

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

48 404

Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 24.VII.1962 (P 99 357)

Pierwszeństwo: 04.VIII.1961  
Niemiecka Republika  
Federalna

Opublikowano: 7.VIII.1964

Kl. 12 p 9

MKP C 07 d 49/34

UKD

BIBLIOTEKA

Urzędu Patentowego  
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: dr Alex Berg

Właściciel patentu: Dr Karl Thomae G. m. b. H. Biberach n/Riss (Niemiecka Republika Federalna)

## Sposób wytwarzania 2-/5', 6', 7', 8'-czterohydronaftylo-1'-amino-imidazoliny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania 2-(5',6',7',8'-czterohydronaftylo-1')-amino-imidazoliny o wzorze 1. Powyższy związek nie został dotychczas opisany w literaturze. Wykazuje on cenne właściwości lecznicze, zwłaszcza wywołujące bóle porodowe i usuwa obrzęki błon śluzowych oraz odznacza się działaniem pilomotorycznym. Nowy związek w każdym przypadku przewyższa skutecznością działania znane aminoimidazoliny.

Do wytwarzania nowego związku nadają się wszystkie znane w zasadzie metody, służące do wytwarzania imidazolin podstawionych zasadowo w położeniu 2. Szczególnie korzystny okazał się sposób polegający na uwodornieniu 2-(naftylo-1')-amino-imidazoliny o wzorze 2 lub jej soli addycyjnej z kwasem, korzystnie soli z kwasem chlorowcowodorowym, za pomocą katalitycznie pobudzonego wodoru w obecności katalizatora uwodornienia.

Jako katalizatory można stosować wszelkie znane katalizatory uwodornienia, zwłaszcza dobre wyniki daje katalizator nikłowy Raney'a. Uwodornianie odbywa się pod zwiększonym ciśnieniem, korzystnie 50—150 atm. w podwyższonej temperaturze powyżej 80°C. Najkorzystniej jest uwodarniać w odpowiednim organicznym rozpuszczalniku, na przykład niższym alkoholu alifatycznym. Najwyższe wydajności otrzymuje się, jeżeli stosuje się nie wolną zasadę, lecz sól naftyloaminoimidazoliny,

2

korzystnie sól addycyjną z kwasem chlorowcowodorowym.

Z chwilą zakończenia pochłaniania wodoru, wyodrębnia się wolną zasadę znanym sposobem i oczyszcza przez krystalizację.

Związki o wzorze 1 można również wytwarzać przez reakcję chlorowcowodoru S-alkilo-N-(5',6',7',8'-czterohydronaftylo-1')-izotiouroniowego o wzorze 3, w którym R oznacza niższą resztę alkilową, a X — atom chlorowca, z równocząsteczkową ilością etylenodwuaminy, korzystnie w obecności bezwodnego rozpuszczalnika w podwyższonej temperaturze, zwłaszcza powyżej 60°C. Można również korzystnie prowadzić reakcję bez rozpuszczalnika z zastosowaniem próżni, przy natychmiastowym usuwaniu tworzącego się alkilomerkaptanu i amoniaku. Pozostaje półkrystaliczna masa, którą po wymieszaniu z wodą sączy się na leżku próżniowym. Jeżeli stosuje się obojętny rozpuszczalnik, na przykład metanol, benzen itd., konieczne jest dla przeprowadzenia reakcji dłuższe ogrzewanie, na przykład przez jeden dzień, najkorzystniej w temperaturze wrzenia stosowanego rozpuszczalnika.

Z otrzymanego w ten sposób surowego chlorowcowodoru można wyodrębnić wolną zasadę znanym sposobem i oczyścić przez krystalizację.

Zasady otrzymane wyżej opisanymi sposobami można do celów farmaceutycznych przeprowadzić

znanym sposobem w ich sole z nietoksycznymi, nieorganicznymi i organicznymi kwasami, jak kwas solny, kwas siarkowy, kwas fosforowy, cytrynowy, bursztynowy, maleinowy itd.

