

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 801184 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **801184**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D233/88
C07D233/72

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **14.04.1980**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **14.04.1980**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.01.1981**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

24.04.1979 CH 3837/79

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1•F Hoffmann-La Roche & Co, Basel Switzerland, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1•Link, Helmut, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

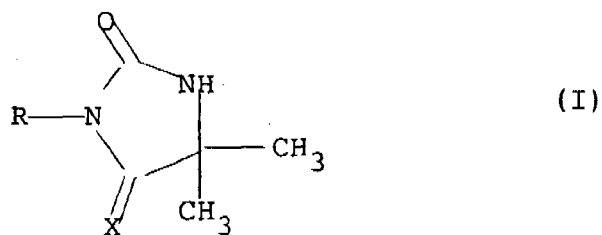
Menetelmä imidatsolidiini-johdannaisten valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av imidazolidinderivat.

F. Hoffmann-La Roche & Co Aktiengesellschaft, CH-4002 Basel,
Sveitsi

Analogiamenetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten imidatsolidiini-
johdannaisien valmistamiseksi - Analogiförfarande för fram-
ställning av terapeutiskt användbara imidazolidinderivat

Keksinnön kohteena analogiamenetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten imidatsolidiini-
johdannaisien valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava (I)



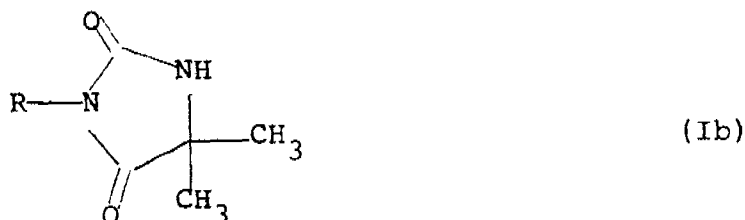
jossa X on imino tai happi ja R on 3-trifluorimetyyli-4-fluorifenyyli, 3-trifluorimetyyli-4-kloori-fenyyli, 3-trifluorimetyyli-fenyyli tai 3-kloori-4-fluori-fenyyli.

Keksinnön mukaisella menetelmällä saatavilla kaavan I mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita terapeuttisia ominaisuuksia ja niitä voidaan siten käyttää lääkaineina. Niillä on esimerkiksi antiandrogeeninen vaikutus, joten niitä voidaan käyttää esim.

GB-patenttijulkaisusta 997 037 tunnetaan hydantoiinijohdannainen, joka on valmistettu saattamalla α -aminoisobutyronitriili reagoimaan isosyanaatin kanssa ja sen jälkeen syklisoimalla saatu ureayhdiste. GB-patenttijulkaisun 997 037 mukaisilla yhdisteillä on anti-epileptinen vaikutus.

$$\text{R-NH-R}^4 \quad (II)$$
$$\text{R}^4\text{-NH}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CN} \quad (\text{III})$$
C[C@H]1C(=O)N(R)C(=O)N1 (Ia)

jossa R merkitsee samaa kuin edellä ja haluttaessa viime mainittu yhdiste hydrolysoidaan hydantoiiniyhdisteeksi, jolla on yleinen kaava (Ib)



jossa R merkitsee samaa kuin edellä.

Kaavan (Ia) mukaisten yhdisteiden saamiseksi voidaan ensimmäisen menetelmämuunnoksen mukaisesti kaavan (II) mukainen yhdiste, jossa R^4 on COOR^5 , siis yhdiste, jolla on kaava



jossa R ja R^5 merkitsevät samaa kuin edellä, saattaa reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (III), jossa R^4 on vety, siis α -aminoisobutyronitriilin kanssa, jolla on kaava (IIIa)



tai toisen menetelmämuunnoksen mukaan kaavan (II) mukainen yhdiste, jossa R^4 on vety, siis yhdiste, jolla on kaava



jossa R merkitsee samaa kuin edellä, saattaa reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (III), jossa R^4 on COOR^5 , siis yhdisteen kanssa, jolla on kaava



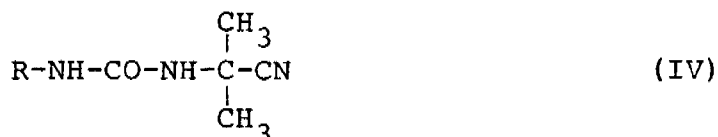
jossa R^5 merkitsee samaa kuin edellä.

