



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

223848
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 487/04

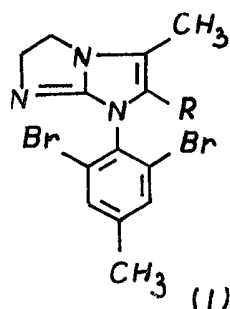
(22) Přihlášeno 10 11 81
(21) (PV 8256-81)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 12 11 80
(P 30 42 636.9)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 31 12 82
(45) Vydáno 15 04 86

(72) Autor vynálezu STÄHLE HELMUT dr., KÖPPE HERBERT dr., KUMMER WERNER dr.,
INGELHEIM/RHEIN (NSR)
(73) Majitel patentu KOBINGER WALTER prof. dr., LILLIE CHRISTIAN dr., PICHLER
LUDWIG dr., VÍDEŇ (Rakousko)
C. H. BOEHRINGER SOHN, INGELHEIM/RHEIN (NSR)

(54) Způsob výroby 7-(2,6-dibrom-4-methylfenyl)-2,3-dihydroimidazo- [1,2-a]imidazolů

1

Vynález popisuje způsob výroby nových substituovaných 7-(2,6-dibrom-4-methylfenyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]imidazolových derivátů obecného vzorce I

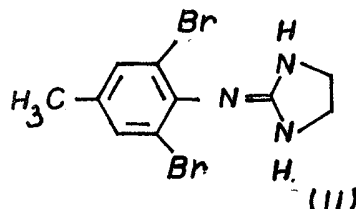


a jejich fyziologicky snášitelných adičních solí s kyselinami, kteréžto látky vykazují cenné terapeutické vlastnosti.

V obecném vzorci I představuje R atom vodíku nebo methylovou skupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I se v souladu s vynálezem vyrábějí tak, že se 2-(2,6-dibrom-4-methylfenylimino)imidazolidin vzorce II

2



nechá reagovat s oxosloučeninou obecného vzorce III



ve kterém

R má shora uvedený význam a

X znamená atom chloru, bromu nebo jodu.

Reakce podle vynálezu se uskutečňuje účelně zahřevem reakčních složek, s výhodou v přítomnosti polárního nebo nepolárního or-

ganického rozpouštědla, na teplotu zhruba od 60 do 180 °C. Konkrétní reakční podmínky závisejí v podstatné míře na reaktivitě příslušných reakčních složek. Reakci je možno provádět v přítomnosti činidla vázajícího kyseliny, například triethylaminu.

Výchozí látky shora uvedeného obecného vzorce II jsou popsány například v belgických patentních spisech č. 623 305, 687 657 a 705 944. Výchozí látky obecného vzorce III jsou dostupné obchodně a jsou známé z literatury.

Imidazo[1,2-a]imidazoly obecného vzorce I podle vynálezu lze obvyklým způsobem převádět na fyziologicky snášitelné adiční soli s kyselinami. Kyselinami vhodnými k přípravě solí jsou například minerální kyseliny, jako kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina fluorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina dusičná, nebo organické kyseliny, jako kyselina octová, kyselina propionová, kyselina másečná, kyselina kapronová, kyselina kaprinová, kyselina valerová, kyselina šťavelová, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina mléčná, kyselina vinná, kyselina citrónová, kyselina jablčná, kyselina benzoová, kyselina p-hydroxybenzoová, kyselina p-aminobenzoová, kyselina ftalová, kyselina skořicová, kyselina salicylová, kyselina askorbová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, 8-chlorotheofylin apod.

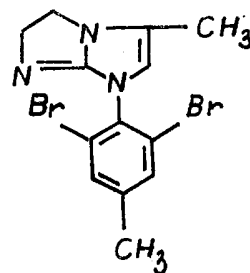
Nové sloučeniny obecného vzorce I, jakož i jejich adiční soli s kyselinami mají cenné farmakologické vlastnosti. Testy na spinálních kryších je možno prokázat, že tyto sloučeniny vykazují silný účinek na snížení srdeční frekvence. Na základě tohoto bradykardického účinku je možno tyto látky používat k léčbě koronárních chorob. Bylo například zjištěno, že popisované sloučeniny při aplikaci spinálním kryšám v dávce od 0,2 do 1,2 mg/kg snižují srdeční frekvenci o 150 tepů/min.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselinami je možno aplikovat enterálně nebo parenterálně. Dávkování při orálním podání se pohybuje od 0,1 do 100 mg, s výhodou od 0,5 do 50 mg. Sloučeniny obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselinami lze používat rovněž v kombinaci s jinými účinnými látkami. Vhodnými lékovými formami jsou například tablety, kapsle, čípky, roztoky, emulze nebo prášky. Při výrobě těchto lékových forem se používají obvyklé galenické pomocné nebo nosné látky, látky způsobující rozpad tablet, kluzné látky a činidla k dosažení depotního účinku. Shora uvedené lékové formy se připravují obvyklým způsobem za použití známých metod.

