(19) DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

Ausschliessungspatent

ISSN 0433-6461 (11) 208 620

Erteilt gemaeß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes zum Patentgesetz

Int.Cl.³ 3(51) C 07 D487/04

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP C 07 D / 241 058 2 (22) 24.06.82 (44) 04.04.84

(71) siehe (73)
(72) STAEHLE, HELMUT,DR.;KOEPPE, HERBERT,DR.;KUMMER, WERNER,DR.;STOCKHAUS, KLAUS,DR.;DE;
HOEFKE, WOLFGANG,DR.;GAIDA, WOLFRAM,DR.;DE;
(73) BOEHRINGER INGELHEIM KG, INGELHEIM AM RHEIN, DE
(74) IPB (INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN) 61049/12/39/37 1020 BERLIN WALLSTR. 23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG 1-SUBSTITUIERTER IMIDAZO(1,2-A)IMIDAZOLE

(57) Die Erfindung betrifft die Herstellung neuer 1-substituierter 2-Methylen-1H-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-a]-imidazole der allgemeinen Formel I, worin R einen ein- oder mehrfach durch ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituierten Phenylrest bedeutet sowie deren Säureadditionssalze. Ziel der Erfindung ist die Bereicherung des Standes der Technik durch neue Pharmaka. Die neuen Verbindungen können durch Cyclisierung der Verbindungen der Formel II hergestellt werden und sind als Analgetika, Antihypertonika und Herz- und Coronatherapeutika verwendbar. Formeln I u. II

241058 2

Berlin, 15. 10. 1982
AP C 07 D / 241 058
61 049 12

Verfahren zur Herstellung 1-substituierter Imidazo[1,2-a]-imidazole

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft die Herstellung neuer 1-substituierter Imidazo[1,2-a]imidazole, die wegen ihrer wertvollen therapeutischen Eigenschaften in der Medizin als Heilmittel eingesetzt werden können.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind bereits eine Vielzahl blutdrucksenkender sowie analgetisch wirkender Verbindungen bekannt. Auch die Beeinflussung der Herzfrequenz durch entsprechende Mittel ist bekannt. Die Wirkung dieser Mittel ist jedoch nicht immer befriedigend, so daß ein ständiges Bedürfnis nach der Auffindung neuer Pharmaka besteht. Die Ausgangsverbindungen sind aus der DE-OS 2 532 103 bekannt.

Ziel der Erfindung

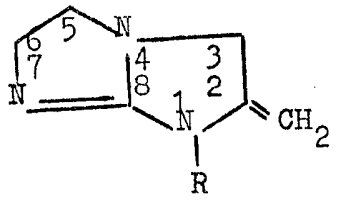
Es ist Ziel der Erfindung, den Stand der Technik durch neue Therapeutika zu bereichern.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von neuen 1-substituierten Imidazo[1,2-a]-imidazolen bereitzustellen.

Erfindungsgemäß hergestellt werden die neuen, in 1-Stellung substituierten 2-Methylen-1H-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-a]imidazol-Verbindungen der allgemeinen For-

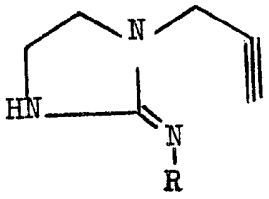
mel I



I

sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit wertvollen therapeutischen Eigenschaften. In der Formel I bedeutet R einen ein- bis dreifach substituierten Phenylrest. Die Substituenten, welche gleich oder verschieden sein können, bedeuten ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe.

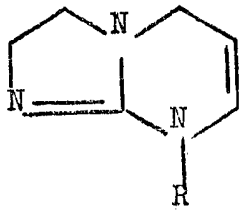
Die Herstellung der Imidazo[1,2-a]imidazole der allgemeinen Formel I erfolgt durch thermische Cyclisierung von Verbindungen der allgemeinen Formel II



II,

worin R wie oben angegeben definiert ist, bei Temperaturen zwischen 60 und 180 °C. Die thermische Cyclisierung erfolgt zweckmäßigerweise durch Erhitzen der Verbindungen der allgemeinen Formel II in Gegenwart eines polaren oder unpolaren organischen Lösungsmittels auf Temperaturen von etwa 60 bis 180 °C. Die speziellen Temperaturen hängen von der Reaktivität der jeweiligen Verbindungen der allgemeinen Formel II ab.

Neben den erfindungsgemäß herzustellenden Verbindungen der allgemeinen Formel I entstehen bei der thermischen Cyclisierung zusätzlich auch deren isomere Verbindungen der allgemeinen Formel III



III,
(R ist wie oben definiert)

die abgetrennt werden müssen.