Reaktio tapahtuu kummankin menetelmämuunnelman mukaisesti edullisesti liuoksessa, jolloin liuottimina tulevat kysymykseen esim. seuraavat: alkoholit, kuten alemmat alkanolit, edullisesti sekundääriset, kuten erityisesti isopropanoli; eetterit, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraani; happoamidit, kuten dimetyyliformamidi. Reaktio tapahtuu edelleen tarkoituksenmukaisesti emäksen, kuten natriumbikarbonaatin tai trietyyliamiinin läsnäollessa, jolloin tarkoituksenmukaisesti käytetään ekvivalentteja määriä emästä kuten myös reaktio-osapuolia (IIa ja IIIa tai IIb ja IIIb). Reaktio saatetaan tarkoituksenmukaisesti tapahtumaan suurin piirtein huoneen lämpötilassa. Kysymykseen tulevat kuitenkin myös alemmat tai korkeammat lämpötilat, esim. liuosten kiehumälämpötiloihin asti.

Mahdollisesti toivottu yhdisteen Ia muuttaminen hydantoini-yhdisteeksi Ib voidaan suorittaa hydrolyysin, edullisesti happaman hydrolyysin avulla, esim. mineraalilihapolla, kuten kloorivetyhapolla, lämpötiloissa huoneen lämpötilan ja reaktioliuoksen kiehumälämpötilan väliltä.

Lähtöaineina käytettyjä yhdisteitä IIa, IIb, IIIa ja IIIb, mikäli ne eivät ole tunnettuja, voidaan saada sinänsä tunnetuin menetelmin. Siten saadaan yhdisteitä IIa saattamalla amiini $R-NH_2$ (IIb) reagoimaan kloorimuurahaishappofenyyliesterin $Cl-COO-R^5$ kanssa ja yhdisteitä IIIb saattamalla tällainen esteri ($Cl-COO-R^5$) reagoimaan α -amino-isobutyronitriiliin (IIa) kanssa.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä yhdisteen II reaktiossa yhdisteen III kanssa voi tietyissä tapauksissa, kuten esim. käytettäessä p-nitrofenyyliä R^5 -ryhmänä, esiintyä ei-syklisiä yhdisteitä, joilla on kaava (IV)



jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, ja ne voidaan haluttaessa eristää. Ne syklisoituvat niiden muodostukseen johtavissa reaktio-olosuhteissa tai sulatteen muodossa helposti yhdisteiksi Ia.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden antiandrogeeninen vaikutus määritettiin määrittämällä urospuolisten steriloitujen rottien vatsaeturauhasen ja rakkularauhasen painon vähennys.

Halkiomatotautivaikutus määritettiin vertaamalla elävien ja kuolleiden matoparien prosentuaalisia osuuksia maksan verisuonissa sekä Schistosoma mansoni'n toukilla tartutetuissa ja käsitellyissä hiirissä että tartutetuissa mutta käsittelemättömissä vertailueläimissä. VD_{50} :n (matolääkeannos 50 %: annos, joka tappaa 50 % matopareista) määrittäminen tapahtui kokeilumenetelmällä.

Keksinnön mukaisesti saatavia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää lääkeaineina, esim. farmaseuttisten valmisteiden muodossa, jotka sisältävät niitä sekoitettuina suolen kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettaviksi sopivien farmaseuttisten orgaanisten tai epäorgaanisten kantimien kanssa. Valmisteet voivat olla kiinteässä muodossa, esim. tabletteina, rakeina, tai juoksevassa muodossa, esim. liuoksina, suspensioina

tai emulsioina. Ne voivat sisältää apuaineita, kuten säilöntä-, stabiloimis-, kostutus- tai emulgoimisaineita, suoloja osmoottisen paineen muuttamiseksi tai puskureita. Mukaan voidaan sekoittaa myös muita terapeuttisesti vaikuttavia aineita.

