



ESPAÑA

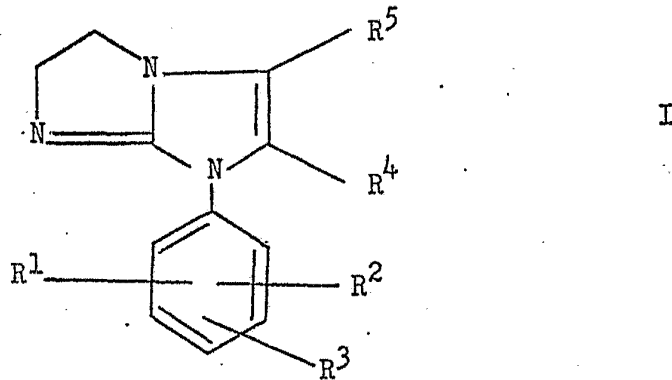
19 ES	11 NUMERO	10 AI
21	485181	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	19-10-79	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y en el contenido de la memoria adjunta.

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 28 27 617.7	23-6-78	Rep. Fed. Alemana
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 487/04 // A61K 31/415	Nº 481.799
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS IMIDAZO [1,2-a] IMIDAZOLES"		
71 SOLICITANTE (S)		
C.H. BOEHRINGER SOHN		Case 1/601-II Verf. c)-Div. II
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Helmut Stähle, Dr. Herbert Köppe, Dr. Werner Kummer, Prof. Dr. Walter Kobinger, Dr. Mag. Christian Lillie y Dr. Ludwig Pichler		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 73.128)

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de imidazo[1,2-a]imidazol sustituidos de la fórmula general I:



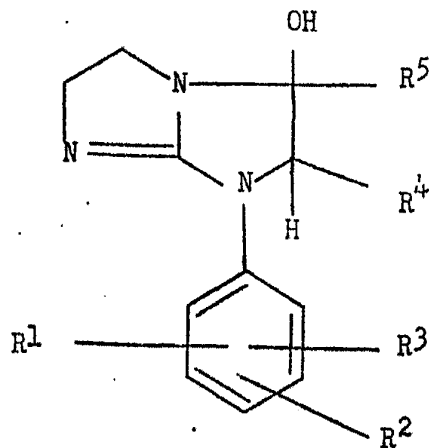
así como a sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, con valiosas propiedades terapéuticas.

15 En la fórmula I, R^1 , R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, cloro o bromo, o un grupo metilo, metoxi o trifluorometilo, no debiendo ser hidrógeno al menos uno de los radiales R^1 , R^2 ó R^3 . R^4 y R^5 , que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

20

La preparación de los compuestos de la fórmula I se realiza por separación de agua desde un 7-fenil-5-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[1,2-a]imidazol de la fórmula general

5



II

10

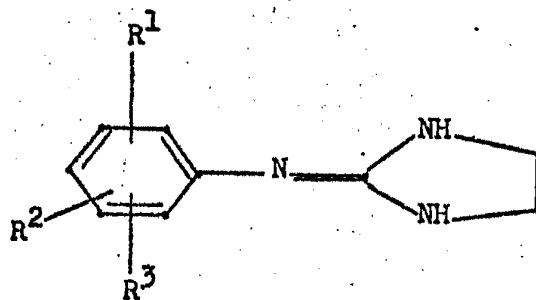
en que los radicales R^1 a R^5 tienen los significados antes indicados, a temperatura elevada y/o en presencia de agentes separadores de agua.

15

La separación de agua, que se realiza a temperaturas entre 60 y 180°C, puede llevarse a cabo tanto en solución como también sin empleo de un disolvente.

Sustancias de fórmula II pueden ser obtenidas por reacción de fenil-imino-imidazolidinas de la fórmula III

20

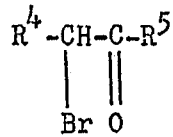


III

25

11109

con compuestos de la fórmula IV



5 a temperatura baja.

Los imidazo[1,2-a]imidazoles de la fórmula general I obtenibles según la invención pueden ser transformados de modo habitual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Acidos adecuados para la formación de sales son por ejemplo ácidos minerales, tales como
10 los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, o ácidos orgánicos, tales como los ácidos acético, propiónico, butírico, caproico, caprínico, valérico, oxálico, malónico; succínico, maleico,
15 fumárico, láctico, tartárico, cítrico, málico, benzoico, para-hidroxibenzoico, para-aminobenzoico, ftálico, cinámico, salicílico, ascórbico, metanosulfónico, etanofosfónico, 8-cloroteofilina y similares.

