



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 08.11.74 (P. 175436)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 03.07.76

Opis patentowy opublikowano: 31.05.1978

MKP C07d 49/34

Int. Cl.² C07D 233/44

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Mc Neil Laboratories, Incorporated, Fort Washington (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych 4-keto-2-imidazolidynyldenomoczników

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 4-keto-2-imidazolidynyldenomoczników wykazujących właściwości przeciwwydzielnicze i obniżające pobudliwość centralnego układu nerwowego. 4-keto-2-imidazolidynyldenomoczniki przedstawia ogólny wzór 1, w którym R¹ oznacza wodór lub grupę metylową, R² oznacza wodór, grupę metylową albo grupę n-oktylową, R³ oznacza wodór lub grupę fenylową, R⁴ oznacza wodór, grupę fenylową lub grupę benzylową przy czym gdy R⁴ jest grupą benzylową, R³ jest wodorem, a gdy R⁴ jest fenylem wówczas R³ jest również fenylem, Ar oznacza grupę fenylową lub fenylową podstawioną takimi podstawnikami jak chlor w pozycji m- lub p-, albo chlor w pozycji 2 i 6, grupa metoksy w pozycji m- lub p-, chlor w pozycji 3 i 4, grupa metylowa w pozycji m- lub p-, grupa trójklorometylowa w pozycji m- lub o-, grupa metylowa w pozycji 2 i 6, brom w pozycji m-, grupa metylowa w pozycji 3 i 4, III-rzęd grupa butylowa w pozycji p-, grupa propylowa w pozycji m-, grupa 3-Cl-2,6-dwumetylową, 2,6-dwumetylową, grupa m- lub p-nitrowa i grupa p-dwumetyloaminową. Ograniczenie to odnoszące się do R³ i R⁴ konieczne jest z powodu możliwości powstania przeszkody przestrzennej utrudniającej otrzymanie tego typu związków.

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ lub R² lub R¹ i R² są wodorem mogą istnieć w kilku tautomerycznych odmianach poza formą przedsta-

2

wioną we wzorze 1. Formy te przedstawiają wzory 1a i 1b, w których R¹, R², R³, R⁴ i Ar zostały uprzednio zdefiniowane.

Sposobem według wynalazku 4-keto-2-imidazolidynyldenomoczniki o ogólnym wzorze 1 otrzymuje się w wyniku reakcji odpowiedniego 2-iminoimidazolidyno-4-onu o ogólnym wzorze 2 z odpowiednim izocyjanianem aryłu o ogólnym wzorze 3 według schematu 1. Dla ułatwienia całkowitego przebiegu reakcji i izocyjanianem aryłu korzystne jest użycie pierwszego z wymienionych składników w niewielkim stechiometrycznie nadmiarze. Reakcję korzystnie prowadzi się w bezwodnym, polarnym, obojętnym rozpuszczalniku organicznym wieloeterowym np. w dioksanie, czterowodorofuranie, 1,2-dwumetoksyetanie, eterze dwumetylowym lub glikolu dwuetylenowym w N,N-dwumetyloformamidzie, dwumetylosulfotlenku, trójamidzie kwasu sześciometylofosforowego lub w innych podobnych rozpuszczalnikach organicznych.

Ewentualny nadmiar 2-iminoimidazolidyno-4-onu o wzorze 2 odsąca się po zakończeniu reakcji, a uzyskany produkt wydziela się ogólnie znanym sposobem polegającym na dodaniu zimnej wody do mieszaniny reakcyjnej. Wydzielony surowy osad oczyszcza się za pomocą zwykłej metody rekryształizacji z odpowiedniego rozpuszczalnika organicznego. W przypadku gdy oczyszczony produkt otrzymuje się w postaci dużych kryształów do celów farmaceutycznych rozdrabnia się je znany-

mi sposobami przez zmielenie, mikronizację lub ponowne wytrącenie. Techniki te znane są w sposobach uzyskiwania wchłanianialnych i umożliwiających biologiczną czynność form leków,

Związek o ogólnym wzorze 1 okazał się skuteczny jako czynnik przeciwwydzielniczy. Jego działanie stwierdzono po przeprowadzeniu następujących badań testowych na szczurach z ostrą przetoką żołądkową.

Badania aktywności związków przeprowadzono na osobnikach żeńskich szczurów Sprongue-Dawley'a po wstrzyknięciach wewnątrzdwunastniczych związku w dawkach od 2,5 do 40 mg/kg wagi ciała. Szczurom nie podawano pokarmu w ciągu 24 godzin przed rozpoczęciem badań, trzymano je w osobnych klatkach i otrzymywały one tylko wodę do picia. W dniu przeprowadzenia badania szczury ważono i selekcjonowano przeznaczając do badań tylko osobniki o różnicy ± 20 g.

