

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

223447
(11) (B1)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

[22] Přihlášeno 09.04.82

[21] (PV 2557-82)

[40] Zveřejněno 28.01.83

[45] Vydáno 15.03.86

[51] Int. Cl.³
C 07 D 233/50

(75)

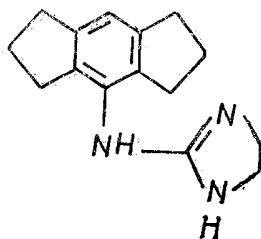
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., VEJDĚLEK ZDENĚK ing. CSc.,
PRAHA

[54] Způsob přípravy nového 2-(s-hydrindacen-4-ylamino)-2-imidazolinu

1

Vynález se týká způsobu přípravy nového
2-(s-hydrindacen-4-ylamino)-2-imidazolinu
vzorce I



(I)

2

Látka vzorce I je meziproduktem výroby
léčiv, speciálně léčiv s kardiovaskulární
účinností (hypotenzivní, adrenolytickou).

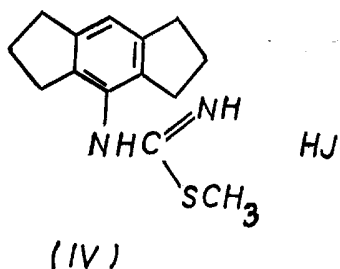
Podstatou způsobu přípravy nového 2-(s-
hydrindacen-4-ylamino)-2-imidazolinu po-
dle tohoto vynálezu je převedení známého
4-amino-s-hydrindacenu (Z. J. Vejdělek, M.
Bartošová, M. Protiva, Collect. Czech. Chem.
Commun. **42**, 1992, 1977) přes tři mezipro-
dukty (látky vzorců II, III a IV), z nichž prv-
ní dva lze izolovat v čistém stavu a třetí
není nutné izolovat.



(II)



(III)



Při postupu podle vynálezu se nejprve provede reakce jmenovaného 4-amino-s-hydrindacenu s benzoylisothiokyanátem, připraveným „in situ“ reakcí amoniumthiokyanátu s benzoylchloridem v acetonu [R. L. Frank, P. V. Smith, Org. Syn., Coll. Vol. 3, 735, 1955], kterou vzniká 1-benzoyl-3-(s-hydrindacen-4-yl)thiomočovina vzorce II. V druhém stupni se látka vzorce II podrobí debenzoylaci mírnou alkalickou hydrolýzou (krátkodobý var s 10% roztokem hydroxidu sodného), přičemž se získá N-(s-hydrindacen-4-yl)thiomočovina vzorce III. Na tuto se působí methyljodidem v methanolu, přičemž vznikne isothiuroniová sůl vzorce IV, která se neizoluje a v surovém stavu se podrobí zahřívání s přebytkem ethylendiaminem. Přitom se získá žádaná látka vzorce I jako solvát s nestechiometrickým množstvím benzenu, jejíž identita byla zajištěna pomocí spekter.

Meziprodukty vzorců II a III jsou krystalické látky s charakteristickými teplotami tání. Všechny nové látky ve vynálezu popisované (meziprodukty vzorců II a III a konečný produkt vzorce I) byly po stránce identity zajištěny pomocí analýz a všech běžných spekter.

Příklad

K míchanému roztoku 6,0 g amoniumthiokyanátu v 25 ml acetonu se během 15 min. přikape 9,4 g benzoylchloridu. Směs se vaří 5 min. pod zpětným chladičem, potom se zahřívání přerušuje a pomalu se přidává teplý roztok 11,5 g 4-amino-s-hydrindacenu v 35 ml acetonu; protože je reakce exotermní, reakční směs setrvává v mírném varu pod zpětným chladičem. Směs se potom míchá

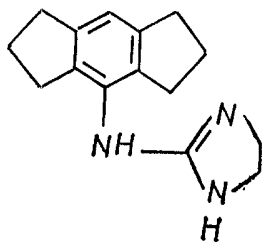
ještě 10 min. a nalije se do 500 ml studené vody. Po 1 hodině stání se vyloučené žluté krystaly odfiltrují, promyjí se vodou a vysuší ve vakuu. Ve výtěžku 20,0 g (90 %) se získá surová 1-benzoyl-3-(s-hydrindacen-4-yl)thiomočovina (II) tající při 177 až 179 °C. Krystalizací z ethanolu se získá analytický produkt tající při 194 až 195 °C.

Směs 14,6 g předešlého produktu (II) a 150 ml 10% roztoku hydroxidu sodného se míchá a vaří 20 min. pod zpětným chladičem. Po ochlazení se vyloučený produkt zfiltruje, promyje se vodou a vysuší ve vakuu. Získá se 13,2 g (96 %) surové N-(s-hydrindacen-4-yl)thiomočoviny (III) tající při 205 až 208 °C. Krystalizací z ethanolu se získá analyticky čistý produkt tající při 229 až 230 °C.

Směs 13,0 g předešlé látky III, 6,5 ml methyljodidu a 200 ml methanolu se vaří 3 hodiny pod zpětným chladičem, čímž vznikne čirý roztok. Odpaří se za sníženého tlaku při teplotě 70 °C do sucha a amorfní zbytek (20,7 g, 99 %) představuje surovou isothiuroniovou sůl vzorce IV. Přidá se 6,5 ml bezvodého ethylendiaminu a směs se zahřívá 1 hodinu pod zpětným chladičem v lázni na 135 až 145 °C. Po ochlazení se směs zředí roztokem 45 ml kyseliny octové ve 230 ml vody a získaná suspenze se zalkalizuje 20% roztokem hydroxidu sodného. Vyloučená pevná látka se zfiltruje, promyje vodou a extrahuje etherem. Nerozpuštěná hmota se odhodí a extrakt se odpaří. Zbytek se krystaluje ze směsi hexanu, benzenu a ethanolu; získá se 3,8 g látky tající při 89 až 90 °C, která je výchozím 4-amino-s-hydrindacem (citovaná literatura pro něj uvádí t. t. 87 až 88 °C). Matečný louh se chromatografuje na sloupci 400 g neutrálního kyslíčnicku hlinitého (aktivita II). Chloroformem s 5 % ethanolu se nejdříve eluuje 2,1 g dalšího 4-amino-s-hydrindacenu (t. t. 87 až 90 °C). Elucí chloroformem s 15 % ethanolu se potom získá další substance, která krystaluje ze směsi etheru a hexanu a potom z benzenu, t. t. 210 až 211 °Celsia. Podle analýzy, hmotnostního spektra, infračerveného spektra a ¹H NMR spektra jde o žádaný 2-(s-hydrindacen-4-yl-amino)-2-imidazolin vzorce I, solvatovaný 1/3 molekuly benzenu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy nového 2-(s-hydrindacen-4-ylamino)-2-imidazolinu vzorce I



(I)

vyznačující se tím, že se 4-amino-s-hydrindacen podrobí reakci s benzoylisothiokyanátem ve vroucím acetonu, získaná 1-benzoyl-3-(s-hydrindacen-4-yl)thiomočovina se mírnou alkalickou hydrolýzou převede na N-(s-hydrindacen-4-yl)thiomočovinu, tato působením methyljodidu ve vroucím methanolu poskytne surový hydrojodid N-(s-hydrindacen-4-yl)-S-methylisothiomočoviny, který se podrobí působení přebytku ethylendiaminu při teplotě varu této látky.