Da sich die Isomeren der allgemeinen Formeln I und III in ihren pk-Werten deutlich voneinander unterscheiden ($pk_I < pk_{III}$), lassen sie sich aufgrund dieses Unterschiedes gut voneinander trennen. Durch fraktioniertes Extrahieren der wäßrigen Lösung eines Gemisches von Verbindungen der Formeln I und III bei aufsteigenden pH-Werten können die schwächer basischen erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I zuerst extrahiert und damit isoliert werden, während die stärker basischen Verbindungen der allgemeinen Formel III in der wäßrigen Lösung zurückbleiben.

Die Substanzen mit kleinerem pk-Wert, also die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, zeigen bei der Dünnschichtchromatografie (Kieselgel) in den Systemen

A= Toluol/Dioxan/Äthanol/konz. Ammoniak (50 : 40 : 5 : 5)
B= Essigester/Isopropanol/konz. Ammoniak (70 : 40 : 20)
C= sek.-Butanol/Ameisensäure (85 %)/H_2O (75 : 15 : 10)

einen höheren R_F-Wert als die isomeren Verbindungen der allgemeinen Formel III.

Die Strukturen der neuen Imidazo[1,2-a]imidazole der allgemeinen Formel I sind durch ^1H- bzw. ^{13}C-Kernresonanz und massenspektroskopische Untersuchungen gesichert. Ausgangs-

verbindungen der allgemeinen Formel II sind bekannt und z.B. in der DE-OS 25 23 103 beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Imidazo[1,2-a]imidazole der allgemeinen Formel I können auf übliche Weise in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze überführt werden. Zur Salzbildung geeignete Säuren sind beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Fluorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Capronsäure, Valeriansäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, p-Hydroxybenzoesäure, p-Aminobenzoesäure, Phthalsäure, Zimtsäure, Salicylsäure, Ascorbinsäure, Methansulfonsäure, 8-Chlortheophyllin und dergleichen.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Säureadditionssalze wirken analgetisch, blutdrucksenkend und herzfrequenzsenkend. Die analgetische Wirkung wurde nach dem Writhing-Test an der Maus geprüft. Darüber hinaus wurde bei der blutigen Messung des Blutdrucks am Kaninchen eine blutdrucksenkende Wirkung festgestellt. Die Beeinflussung der Herzfrequenz wurde an Spinalratten sowie an intakten narkotisierten Ratten untersucht. Aufgrund dieser Wirkungen kommen die Verbindungen der allgemeinen Formel I als Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzzuständen, der Hypertonie und von Coronarerkrankungen in Frage. Die Wirkstoffe können enteral oder parenteral verabreicht werden. Die Dosierung liegt bei 0,1 bis 80, vorzugsweise 1 bis 30 mg.

Die Verbindungen der Formel I bzw. ihre Säureadditionssalze können auch mit andersartigen Wirkstoffen zum Einsatz gelangen. Geeignete galenische Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen oder

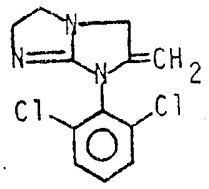
Pulver; hierbei können zu deren Herstellung die üblicherweise verwendeten galenischen Hilfs-, Träger-, Sprengoder Schmiermittel oder Substanzen zur Erzielung einer Depotwirkung Anwendung finden.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung und Herstellung der neuen Verbindungen erläutern, ohne sie zu beschränken.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

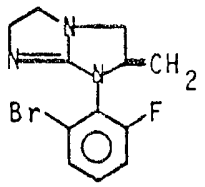
1-(2,6-Dichlorphenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-2-methylen-1H-imidazo[1,2-a]imidazol



5,4 g 1-Propargyl-2-(2,6-dichlorphenylimino)-imidazolidin werden in 40 ml Äthanol 10 Stunden lang unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Sodann wird die Reaktionsmischung im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 1 N HCl gelöst und die erhaltene Lösung bei aufsteigenden pH-Werten (Alkalisieren mit 2 N NaOH) fraktioniert mit Äther extrahiert. Das Ausgangsimidazolidin kann als erste Verbindung abgetrennt werden (Kontrolle durch Dünnschichtchromatogramm). Sobald es quantitativ entfernt ist, extrahiert man das neue Imidazo[1,2-a]imidazolderivat bei weiter aufsteigenden pH-Werten fraktioniert mit Äther (langsames stufenweises Alkalisieren mit 2 N NaOH; Dünnschichtchromatogramm-Kontrolle). Die dünnschichtchromatografisch-reinen Ätherextrakte werden vereinigt, über wasserfreiem Calciumsulfat getrocknet und der Äther im Vakkum abgezogen. Ausbeute: 0,85 g (15,9 % der Theorie). Schmelzpunkt: 165 - 168°C. Das Hydrobromid schmilzt bei 203 bis 204°C.

