

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07D 233/88

(45) 공고일자 1985년05월23일
(11) 공고번호 특허1985-0000719

(21) 출원번호	특 1980-0001691	(65) 공개번호	특 1983-0002722
(22) 출원일자	1980년04월24일	(43) 공개일자	1983년05월30일
(30) 우선권주장	3837 1979년04월24일 스위스(CH)		
(71) 출원인	에프. 호프만-라트슈 앤드 캄파니 아크티엔 게젤샤프트 쿠르트 네셀 보쉬 스위스연방 바슬리 그레자첼 스트라세 124-184에프. 호프만-라트슈 앤드 캄파니 아크티엔 게젤샤프트 한스 스투클린 스위스연방 바슬리 그레자첼 스트라세 124-184		
(72) 발명자	헬름트 링크 스위스연방 바슬리 4056 다멜킬쉬 스트라세 70		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 김해원 (책자공보 제1073호)

(54) 이미다졸리딘 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

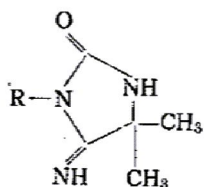
명세서

[발명의 명칭]

이미다졸리딘 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

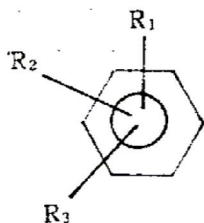
본 발명은 항안드로젠 작용을 갖는 다음 일반식(Ia)로 표시되는 이미다졸리딘 유도체의 제조방법에 관한 것이다.



(Ia)

상기식중

R은 식(A)로 표시되는 치환된 페닐그룹을 나타낸다.



(A)

(이때, R₁은 할로겐 또는 트리플루오로 메틸이고, R₂는 수소, 할로겐 또는 트리플루오로 메틸이며, R₃은 수소 또는 할로겐을 나타낸다.)

R₁ 내지 R₃로 표시될 수 있는 할로겐원자는 바람직하게는 불소 또는 염소이며, 각각은 서로 같거나 다르

다. 치환체 R_1 내지 R_3 는 바람직하게는 메타-및/또는 파라-위치에 있다.

R로 표시되는 치환된 페닐 그룹의 바람직한 예로는 3-트리플루오로메틸-4-플루오로-페닐, 3-트리플루오로메틸-4-클로로-페닐, 3-트리플루오로메틸-페닐, 3-클로로-4-플루오로-페닐, 3,5-디클로로-4-플루오로-페닐, 3,4-디클로로-페닐이 있다.

일반식(Ia)의 화합물은 중요한 치료작용라고 지니며 따라서 의약품으로 사용될 수 있다. 예를들면, 이들 화합물은 항 안드로젠 작용이 있으므로, 안드로젠 작용이 증가됨으로써 야기되는 질병, 즉 여드름(좌창), 지루, 조모증 전립선 선종등의 치료에 사용될 수 있다.

ROI 예를들면, 3-트리플루오로메틸-4-플루오로-페닐, 3-트리플루오로메틸-4-클로로-페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 3-클로로-4-플루오로-페닐인 일반식(Ia)의 화합물은 주혈 흡충류에 대한 살충효과가 있으며, 따라서 흡충 종양의 예방과 치료에 사용될 수 있다. 3-(3-트리플루오로메틸-4-플루오로-페닐)-5,5-디메틸-히단토인과 1-(3-트리플루오로메틸-4-플루오로-페닐)-5-이미노-4,4-디메틸-2-이미다졸리디논이 주혈흡충류에 대한 살충효과가 높으므로 특히 바람직하다.

항 안드로젠 효과를 거세시킨 숫쥐의 복측 전립선과 정량의 무게 감소를 측정하여 평가했다.

주혈흡충류에 대한 살충효과는 만손 주혈흡충(*Schistosoma mansoni*)의 유충에 감염된 쥐를 대상으로 하여 치료군과 치료하지 않은 대조군의 간맥관내에 생존해 있는 충과 죽은 충의 퍼센트 비율을 비교하여 평가했다. VD_{50} (50% 살충 용량, 기생충의 50%를 죽일 수 있는 용량)은 프로비트 방법(Probit method)에 따른 측정했다.