Zabiegi chirurgiczne wykonywano pod łagodną narkozą eterową. Z chwilą uspiania szczura usuwano jego zęby za pomocą szcypiec kleszczowych, po czym robiono nacięcie brzucha o długości 1,5 cm odsłaniając żołądek i dwunastnicę. Jeśli w tym przypadku żołądek był wypełniony pokarmem lub kałem szczura odrzucano. Z zastosowaniem 4—0 Mersilenowych nici (produkcji firmy Johnson a. Johnson lub Subsidiary Co.) wykonywano na dennej części żołądka marszczony, zaciągany szew, uważając aby nie przebić w tej przestrzeni żadnego naczynia krwionośnego, a następnie wewnątrz marszczonego zaciąganego szwu robiono w żołądku małe nacięcie, wprowadzano do żołądka kaniulę zawierającą małą, winylową rurkę z wywiniętym obrzeżem na jednym z jej końców, po czym marszczony szew zamykano przez ściągnięcie nici wokół wywiniętego obrzeża rurki. Po zakończeniu tych czynności podawano szczurowi badany związek o objętości 0,5 ml/100 g wagi ciała.

Zazwyczaj do każdego badania testowego używano trzy szczury. Szczurom kontrolnym podawano zazwyczaj 0,5% wodny roztwór metylocelulozy. Po podaniu badanego związku zamykano równocześnie ścianę brzuszną i skórę za pomocą klamek chirurgicznych, a na kaniuli umieszczano rurkę zbierającą wydzieliny. Każdego szczura umieszczano następnie w boksie, w którym znajdowała się podłużna szpara umożliwiająca swobodne zwisanie kaniuli i nieskrępowane poruszanie się szczura. Po uspokojeniu się zwierzęcia w ciągu 30 minut nałożoną na kaniulę rurkę zbierającą wydzieliny usuwano i zastępowano ją czystą rurką do zbierania soków żołądkowych. Soki te zbierano w ciągu godziny. Przy końcu okresu badania kaniulę usuwano i szczura uśmiercano.

Zebrałą próbkę soków żołądkowych umieszczano w próbówce wirówkowej i wirowano w celu oddzielenia osadu. Po odczytaniu objętości 1 ml cieczy przenoszono do zlewki zawierającej 10 ml wody destylowanej i miareczkowano za pomocą 0,01 n NaOH do chwili uzyskania pH-7,0. Otrzymane wyniki przeliczano na całkowitą objętość wydzielin soku żołądkowego z pominięciem osadu. Ilość zmiareczkowanego kwasu obliczano na pod-

stawie zużytej do miareczkowania ilości 0,01 n NaOH. Całkowitą ilość obliczano mnożąc odczytane czkowany kwas przez objętość próby.

Otrzymane wyniki podawano w procentach zahamowania wydzielania soków (u szczurów, którym podano badane preparaty) w stosunku do prób kontrolnych.

Ogromna większość związków otrzymanych sposobem według wynalazku w wyniku badań testowych wykazała właściwości przeciwwydzielnicze, a szczególnie ten związek o ogólnym wzorze 1, w którym Ar jest różny od trójpodstawionej grupy fenylowej.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 wykazały również działanie jako czynniki osłabiające czynność centralnego układu nerwowego. Stwierdzono to na podstawie następujących badań testowych przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych.

Badanie testowe A. Badania związków o właściwościach przeciwłękowych opisane zostały przez J. Geilera w Psychosomatic Medicine, przez J. H. Nadine i J. H. Moyera (Lea and Febiger, Philadelphia, str. 267, 1962) i zmodyfikowane przez D. L. Margulesa i L. Steina w Psychopharmacologia, Berlin, 13, 74, 80, 1968). Badania nad działaniem przeciwłękowym związków przeprowadzano na szczurach w ciągu 5 dni po wstrzyknięciu codziennie preparatu dootrzewnowo w dawkach od 5 do 25 mg/kg wagi ciała, a wyniki obserwowano na podstawie napierania zwierząt na przegrodę przy spożywaniu pokarmu. Na podstawie tych samych objawów stwierdzono również działanie badanych związków po podaniu szczurom preparatów doustnie w dawkach od 5 do 25 mg/kg wagi ciała.

W trakcie badań zaobserwowano również wpływ stosowanych preparatów na odczucie kary u zwierząt. Głodne szczury wytresowano tak, aby napierały na przeszkodę przy spożywaniu pokarmu, mianowicie, poidło pełne mleka podawano szczurom przeciętnie co 2 minuty (zmienne okresy czasu — 5, 1, 2). Po następnych 12 minutach wywoływano określony dźwięk trwający 3 minuty. Sygnalizował on nagrodę i równocześnie ukaranie za napieranie na przeszkodę (pokazywano poidło pełne mleka z równoczesnym, wywoływanym elektrycznością wstrząsem szokowym poprzez drucianą podłogę przy każdorazowym napieraniu szczura na przegrodę). Wywoływany szok trwał 0,2 milisekundy, a jego natężenie wynosiło od 0,5 do 3,5 miliampiera.