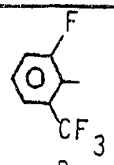
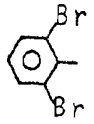
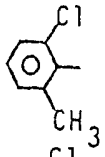
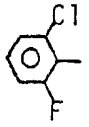
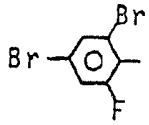
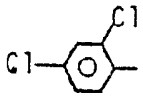
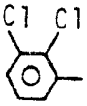
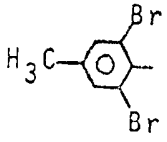
Beispiel 2

1-(2-Brom-6-fluor-phenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-2-methylen-1H-imidazo[1,2-a]imidazol



8,9 g 1-Propargyl-2-(2-brom-6-fluor-phenylimino)-imidazolidin werden in 60 ml absolutem Äthanol etwa 11 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Anschließend zieht man das Lösungsmittel im Vakuum ab und löst den verbleibenden Rückstand in verdünnter, etwa 1 N Salzsäure. Bei aufsteigenden pH-Werten (Alkalisieren mit 2 N NaOH) entfernt man sodann durch fraktionierte Extraktion mit Essigester das eingesetzte Imidazolidinderivat (Kontrolle durch Dünnschichtchromatogramm). Sobald das Ausgangsimidazolidin quantitativ entfernt ist, kann bei weiter aufsteigenden pH-Werten das erfindungsgemäße Imidazo[1,2-a]imidazolderivat extrahiert werden (vorsichtiges stufenweises Alkalisieren mit 2 N NaOH). Die einzelnen Extrakte werden nach Kontrolle durch Dünnschichtchromatogramm vereinigt, über wasserfreiem Calciumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.
Ausbeute: 0,6 g entsprechend 6,8 % der Theorie.
Schmelzpunkt: 122 bis 124°C.

Weitere Beispiele von Verbindungen der allgemeinen Formel I finden sich in der folgenden Tabelle.

Beispiel Nr.	R	Ausbeute (% der Theorie)	Schmp. (°C)
3		9,0	122-124
4		8,9	142-146
5		15,4	128-130
6		15,4	129-132
7		13,8	126-128
8		12,4	122-124
9		18,0	119-122
10		15,2	111-113

Formulierungsbeispiele

Beispiel A: Dragées

Wirkstoff gemäß Erfindung		5 mg
Milchzucker		65 mg
Maisstärke		130 mg
sek. Calciumphosphat		40 mg
lösliche Stärke		3 mg
Magnesiumstearat		3 mg
kolloidale Kieselsäure		4 mg
	insgesamt	250 mg

Herstellung:
Der Wirkstoff wird mit einem Teil der Hilfsstoffe vermischt, intensiv mit einer wäßrigen Lösung der löslichen Stärke durchgeknetet und in üblicher Weise mit Hilfe eines Siebes granuliert. Das Granulat wird mit dem Rest der Hilfsstoffe vermischt und zu Dragéekernen von 250 mg Gewicht verpreßt, die dann in üblicher Weise mit Hilfe von Zucker, Talkum und Gummi arabicum dragiert werden.

Beispiel B: Ampullen

Wirkstoff gemäß Erfindung		1,0 mg
Natriumchlorid		18,0 mg
dest. Wasser	ad	2,0 ml

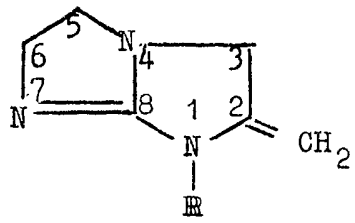
Herstellung:
Wirkstoff und Natriumchlorid werden in Wasser gelöst und unter Stickstoff in Glasampullen abgefüllt.

Beispiel C: Tropfen

Wirkstoff gemäß Erfindung		0,02 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester		0,07 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester		0,03 g
entmineralisiertes Wasser	ad	100 ml

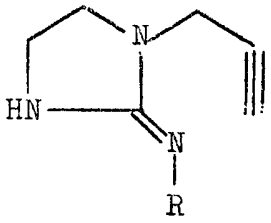
Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung neuer 1-substituierter 2-Methylen-1H-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-a]imidazole der allgemeinen Formel



I,

worin R einen ein- bis dreifach durch ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituierten Phenylrest, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, bedeutet sowie deren Säureadditionssalze, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



II,

worin R wie oben angegeben definiert ist, bei Temperaturen von 60 bis 180° C cyclisiert und gegebenenfalls die erhaltene Base in ein Säureadditionssalz überführt.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man die Umsetzung in Gegenwart eines polaren oder unpolaren organischen Lösungsmittels durchführt.