



ESPAÑA

10 ES	11	485182	12 AI
	21		
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		19-10-79	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con la Ley de Propiedad Industrial y sus modificaciones, habiendo sido examinada la memoria.

20 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 28 27 617.7	23-6-78	Rep. Federal Alemana

27 FECHA DE PUBLICIDAD	31 CLASIFICACION INTERNACIONAL	32 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COD 487/04 // A61K 31/415	Nº 481.799

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

26 SOLICITANTE (ES)	(Case 1/601-III Verf d) Div. II.)
C.H. BOEHRINGER SOHN	

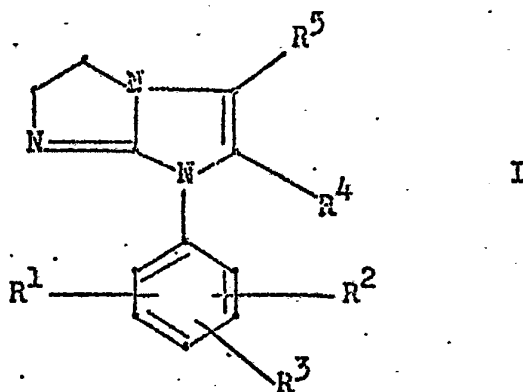
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

27 INVENTOR (ES)
Dr. Helmut Stähle, Dr. Herbert Köppe, Dr. Werner Kummer, Prof. Dr. Walter Kobinger, Dr. Mag. Christian Lillie y Dr. Ludwig Pichler.

28 TITULAR (ES)

29 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 73.129)

1 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

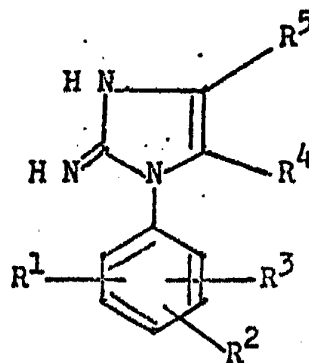


así como a sus sales por adición de ácido fisiológicamente
 compatibles, con valiosas propiedades terapéuticas.

15 En la fórmula I, R^1 , R^2 y R^3 , que pueden ser igua-
 les 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 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
 20 metilo.

 La preparación de los compuestos de la fórmula I se
 realiza por reacción de una 1-fenil-2-imino-imidazolina-
 -(4) de la fórmula general

1



II

5

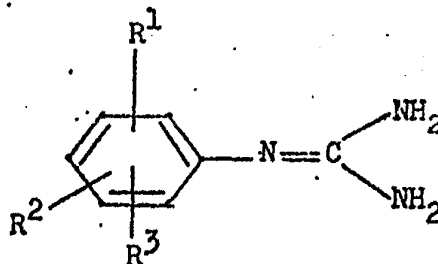
en que R^1 a R^5 están definidos como se ha indicado antes, con 1,2-dibromoetano.

10

La síntesis se lleva a cabo a temperatura elevada - de preferencia a 80 - 180°C -. Se pueden emplear disolventes, pero no son necesarios.

Compuestos de partida de la fórmula II se obtienen en la reacción de guanidinas de la fórmula

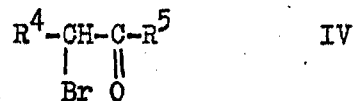
15



III

20

con compuestos de la fórmula



25

Los imidazo[1,2-a]imidazoles de la fórmula general I obtenibles según la invención pueden ser transformados

1 de modo habitual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Ácidos adecuados para la formación de sales son por ejemplo ácidos minerales, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, 5 sulfúrico, fosfórico, nítrico, o ácidos orgánicos, tales como los ácidos acético, propiónico, butírico, caproico, caprínico, valérico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, láctico, tartárico, cítrico, málico, benzoico, para-hidroxibenzoico, para-aminobenzoico, ftálico, cinámico, 10 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 15 comprobado que los compuestos poseen un fuerte efecto reductor de la frecuencia cardíaca. Por razón de este efecto bradicárdico ellos entran en consideración para el tratamiento de enfermedades coronarias. Por ejemplo se encontró que el compuesto del ejemplo 12, descrito posteriormente, en 20 una rata espinal en una dosis de 0,42 mg/kg reduce la frecuencia cardíaca a 150 latidos por minuto.

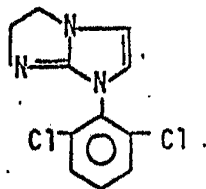
Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales por adición de ácido, pueden ser empleado por vía enteral o también parenteral. La dosis para la administración oral es de 0,1 a 100 mg, de preferencia 0,5 a 50 mg. Los compues 25

1 tos de la fórmula I o sus sales por adición de ácido pueden
emplearse también con sustancias activas de otros tipos.
Formas galénicas adecuadas de administración son por ejem-
5 plo tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsio-
nes o polvos; en tal caso pueden encontrar utilización para
su preparación las sustancias auxiliares o excipientes ga-
lénicas habitualmente empleadas, o agentes disgregantes, o
lubricantes, o sustancias para la consecución de un efecto
de liberación retardada. La preparación de tales formas ga-
10 lénicas de administración se realiza de modo habitual por
métodos de preparación conocidos.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, sin
limitarla.

Ejemplo 1

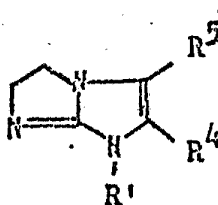
15 7-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidro-imidazo[1,2-a]imidazol.