Los nuevos compuestos de la fórmula I así como sus sales por adición de ácido tienen valiosas propiedades farmacológicas. Por investigaciones en ratas espinales pudo ser comprobado que los compuestos poseen un fuerte efecto reductor de la frecuencia cardiaca. Por razón de este efecto bradicárdico ellos entran en consideración para el tratamiento de enfermedades coronarias. Por ejemplo
20
25

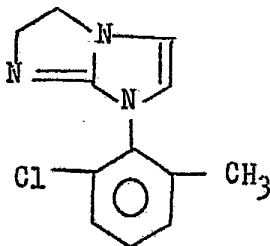
se encontró que el compuesto del ejemplo 12, descrito posteriormente, en una rata espinal en una dosis de 0,42 mg/kg reduce la frecuencia cardiaca a 150 latidos por minuto.

5 Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales por adición de ácido, pueden ser empleados por vía enteral o también parenteral. La dosis para la administración oral es de 0,1 a 100 mg, de preferencia 0,5 a 50 mg. Los compuestos de la fórmula I o sus sales por adición de ácido pueden emplearse también con sustancias activas de
10 otros tipos. Formas galénicas adecuadas de administración son por ejemplo tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones o polvos; en tal caso pueden encontrar utilización para su preparación las sustancias auxiliares o excipientes galénicas habitualmente empleadas, o agentes
15 disgregantes, o lubricantes, o sustancias para la consecución de un efecto de liberación retardada. La preparación de tales formas galénicas de administración se realiza de modo habitual por métodos de preparación conocidos.

20 Los siguientes ejemplos ilustran la invención, sin limitarla.

Ejemplo 1

7-(2-cloro-6-metil-fenil)-2,3-dihidro-imidazo[1,2-a]imidazol.

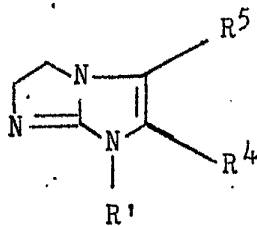


5 g (0,02 moles) de 7-(2-cloro-6-metil-fenil)-
 -5-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[1,2-a]imidazol
 se calientan lentamente a 180°C en bañò de aceite, con
 agitación, y se dejan a esta temperatura durante aproxi-
 madamente 5 minutos. Acto seguido la masa fundida enfria-
 da se disuelve en ácido clorhídrico diluido, y la solución
 se extrae una vez con éter (el extracto etéreo se desecha).
 A continuación se alcaliniza con lejía de sosa 2 N y se ex-
 trae varias veces con éter realizando extracción por sali-
 ficación (con sal común). Los extractos etéreos propor-
 cionan, después del secado sobre sulfato cálcico anhidro
 y de la eliminación del éter en vacío, un rendimiento de
 2,9 g (63 % de la teoría) de una sustancia ligeramente im-
 purificada (control por cromatograma de capa delgada). Pa-
 ra una purificación adicional la base se agita dos veces
 con éter y se filtra con succión.

Rendimiento: 1,1 g (23,9 % de la teoría). P.f.: 105--107°C.

De modo correspondiente al ejemplo anteriormen-
 te descrito se sintetizaron los imidazo[1,2-a]imidazo-
 les indicados en la tabla . Los puntos de fusión se re-

fieren a las bases. En caso contrario se indica la forma de sal.



5

Ejem- plo N ^o	R ¹	R ⁴	R ⁵	P.F. (°C)
2		H	CH ₃	129-130
3		H	CH ₃	Aceite
4		H	CH ₃	Bromhidrato 260
5		H	CH ₃	113-116
6		H	CH ₃	Aceite

10

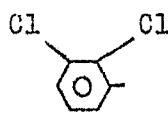
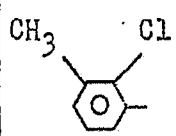
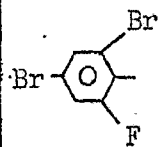
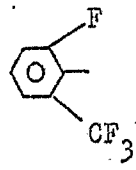
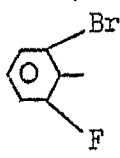
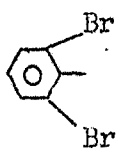
15