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

Příklad 1

7-[2,6-Dibrom-4-methylfenyl]-
-2,3-dihydro-5-methylimidazo-
[1,2-a]imidazol



4,75 g (0,014 mol) 2-[2,6-dibrom-4-methylfenylimino]imidazolidinu se spolu s 1,4 ml (120 %) chloracetonu 12 hodin zahřívá ve 25 ml monomethyletheru glykolu k varu pod zpětným chladičem. Čirá reakční směs se ve vakuu odpaří k suchu a zbylý světlehnědý olejovitý produkt se rozpustí v 1 N kyselině chlorovodíkové. Kyselý roztok se zředěným hydroxidem sodným upraví na hodnotu pH 7 a od této hodnoty se za stoupajícího pH (upravovaného pomocí hydroxidu sodného) frakčně extrahuje etherem. Etherické extrakty, které jsou podle chromatografie na tenké vrstvě jednotné, se spojí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Vzniklý nový imidazo[1,2-a]imidazol se vyloučí nejprve v olejovité formě a po krátké době krystaluje.

Výtěžek produktu tajícího při 144 až 146 stupních Celsia činí 0,95 g, což odpovídá 17,9 % teorie.

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

vypočteno:

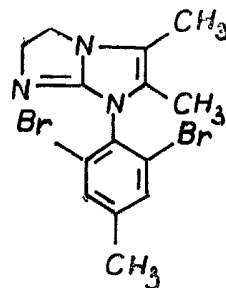
42,08 % C, 3,53 % H, 43,07 % Br,
11,32 % N,

nalezeno:

42,05 % C, 3,18 % H, 42,21 % Br,
10,90 % N.

Příklad 2

7-[2,6-Dibrom-4-methylfenyl]-
-2,3-dihydro-5,6-dimethylimidazo-
[1,2-a]imidazol



5,0 g (0,015 mol) 2-(2,6-dibrom-4-methylfenylimino)imidazolidinu se spolu s 1,8 g (110 %) 96 % 3-chlor-2-butanonu ve 25 ml monomethyletheru glykolu cca 30 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří ve vakuu k suchu a olejovitý zbytek se rozpustí v 1 N kyselině chlorovodíkové. Roztok v kyselině chlorovodíkové se zředěným hydroxidem sodným upraví na pH 7 a od této hodnoty se za stoupajícího pH (upravovaného pomocí hydroxidu sodného) frakčně extrahuje etherem. Etherické extrakty, které jsou podle chromatografie na tenké vrstvě jednotné, se spojí, vysuší se síranem hořečnatým a ether se odpaří ve vakuu. Olejovitý zbytek po krátké době zkrystaluje. Získá se 0,4 g (7 % teorie) žádaného produktu o teplotě tání 154 až 156 stupňů Celsia.

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

vypočteno:

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

nalezeno:

43,80 % C, 3,89 % H, 41,68 % Br,
10,9 % N.

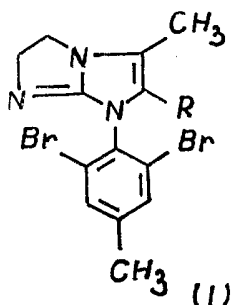
V následující části jsou uvedeny příklady složení a přípravy lékových forem.

Příklad A

Dražé

Složení:

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



Způsob výroby 7-(2,6-dibrom-4-methylfenyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]imidazolů obecného vzorce I

Příprava:

Účinná látka se smísí s částí pomocných látek, směs se důkladně prohněte s vodným roztokem rozpustného škrobu a obvyklým způsobem se granuluje přes síto. Granulát se smísí se zbývajících částí pomocných látek, ze směsi se vylisují jádra dražé o hmotnosti 250 mg a ty se pak obvyklým způsobem povlékají za pomoci cukru, mastku a arabské gummy.

Příklad B

Ampule

Složení:

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 roztok se pod dusíkem plní do skleněných ampulí.

Příklad C

Kapky

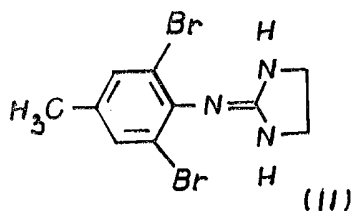
Složení:

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

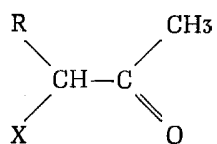
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

ve kterém

R znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se 2-(2,6-dibrom-4-methylfenyl)iminoimidazolidin vzorce II



nechá reagovat s oxosloučeninou obecného vzorce III



ve kterém

(III),

R má shora uvedený význam a
X představuje atom chloru, bromu nebo
jodu, při teplotě 60 až 180 °C a získaná slou-
čenina obecného vzorce I se popřípadě pře-
vede na svoji adiční sůl s kyselinou.