Tarkoituksenmukaiset farmaseuttiset annostusmuodot sisältävät n. 10-500 mg kaavan (I) mukaista yhdistettä.

Annostus valitaan yksilöllisiä vaatimuksia vastaavaksi. Näitä yhdisteitä voidaan antaa esimerkiksi annoksina väliltä n. 0,1 mg/kg - n. 50 mg/kg päivässä suun kautta.

Seuraavissa esimerkeissä lämpötilat on annettu Celsiusasteissa.

Esimerkki 1

a) Liuokseen, jossa on 4,4 g (14,7 mmoolia) 3-trifluorimetyyli-4-fluori-fenyylikarbamidihappo-fenyyliesteriä 20 ml:ssa isopropanolia, lisätään 1,28 g (15,2 mmoolia) α -aminoisobutyronitriiliä ja 1,28 g (15,2 mmoolia) natriumbikarbonaattia. 18-tuntisen sekoittamisen jälkeen suspensio laimennetaan 100 ml:lla eetteriä, suodatetaan ja haihdutetaan. Tuote liuotetaan 200 ml:aan eetteriä, liuos pestään kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä ja uutetaan 200 ml:lla 0,1n kloorivetyhappoa. Kloorivetyhappoinen liuos tehdään jäissä jäähdyttäen emäksiseksi (pH 8) natriumbikarbonaatilla ja uutetaan eetterillä. Natriumsulfaattilla kuivaamisen ja eetteripitoisen liuoksen haihduttamisen jälkeen tuote kiteytetään eetteri/petrolieetteristä. Kuivaamisen jälkeen 40°C:ssa voimakkaasti alennetussa paineessa saadaan 1-(3-trifluorimetyyli-4-fluori-fenyyli)-5-imino-4,4-dimetyyli-2-imidatsolidinoni, jonka sp. on 134-135°C.

b) Saatu 5-imino-2-imidatsolidinoni voidaan hydrolysoida vastaavaksi hydantoiniksi seuraavasti:

Suspensiota, jossa on 0,72 g (2,5 mmoolia) 1-(3-trifluorimetyyli-4-fluori-fenyyli)-5-imino-4,4-dimetyyli-2-imidatsolidinonia 10 ml:ssa 3n kloorivetyhappoa, sekoitetaan 4 tuntia 60°C:ssa. Tällöin edukti liukenee ja tuote saostuu vähitellen. Jäähdyttämisen jälkeen se uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaattilla ja väkevöidään. Tuote saostetaan lisäämällä petrolieetteriä ja kiteytetään sen jälkeen uudelleen eetteri/petrolieetteristä. Kuivaamisen jälkeen 50°C:ssa voimakkaasti alennetussa paineessa saadaan 3-(3-trifluorimetyyli-4-fluori-fenyyli)-5,5-dimetyyli-hydantoini, sp. 111-112°C.

c) Lähtöaineena käytettyä karbamidihappoesteriä saadaan seuraavasti:

Liuokseen, jossa on 35,8 g (0,2 moolia) 5-amino-2-fluoribentsotrifluoridia 300 ml:ssa abs. tetrahydrofuraania, lisätään 16,8 g (0,2 moolia) natriumbikarbonaattia. Sekoittaen lisätään 31,3 g (0,2 moolia) kloorimuurahaishappofenyyliesteriä 100 ml:aan abs. tetrahydrofuraania tiputtaen, jolloin lämpötila pidetään välillä 20-30°C. Puolen tunnin kuluttua lisätään 350 ml metyleenikloridia. Liuos pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Tuote kiteytetään petrolieetteristä. Kuivaamisen jälkeen 35°C:ssa voimakkaasti alennetussa paineessa saadaan 3-trifluorimetyyli-4-fluori-fenyyli-karbamidihappofenyyliesteri, sp. 115-116°.