일반식(Ia)의 화합물은 약제로 예를들면 이 화합물을 적합한 약제학적 담체와의 혼합물로서 함유하는 약제학적 제제 형태로 사용될 수 있다 :

이러한 담체물질로는 내복 또는 비경구 투여에 적합한 유기 또는 무기 담체 물질, 예를들면 젤라틴, 락토스, 전분, 아라비아고무, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 식물유, 폴리알킬렌글리콜, 와셀린이 있다. 약제학적 제제는 고체제형(예를들면, 정제 또는 당의정) 또는 액체제형(예를들면, 용액, 현탁 또는 유탁액)으로 만들 수 있다. 이들 약제학적 제제는, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압을 변화시키기 위한 염류, 완충액등의 보조제를 함유할 수 있다. 기타의 치료적 활성물질도 이 약제학적 제제에 함유될 수 있다.

약제학적 용량제형은 일반식(Ia) 화합물을 약 10-500mg함유하는 것이 편리하다. 용량은 개인의 용구에 따라 선택된다. 예를들면 경구투여시 1일 약 0.1mg/kg 내지 약 50mg/kg 용량으로 투여할 수 있다.

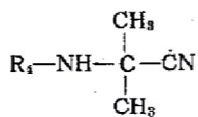
항 안드로젠 제제로 사용될 수 있는 용량 제형은 일반식(Ia)의 화합물을 약 10 내지 500mg, 바람직하게는 100mg 함유한다. 경구투여시 1일용량은 약 0.1mg/kg 내지 10mg/kg이며, 바람직하게는 약 1mg/kg이다. 이 용량을 환자의 상태에 따라 약 3-8개월간 매일 투여하는 것이 좋다.

주혈흡충류에 대한 살충제로 사용시는 용량제형이 일반식(Ia)의 화합물을 약 100내지 500mg, 바람직하게는 약 250mg 함유하는 것이 편리하다. 경구투여시 1일 용량은 약 5mg/kg 내지 약 50mg/kg, 바람직하게는 25mg/kg이다. 이 용량은 환자의 상태에 따라 또는 전문가의 지시에 따라 1회 용량으로, 또는 수회 분복하여 투여할 수 있다. 이 용량을 환자의 상태에 따라 하루에 투약하거나 며칠 계속해서 투여하는 것이 편리하다.

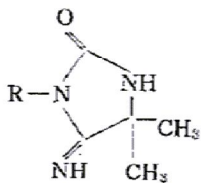
본 발명에 따른 일반식(Ia)의 화합물의 제조 방법은, 다음 일반식(II)의 화합물과 일반식(III)의 화합물을 반응시킴을 특징으로 한다.

$R-NH-R_4$

(II)



(II)



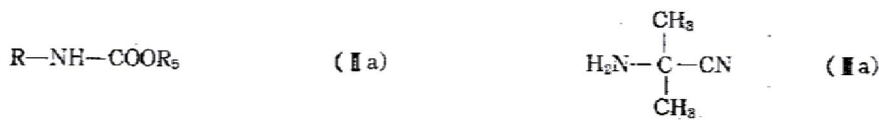
(Ia)

상기식중

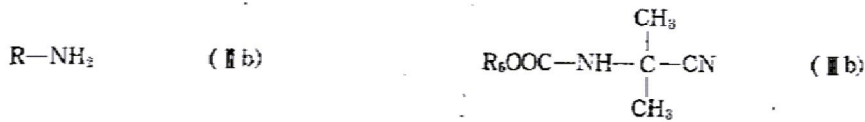
한개의 R_4 는 수소를 나타내고, 다른 R_4 는 $COOR_5$ 그룹을 나타내며, 이때 R_5 는 임의로 치환된 페닐그룹이며, R은 전술한 바와 같다.

일반식(Ia)의 화합물을 제조하는 첫번째 태양에 따르면, R_4 는 $COOR_5$ 그룹인 일반식(II)의 화합물, 즉 다음 일반식(IIa)의 화합물을 R_4 가 수소인 일반식(III)의 화합물, 즉 다음 일반식(IIIa)의 α -아미노-이소

부티로니트릴과 반응시킬 수 있다.



일반식(Ia)의 화합물을 제조하는 두번째 태양에 따르면, R_4 는 수소인 일반식(II)의 화합물, 즉 다음 일반식(IIIb)의 화합물과 R_4 가 COOR_5 그룹인 일반식(III)의 화합물, 즉 다음 일반식(IIIb)의 화합물을 반응시킬 수 있다.



