



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 286 170 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1

Patentgesetz der DDR

vom 27.10.1983

in Übereinstimmung mit den entsprechenden

Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 233/64

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 315 379 8

(22) 04.05.88

(44) 17.01.91

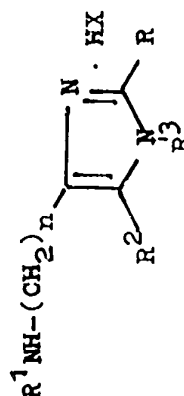
(71) siehe (73)

(72) Pätzelt, Michael, Dipl.-Chem.; Liebscher, Jürgen, Doz. Dr. sc. nat. Dipl.-Gewerbelehrer; Bohrisch, Jörg, DD

(73) Humboldt-Universität zu Berlin, Direktorat für Forschung, BfSN, Unter den Linden 6, Berlin, 1086, DD

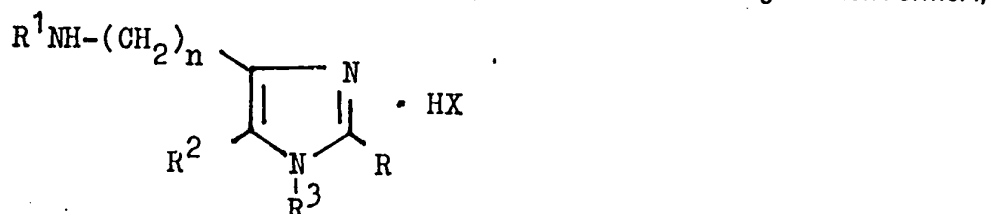
(54) Verfahren zur Herstellung von 4-(ω -Aminoalkyl)-imidazolsalzen(55) semicyclische 2-Azapropeniminiumsalze;
Aminomethylenverbindungen; α -Aminosäureester;4-(ω -Aminoalkyl)-imidazolsalze

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-(ω -Aminoalkyl)-imidazolsalzen, die Bedeutung als Zwischenprodukte für die Herstellung von pharmakologisch wirksamen Substanzen zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen besitzen. Erfindungsgemäß werden semicyclische 2-Azapropeniminiumsalze mit Aminomethylenverbindungen und gegebenenfalls einer Base und gegebenenfalls einer Säure oder einem Salz zu 4-(ω -Aminoalkyl)-imidazolsalzen der allgemeinen Formel I umgesetzt. Die Erfindung ist in der chemischen und pharmazeutischen Industrie einsetzbar. Formel I



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 4-(ω -Aminoalkyl)-imidazolsalzen der allgemeinen Formel I,



in der R einen Aryl-, Hetaryl- oder Alkylrest oder eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe, R^1 und R^3 gleich oder verschieden Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest, R^2 eine elektronenziehende Gruppe, wie beispielsweise eine Carbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Carboxyl-, Cyano- oder Nitrogruppe oder einen Aryl- oder Hetarylrest, X einen Säurerest, wie beispielsweise ein Halogenid, Perchlorat, Tosylat, Methosulfat oder Tetrafluorborat und n 3, 4, 5 oder 6 bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß ein semicyclisches 2-Azapropeniminiumsalz der allgemeinen Formel II



mit der für R, R^1 und n erklärten Bedeutung und in der Y für eine Abgangsgruppe, wie beispielsweise ein Halogen, eine Alkylmercapto, Hydroxy-, Alkoxy- oder Trifluormethylsulfoxygruppe und Z^- gleich oder verschieden von X für ein Säurerestanion, wie beispielsweise ein Halogenid, Perchlorat, Tosylat, Methosulfat, Dichlorophosphat oder Tetrafluorborat steht, mit einer Aminomethylenverbindung der allgemeinen Formel III