Esimerkki 2

a) 15 ml:aan isopropanolia lisätään 2,65 g (10 mmoolia) 3-kloori-4-fluori-fenyylikarbamidihappofenyyliesteriä, 840 mg (10 mmoolia) natriumbikarbonaattia ja 840 mg (10 mmoolia) α -aminoisobutyronitriiliä. 36-tuntisen sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa seos haihdutetaan, jäännös kootaan 50 ml:aan eetteriä ja pestään ensin 20 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja sitten vedellä. Eetteripitoista liuosta uutetaan 130 ml:lla 0,1n kloorivetyhappoa ja vedellä. Vesipitoinen liuos asetetaan jäissä jäähdyttämällä emäksiseksi (pH 8) natriumbikarbonaattilla ja uutetaan metyleenikloridilla. Uutteen natriumsulfaatilla kuivaamisen ja haihduttamisen jälkeen jäljelle jäänyt tuote kiteytetään eetteri/petrolieetteristä. Kuivaamisen jälkeen 50°C:ssa ja voimakkaasti alennetussa paineessa saadaan 1-(3-kloori-4-fluori-fenyyli)-5-imino-4,4-dimetyyli-2-imidatsolidinoni, sp. 135-136°.

b) Saatu 5-imino-2-imidatsolidinoni voidaan yhdenmukaisesti esimerkin 1b kanssa 1n kloorivetyhapolla huoneen lämpötilassa sekoittaen kolmen päivän aikana hydrolysoida vastaavaksi hydantoiniksi [3-(3-kloori-4-fluori-fenyyli)-5,5-dimetyylihydantoiniksi, sp. 165-166°].

c) Lähtöaineena käytettyä karbamidihappoesteriä saadaan seuraavasti.

Liuos, jossa on 7,25 g (50 mmoolia) 3-kloori-4-fluorianiliinia 90 ml:ssa abs. tetrahydrofuraania, sekoitetaan 4,2 g:n (50 mmoolin) kanssa natriumbikarbonaattia ja 7,8 g:n (50 mmoolia)

kanssa kloorimuuraishaishappofenyyliesteriä ja sekoitetaan 1/2 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen liuosta, kun siihen on lisätty 300 ml metyleenikloridia ja 80 ml vettä, ravistellaan ja orgaaninen faasi erotetaan. Kuivaamisen jälkeen natriumsulfaattilla liuos haihdutetaan ja jäljelle jäänyt tuote kiteytetään kahdesti eetteri/petrolieetteristä. Kuivaamisen jälkeen 40^o:ssa voimakkaasti alennetussa paineessa saadaan 3-kloori-4-fluori-fenyylidikarbamidihappo-fenyyliesteri, sp. 111-112^o.

Esimerkki 3

a) 15 ml:aan abs. tetrahydrofuraania liuotetaan 2,82 g (10 mmoolia) 3,4-dikloorifenyylidikarbamidihappo-fenyyliesteriä. Lisätään 0,84 g (10 mmoolia) natriumbikarbonaattia ja 0,84 g (10 mmoolia) α -aminoisobutyronitriiliä ja seosta sekoitetaan 18 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen kun on lisätty 30 ml vettä ja 20 ml kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta uutetaan 170 ml:lla eetteriä. Liuos pestään vedellä ja uutetaan 100 ml:lla (10 mmoolilla) 0,1n kloorivetyhappoa ja vedellä. Vesipitoinen liuos tehdään jäissä jäähdyttään kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella emäksiseksi (pH 8) ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaanisen liuoksen natriumsulfaatilla kuivaamisen ja haihduttamisen jälkeen jäljelle jäänyt tuote kiteytetään metyleenikloridi/petrolieetteristä. Kuivaamisen jälkeen 50^o:ssa voimakkaasti alennetussa paineessa saadaan 1-(3,4-dikloori-fenyyl)-5-imino-4,4-dimetyyli-2-imidatsolidinoni, sp. 205-206^o.

b) Saatu 5-imino-2-imidatsolidinoni voidaan yhdenmukaisesti esimerkin 1b kanssa 1n HCl:llä huoneen lämpötilassa sekoittaen 2 päivän aikana hydrolysoida vastaavaksi hydantoiniksi [β -(3,4-dikloori-fenyyl)-5,5-dimetyylihydantoiniksi, sp. 196-197^o].