20 4,56 g (0,02 moles) de 1-(2,6-diclorofenil)-2-imino-4-imidazolina se calientan con agitación a 140°C conjun-
tamente con 2,6 ml (aproximadamente 150 %) de bromuro de
etileno, y se dejan a esta temperatura durante 15 minutos.
La masa vítrea enfriada se disuelve en ácido clorhídrico
25 aproximadamente 1 N, y la solución se extrae fraccionadamen

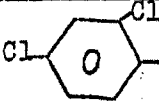
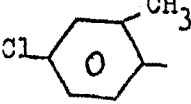
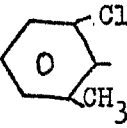
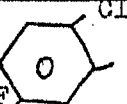
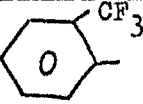
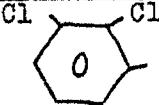
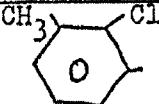
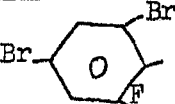
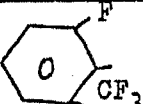
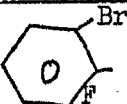
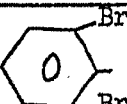
1 te con éter a valores crecientes de pH (alcalinización con
lejía de sosa 2 N). Se reúnen las fracciones etéreas que
contienen la nueva sustancia en forma casi pura (control por
cromatograma de capa delgada), se secan sobre CaSO_4 anhi-
5 dro, y se elimina el éter en vacío. El residuo se agita con
acetona para una purificación adicional, y se hace crista-
lizar. Después de filtración con succión se obtiene un ren-
dimiento de 0,55 g (10,8 % de la teoría) de la base imida-
zo[1,2-a]imidazol pura. P.f.: 184-187°C.

10 De modo correspondiente al ejemplo anteriormente
descrito se sintetizaron los imidazo[1,2-a]imidazoles
indicados en la tabla. Los puntos de fusión se refieren a
las bases. En caso contrario se indica la forma de sal.



20

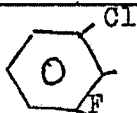
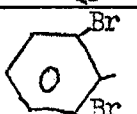
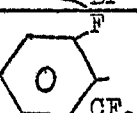
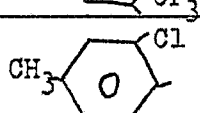
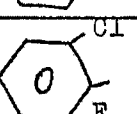
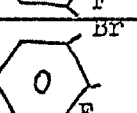
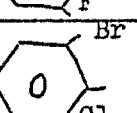
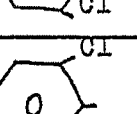
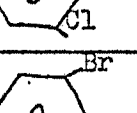
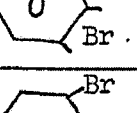
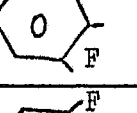
25

1	Ejemplo Nº	R'	R ⁴	R ⁵	P.F. (°C)
2		H	CH ₃	129-130	
5		H	CH ₃	Aceite	
4		H	CH ₃	Bromhidrato 260	
10		H	CH ₃	113-116	
6		H	CH ₃	Aceite	
7		H	CH ₃	128-130	
15		H	CH ₃	82-84	
9		H	CH ₃	79-84	
20		H	CH ₃	86-91	
11		H	CH ₃	60-65	
12		H	CH ₃	144-147	

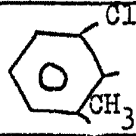
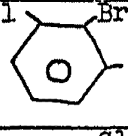
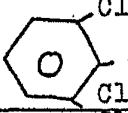
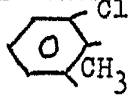
25

14109

Continuación Tabla

1	Ejemplo Nº	R ¹	R ⁴	R ⁵	P.f. (ºC)
	13		H	CH ₃	67-72
5	14		H	H	155-158
	15		H	H	133,5-134,5
10	16		H	CH ₃	99-103
	17		H	H	129-133
	18		H	H	126-127
15	19		H	CH ₃	139-141
	20		CH ₃	CH ₃	151-154
20	21		CH ₃	CH ₃	149-152
	22		CH ₃	CH ₃	143-145
25	23		CH ₃	CH ₃	142-143

Continuación Tabla

1	Ejemplo Nº	R ¹	R ⁴	R ⁵	P.f. (°C)
	24		CH ₃	CH ₃	Aceite
5	25		H	CH ₃	141-143
	26		H	CH ₃	113-117
10	27		H	H	105-107

15

20

25

14109

1

REIVINDICACIONES

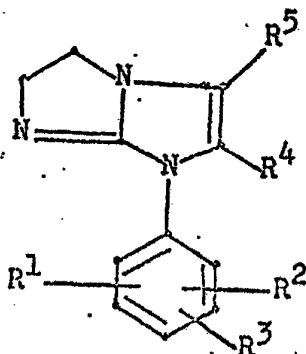
5

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

15

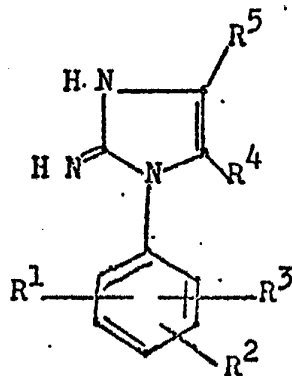


20

en 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 diferentes, significan un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, así como sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hace

25

1 reaccionar una 1-fenil-2-imino-imidazolina-(4) de la fórmula general



10 en que R^1 a R^5 están definidos como se ha indicado antes, con 1,2-dibromoetano, y si se desea el compuesto obtenido se transforma en una sal por adición de ácido.

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

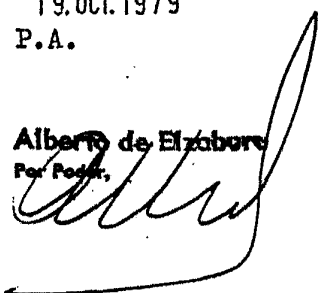
15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 19.OCT.1979

P.A.

Alberto de Elizabere
Por Fedat.



20

25

14109

MTG