mit der für R^2 und R^3 erklärten Bedeutung
oder einem Salz der Aminomethylenverbindung
und gegebenenfalls einer Base und im Falle Z^- ungleich der für X angegebenen Bedeutung oder einem Salz dieser Säure umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Base beispielsweise ein Amin, ein Alkalicarbonat, -hydroxid, -alkoholat oder eine N-heterocyclische Base eingesetzt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Salz der Säure HX beispielsweise ein Alkali-, Erdalkali- oder ein Ammoniumsalz verwendet wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-(ω -Aminoalkyl)-imidazolsalzen. Derartige Verbindungen besitzen Bedeutung als Zwischenprodukte für die Herstellung von pharmakologisch wirksamen Substanzen zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es ist bekannt, daß sich substituierte 4-(ω -Aminoalkyl)-imidazole aus partiell hydrierten kondensierten Imidazobicyclen und Aminen herstellen lassen (EP 41359). Dieses Verfahren besitzt den Nachteil, daß keine Vertreter erhalten werden, die im Imidazolring durch elektronenziehende Gruppen substituiert sind. Außerdem muß der Imidazolrest in vorgelagerten, aufwendigen Verfahrensstufen gesondert hergestellt werden. Weiterhin ist bekannt, daß sich 4-(ω -Aminoalkyl)-imidazole durch Modifizierung an der exocyclischen Aminogruppe erhalten lassen (EP 199845, DE 3512084, JP 6072866). Diese Verfahren besitzen den Nachteil, daß nur Seitenketten mit maximal 3 C-Atomen erhalten werden und daß sowohl die ω -Aminoalkylkette als auch das Imidazolgerüst in vorgelagerten Syntheseschritten aufgebaut werden müssen. Schließlich ist bekannt, daß semicyclische 2-Az-3-methylmercaptopropenyldeniminiumsalze mit Aminen zu semicyclischen Imidoylguanidinen reagieren (DE 2,711,757).

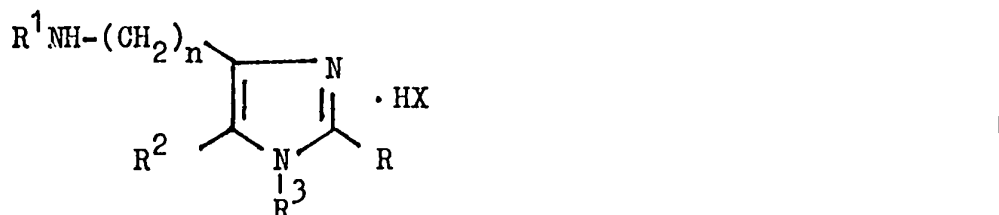
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, in einfacher Weise 4-(ω -Aminoalkyl)-imidazolsalze zugänglich zu machen, die im Ring durch elektronenziehende Gruppen substituiert sind und die Seitenketten mit mehr als 3 C-Atomen tragen können, wobei der Imidazolring nicht erst in einem vorgelagerten Verfahrensschritt aufgebaut werden muß.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein einfaches Verfahren zur Herstellung von 4-(ω -Aminoalkyl)-imidazolsalzen zu entwickeln, bei dem das Imidazolgerüst nicht bereits in den Ausgangsprodukten vorhanden sein muß und das es gestattet, Vertreter herzustellen, die im Ring durch elektronenziehende Gruppen substituiert sind und deren Seitenkette aus mehr als drei C-Atomen bestehen kann.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß 4-(ω -Aminoalkyl)-imidazolsalze der allgemeinen Formel I,



in der R einen Aryl-, Hetaryl-, oder Alkylrest oder eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe, R^1 und R^3 gleich oder verschieden Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest, R^2 eine elektronenziehende Gruppe, wie beispielsweise eine Carbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Carboxyl-, Cyano- oder Nitrogruppe oder einen Aryl- oder Hetarylrest, X einen Säurerest, wie beispielsweise ein Halogenid, Perchlorat, Tosylat, Methosulfat oder Tetrafluoroborat und n 3, 4, 5 oder 6 bedeuten, hergestellt werden durch Umsetzung eines semicyclischen 2-Azapropeniminiumsalzes der allgemeinen Formel II



mit der für R, R^1 und n erklärten Bedeutung und in der Y für eine Abgangsgruppe, wie beispielsweise ein Halogen, eine Alkylmercapto-, Hydroxy-, Alkoxy- oder Trifluormethylsulfoxygruppe und Z^- gleich oder verschieden von X für ein Säurerestanion, wie beispielsweise ein Halogenid, Perchlorat, Tosylat, Methosulfat, Dichlorophosphat oder Tetrafluoroborat, steht

