



(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 146389 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 2628/79

(51) Int.Cl.³: C 07 D 487/04

(22) Indleveringsdag: 22 jun 1979

(41) Alm. tilgængelig: 24 dec 1979

(44) Fremlagt: 26 sep 1983

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 23 jun 1978 DE 2827617

(71) Ansøger: C.H. *BOEHRINGER SOHN; D-6507 Ingelheim am Rhein, DE.

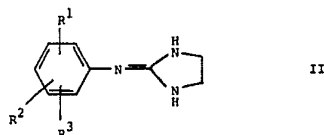
(72) Opfinder: Helmut *Staehle; DE, Herbert *Koepppe; DE, Werner *Kummer; DE, Walter *Kobinger; AT,
Christian *Lillie; AT, Ludwig *Pichler; AT.

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

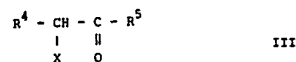
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af
imidazo(1,2-a)imidazolforbindelser eller syre-
additionssalte deraf

(57) Sammendrag:

Forbindelserne fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder, blandt andet ved omsætning af en substitueret phenyl-imino-imidazolidin med den almene formel II:



med en oxo-forbindelse med den almene formel III:

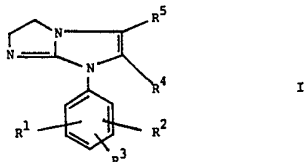


hvor X er et chlor-, brom- eller iodatom.

Forbindelserne I sænker hjertefrekvensen og kan anvendes som middel ved behandling af coronarsygdomme.

2628-79

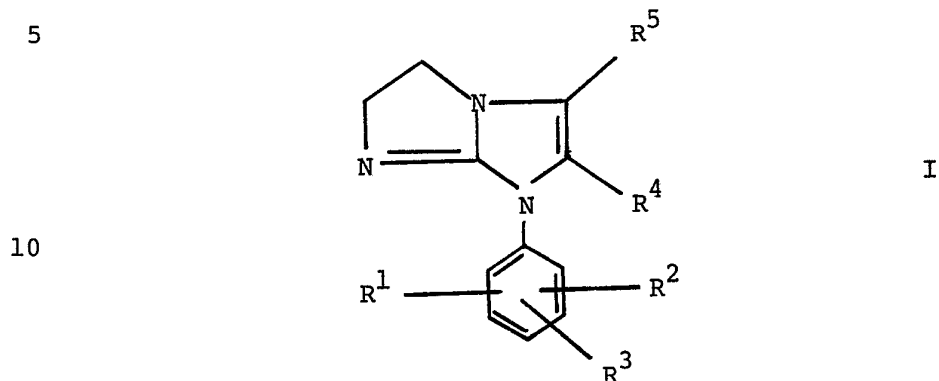
Hidtil ukendte imidazo[1,2-a]imidazoler med den almene formel I:



hvor R¹, R² og R³, der kan være ens eller forskellige, er et hydrogenatom eller et fluor-, chlor- eller bromatom eller en methyl-, methoxy- eller trifluormethylgruppe, idet mindst én af grupperne R¹, R² og R³ ikke må være hydrogen, og R⁴ og R⁵, der kan være ens eller forskellige, er et hydrogenatom eller en methylgruppe, samt syreadditionssalte deraf.

DK 146389 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte imidazo[1,2-a]imidazoler med den almene formel I:



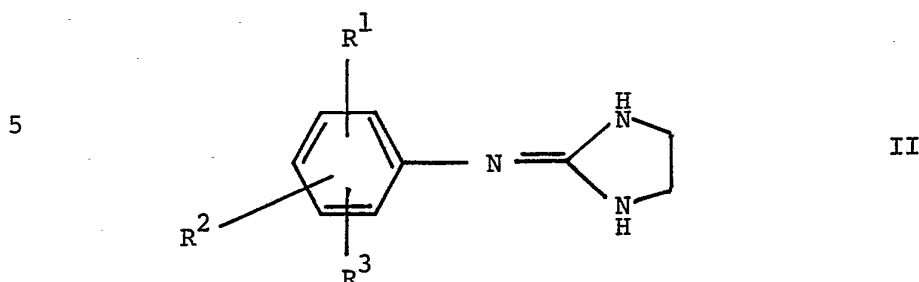
15 hvor R^1 , R^2 og R^3 , der kan være ens eller forskellige, er et hydrogenatom eller et fluor-, chlor- eller bromatom eller en methyl-, methoxy- eller trifluormethylgruppe, idet mindst én af grupperne R^1 , R^2 eller R^3 ikke må være hydrogen, og R^4 og R^5 , der kan være ens eller forskellige, er et hydrogenatom eller en methylgruppe, eller deres syreadditionssalte.

Disse forbindelser har terapeutisk værdifulde egenskaber, navnlig en hjertefrekvenssænkende virkning.

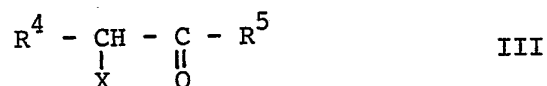
25 Fra dansk fremlægelsesskrift nr. 139.229 kendes beslægtede imidazo[1,2-a]imidazoler, -pyrimidiner eller -diazepiner, hvilke forbindelser imidlertid udmærker sig ved anden terapeutisk virkning end forbindelserne med formlen I, som nedenfor nærmere omtalt.

30 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte.

Ved fremgangsmåde a) omsættes en substitueret phenylimino-imidazolidin med den almene formel II:



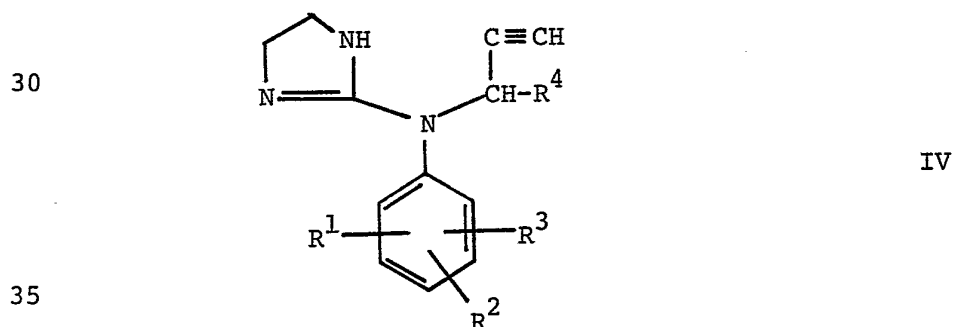
10 hvor R^1 til R^3 har de ovennævnte betydninger, med en oxo-forbindelse med den almene formel III:



15 hvor R^4 og R^5 er som ovenfor defineret, og X er et chlor, brom- eller iodatom.

Omsætningen ifølge fremgangsmåde a) foregår hensigtsmæssigt ved opvarmning af reaktionsdeltagerne - fortrinsvis i nærværelse af et polært eller ikke-polært organisk opløsningsmiddel - til temperaturer på fra ca. 60° til ca. 180°C . De specielle reaktionsbetingelser afhænger i høj grad af omsætningsdeltagernes reaktivitet. Omsætningen kan gennemføres i nærværelse af et syrebindende middel, såsom triethylamin.