상기식중, R 및 R_5 모두 전술한 바와 같다.

전술한 양자 태양에 따르는 반응은 용액중에서 편리하게 수행될 수 있으며, 이때 용매로서는 알콜, 예를 들면 저급 알칸올, 바람직하게는 이소프로판올과 같은 2급 저급 알칸올 ; 테트라하이드로푸란과 같은 에테르 ; 및 디메틸포름아마이드와 같은 산아마이드가 사용된다. 또한 이 반응을 중탄산나트륨이나 트리에틸아민과 같은 염기의 존재하에서 수행하는 것이 편리하며, 이때 일반식(Ia)와 (IIIa), 또는 (Ib)와 (IIIb)의 반응물과 염기를 당량 사용하는 것이 편리하다. 반응 온도는 대략 실온에서 수행하는 것이 편리하다. 그러나, 보다 저온이나 고온(예를들면, 용액의 비점까지의)에서 수행할 수도 있다.

또한, 본 발명의 일반식(Ia)의 화합물을 가수분해하여 일반식(Ib)의 히단토인 화합물로 임의로 전환시킬 수 있다.



상기식중, R은 전술한 바와 같다.

이 가수분해는 예를들면, 실온 내지 용액의 비점 사이의 온도에서 염산같은 무기산을 사용하여 산가수분해시키는 것이 편리하다.

출발물질로 사용되는 일반식(IIa), (IIb), (IIIa) 및 (IIIb)의 화합물이 공지화합물이 아닌 경우에는 공지의 방법에 의해 제조할 수 있다. 즉 일반식(IIa)의 화합물은 일반식 $\text{R}-\text{NH}_2$ (IIb)의 아민을 일반식 $\text{Cl}-\text{COO}-\text{R}_5$ 의 클로로포름산 페닐 에스테르와 반응시켜 제조할 수 있고, 일반식(IIIb)의 화합물은 전술한 에스테르($\text{Cl}-\text{COO}-\text{R}_5$)와 일반식(IIIa)의 α -아미노-이소부티로니트릴과 반응시켜 제조할 수 있다.

일반식(II)의 화합물과 일반식(III)의 화합물을 반응시킬때, 어떤 경우에는 예를들어 R_5 가 p-니트로페닐인 경우에는 다음 일반식(IV)의 화합물이 생성되어 경우에 따라서는 이를 분리시킨다.



상기식중, R은 전술한 바와 같다.

일반식(IV)의 화합물도 또한 본 발명의 범위에 포함된다. 이들 화합물은 이를 제조하는 반응 조건하에서 쉽게 환화 반응을 일으켜 일반식(Ia)의 화합물도 된다.

다음의 실시예는 본 발명을 설명한다.

[실시예 1]

(a) α -아미노이소부티로니트릴 1.28g (15.2미리몰)과 중탄산나트륨 1.28g (15.2미리몰)을 이소프로판올 20ml 중에 4.4g (14.7미리몰)의 3-트리플루오로메틸-4-플루오로-페닐카복산 페닐 에스테르가 녹아있는 용액에 가한다. 18시간동안 저어준 후, 이 현탁액을 100ml의 에테르로 희석시키고 여과한뒤 증발 시킨다. 생성물을 200ml의 에테르에 녹히고, 이 용액을 중탄산나트륨 포화용액과 물로 씻어내고, 0.1N 염산

200ml로 추출한다. 이 염산용액을 얼음으로 냉각시키면서 중탄산나트륨을 가해 알칼리성(pH 8)으로 만들어 에테르로 추출한다. 황산나트륨 상에서 탈수시키고 에테르성 용액을 증발시킨 후, 반응생성물을 에테르/석유 에테르로 결정화시킨다. 40°C, 매우 감압된 조건하에서 건조시킨 후 융점 134°C 내지 135°C인 1-(3-트리플루오로메틸-4-플루오로-페닐)-5-이미노-4,4-디메틸-2-이미다졸리디논을 얻는다.