Esimerkki 4

a) 3,44 g (10 mmoolia) 3-trifluorimetyyli-4-fluori-fenyylidikarbamidihappo-4'-nitrofenyyliesteriä, 50 ml isopropanolia ja 0,84 g (10 mmoolia) α -aminoisobutyronitriiliä sekoitetaan keskenään. 10 minuutin sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa haihdutetaan syntynyt keltainen liuos ja jäljelle jäänyt tuote kootaan 200 ml:lla eetteriä. Liuos pestään 160 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään. Tällöin tuote kiteytyy. Kuivaamisen jälkeen 50^o:ssa voimakkaasti alennetussa paineessa saadaan N-(2-syaani-2-metyylietyyli)-N'-

[4-fluori-3-(trifluorimetyyli)-fenyyli]-virtsa-aine, sp. 132-133^o
(Vrt. kaava IV).

Liuosta, jossa on 145 mg (0,5 mmoolia) näin saatua N-(2-syaani-2-metyylietyyli)-N'-[4-fluori-3-(trifluorimetyyli)-fenyyli]-virtsa-ainetta, sekoitetaan 8 tuntia ja haihdutetaan. Tuote kiteytetään eetteri/n-pentaanista. Saadaan 1-(3-trifluorimetyyli-4-fluorifenyyli)-5-imino-4,4-dimetyyli-2-imidatsolidinoni, sp. 132-135^o.

b) Lähtöaineena käytettyä karbamidihappoesteriä saadaan seuraavasti:

Liuokseen, jossa on 1,79 g (10 mmoolia) 5-amino-2-fluoribentsotrifluoridia 30 ml:ssa abs. tetrahydrofuraania, lisätään 21,01 g (10 mmoolia) kloorimuurahaishappo-4-nitrofenyyliesteriä ja 0,84 g (10 mmoolia) natriumbikarbonaattia. 1/2 tunnin sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa seos suodatetaan, imusodatustuote pestään eetterillä ja suodos sekä pesuliuos haihdutetaan yhdessä. Tuote kiteytetään kahdesti eetteri/petrolieetteristä. Kuivaamisen jälkeen 50^o:ssa voimakkaasti alennetussa paineessa saadaan 3-trifluorimetyyli-4-fluori-fenyylikarbamidihappo-4'-nitrofenyyliesteri, sp. 129-133^o.

Esimerkki 5

a) Liuokseen, jossa on 179 mg (1 mmooli) 5-amino-2-fluoribentso-trifluoridia 3 ml:ssa isopropanolia, sekoitetaan 84 mg (1 mmooli) natriumbikarbonaattia ja 204 mg (1 mmooli) (1-syaani-1-metyylietyyli)karbamidihappo-fenyyliesteriä ja sekoitetaan 16 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen kun on lisätty 20 ml eetteriä liuos pestään kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä ja uutetaan 12 ml:lla 0,1n kloorivetyhappoa. Kloorivetyhappoinen liuos tehdään jäissä jäähdyttäen natriumbikarbonaatilla jälleen emäksiseksi (pH 8) ja uutetaan metyleenikloridilla. Liuoksen natriumsulfaatilla kuivaamisen ja haihduttamisen jälkeen tuote kiteytetään eetteri/petrolieetteristä. Saadaan 1-(3-trifluorimetyyli-4-fluori-fenyyli)-5-imino-4,4-dimetyyli-2-imidatsolidinoni, sp. 134-135^o.

b) Lähtöaineena käytettyä karbamidihappoesteriä saadaan seuraavasti:

Liuokseen, jossa on 840 mg (10 mmoolia) α -aminoisobutyronitriiliä 10 ml:ssa abs. tetrahydrofuraania, suspendoidaan 840 mg (10 mmoolia) natriumbikarbonaattia. Sekoittaen ja tiputtaen li-

sätään 1,56 g (10 mmoolia) kloorimuuraishaishappofenyyliesteriä, jolloin lämpötila pidetään välillä 20-30°C. 6 tunnin kuluttua suodatetaan, pestään imusuodatustuote eetterillä, haihdutetaan suodos ja pesuliuos ja kiteytetään tuote asetoni/petrolieetteristä. Kuivaamisen jälkeen 50°C:ssa voimakkaasti alennetussa paineessa saadaan (1-syaani-1-metyyli-etyyli)-karbamidihappofenyyliesteri, sp. 116-118°.