Ved fremgangsmåde b) ringsluttet en 2-[N-propargyl-N-phenyl-amino]-imidazolin-(2) med den almene formel IV:



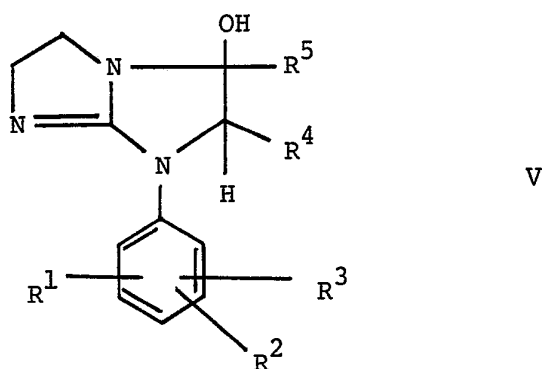
hvor R^1 til R^4 har de ovenfor anførte betydninger, hvorved der vindes forbindelser med formlen I, hvori R^5 er en methylgruppe.

Ved fremgangsmåden b) arbejdes ligeledes ved forhøjet temperatur, fortrinsvis mellem 50° og 150°C. Som opløsningsmiddel kommer såvel polære som ikke-polære opløsningsmidler i betragtning. Det er hensigtsmæssigt at gennemføre omsætningen i nærværelse af en organisk base, såsom trimethylbenzylammoniumhydroxid.

Ved fremgangsmåde c) fraspaltes vand fra en 7-phenyl-5-hydroxy-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-a]imidazol med den almene formel V:

10

15



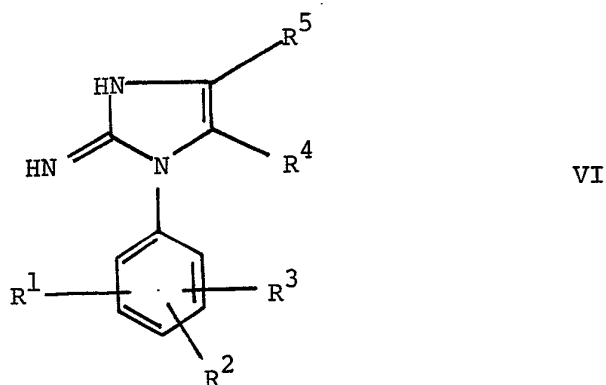
20 hvor grupperne R¹ til R⁵ har de ovenfor anførte betydninger, ved forhøjet temperatur og/eller i nærværelse af vandfraspaltende middel.

Vandfraspaltningen ifølge fremgangsmåde c), der foregår ved temperaturer på mellem 60° og 180°C, kan gennemføres såvel i opløsning som uden anvendelse af et opløsningsmiddel.

Ved fremgangsmåde d) omsættes en 1-phenyl-2-imino-imidazolin-(4) med den almene formel VI:

30

35



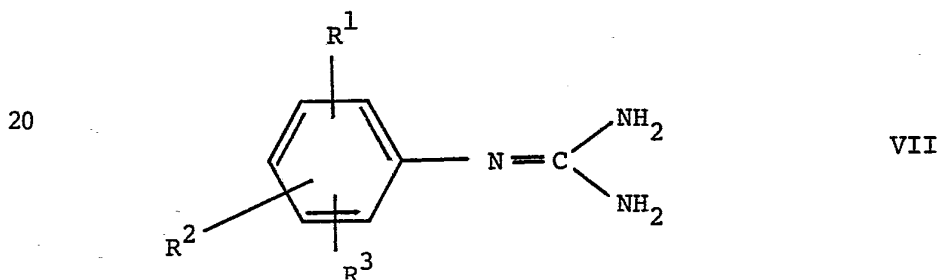
hvor R^1 til R^5 er som ovenfor defineret, med 1,2-dibromethan.

Syntesen ifølge fremgangsmåde d) gennemføres ligeledes ved forhøjet temperatur, fortrinsvis ved 80-180°C.

5 Opløsningsmiddel kan anvendes, men er ikke nødvendigt.

Udgangsforbindelser med formlen II er for eksempel beskrevet i de belgiske patentskrifter nr. 623.305, nr. 687.657 og nr. 705.944. Udgangsforbindelser med formlen III findes i handelen og er kendt fra litteraturen. Ud-
10 gangsförbindelser med formlen IV er for eksempel beskrevet i tysk offentliggørelsesskrift nr. 2.523.103.