(b) 전술한 5-아미노-2-이미다졸리디논을 다음과 같이 가수분해하여 상응하는 히단토인을 얻을 수 있다 : 3N 염산 10ml 중에 1-(3-트리플루오로-메틸-4-플루오로-페닐)-5-이미노-4,4-디메틸-2-이미다졸리디논 0.72g (2.5밀리몰)이 녹아 있는 현탁액을 60°C에서 4시간동안 저어준다. 이동안, 유리물질이 용해되고 반응 생성물이 점차 침전된다. 냉각시킨후, 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 유기상을 황산나트륨 상에서 탈수시키고 농축한다. 석유에테르를 가하여 생성물을 침전시킨후, 에테르/석유에테르로 재결정시킨다. 50°C, 매우 감압된 조건하에서 건조시키면 융점 111°C 내지 112°C인 3-(3-트리플루오로메틸플루오로-페닐)-5,5-디메틸-히단토인이 얻어진다.

(c) 출발물질로 사용된 카바산 에스테르는 다음과 같이 제조될 수 있다 : 무수 테트라하이드로푸란 300ml 중에 5-아미노-2-플루오로-벤조트리플루오라이드 35.8g(0.2몰)이 녹아있는 용액에 중탄산나트륨 16.8g (0.2몰)을 가한다. 무수 테트라하이드로푸란 100ml 중에 클로로포름산 페닐 에스테르 31.3g (0.2몰)이 녹아 있는 용액을 20°C 내지 30°C에서 잘 저어주면서 몇방울씩 가한다. 30분후에 메틸렌 클로라이드 350ml를 가한다. 용액을 물로 씻어내고 황산나트륨상에서 탈수시키고 농축시킨다. 생성물을 석유에테르 내에서 결정화시킨다. 35°C, 매우 감압된 조건하에서 건조시키면 융점 96°C 내지 97°C인 3-트리플루오로메틸-4-플루오로-페닐-카바산 페닐 에스테르가 얻어진다.

[실시에 2]

(a) 3-클로로-4-플루오로-페닐 카바산 페닐에스테르 2.65g (10밀리몰), 중탄산나트륨 840mg (10밀리몰) 및 α -아미노이소부티로니트릴 840mg (10밀리몰)을 15ml의 이소프로판올에 가한다. 실온에서 36시간동안 교반시킨 후 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 에테르 50ml에 취해 먼저 중탄산나트륨 포화용액 20ml로, 다음에 물로써 세척한다. 에테르성 용액을 0.1N 염산 130ml 및 물로 추출한다. 이 수성용액을 얼음으로 냉각시키면서 중탄산나트륨으로 pH 8의 알칼리성으로 만들어 메틸렌 클로라이드로 추출한다, 황산 나트륨상에서 탈수시킨후 추출액을 증발시킨 후 잔류 생성물을 에테르/석유에테르로 결정화시킨다. 50°C, 매우 감압된 조건하에서 건조시키면 융점 135°C 내지 136°C인 1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-이미노-4,4-디메틸-2-이미다졸리디논이 얻어진다.

(b) 전술한 5-이미노-2-이미다졸리디논을, 실시예 1의 (b)와 동일하게 실시하되 1N 염산을 사용하고 실온에서 3일간 교반해줌으로써 상응하는 히단토인 [융점 165°C 내지 166°C인 3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5,5-디메틸-히단토인]으로 가수분해시킬 수 있다

(c) 출발물질로 사용된 카바산 에스테르는 다음과 같이 제조될 수 있다 : 무수 테트라하이드로푸란 90ml 중에 3-클로로-4-플루오로아닐린 7.25g (50밀리몰)이 녹아있는 용액을, 중탄산나트륨 4.2g (50밀리몰)과 클로로포름산 페닐 에스테르 7.8g (50밀리몰)으로 처리하여 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반한다. 메틸렌클로라이드 300ml와 물 80ml을 가해진 뒤, 이 용액을 흔들어 주고 유기상(相)을 분리해낸다. 황산 나트륨 상에서 탈수시킨 후, 용액을 증발 건조시키고 잔류 생성물을 에테르/석유 에테르로 두번 결정화시킨다. 40°C, 매우 감압된 조건하에서 건조시키면 융점 111°C 내지 112°C의 3-클로로-4-플루오로-페닐 카바산 페닐 에스테르가 얻어진다.