Esimerkki 6

Yhdenmukaisesti edellä esitettyjen esimerkkien 1-5 kanssa saadaan vastaavien 5-imino-2-imidatsolidinonien kautta seuraavat hydantoinit: 3-(4-bromi-fenyyli)-5,5-dimetyylihydantoini; sp. 172-173° 3-(4-trifluorimetyyli-fenyyli)-5,5-dimetyylihydantoini; sp. 175-176° 3-(4-kloori-fenyyli)-5,5-dimetyylihydantoini; sp. 136-137°.

Esimerkki 7

2,5 l:n rikityspulloon, joka on varustettu sekoittimella, lämpömittarilla, tiputussuppilolla ja kalsiumkloridi-putkella, pannaan liuos, jossa on 187 g $\alpha, \alpha, \alpha, 4$ -tetrafluori-m-tolyyli-karbamidihappofenyyliesteriä 700 ml:ssa tetrahydrofuraania (absolutoitu kromatografoimalla Al_2O_3 :lla). Argon-kaasutuksen alaisena lisätään 52,6 g natriumvetykarbonaattia ja liuos, jossa on 52,6 g α -aminosiobutyronitriiliä 50 ml:ssa tetrahydrofuraania (absolutoitu kromatografoimalla Al_2O_3 :lla). 40-tuntisen sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa lisätään n. 700 ml eetteriä. Eetteripitoinen liuos erotetaan 10 minuutin seisomisen jälkeen suolasta ja sekoitetaan n. 300 ml:n kanssa jäävettä. Voimakkaan ravistelun jälkeen vesipitoinen faasi erotetaan ja pestään 2 x 100 ml:lla eetteriä. Yhdistetyt eetteri-liuokset jäähdytetään n. -5°C:seen ja sekoitetaan n. 600 ml:n kanssa jäävettä ja 700 ml:n kanssa jääkylmää 1n HCl. Voimakkaan ravistelun jälkeen hapan vesipitoinen liuos erotetaan ja eetteripitoinen liuos pestään vielä 3 x 100 ml:lla jääkylmää vettä. Yhdistetyt vesipitoiset liuokset tehdään varovasti voimakkaasti jäähdyttäen (sisälämpötila n. 3°C) ja sekoitetaan 65,6 g:lla natriumvetykarbonaattia heikosti emäksiseksi ja uutetaan n. 5 x 1200 ml:lla metyleenikloridia. Uute kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan alennetussa paineessa 40°C:ssa. Jäljelle jäävä vaahtoinen jäännös liuotetaan n. 100 ml:aan eetteriä ja lisätään petrolieetteriä (matalalla kiehuva) kiteyty-

miseen asti. 18-tuntisen kuivaamisen jälkeen 45° :ssa voimakkaasti alennetussa paineessa saadaan 148,8 g 1-(3-trifluorimetyyli-4-fluori-fenyyli)-5-imino-4,4-dimetyyli-2-imidatsolidinonia (82 % teoreettisesta, sp. $133-134^{\circ}$).

Saatu kiteinen, puhdas aine on väritön.