Forbindelser med formlen V kan vindes ved omsætning af phenylimino-imidazolidiner med formlen II med forbindelser med formlen III ved lavere temperatur. Ud-
15 gangsförbindelser med formlen VI vindes ved omsætning af guanidiner med formlen VII:



25 hvor R^1 , R^2 og R^3 er som ovenfor defineret, med forbindelser med formlen III.

De omhandlede imidazo[1,2-a]imidazoler med den al-
mene formel I kan på sædvanlig måde overføres i deres
fysiologisk acceptable syreadditionssalte. Til saltdan-
30 nelse egnede syrer er for eksempel mineralsyrer, såsom
saltsyre, hydrogenbromidsyre, hydrogeniodidsyre, hydro-
genfluoridsyre, svovlsyre, phosphorsyre eller salpetersyre,
eller organiske syrer, såsom eddikesyre, propionsyre,
smørsyre, capronsyre, caprinsyre, valerianesyre, oxalsy-
35 re, malonsyre, ravsyre, maleinsyre, fumarsyre, mælkesyre,
vinsyre, citronsyre, æblesyre, benzoesyre, p-hydroxyben-
zoesyre, p-aminobenzoesyre, phthalsyre, kanelisyre, sali-
cylsyre, ascorbinsyre, methansulfonsyre, ethanphosphon-
syre eller 8-chlorthéophyllin.

De omhandlede hidtil ukendte forbindelser med form-
len I samt deres syreadditionssalte har værdifulde farma-
kologiske egenskaber. Ved undersøgelser på spinalrotte
kunne det konstateres, at forbindelserne har en stærk
5 hjertefrekvenssænkende virkning. På grund af denne bra-
dycardi-virkning kommer forbindelserne i betragtning ved
behandling af coronarsygdomme. Det viste sig for eksem-
pel, at forbindelsen ifølge nedenstående Eksempel 1 på
spinalrotte i en dosering på 0,42 mg/kg sænker hjerte-
10 frekvensen med 150 slag pr.minut.

En sådan hjertefrekvenssænkende virkning findes næ-
sten ikke hos de fra det ovennævnte danske fremlæggelsesskrift
nr. 139.229 kendte, beslægtede forbindelser, der navnlig
udmærker sig ved en blodtryksænkende virkning, der kan
20 være ledsaget af en analgetisk, sedativ eller mavesaft-
sekretionshæmmende virkning.

Til påvisning af denne forskel i hjertefrekvenssæn-
kende virkning blev der på spinalrotter og kaninunger fo-
retaget en række sammenligningsforsøg, hvis resultater er
25 samlet i nedenstående tabel.

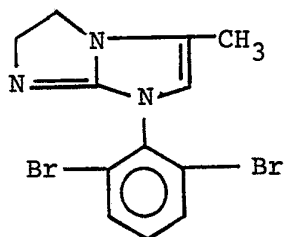
I denne tabel er D_{150} den dosis, der på spinalrotte
ved kumulativ indgift bevirker en sænkning af hjertefre-
kvensen med 150 slag pr.minut.

HF er den hos kaninunger observerede absolutte
30 hjertefrekvenssænkning (slag pr.minut) 16 minutter efter
intravenøs stofindgift i en mængde på 1 mg/kg legemsvægt.

		6	
Forbindelse		Spinalrotte	Kaninunger
Eksempel Nr.		D ₁₅₀ , mg/kg	HF
A: Foreliggende opfindelse			
	1	0,42	-48
5	2		-57
	6		-42
	7		-50
	10		-40
	14		-86
10	15		-83
	18		-90
	21		-63
	22	0,12	-83
	23	0,35	-88
15	24		-65
	25		-68
	26		-84
B: Dansk fremlæggelsesskrift 139.229			
20	2	8-(2,6-dichlorphenyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro-imidazo[1,2-a]pyrimidin	+3
	12	8-phenyl-2,3,5,6,7,8-hexahydro-imidazo[1,2-a]pyrimidin-nitrat	-10
	21	7-(2-chlor-4-methylphenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-a]imidazol-maleinat	-18
		1,57	
25	Fremgangsmåden ifølge opfindelsen beskrives nærmere gennem følgende eksempler.		