[실시에 3]

(a) 무수 테트라하이드로푸란 15ml 중에 3,4-디클로로페닐 카바산 페닐 에스테르 2.82g (10밀리몰)을 용해시킨다. 이 용액에 중탄산나트륨 0.84g (10밀리몰)과 α -아미노이소부티로니트릴 0.84g (10밀리몰)을 가하고, 이 혼합액을 실온에서 18시간동안 교반한다. 물 30ml와 중탄산나트륨 포화용액 20ml을 가한후, 이 혼합물을 에테르 170ml로 추출한다. 이 추출액을 물로 세척하고 0.1N 염산 100ml(10밀리몰)과 물로 추출한다. 이 수성용액을 얼음으로 냉각시키면서 중탄산나트륨 포화용액으로 알칼리성(pH 8)으로 만들고, 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 이 유기용액을 황산나트륨 상에서 탈수시키고 증발시킨 후 잔류생성물을 메틸렌 클로라이드/석유 에테르로 결정화시킨다. 50°C, 매우 감압된 조건하에서 건조시키면 융점 205°C 내지 206°C인 1-(3,4-디클로로-페닐)-5-이미노-4,4-디메틸-2-이미다졸리디논이 얻어진다.

(b) 전술한 5-이미노-2-이미다졸리디논을, 실시예 1의 (b)와 동일하게 실시하나 1N-염산을 사용하고 실온에서 2일간 교반시킴으로써 상응하는 히단토인 [융점 196°C 내지 197°C인 3-(3,4-디클로로-페닐)-5,5-디메틸 히단토인]으로 가수분해시킬 수 있다.

[실시에 4]

(a) 3-트리플루오로메틸-4-플루오로-페닐카바산-4'-니트로페닐에스테르 3.44g (10밀리몰), 이소프로판올 50ml, α -아미노이소부티로니트릴 0.84g (10밀리몰)을 합한다. 이 혼합액을 실온에서 10분간 교반시킨 후, 생성된 황색용액을 농축시켜 잔류 생성물을 200ml의 에테르에 취한다. 이용액을 중탄산나트륨 포화용액 160ml로 세척하고 황산나트륨상에서 탈수시키고 농축시킨다. 따라서 생성물이 결정화된다. 50°C, 매우 감압된 조건하에서 건조시키면 융점 132°C 내지 133°C인 N-(2-시아노-2-메틸에틸)-N'-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아가 얻어진다. 이 화합물은 전술한 일반식(IV)의 화합물에 속한다.

이 화합물 145mg (0.5밀리몰)을 메탄올 2ml에 녹인 용액을 8시간동안 교반시킨후 증발시킨다. 생성물을

에테르/n-펜탄으로 결정화시킨다. 융점 132° 내지 135° C인 1-(3-트리플루오로메틸-4-플루오로페닐)-5-이미노-4,4-디메틸-2-이미다졸리디논이 얻어진다.

(b) 출발물질로 사용된 카바산 에스테르는 다음과 같이 제조할 수 있다 : 무수 테트라하이드로푸란 30ml 중에 5-아미노-2-플루오로-벤조트리플루오라이드 1.79g (10밀리몰)이 녹아있는 용액에 클로로포름산 4-니트로페닐 에스테르 2.01g (10밀리몰)과 중탄산나트륨 0.84g (10밀리몰)을 가한다. 이 혼합액을 실온에서 30분간 교반시킨 후, 혼합물을 여과하여 여과된 물질을 에테르로 세척하고 여액과 세척액을 함께 모아 농축시킨다. 이 농축된 생성물을 에테르/석유 에테르로 두번 결정화시킨다. 50° C, 매우 감압된 조건하에서 건조시킨후, 융점 129° 내지 133° C인 3-트리플루오로메틸-4-플루오로-페닐 카바산 4'-니트로페닐 에스테르가 얻어진다.

[실시에 5]

(a) 이소프로판올 3ml 중에 5-아미노-2-플루오로-벤조 트리플루오라이드 179mg(1밀리몰)가 녹아있는 용액을 중탄산나트륨 84mg(1밀리몰)과 (1-시아노-1-메틸-에틸)카바산 페닐 에스테르 204mg(1밀리몰)으로 처리하고 이 혼합액을 실온에서 16시간동안 교반한다. 에테르 20ml을 가하고, 이 용액을 중탄산나트륨 포화용액과 물로 세척하고 0.1N 염산 12ml로 추출한다. 이 염산 용액을 얼음으로 냉각시키면서 중탄산나트륨으로 알칼리성(pH 8)으로 만들어 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 황산나트륨 상에서 탈수시킨뒤 용액을 증발시키고, 생성물은 에테르/석유 에테르로 결정화시킨다. 융점 134° 내지 135° C인 1-(3-트리플루오로메틸-4-플루오로-페닐)-5-이미노-4,4-디메틸-2-이미다졸리디논이 얻어진다.

