůstávají ve vodném roztoku.

Látky s nižší hodnotou pK , tedy sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu, mají při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu v systémech A = toluen/dioxan/etanol/koncentrovaný amoniak (50:40:5:5), B = etylacetát/isopropanol/koncentrovaný amoniak (70:40:20) a C = sek.butanol/kyselina mravenčí (85%)/voda (75:15:10), vyšší hodnoty R_f než isomerní sloučeniny obecného vzorce III.

Strukturu nových imidazo[1,2-a]imidazolů obecného vzorce I potvrzují studie jejich 1H -NMR, popřípadě ^{13}C -NMR spekter a hmotnostních spekter. Výchozí látky obecného vzorce II jsou známé a jsou popsány například v DOS č. 25 23 103.

Imidazo[1,2-a]imidazoly obecného vzorce I podle vynálezu je možno obvyklým způsobem převádět na fyziologicky snášitelné adiční soli s kyselinami. Kyselinami vhodnými k přípravě solí jsou například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina fluorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina dusičná, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina máselná, kyselina kapronová, kyselina valerová, kyselina šťavelová, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina mléčná, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina jablečná, kyselina benzoová, kyselina p-hydroxybenzoová, kyselina p-aminobenzoová, kyselina ftalová, kyselina skořicová, kyselina salicylová, kyselina askorbová, kyselina metansulfonová, 8-chlortheofyllin a podobně.

Nové sloučeniny obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselinami působí analgeticky, snižují krevní tlak a srdeční frekvenci. Analgetický účinek byl zkoušen při testu na myších v bolestivých křečích. Účinek na snižování krevního tlaku byl potvrzen měřením krevního tlaku (krvavou cestou) králíků. Vliv na srdeční frekvenci byl zkoumán na spinálních kryších a na intaktních narkotizovaných kryších. Na základě těchto účinků je možno sloučeniny obecného vzorce I používat jako léčiva k ošetřování bolestivých stavů, hypertonie a koronárních chorob. Účinné látky je možno aplikovat enterálně nebo parenterálně. Dávkování se pohybuje od 0,1 do 80 mg, s výhodou od 1 do 30 mg.

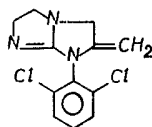
Sloučeniny obecného vzorce I, popřípadě jejich adiční soli s kyselinami, je možno používat rovněž společně s účinnými látkami jiného druhu. Vhodnými lékovými formami jsou například tablety, kapsle, čípky, roztoky nebo prášky. Při výrobě těchto lékových forem se používají obvyklé galenické pomocné látky, nosiče, desintegrační činidla, kluzné látky nebo látky k dosažení depotního účinku.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklady výroby sloučenin podle vynálezu

P ř í k l a d 1

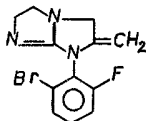
1-(2,6-dichlorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-2-metylen-1H-imidazo[1,2-a]imidazol



5,4 g 1-propargyl-2-(2,6-dichlorfenylimino)imidazolidinu se ve 40 ml etanolu 10 hodin zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem, načež se reakční směs odpaří ve vakuu k suchu. Odparek se rozpustí v 1N kyselině chlorovodíkové a roztok se za stoupající hodnoty pH (alkalizace 2N louhem sodným) frakčně extrahuje éterem. Výchozí imidazolidin je možno oddělit jako první látku (kontrola chromatografií na tenké vrstvě). Po kvantitativním odstranění tohoto výchozího materiálu se extrahuje nový imidazo[1,2-a]imidazolový derivát při dále stoupajících hodnotách pH (pomalá stupňovitá alkalizace 2N louhem sodným, kontrola chromatografií na tenké vrstvě) frakčně éterem. Éterické extrakty, které jsou podle chromatografie na tenké vrstvě čisté, se spojí, vysuší se bezvodým síranem vápenatým a éter se odpaří ve vakuu. Získá se 0,85 g (15,9 % teorie) žádaného produktu o teplotě tání 165 až 168 °C, jehož hydrobromid taje při 203 až 204 °C.