Każdy z badanych szczurów poddawany był od 4 do 6 kolejnym okresom występującym parami, mianowicie okresom spokojnym, gdy podawano tylko mleko i okresom, w których podawaniu mleka towarzyszył elektryczny szok. Szczurom kontrolnym wstrzykiwano dootrzewnowo fizjologiczny roztwór soli przez okres 5 dni. Każdy z badanych szczurów był oceniany o tej samej porze dnia i w tej samej komorze testowej.

Podawanie mleka, elektryczne szoki oraz zapisywanie reakcji zwierząt odbywało się za pomocą odpowiedniego, automatycznego urządzenia. Czynność badanego związku oceniano na podstawie po-

równywania ilości napierai na przegrodę szczerów kontrolnych ze szczurami, którym podawano badane preparaty.

Badanie testowe B. Badania efektów zmniejszających napięcie mięśni po zastosowaniu badanych związków prowadzono po ataku wywołanym uprzednio działaniem strychniny metodą opisaną przez M.J. Orloff i wsp. (Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 70, 254, 1949) i zmodyfikowaną przez G. Chena i B. Bohnera) J. Pharmacol. and Expt. Therapy 117, 142, 1956). Działanie przeciwstrychninowe obserwowano po podaniu preparatów myszom drogą pokarmową w dawkach od 25 do 500 mg/kg wagi ciała i obserwując wpływ związków na przebieg ataku padaczkowego wywołanego podaniem strychniny.

Badanie testowe C. Badanie nad zachowaniem się myszy po podaniu preparatu prowadzono metodą opisaną przez S. Irwina (Gordon Research Conference on Medicinal Chemistry, 1959, str. 133). Myszom podawano dootrzewnowo preparaty w dawkach od 10 do 300 mg/kg wagi ciała, a następnie obserwowano efekty przejawiające się w postaci bezładu zmniejszającego aktywność motoryczną i właściwy refleks.

Na podstawie powyższych badań testowych stwierdzono, że ilość związku o ogólnym wzorze 1 osłabiająca czynność centralnego układu nerwowego w mieszaninie z dopuszczalnym w lecznictwie nośnikiem może być systematycznie podawana zwierzętom ciepłokrwistym oraz ludziom w celu wywołania działania uspokajającego na centralny układ nerwowy. Stosowane w tym celu w opisaniej wyżej formie dawki czynnych preparatów wynosić powinny od 15 do 500 mg, korzystnie od 15 do 250 mg w jednej dawce.

Pośród związków otrzymanych sposobem według wynalazku zaleca się te, w których R^1 , R^2 i R^4 oznaczają atom wodoru, R^3 oznacza grupę metylową, a Ar jest ugrupowaniem o wzorze 4, w którym X jest wodorem, chlorowcem, grupą metylową, metoksylową, lub trójfluorometylową. Najkorzystniejszymi związkami są te, w których R^1 , R^3 i R^4 są wodorem, R^2 jest grupą metylową, a Ar jest ugrupowaniem o wzorze 6, w którym C jest wodorem, grupą metylową, metoksylową, chlorem, bromem lub grupą trójfluorometylową. Związki te są wyjątkowo skuteczne z uwagi na ich czynność przeciwlękową.

Stosowanie związków otrzymywanych sposobem według wynalazku przynosi ulgę w stanach lekowych. Systematyczne podawanie w indywidualnych stanach lekowych przynosi ulgę osobnikom, u których stany te zmniejszają zdolność do radzenia sobie z różnymi warunkami codziennego życia lub osobnikom, u których lęk powoduje niepomysłne efekty w fizycznym samopoczuciu. W celach przeciwlękowych zaleca się stosowanie tych związków w dawkach od 15 do 500 mg. W przypadku stosowania w lecznictwie ludzkim przewiduje się ich podawanie doustnie lub pozajelitowo w dawkach od 15 do 500 mg od trzech do czterech razy dziennie.

W celach zmniejszenia napięcia mięśni szkieletowych stosuje się korzystnie związki o ogólnym

wzorze 1, te, w których R^1 , R^3 i R^4 są wodorem, R^2 jest grupą metylową, Ar jest ugrupowaniem o wzorze 5, 6 lub 7, w którym A jest chlorowcem lub niższą grupą alkilową, B jest chlorowcem lub niższą grupą alkilową, C jest chlorowcem, niższą grupą alkilową, niższą grupą alkoksyloową, grupą trójfluorometylową, lub grupą dwumetyloaminową, D jest chlorowcem, E jest niższą grupą alkilową i F jest niższą grupą alkilową.