Eksempel 1

7-(2,6-Dibromphenyl)-2,3-dihydro-5-methyl-imidazo[1,2-a]
 30 imidazol (Fremgangsmåde a).



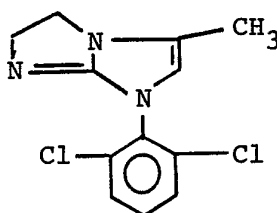
35

7

9,6 g (0,03 mol) 2-(2,6-Dibromphenylimino)imidazolin blev sammen med 2,6 ml (110%) chloracetone og 3 ml triethylamin i 30 ml absolut toluen opvarmet i rør 17 timer ved 150°C. Herefter blev toluenfasen fradekanteret, og resten blev opløst i fortyndet saltsyre. Ved stigende pH-værdier (alkalisering med 2N natriumhydroxidopløsning) blev der derefter foretaget fraktioneret ekstraktion med ether. De tyndtlagschromatografisk ensartede etherfraktioner blev samlet, tørret over vandfrit calciumsulfat, og etheren blev fjernet i vakuum. Som inddampningsrest vandtes 1,65 g svarende til 15,4% af det teoretiske, smp. 144-147°C.

Eksempel 2

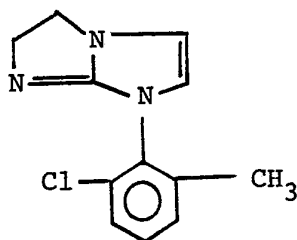
7-(2,6-Dichlorphenyl)-2,3-dihydro-5-methyl-imidazo[1,2-a]imidazol (Fremgangsmåde b).



5,4 g 2-[N-(2,6-Dichlorphenyl)-N-(propargyl)amino]-2-imidazolin blev sammen med 5 dråber af en trimethylbenzylammoniumhydroxidopløsning i 40 ml absolut ethanol opvarmet 5 timer under omrøring og tilbagesvaling. Derefter blev opløsningsmidlet fjernet i vakuum, og inddampningsresten blev opløst i fortyndet saltsyre. Ved stigende pH-værdier (alkalisering med 2N natriumhydroxidopløsning) blev der derefter foretaget fraktioneret ekstraktion med ether. De tyndtlagschromatografisk ensartede etherfraktioner for pH > 9 blev samlet, tørret over MgSO₄, og etheren blev afdampet i vakuum. Som inddampningsrest vandtes 1 g af den hidtil ukendte imidazo[1,2-a]imidazol (18,7% af det teoretiske), smp. 113-117°C.

Eksempel 3

7-(2-Chlor-6-methyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazo[1,2-a]imidazol (Fremgangsmåde c).

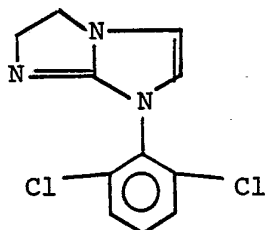


5 g (0,02 mol) 7-(2-Chlor-6-methyl-phenyl)-5-hydroxy-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-a]imidazol blev langsomt under omrøring opvarmet i oliebad til 180°C og holdt ved denne temperatur i ca. 5 minutter. Den afkølede smelte blev derefter opløst i fortyndet saltsyre, og opløsningen blev ekstraheret én gang med ether (ether-ekstrakt blev bortkastet). Derefter blev der gjort alkalisk med 2N natriumhydroxidopløsning og under udsaltning (kogsalt) ekstraheret flere gange med ether. Ethereks-trakterne gav efter tørring over vandfrit calciumsulfat og fjernelse af etheren i vakuum et udbytte på 2,9 g (63% af det teoretiske) af let forurenat stof (tyndtlagschromatogram-kontrol). Til yderligere rensning blev basen to gange omrørt med ether og frasuget.