Saatu 5-imino-2-imidatsolidinoni voidaan hydrolysoida vastaavaksi hydantoiniksi seuraavasti:

Liuosta, jossa on 5,78 g 1-(3-trifluorimetyyli-4-fluori-fenyyli)-5-imino-4,4-dimetyyli-2-imidatsolidinonia 30 ml:ssa 3n kloorivetyhappoa, pidetään 4,5 tuntia 60° :ssa (ulkolämpötila). Tällöin tuote soastuu kiteisenä. Se suodatetaan, pestään deionoidulla vedellä ja liuotetaan eetteriin. Liuos kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään. Tuote kiteytetään lisäämällä n-pentaania. 16-tuntisen kuivaamisen jälkeen 50° :ssa voimakkaasti alennetussa paineessa saadaan 5,7 g 3-(3-trifluorimetyyli-4-fluorifenyyli)-5,5-dimetyyli-hydantoinia (98 % teoreettisesta; sp. $112-113^{\circ}$).

Saatu, kiteinen puhdas aine on väritön ja hajuton.

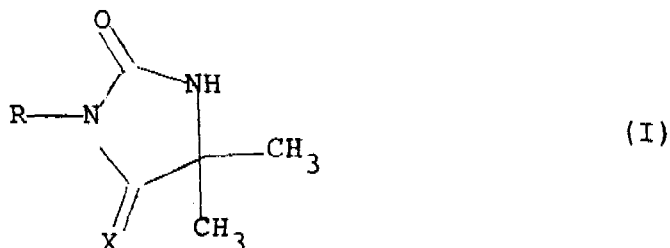
Lähtöaineena käytettyä karbamidihappoesteriä saadaan seuraavasti:

4,5 l:n rikityspulloon, joka on varustettu sekoittimella, lämpömittarilla, tiputussuppilolla ja kalsiumkloridi-putkella, pannaan liuos, jossa on 107,5 g 5-amino-2-fluoribentsotrifluoridia 800 ml:ssa tetrahydrofuraania (absolutoitu kromatografisesti Al_2O_3 :lla). Sekoittaen lisätään 50,4 g natriumvetykarbonaattia. $22-23^{\circ}\text{C}$:n sisälämpötilassa lisätään tiputtaen 5,10 minuutin sisällä liuos, jossa on 94,0 g kloorimuurahaishappofenyyliesteriä 200 ml:ssa tetrahydrofuraania (absolutoitu kromatografisesti Al_2O_3 :lla) ja sekoitetaan sen jälkeen 1/2 tuntia 23° :ssa. Lisätään 600 ml metyleenikloridia ja pestään seos ensin 500 ml:lla ja sitten 200 ml:lla ionivapaata vettä. Vesipitoiset liuokset uutetaan 3 x 100 ml:lla metyleenikloridia. Yhdistetyt metyleenikloridi-uutteet kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Tuote kiteytetään lisäämällä petrolieetteriä (matalalla kiehuva). 16-tuntisen kuivaamisen jälkeen 50° :ssa voimakkaasti alennetussa paineessa saadaan 175 g 3-trifluorimetyyli-4-fluori-fenyyli-karbamidihappo-fenyyliesteriä (98 % teoreettisesta; sp. $115-116^{\circ}$).

Saatu kiteinen tuote on väritön ja hajuton.

Patenttivaatimukset

1. Analogiamenetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten imidatsolidiini johdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava (I)



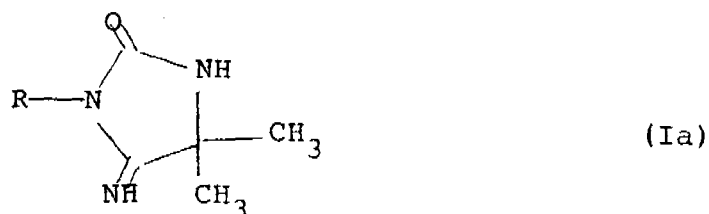
jossa X on imino tai happi ja R on 3-trifluorimetyyli-4-fluorifenyyli, 3-trifluorimetyyli-4-kloori-fenyyli, 3-trifluorimetyyli-fenyyli tai 3-kloori-4-fluori-fenyyli, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on yleinen kaava (II)