Stosowanie związków otrzymywanych sposobem według wynalazku przynosi również ulgę w bólach mięśniowych. Systematyczne podawanie (przy takich bólach mięśniowych jak skurcze bolesne i chroniczne bóle nawrotowe) daje wyraźne odprężenie. W celach odprężenia mięśniowego związki te stosuje się w dawkach od 15 do 500 mg. W przypadku stosowania w lecznictwie ludzkim przewiduje się ich podawanie doustnie lub pozajelitowo w dawkach od 15 do 500 mg od trzech do czterech razy dziennie.

Sposób według wynalazku w szczególności wyjaśniają następujące przykłady:

Przykład I. 1-m-chlorofenilo-3-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynylieno)mocznik. Do zawiesiny 5,66 g (0,05 mola) kreatyniny w 150 ml suchego dwumetyloformamidu dodaje się 7,68 g (0,05 mola) izocyjanianu m-chlorofenyli, po czym miesza się przez 2 godziny, a następnie ogrzewa na łaźni parowej przez 30 minut. W czasie tym mieszanina reakcyjna staje się klarowna o zabarwieniu żółtym.

Otrzymany roztwór sączy się, a przesącz chłodzi przez dodanie lodu i wody z lodem. Wydziela się jasnożółty osad, który odsacza się i rekrystalizuje z mieszaniny acetonu i metanolu oraz czterowodorofuranu i eteru. Otrzymuje się czysty 1-m-chlorofenilo-3-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynylieno)mocznik o temperaturze topnienia 180–180,5°C.

Analiza: dla wzoru $C_{11}H_{11}ClN_4O_2$
obliczono: C-59,54% H-4,16%
oznaczono: C-49,45% H-4,19%

Przykład II. Wodzian 1-m-chlorofenilo-3-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynylieno)mocznika.

Okolo 120 g związku otrzymanego sposobem podanym w przykładzie I rozpuszcza się w 400 ml dwumetyloformamidu i otrzymany roztwór wlewa się przy silnym mieszanu do okolo 3,5 litra wody.

Wydzielone kryształy wodzianu 1-m-chlorofenilo-3-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynylieno)mocznika odsacza się i dokładnie przemywa wodą, po czym suszy w temperaturze pokojowej w ciągu 4 dni, a następnie w tej samej temperaturze pod zmniejszonym ciśnieniem (5 mm Hg) w ciągu 8 godzin. Otrzymuje się 120 g produktu o temperaturze topnienia 180,5–181,5°C.

Analiza: dla wzoru $C_{11}H_{11}ClN_4O_2 \cdot H_2O$
obliczono: C-46,41% H-4,60% N-19,68% H_2O -6,33%
oznaczono: C-46,43% H-4,62% N-19,82% H_2O -6,37%
6,59%, 6,41%

Przykład III. 1-(2,6-dwuchlorofenilo)-3-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynylieno)mocznik. Postępuje się sposobem podanym w przykładzie I z tym, że zamiast izocyjanianu m-chlorofenyli sto-

suje się izocyjanian 2,6-dwuchlorofenyli i otrzymuje się 1-(2,6-dwuchlorofenylo)-3-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynyliдено)mocznik o temperaturze topnienia 211–212°C.

Analiza: dla wzoru $C_{11}H_{10}Cl_2N_4O_2$

obliczono: C-43,87% H-3,35%

oznaczono: C-43,55% H-3,31%

Przykład IV. 1-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynyliдено)-3-p-metoksyfenylomocznik. Do zawiesiny 11,88 g (0,105 mola) kreatyniny w 100 ml suchego dwumetyloformamidu przy mieszaniu i chłodzeniu dodaje się kroplami w czasie 15 minut 14,91 g (0,1 mola) izocyjanianu p-metoksyfenyli. Po mieszaniu trwającym 8 godzin mieszaninę reakcyjną wlewa się do 500 ml wody z lodem i otrzymuje się kryształy barwy białej, które odsącza się, przemywa wodą i oczyszcza przez dwukrotną rekryształizację z mieszaniny czterowodorofuranu i metanolu.

Otrzymany, krystaliczny produkt przeprowadza się w produkt drobnokrystaliczny przez wlanie roztworu tego związku w minimalnej ilości dwumetyloformamidu do 1,1 litra wody przy silnym mieszaniu, po czym otrzymane kryształy odsącza się i suszy w temperaturze pokojowej pod zmniejszonym ciśnieniem w ciągu 24 godzin. Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 193,5°C z rozkładem.