Udbytte 1,1 g (23,9% af det teoretiske), smp. 105-107°C.

Eksempel 4

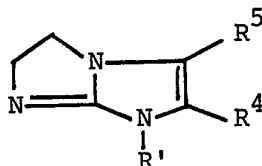
7-(2,6-Dichlorphenyl)-2,3-dihydro-imidazo[1,2-a]imidazol (Fremgangsmåde d).



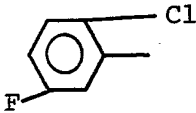
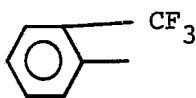
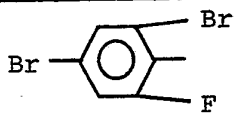
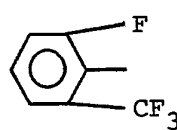
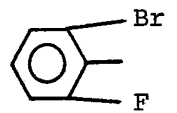
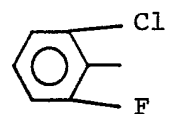
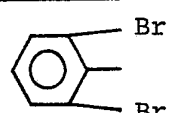
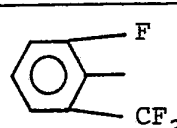
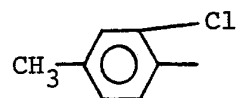
4,56 g (0,02 mol) 1-(2,6-Dichlorphenyl)-2-imino-4-imidazolin blev sammen med 2,6 ml (ca. 150%) ethylenbromid under omrøring opvarmet til 140°C og holdt ved denne temperatur 15 minutter. Den afkølede glasagtige masse blev opløst i ca. 1N saltsyre, og opløsningen blev ved stigende pH-værdier (alkalisering med 2N natriumhydroxidopløsning) underkastet fraktioneret ekstraktion med ether. De etherfraktioner, der indeholdt det hidtil ukendte stof i tilnærmelsesvis ren form (tyndtlagschromatogram-kontrol), blev samlet, tørret over vandfrit CaSO₄, og etheren blev fjernet i vakuum. Inddampningsresten blev til yderligere rensning omrørt med acetone og bragt til krystallisation. Efter frasugning vandtes et udbytte på 0,55 g ren imidazo[1,2-a]imidazol-base (10,8% af det teoretiske), smpt. 184-187°C.

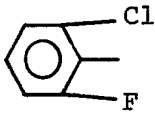
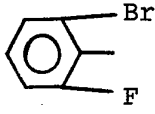
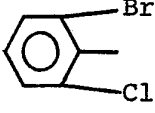
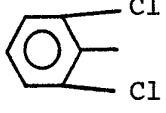
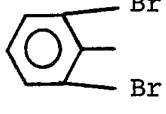
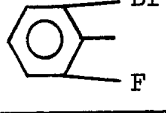
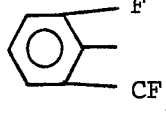
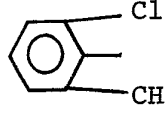
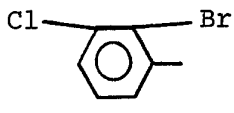
Svarende til de ovenfor anførte eksempler blev de i nedenstående tabel anførte imidazo[1,2-a]imidazoler syntetiseret. Smeltepunkterne angår baserne. Ellers er saltformen angivet.

Tabel.