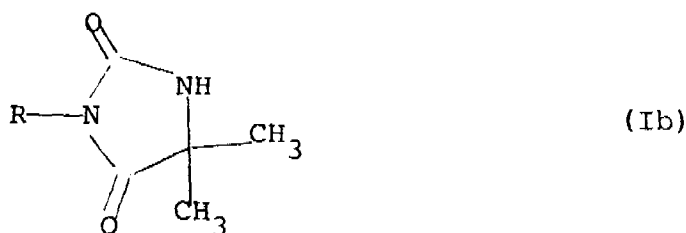
saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava (III)



jolloin kaavoissa II ja III toinen R^4 on vety ja toinen R^4 on $COOR^5$ -ryhmä, jossa R^5 on mahdollisesti substituoitu fenyyli, ja R merkitsee samaa kuin edellä, yhdisteeksi, jolla on yleinen kaava (Ia)



jossa R merkitsee samaa kuin edellä ja haluttaessa viime mainittu yhdiste hydrolysoidaan hydantoiiniyhdisteeksi, jolla on yleinen kaava (Ib)

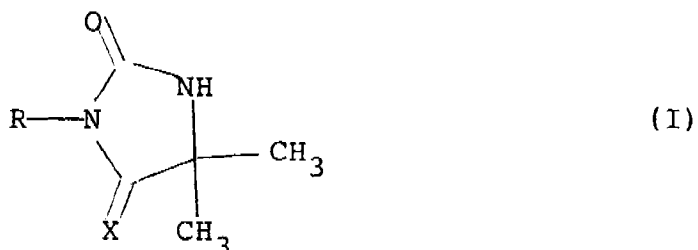


jossa R merkitsee samaa kuin edellä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t-
t u siitä, että R⁵ on p-nitrofenyyli.

Patentkrav

1. Analogiförfarande för framställning av terapeutiskt användbara imidazolidinderivat med den allmänna formeln (I)



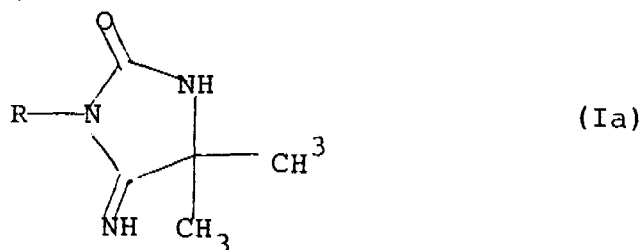
där X är imino eller syre och R är 3-trifluormetyl-4-fluor-fenyl, 3-trifluormetyl-4-klor-fenyl, 3-trifluormetyl-fenyl eller 3-klor-4-fluor-fenyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med den allmänna formeln (II)



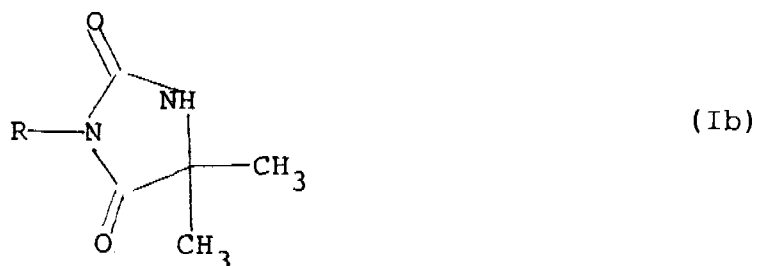
omsätts med en förening med den allmänna formeln (III)



varvid i formlerna II och III det ena R^4 är väte och det andra R^4 är en $COOR^5$ -grupp, där R^5 är en eventuellt substituerad fenyl, och R har den ovan definierade betydelsen, till en förening med den allmänna formeln (Ia)



där R har den ovan definierade betydelsen, och om så önskas, hydrolyseras den sistnämnda föreningen till en hydantoinförening med den allmänna formeln (Ib)



där R har den ovan definierade betydelsen.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att R⁵ är p-nitrofenyl.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

783170 (patenti' 68618, COT D 233/66)Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE H 1 958 183 ja H 2 649 925

DK

FR

GB P 997 037

NO

SE

US P 3 340 070

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

*Journal of the American Chemical Society, vol. 67,
marraskuu 1945, s. 1996-1998*

24.4.1987

TVK

Allekirjoitus