Przykład V. Postępuje się sposobem podanym w przykładzie IV z tym, że stosuje się odpowiedni imidazolidyn-4-on i odpowiedni izocyjanian aryli i otrzymuje się następujące związki:

1-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynyliдено)-3-(3,4-dwuchlorofenylo)mocznik w postaci półowodzianu o temperaturze topnienia 199–202°C z rozkładem

Wodzian 1-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynyliдено)-3-m-metoksyfenylomocznika o temperaturze topnienia 144°C i 1-m-chlorofenylo-3-(4-keto-2-imidazolidynyliдено)mocznik o temperaturze topnienia 225–227°C z rozkładem.

Przykład VI. 1-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynyliдено)-3-p-chlorofenylo-mocznik. Do zawiesiny 11,88 g (0,105 mola) kreatyniny w 100 ml suchego dwumetyloformamidu przy mieszaniu i chłodzeniu dodaje się kroplami 15,36 g (0,1 mola) izocyjanianu p-chlorofenyli. Po mieszaniu trwającym 16 godzin mieszaninę reakcyjną wlewa się do 500 ml wody z lodem i otrzymuje się produkt krystaliczny, który odsącza się, przemywa wodą i dwukrotnie rekryształizuje z mieszaniny acetonu i metanolu, a następnie jednokrotnie z czterowodorofuranu i z mieszaniny dwumetyloformamidu i metanolu.

Otrzymuje się czysty 1-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynyliдено)-3-p-chlorofenylo-mocznik, który po wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem w ciągu 24 godzin wykazuje temperaturę topnienia 190–192°C z rozkładem.

Przykład VII. 1-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynyliдено)-3-p-tolilomocznik. Do zawiesiny 11,88 g (0,105 mola) kreatyniny w 100 ml suchego dwumetyloformamidu przy chłodzeniu i mieszaniu dodaje się kroplami w ciągu 15 minut 13,31 g (0,1 mola) izocyjanianu p-tolilu. Po mieszanii trwającym 3,5 godziny mieszaninę reakcyjną wlewa się

do 500 ml wody z lodem i otrzymuje się krystaliczny produkt, który odsącza się i przemywa wodą, a następnie rekryształizuje z mieszaniny acetonu i metanolu oraz z mieszaniny czterowodorofuranu i metanolu.

Otrzymuje się krystaliczny 1-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynyliдено)-3-p-tolilomocznik, który przeprowadza się w formę drobnokrystaliczną przez rozpuszczenie w minimalnej ilości dwumetyloformamidu i wlanie do około 1,1 litra wody przy silnym mieszaniu. Wydzielone kryształy odsącza się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem przez 24 godziny. Produkt posiada temperaturę topnienia 198–200°C z rozkładem.

Przykład VIII. 1-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynyliдено)-3-m-tolilomocznik. Postępuje się sposobem podanym w przykładzie VII z tym, że zamiast izocyjanianu p-tolilu stosuje się odpowiednią ilość izocyjanianu m-tolilu i reakcję prowadzi się w ciągu 6 godzin. Otrzymany produkt rekryształizuje się dwukrotnie z mieszaniny czterowodorofuranu i metanolu. Produkt posiada temperaturę topnienia 183–185°C z rozkładem.

Przykład IX. 1-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynyliдено)-3-m-trójtfluorometylofenylomocznik. Postępuje się sposobem podanym w przykładzie VII z tym, że zamiast izocyjanianu p-tolilu stosuje się odpowiednią ilość izocyjanianu m-trójtfluorofenyli. Po 6 godzinach reakcji i rekryształizacji z mieszaniny acetonu i metanolu otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 197–198°C z rozkładem.

Przykład X. 1-(1-metylo-4-ketoimidazolidynyliдено)-3-(2,6-ksylilo)mocznik. Zawiesinę 5,66 g (0,05 mola) kreatyniny i 7,36 g (0,05 mola) izocyjanianu 2,6-ksylilu w 200 ml suchego dwumetyloformamidu ogrzewa się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin, po czym gorący roztwór sączy się, a przesącz rozcieńcza się eterem do objętości 400 ml. Wydziela się surowy produkt, który rekryształizuje się z metanolu i otrzymuje się czysty 1-(1-metylo-4-ketoimidazolidynyliдено)-3-(2,6-ksylilo)mocznik o temperaturze topnienia > 190° z rozkładem.

Analiza: dla wzoru $C_{13}H_{16}N_4O_2$ (260,30)

obliczono: C-59,96% H-6,20%

oznaczono: C-60,17% H-6,24%

Przykład XI. 1-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynyliдено)-3-fenylomocznik. Postępuje się sposobem podanym w przykładzie IV, z tym, że zamiast izocyjanianu p-metoksyfenyli stosuje się izocyjanian fenyli i otrzymuje się 1-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynyliдено)-3-fenylomocznik o temperaturze topnienia (185°C) 187–189°C.