(b) 출발물질로 사용된 카바산 에스테르는 다음과 같이 제조될 수 있다 : 무수 테트라하이드로푸란 10ml 중에 α -아미노이소부티로니트릴 840mg(10밀리몰)이 녹아있는 용액에 중탄산나트륨 840mg (10밀리몰)을 현탁시킨다. 클로로포름산 페닐 에스테르 1.56g(10밀리몰)을 교반해주면서 몇방울씩 가하며 이때 온도는 20° 내지 30° 를 유지시킨다. 다시 6시간후에 혼합물을 여과시키고, 여과된 물질을 에테르로 세척하여 여액과 세척액을 모아 농축시켜, 생성물을 아세톤/ 석유 에테르로 결정화시킨다. 50° C, 매우 감압된 조건하에서 건조시키면 융점 116° 내지 118° C인 (1-시아노-1-메틸-에틸) 카바산 페닐 에스테르가 얻어진다.

[실시에 6]

다음의 히단토인은 실시에 1 내지 5에 따라 이에 상응하는 5-이미노-2-이미다졸리디논을 거쳐 제조될 수 있다. 융점 172° 내지 173° C인 3-(4-브로모-페닐)-5,5-디메틸 히단토인 ; 융점 175° 내지 176° C인 3-(4-트리플루오로메틸페닐)-5,5-디메틸히단토인 ; 및 융점 136° 내지 137° C인 3-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸 히단토인.

[실시에 7]

(a) 교반기, 온도계, 분액깔때기, 염화칼슘 튜브등이 달린 2.5ℓ 용량 설펜화 플라스크에 테트라하이드로푸란(산화알루미늄 상에서 크로마토그래피하여 무수물로 만든)700ml중의 α , α , α , 4-테트라플루오로-m-톨릴-카바산 페닐 에스테르 187g 용액을 넣는다. 알곤을 주입시키면서 중탄산나트륨 52.6g과 테트라하이드로푸란(산화알루미늄 상에서 크로마토그래피하여 무수물로 만든) 50ml 중에 α -아미노이소부티로니트릴이 52.6g 녹아있는 용액을 가한다. 실온에서 40시간 교반시킨 후 에테르 약 700ml을 가한다. 10분간 방치한 후 에테르성 용액을 염과 분리시킨 후 얼음/물 약 300ml로 처리한다. 격렬히 흔들어서 주고, 수상(水相)을 분리해서 에테르 100ml씩으로 두번 씻어낸다. 에테르성 용액을 모아서 약 -5° C 정도로 냉각시켜 물/얼음 600ml와 얼음/냉 1N 염산 700ml로 처리한다. 격렬히 흔들어준 뒤 산-수성 용액을 분리해내고 에테르성 용액을 얼음-냉수 100ml씩으로 3번 씻어낸다. 이 수성용액을 모아 주의하여 65.5g의 중탄산나트륨으로 약 알칼리 용액을 만들며, 이때 강하게 냉각시키면서(내부온도 약 3° C 정도로)교반시킨다. 다음에 메틸렌클로라이드 1200ml씩으로 5번 추출한다. 이 추출액을 황산나트륨상에서 탈수시키고 40° C, 감압하에서 증발시킨다. 잔류하는 기포상의 잔사를 에테르 100ml에 녹이고 비등점이 낮은 석유 에테르로 결정이 석출될때까지 처리한다. 45° C, 매우 감압된 조건하에서 18시간동안 건조시키면 융점이 133° 내지 134° C인 1-(3-트리플루오로메틸-4-플루오로페닐)-5-이미노-4,4-디메틸-2-이미다졸리디논 148.8g 82%)이 얻어진다. 얻어진 결정형의 순수한 물질은 무색이다.