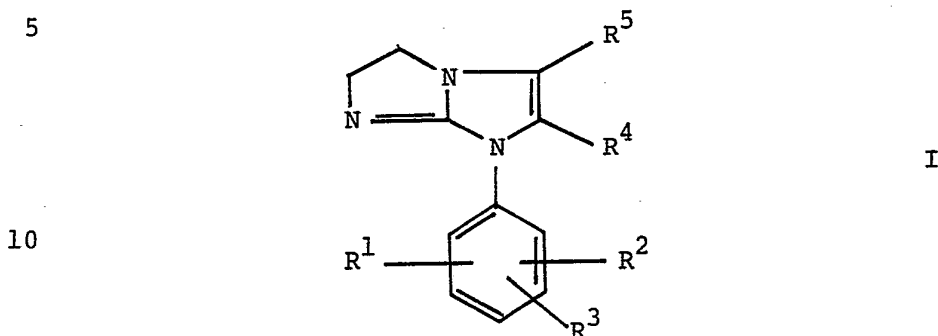
Eksempel nr.	R'	R ⁴	R ⁵	Smp. (°C)	Udbytte (% af det teoretiske)
5		H	CH ₃	129-130	15,2
6		H	CH ₃	Olie	24,2
7		H	CH ₃	Hydrobromid: 260 (fortsættes)	6.6

	Eksem- pel nr.	R'	R ⁴	R ⁵	Smp. (°C)	Udbytte (% af det teoretiske)
5	8		H	CH ₃	113-116	17,2
	9		H	CH ₃	Olie	16,2
10	10		H	CH ₃	128-130	14,9
15	11		H	CH ₃	82-84	21,5
	12		H	CH ₃	79-84	6,2
20	13		H	CH ₃	86-91	19,2
	14		H	CH ₃	60-65	20,3
25	15		H	CH ₃	67-72	28,5
30	16		H	H	155-158	10,9
	17		H	H	133,5- 134,5	51,7
35	18		H	CH ₃	99-103 (fortsættes)	25,6

Eksem- pel nr.	R'	R ⁴	R ⁵	Smp. (°C)	Udbytte (% af det teoretiske)
5 19		H	H	129-133	42,1
10 20		H	H	126-127	46,7
21		H	CH ₃	139-141	30,7
15 22		CH ₃	CH ₃	151-154	14,8
20 23		CH ₃	CH ₃	149-152	8,5
24		CH ₃	CH ₃	143-145	22,0
25 25		CH ₃	CH ₃	142-143	15,1
26		CH ₃	CH ₃	Olie	7,6
30 27		H	CH ₃	141-143	43,8

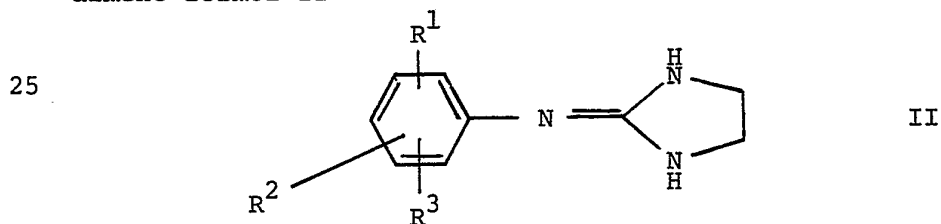
P A T E N T K R A V

Analogifremgangsmåde til fremstilling af imidazo-
[1,2-a]imidazoler med den almene formel I:

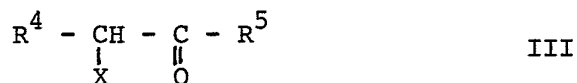


hvor R^1 , R^2 og R^3 , der kan være ens eller forskellige,
15 er et hydrogenatom eller et fluor-, chlor- eller brom-
atom eller en methyl-, methoxy- eller trifluormethyl-
gruppe, idet mindst én af grupperne R^1 , R^2 eller R^3 ikke
må være hydrogen, og R^4 og R^5 , der kan være ens eller
forskellige, er et hydrogenatom eller en methylgruppe,
20 eller deres syreadditionssalte, k e n d e t e g n e t
ved, at

a) en substitueret phenylimino-imidazolin med den
almene formel II:



30 hvor R^1 til R^3 har de ovenfor anførte betydninger, om-
sættes med en oxoforbindelse med den almene formel III:

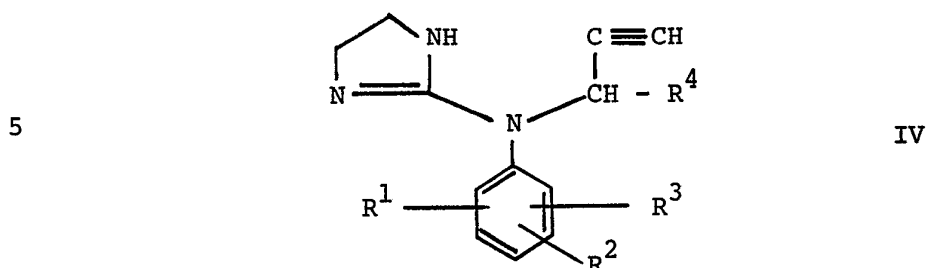


35 hvor R^4 og R^5 er som ovenfor defineret, og X er et chlor-,
brom- eller iodatom, eller

b) en 2-[N-propargyl-N-phenyl-amino]-imidazolin-

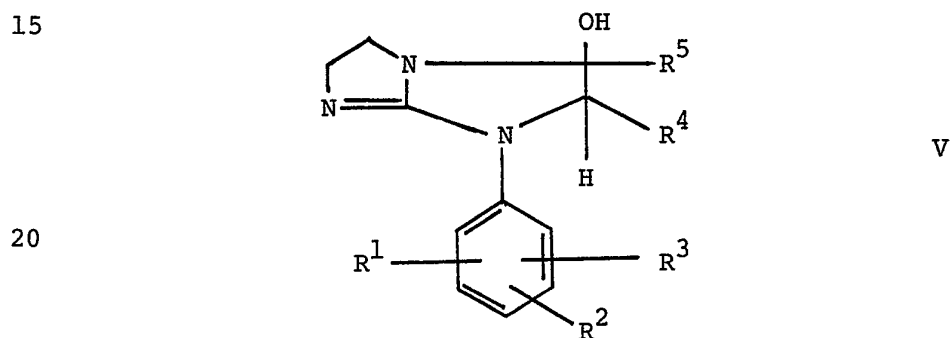
13

(2) med den almene formel IV:



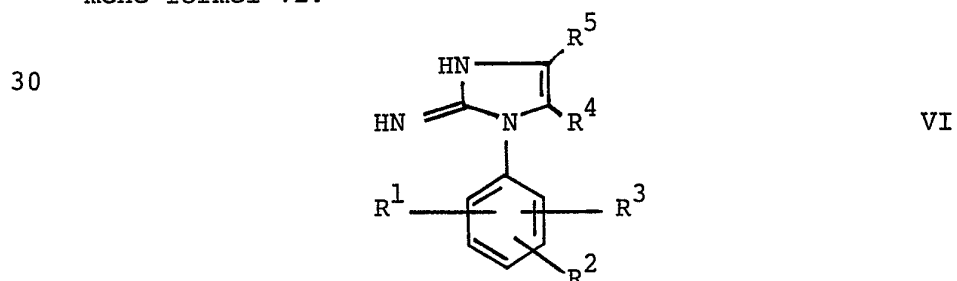
10 hvor R^1 til R^4 har de ovenfor anførte betydninger, ring-sluttes, eller

c) der fraspaltes vand fra en 7-phenyl-5-hydroxy-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-a]imidazol med den almene formel V:



25 hvor R^1 til R^5 har de ovenfor anførte betydninger, ved forhøjet temperatur og/eller i nærværelse af vandfraspaltende middel, eller

d) en 1-phenyl-2-imino-imidazolin-(4) med den almene formel VI:



hvor R^1 til R^5 er som ovenfor defineret, omsættes med 1,2-dibromethan, og at den vundne forbindelse, om ønsket, overføres i et syreadditionssalt.

Fremdragne publikationer:

DK ansøgning nr. 1838/72 (patent nr. 139229).