Przykład XII. Postępuje się sposobem podanym w przykładzie VI, z tym, że jako reagenty stosuje się odpowiedni 2-imino-1-niskoalkilimidazolidyno-4-on i odpowiedni izocyjanian aryli. W wyniku reakcji otrzymuje się następujące produkty:

1-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynyliдено)-3-fenylomocznik, 3-m-bromofenylo-1-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynyliдено)mocznik o temperaturze topnienia 183–184°C z rozkładem,

1-(3,4-dwumetylofenylo)-3-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynyliдено)mocznik o temperaturze topnienia 219—221°C z rozkładem, 1-(p-trójtfluorometylofenylo)-3-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynyliдено)mocznik o temperaturze topnienia 197—200°C z rozkładem, 1-(p-t-butylofenylo)-3-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynyliдено)mocznik o temperaturze topnienia 188—189°C i 1-(3-n-propylofenylo)-3-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynyliเด็น)mocznik o temperaturze topnienia 167—168°C.

Przykład XIII. 1-(3-chlorofenylo)-3-(1,3-dwumetylo-4-keto-2-imidazolidynyliเด็น)mocznik. Mieszaninę 6,35 g (0,05 mola) 1,3-dwumetylo-2-iminoimidazolidyno-4-onu, 7,85 g (0,05 mola) izocyjanianu 3-chlorofenylo i 75 ml suchego czterowodorofuranu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 4 godzin, a następnie roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymaną pozostałość krystalizuje się z acetonitrylu.

Po dwukrotnej rekrytalizacji z mieszaniny acetonitrylu i eteru otrzymuje się czysty 1-(3-chlorofenylo)-3-(1,3-dwumetylo-4-keto-2-imidazolidynyliเด็น)mocznik o temperaturze topnienia 134—137°C.

Przykład XIV. 1-(3-chloro-2,6-dwumetylofenylo)-3-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynyliเด็น)mocznik. Do zawiesiny 7,92 g (0,07 mola) kreatyniny w 50 ml suchego dwumetyloformamidu przy mieszanii dodaje się 9,08 g (0,05 mola) izocyjanianu 3-chloro-2,6-dwumetylofenylo i po 4-godzinym mieszanii mieszaninę reakcyjną sączy się przez ziemię okrzemkową w celu oddzielenia nieprzereagowanej kreatyniny.

Po dodaniu do przesączu dużego nadmiaru wody z lodem wydziela się osad w postaci półstałej, gumistej masy, który krystalizuje. Po wysuszeniu tego produktu pod nadmuchiemy powietrza w ciągu 18 godzin rekrytalizuje się go z mieszaniny acetonu i eteru. Otrzymany produkt rozpuszcza się w dwuchlorometanie, sączy ziemię okrzemkową i po zagęszczeniu przesączu rozcieńcza się go wodą. Otrzymuje się osad 1-(3-chloro-2,6-dwumetylofenylo)-3-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynyliเด็น)mocznika o temperaturze topnienia 140—141,5°C.

Przykład XV. 1-(2,6-dwumetylofenylo)-3-(5,5-dwufenylo-4-keto-2-imidazolidynyliเด็น)mocznik. Do zawiesiny 6,95 g (0,0306 mola) 5,5-dwufenylo-2-amino-2-imidazolino-4-onu w 300 ml suchego dwumetyloformamidu dodaje się 4,5 g (0,0306 mola) izocyjanianu 2,6-dwumetylofenylo i mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze 40°C, a następnie wlewa się ją do mieszaniny wody z lodem.

Wydzielony, surowy osad, odsącza się, po czym dodaje się do niego 30 ml wody i po ogrzaniu dodaje się aceton do chwili całkowitego rozpuszczenia osadu (około 1,5 litra acetonu). Otrzymany roztwór odparowuje się następnie do objętości 300 ml, chłodzi i wydzielony osad odsącza się. Otrzymuje się tytułowy związek nie topiący się do temperatury 350°C.

Analiza: dla wzoru $C_{22}H_{22}N_4O_2$
obliczono: C-72,32% H-5,56%
oznaczono: C-72,00% H-5,63%

Przykład XVI. 1-(1,3-dwumetylo-4-keto-2-imidazolidynyliเด็น)-3-(2,6-dwumetylofenylo)mocznik. Mieszaninę 6,35 g (0,05 mola), 1,3-dwumetylo-2-iminoimidazolidyno-4-onu i 7,25 g (0,05 mola) izocyjanianu 2,6-dwumetylofenylo w 75 ml suchego czterowodorofuranu miesza się w temperaturze pokojowej przez 2 godziny, a następnie ogrzewa we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut.