Oczywiście można nowy związek wytwarzać według innych metod stosowanych do wytwarzania imidazolin podstawionych zasadowo w położeniu 2, wydajności są jednak wtedy nieco mniejsze. Tak na przykład można nowy związek otrzymywać przez reakcję imidazolin o wzorze 4, w którym Y oznacza zdolną do reakcji resztę, taką jak reszta alkilomerkapto lub grupa nitroaminowa, z 1-amino-5',6',7',8'-czterohydronaftalenem na ciepło i ewentualnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika.

Stosowaną jako substancję wyjściową naftyloaminoimidazelinę o wzorze 2 można wytworzyć na przykład sposobem podanym w niemieckim opisie patentowym nr 539.179 z 2-alkilomerkaptoimidazolin i  $\alpha$ -naftyloaminy. Sole izotiouroniowe o wzorze 3 można wytwarzać w znany sposób przez reakcję odpowiedniej pochodnej N-(5,6,7,8-czterohydronaftylo-1)-tiomocznika z halogenkiem alkilu w obecności obojętnego rozpuszczalnika w znany sposób.

Pochodną N-(5,6,7,8-czterohydronaftylo-1)-tiomocznika można otrzymać z czterohydronaftyloaminy i rodanku amonu w roztworze kwasu solnego. Temperatura topnienia 157°C. Nowy związek wykazuje cenne właściwości terapeutyczne, a mianowicie silne działanie wywołujące bóle porodowe, co z uwagi na jego budowę było nieoczekiwane, ponadto powoduje on zwężenie naczyń.

Niżej podane przykłady służą do bliższego wyjaśnienia wynalazku.

Przykład I. 169,5 g (0,5 mola) jodowodoru 2-( $\alpha$ -naftyłamino)-imidazolin rozpuszcza się w 750 ml absolutnego etanolu i po dodaniu 75 g niklu Raney'a (ważonego w stanie wilgotnym) uwodarnia pod ciśnieniem 100 atm. w temperaturze 100°C. Po pochłonięciu teoretycznej ilości wodoru, odsącza się katalizator nikłowy na sączku próżniowym i przesącz zagęszcza w próżni. Z koncentratu wydziela się zasadę za pomocą wodorotlenku sodowego, przemycza wodą i przekrystalizowuje z izopropanolu. Temperatura topnienia 142—143°C.

#### Analiza $C_{15}H_{17}N_3$ :

|            |   |        |   |       |   |        |
|------------|---|--------|---|-------|---|--------|
| obliczono: | C | 72,52% | H | 7,96% | N | 19,52% |
| oznaczono: |   | 72,35% |   | 8,09% |   | 19,60% |

Chlorowodorek otrzymuje się przez traktowanie stężonego roztworu zasady w izopropanolu za pomocą eterowego roztworu kwasu solnego i wytrącenie za pomocą eteru. Otrzymany produkt przekrystalizowuje się z mieszaniny alkoholu i eteru lub acetonu i eteru. Temperatura topnienia (96—98°C) 172—174°C zawiera jedną cząsteczkę wody krystalizacyjnej.

Oznaczenie azotu na drodze miareczkowania zasad azotowych:

|            |         |
|------------|---------|
| obliczono: | 5,22% N |
| oznaczono: | 5,23% N |

Przykład II. 36,2 g (0,1 mola) jodowodoru n-(5',6',7',8'-czterohydronaftylo-1')-S-metylo-izotiouroniowego (temperatura topnienia 177°C) ogrzewa się z 6 g (0,1 mola) bezwodnej etylenodwuaminy powoli w próżni. Po skończonym wydzielaniu się metylomerkaptanu i amoniaku wydziela się krystaliczny jodowodorek powstałego produktu przez zmieszanie półkrystalicznej pozostałości z wodą i odsączenie zasady na sączku próżniowym jak w przykładzie I. Temperatura topnienia 142°C.