20

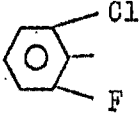
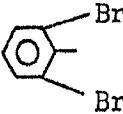
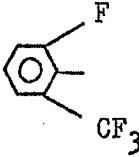
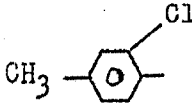
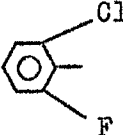
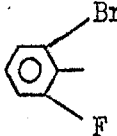
25

11109

Continuación tabla

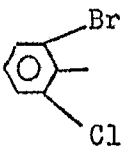
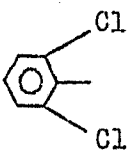
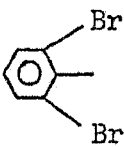
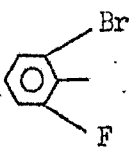
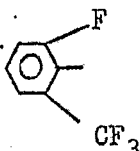
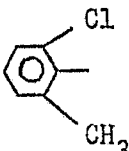
Ejem- plo №	R ¹	R ⁴	R ⁵	P.F. (°C)
5 7		H	CH ₃	128-130
10 8		H	CH ₃	82-84
15 9		H	CH ₃	79-84
10 10		H	CH ₃	86-91
20 11		H	CH ₃	60-65
25 12		H	CH ₃	144-147

Continuación Tabla

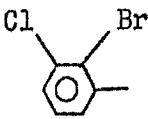
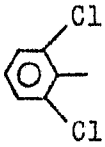
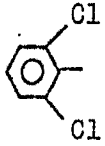
Ejemplo Nº	R ¹	R ⁴	R ⁵	P.f. (°C)
5 13		H	CH ₃	67-72
10 14		H	H	155-158
15 15		H	H	133,5-134,5
15 16		H	CH ₃	99-103
20 17		H	H	129-133
25 18		H	H	126-127

11109

Continuación Tabla

Ejemplo Nº		R ⁴	R ⁵	P.f. (°C)
5 19		H	CH ₃	139-141
10 20		CH ₃	CH ₃	151-154
15 21		CH ₃	CH ₃	149-152
22		CH ₃	CH ₃	143-145
20 23		CH ₃	CH ₃	142-143
25 24		CH ₃	CH ₃	Aceite

Continuación Tabla

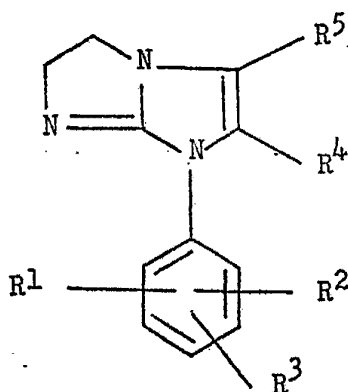
Ejemplo Nº	R ¹	R ⁴	R ⁵	P.f. (°C)
5 25		H	CH ₃	141-143
10 26		H	CH ₃	115-117
15 27		H	H	185-187

11109

- REIVINDICACIONES -

5 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos imidazo[1,2-a]imidazoles de la fórmula general

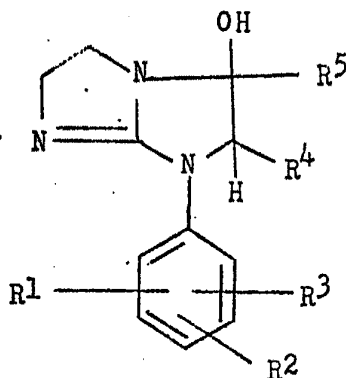


20 en la que R¹, R² y R³, que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, cloro o bromo, o un grupo metilo, metoxi o trifluorometilo, no debiendo ser hidrógeno al menos uno de los radicales R¹, R² ó R³, y R⁴ y R⁵, que pueden ser iguales o

25 diferentes, significan un átomo de hidrógeno o un grupo

metilo, así como sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se separa agua desde un 7-fenil-5-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[1,2-a]imidazol de la fórmula general

5



II

10

en que R¹ a R⁵ tienen los significados antes indicados, a temperatura elevada y/o en presencia de un agente separador de agua; y si se desea el compuesto obtenido se transforma en una sal por adición de ácido.

15

2ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS IMIDAZO[1,2-a]IMIDAZOLES.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

20

Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19.OCT.1979

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder,

11109

fb.