Po odparowaniu mieszaniny reakcyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się osad, który krystalizuje się z mieszaniny czterowodorofuranu i eteru. Po dalszej, dwukrotnej rekrytalizacji z tych samych rozpuszczalników otrzymuje się czysty 1-(1,3-dwumetylo-4-keto-2-imidazolidynyliเด็น)-3-(2,6-dwumetylofenylo)mocznik o temperaturze topnienia 115,5—118,5°C.

Przykład XVII. Postępuje się sposobem podanym w przykładzie XVI z tym, że zamiast uprzednio stosowanych reagentów stosuje się odpowiedni imidazolidyno-4-on i odpowiedni izocyjanian arylo. W wyniku reakcji otrzymuje się następujące związki:

1-(3-chlorofenylo)-3-(1-oktylo-4-keto-2-imidazolidynyliเด็น)mocznik o temperaturze topnienia 98—100°C,

1-(1-oktylo-4-keto-2-imidazolidynyliเด็น)-3-fenylomocznik o temperaturze topnienia 109,5—110°C,

1-(3-chlorofenylo)-3-(1-metylo-4-keto-5-benzyl-2-imidazolidynyliเด็น)mocznik o temperaturze topnienia 167—168°C i 1-(1-metylo-4-keto-5-benzyl-2-imidazolidynyliเด็น)-3-fenylomocznik o temperaturze topnienia 158—160°C.

Przykład XVIII. 1-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynyliเด็น)-3-m-nitrofenylomocznik. Do zawiesiny 12,45 g (0,11 mola) kreatyniny w 100 ml suchego dwumetyloformamidu przy mieszanii dodaje się 16,41 g (0,1 mola) izocyjanianu m-nitrofenylo (uprzednio rekrytalizowanego z mieszaniny benzenu i pentanu) i po 9 godzinach dodaje się stopniowo mieszaninę wody z lodem powodując wydzielenie produktu o konsystencji gumy, który następnie krystalizuje.

Surowy produkt pozostawia się do wysuszenia na powietrzu na kilka dni. W wyniku rekrytalizacji tego produktu z mieszaniny czterowodorofuranu i wody, a następnie z czterowodorofuranu otrzymuje się czysty 1-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynyliเด็น)-3-m-nitrofenylomocznik o temperaturze topnienia 182—188°C z rozkładem.

Przykład XIX. Postępuje się sposobem podanym w przykładzie XVI z tym, że zamiast izocyjanianu 2,6-dwumetylofenylo stosuje się odpowiedni izocyjanian arylo i otrzymuje się następujące związki:

1-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynyliเด็น)-3-(p-nitrofenylo)mocznik o temperaturze topnienia 220—223°C i 1-(p-dwumetyloaminofenylo)-3-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynyliเด็น)mocznik o temperaturze topnienia 210—216°C z rozkładem.

Przykład XX. Postępuje się sposobem podanym w przykładzie X z tym, że zamiast kreatyniny i izocyjanianu 2,6-ksylilu stosuje się odpowiedni imidazolidyno-4-on i odpowiedni izocyjanian

fenylu, po czym w wyniku reakcji otrzymuje się następujące związki:

1-(3-chlorofenilo)-3-(3-metylo-4-keto-2-imidazolidynyli-
donyli-
deno)mocznik o temperaturze topnienia 169—
—171°C i 1-(3-chlorofenilo)-3-(5,5-dwufenilo-4-ke-
to-2-imidazolidynyli-
deno)mocznik o temperaturze
topnienia 274—277°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 4-keto-2-imidazolidynyli-
denomoczników wykazujących właściwości prze-
ciwwydzielnicze i obniżające pobudliwość central-
nego układu nerwowego o ogólnym wzorze 1, w
którym R¹ jest wodorem lub metylem, R² jest
wodorem lub metylem albo n-oktylem, R³ jest
wodorem lub fenylem, R⁴ jest wodorem, fenylem
lub benzylem, przy czym gdy R⁴ jest bezylem, R³
jest wodorem a gdy R⁴ jest fenylem wówczas R³
jest również fenylem, Ar jest fenylem lub feny-
lem podstawionym takimi podstawnikami jak
chlor w pozycji m- lub p-, albo chlor w pozycji
2 i 6, grupa metoksy w pozycji m- lub p-; chlor
w pozycji 3 i 4, grupa metylowa w pozycji m-
lub p-, grupa trójfluorometylowa w pozycji m-
lub p-, grupa metylowa w pozycji 2 i 6, brom w
pozycji m-, grupa metylowa w pozycji 3 i 4, III
rzędowa grupa butylowa w pozycji p-, grupa pro-
pylowa w pozycji m-, grupa 3-Cl-2,6-dwumetylo-
wa, 2,6-dwumetylowa, grupa m- lub p-nitrowa i
grupa p-dwumetyloaminową, **znamienny tym**, że
związek o ogólnym wzorze 2 poddaje się reakcji
ze związkiem o ogólnym wzorze 3 w obojętnym
rozpuszczalniku organicznym, w którym R¹, R², R³,
R⁴ i Ar mają powyższe znaczenie.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
w przypadku wytwarzania 1-m-bromofenilo-3-(1-
metylo-4-keto-2-imidazolidynyli-
deno)mocznika pod-
daje się reakcji kreatyninę z izocyjanianem m-
-bromofenylu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
w przypadku wytwarzania 1-m-metoksyfenilo-3-
-(1-metylo-4-keto-2-imidazolidynyli-
deno)mocznika
poddaje się reakcji kreatyninę z izocyjanianem m-
-metoksyfenylu.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
w przypadku wytwarzania 1-m-chlorofenilo-3-(1-
-metylo-4-keto-2-imidazolidynyli-
deno)mocznika
poddaje się reakcji kreatyninę z izocyjanianem m-
-chlorofenylu.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
w przypadku wytwarzania 1-(1-metylo-4-keto-2-
-imidazolidynyli-
deno)-3-p-metoksyfenylomocznika
poddaje się reakcji kreatyninę z izocyjanianem p-
-metoksyfenylu.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
w przypadku wytwarzania 1-(1-metylo-4-keto-2-
-imidazolidynyli-
deno)-3-p-chlorofenylomocznika
poddaje się reakcji kreatyninę z izocyjanianem p-
-chlorofenylu.