P ř í k l a d 2

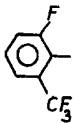
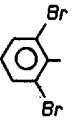
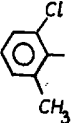
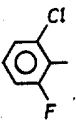
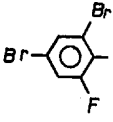
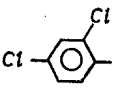
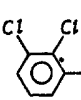
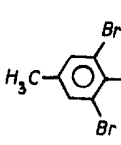
1-(2-brom-6-fluorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-2-metylen-1H-imidazo[1,2-a]imidazol



8,9 g 1-propargyl-2-(2-brom-6-fluorfenylimino)imidazolidinu se v 60 ml absolutního etanolu zhruba 11 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí ve zředěné, zhruba 1N kyselině chlorovodíkové, načež se frakční extrakcí etylacetátem při stoupajících hodnotách pH (alkalizace 2N louhem sodným) odstraní výchozí imidazolidinový derivát (kontrola chromatografií na tenké vrstvě). Po kvantitativním odstranění tohoto výchozího imidazolidinu je možno při dále stoupajících hodnotách pH (opatrná stupňovitá alkalizace 2N louhem sodným) extrahovat imidazo[1,2-a]imidazolový derivát podle vynálezu. Příslušné extrakty (podle kontroly chromatografií na tenké vrstvě) se spojí, vysuší se bezvodým síranem vápenatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Ve výtěžku 0,6 g (6,8 % teorie) se získá žádaný produkt o teplotě tání 122 až 124 °C.

Další příklady sloučeniny obecného vzorce I, vyrobených způsobem podle vynálezu, jsou shrnuty do následující tabulky:

T a b u l k a

Příklad č.	R	Výtěžek (% teorie)	Teplota tání (°C)
3		9,0	122 až 124
4		8,9	142 až 146
5		15,4	128 až 130
6		15,4	129 až 132
7		13,8	126 až 128
8		12,4	122 až 124
9		18,0	119 až 122
10		15,2	111 až 113

Příklady lékových forem

P ř í k l a d A

Dražé

účinná látka podle vynálezu	5 mg
mléčný cukr	65 mg
kukuřičný škrob	130 mg
monohydrogenfosforečnan vápenatý	40 mg
rozpustný škrob	3 mg
stearát hořečnatý	3 mg
koloidní kyselina křemičitá	4 mg
celkem	250 mg

Příprava:

Účinná látka se smísí s částí pomocných látek, intenzívně se prohněte s vodným roztokem rozpustného škrobu a obvyklým způsobem se granuluje přes síto. Granulát se smísí se zbývajících částí pomocných látek a vylisují se z něj jádra dražé o hmotnosti 250 mg, která se pak obvyklým způsobem povlékají za použití cukru, mastku a arabské gumy.

P ř í k l a d B

Ampule

účinná látka podle vynálezu	1,0 mg
chlorid sodný	18,0 mg
destilovaná voda	do 2,0 ml

Příprava:

Účinná látka a chlorid sodný se rozpustí ve vodě a roztokem se pod dusíkem plní skleněné ampule.

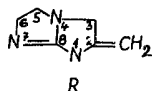
P ř í k l a d C

Kapky

účinná látka podle vynálezu	0,02 g
metylester p-hydroxybenzoové kyseliny	0,07 g
propylester p-hydroxybenzoové kyseliny	0,03 g
demineralizovaná voda	do 100 ml

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

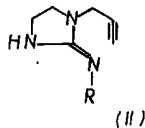
1. Způsob výroby nových 1-substituovaných 2-metylen-1H-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[1,2-a]imidazolů obecného vzorce I



ve kterém

R znamená fenylový zbytek substituovaný 1 až 3 substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny zahrnující atom vodíku, fluoru, chloru a bromu, metylovou skupinu a tri-fluormetylovou skupinu,

a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R má shora uvedený význam,

cyklizuje při teplotě 60 až 180 °C a výsledný produkt ve formě volné báze se popřípadě převede na svoji adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti polárního nebo nepolárního organického rozpouštědla.