(b) 상술한 5-아미노-2-이미다졸리디논을 다음과 같이 상응하는 히단토인으로 가수분해시킬 수 있다 : 3N-염산 30ml 중에 1-(3-트리플루오로메틸-4-플루오로페닐)-5-아미노-4,4-디메틸-2-이미다졸리디논 5.78g이 녹아 있는 용액을 60° C(외부온도)에서 4.5시간 방치한다. 생성물이 결정형으로 침전한다. 이 결정을 여과해서 탈이온수로 세척하고 에테르에 녹인다. 이 용액을 황산나트륨상에서 탈수시키고 농축한다. n-펜탄을 가해주면 생성물이 결정화된다. 50° C, 매우 감압된 조건하에서 16시간동안 건조시키면 융점 112° 내지 113° C인 3-(3-트리플루오로메틸-4-플루오로-페닐)-5,5-디메틸-히단토인 5.7g (98%)가 얻어진다. 얻어진 결정형의 순수 물질은 무색, 무취이다.

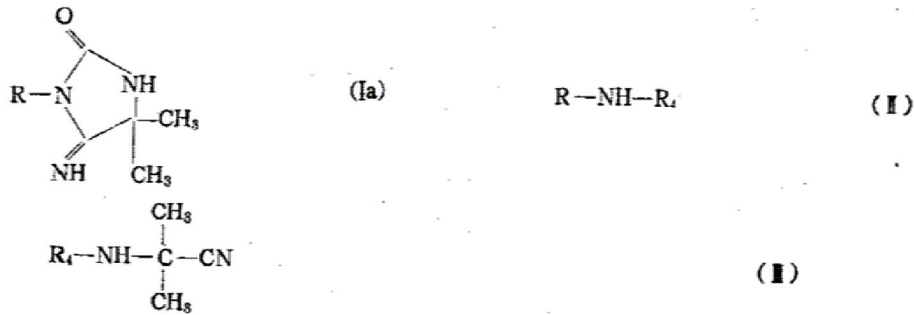
(c) 출발물질로 사용된 카바산 에스테르는 다음과 같이 제조될 수 있다 : 테트라하이드로푸란(산화알루미늄상에서 크로마토그래피하여 무수물로 만든) 800ml 중에 5-아미노-2-플루오로-벤조트리플루오라이드 107.5g이 녹아있는 용액을 교반기, 온도계, 분액깔때기, 염화칼슘 튜브등이 장치된 4.5ℓ 짜리 설펜화 플라스크에 넣는다. 교반시키면서 중탄산나트륨 50.4g을 가한다. 내부온도를 $22-23^{\circ}$ C로 유지하면서, 무수 테트라하이드로푸란(산화알루미늄 상에서 크로마토그래피하여 무수물로 만든) 200ml중의 클로로포름산 페닐에스테르 94.0g 용액을 5-10분 이내에 몇 방울씩 가하고 이 혼합액을 23° C에서 30분간 교반시킨다.

메틸렌 클로라이드 600ml을 가하고 이 혼합액을 탈이온수 500로 세척하고 다시 탈이온수 200로 세척한다. 이 수성용액을 모아 메틸렌 클로라이드 100씩으로 3번 추출한다. 메틸렌 클로라이드 추출액을 모아 황산 나트륨상에서 탈수시키고 농축시킨다. 비등점이 낮은 석유에테르를 가하면 생성물이 결정화된다. 50°C, 감압된 조건하에서 16시간동안 건조시키면, 융점이 115-116°C인 4-테트라플루오로-m-톨릴카밤산 페닐 에스테르가 175g (98%) 얻어진다. 얻어진 결정형의 물질은 무색, 무취이다.

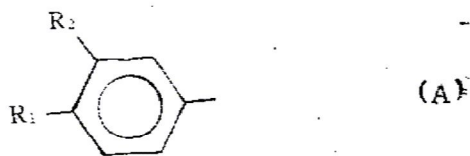
(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(II)의 화합물과 일반식(III)의 화합물을 반응시킴을 특징으로 하여 다음 일반식(Ia)의 이미다졸리딘 유도체를 제조하는 방법.



상기식에서, R은 다음식(A)로 표시되는 치환된 페닐그룹을 나타내며,



R₁는 불소, 염소, 브롬 또는 트리플루오로메틸이고, R₂는 수소, 염소 또는 트리플루오로메틸이며, 한개의 R₄는 수소이고, 다른 하나는 COOR₅ 그룹을 나타내며, R₅는 임의로 치환된 페닐그룹이다.