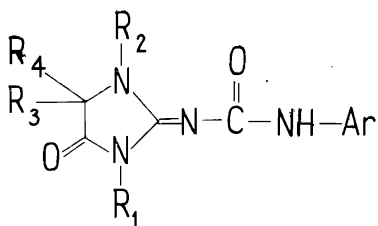
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
w przypadku wytwarzania 1-(1-metylo-4-keto-2-
-imidazolidynyli-
deno)-3-p-tolilomocznika
poddaje się reakcji kreatyninę z izocyjanianem p-tolilu.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
w przypadku wytwarzania 1-(1-metylo-4-keto-2-
-imidazolidynyli-
deno)-3-m-tolilomocznika
poddaje się reakcji kreatyninę z izocyjanianem m-tolilu.

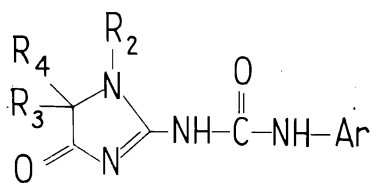
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
w przypadku wytwarzania 1-(1-metylo-4-keto-2-
-imidazolidynyli-
deno)-3-m-trójfluorometylofenilo-
mocznika poddaje się reakcji kreatyninę z izocja-
nianem m-trójfluorometylofenylu.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
w przypadku wytwarzania 1-(1-metylo-4-ketoimi-
dazolidynyli-
deno)-3-(2,6-ksylilo)mocznika
poddaje się reakcji kreatyninę z izocyjanianem 2,6-ksylilu.

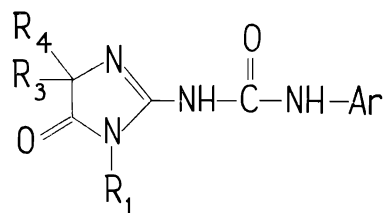
11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
w przypadku wytwarzania 1-(1-metylo-4-keto-2-
-imidazolidynyli-
deno)-3-fenylomocznika poddaje się
reakcji kreatyninę z izocyjanianem fenylu.



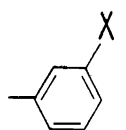
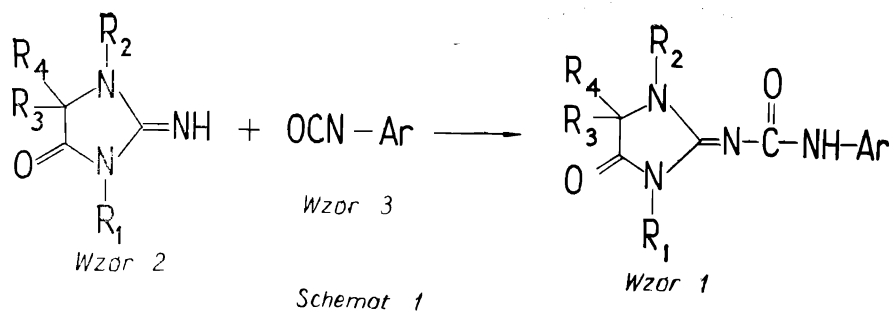
Wzór 1



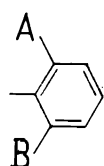
Wzór 1a



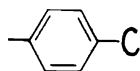
Wzór 1b



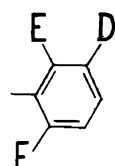
Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7