mit einer Aminomethylenverbindung der allgemeinen Formel III



mit der für R^2 und R^3 erklärten Bedeutung oder einem Salz der Aminomethylenverbindung und gegebenenfalls einer Base, wie beispielsweise einem Amin, einem Alkalicarbonat, -hydroxid oder -alkoholat oder einer N-heterocyclischen Base. Wenn Z^- verschieden von X ist, wird der Mischung entweder eine entsprechende Säure HX oder ein Salz dieser Säure, wie beispielsweise ein Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalz zugesetzt. Das erfindungsgemäße Verfahren gestattet es, 4-(ω -Aminoalkyl)-imidazolsalze herzustellen, die am Imidazolring elektronenziehende Gruppierungen tragen und deren Seitenkette aus mindestens drei C-Atomen besteht. Das Verfahren ist nur einstufig, liefert hohe Ausbeuten und ist nicht auf Ausgangsprodukte angewiesen, die bereits das Imidazolgerüst tragen. Überraschenderweise werden 4-(ω -Aminoalkyl)-imidazolsalze in einem Zuge erhalten, obwohl weder die ω -Aminoalkylseitenkette, noch das Imidazolgerüst im Ausgangsprodukt vorhanden ist. Es ist weiterhin überraschend, daß bei der Umsetzung von semicyclischen 2-Aza-3-alkylmercaptopropeniminiumsalzen II ($\text{Y} = \text{SAlkyl}$) mit Aminomethylenverbindungen III keine semicyclischen Imidoylguanidine oder -amidine entstehen (DE 2,711,757), sondern die erfindungsgemäßen 4-(ω -Aminoalkyl)-imidazolsalze. Die hergestellten 4-(ω -Aminoalkyl)-imidazolsalze der allgemeinen Formel I sind neu und besitzen Bedeutung für die Herstellung von pharmakologisch wirksamen Substanzen zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen beispielsweise durch Derivatisierung der ω -ständigen Aminogruppe.

Ausführungsbeispiele

Die nach den verschiedenen Varianten hergestellten 4-(ω -Aminoalkyl)-imidazolsalze der allgemeinen Formel I sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Variante A

Eine Mischung von 10mmol des semicyclischen 2-Azapropeniminiumsalzes der allgemeinen Formel II ($\text{Y} = \text{Methylmercapto}$; $\text{X}^- = \text{Iodid}$), 15mmol der Aminomethylenverbindung der allgemeinen Formel III in Form ihres Hydrochlorides, 20ml Ethanol und 12mmol Triethylamin wird eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird im Vakuum eingeeengt. Das 4-(ω -Aminoalkyl)-imidazolsalz der allgemeinen Formel I wird abgesaugt und unkristallisiert.

Variante B

Analog Variante A, jedoch wird ein semicyclisches 2-Azapropeniminiumsalz der allgemeinen Formel II ($Y = Cl$, $Z^- =$ Dichlorophosphat) verwendet und der Mischung nach dem Einengen 1 ml 56% Iodwasserstoffsäure zugesetzt.

Variante C

Analog Variante A, jedoch wird ein semicyclisches 2-Azapropeniminiumsalz der allgemeinen Formel II ($Y =$ Methylmercapto, $Z^- =$ Tosylat) verwendet.

Variante D

Analog Variante A, jedoch wird die Aminomethylenverbindung der allgemeinen Formel III in Form ihres Hydrotosylates eingesetzt.

Variante E

Analog Variante A, jedoch wird ein semicyclisches 2-Azapropeniminiumsalz der allgemeinen Formel II ($Y =$ Methylmercapto, $Z^- =$ Methosulfat) verwendet und der Mischung vor dem Einengen 0,5 g Kaliumiodid zugesetzt.

Variante F

Analog Variante A, jedoch wird Dimethylformamid als Lösungsmittel und 1 g Kaliumcarbonat als Base verwendet.

Variante G

Analog Variante A, jedoch werden 30 mmol der Aminomethylenverbindung der allgemeinen Formel III eingesetzt und ohne Hilfsbase in Dimethylformamid als Lösungsmittel gearbeitet, verwendet.

Tabelle 1:

4-(ω -Aminoalkyl)-imidazolsalze der allgemeinen Formel I

R	R ¹	R ²	R ³	n	X	Schm.	Ausb./Var. [°C]
4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	H	3	I	224–226 (Ethanol)	57/A 52/B
4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	CH ₃	3	I	151–152 (Ethanol)	67/A
4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	H	3	OTos	149–151 (Ethanol)	72/C 78/D
4-ClC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	CO ₂ CH ₃	H	4	I	217–219 (Ethanol)	61/A 54/E
4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	CO ₂ CH ₃	H	5	I	158–160 (Isopropanol)	63/A 59/F 51/G