Oznaczenie azotu przez miareczkowanie zasad azotowych:

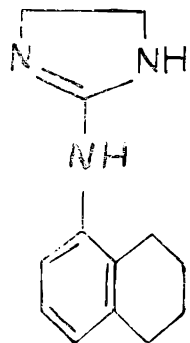
|            |         |
|------------|---------|
| obliczono: | 6,51% N |
| oznaczono: | 6,62% N |

Jodowodorek związku otrzymuje się przez ogrzewanie co najmniej przez 20 godzin soli izotiouroniowej z równocząsteczkową ilością etylenodwuaminy w roztworze metynolowym.

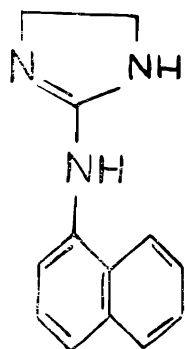
Przykład III. 14,7 g (0,1 mola) 5,6,7,8-czterohydronaftylo-aminy-(1) i 20,44 g (0,1 mola) jodowodoru 2-metylomerkaptoimidazolin-(2) miesza się ogrzewając powoli pod próżnią aż do osiągnięcia temperatury 100—120°C. Po zakończeniu powstawania metylomerkaptanu uwolnioną z masy reakcyjnej za pomocą 2 n ługu sodowego zasadę ekstrahuje się eterem, osusza nad siarczanem sodowym i po odparowaniu eteru przekrystalizowuje z izopropanolu. Wydajność wynosi 3,9 g (18% wydajności teoretycznej). Temperatura topnienia wynosi 142—143°C. Przeprowadzenie wolnej zasady w chlorowodorek następuje w sposób opisany w przykładzie I.

#### Zastrzeżenia patentowe

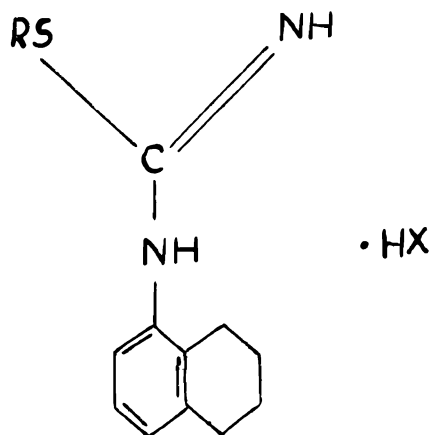
1. Sposób wytwarzania 2-(5',6',7',8'-czterohydronaftylo-1')-aminoimidazolin o wzorze 1, znamieny tym, że 2-(naftylo-1')-aminoimidazolinę o wzorze 2 uwodarnia się katalitycznie lub też sól N-(5',6',7',8'-czterohydronaftylo-1')-S-alkilolizotiouroniową o wzorze 3, w którym R oznacza niższą grupę alkilową, a X atom chlorowca, poddaje się reakcji z etylenodwuaminą w podwyższonej temperaturze, korzystnie powyżej 60°C, ewentualnie w obecności bezwodnego rozpuszczalnika, lub imidazolinę o wzorze 4, w którym Y oznacza zdolną do reakcji resztę, taką jak reszta alkilomerkapto albo nitroaminowa poddaje się reakcji z 1-amino-5,6,7,8-tetrahydronaftalenem, a otrzymaną zasadę przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że katalityczne uwodornienie prowadzi się w obecności niklu Raney'a pod ciśnieniem 50—150 atm w temperaturze powyżej 80°C.
3. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że reakcję soli izotiouroniowej z etylenodwuaminą bez rozpuszczalnika prowadzi się w próżni.



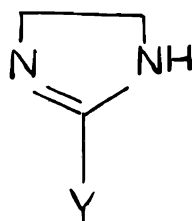
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4