

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 145696 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

- (21) Ansøgning nr. 2542/75 (51) Int.Cl.³ C 07 D 233/50
(22) Indleveringsdag 6. jun. 1975
(24) Løbedag 6. jun. 1975
(41) Alm. tilgængelig 4. jan. 1976
(44) Fremlagt 31. jan. 1983
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 3. jul. 1974, 5474/74, AT
- (71) Ansøger CHEMIE LINZ AKTIENGESELLSCHAFT, 4020 Linz, AT.
- (72) Opfinder Rudolf Franzmair, AT.
- (74) Fuldmægtig Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard.
-
- (54) Fremgangsmåde til fremstilling af
2-arylamino-2-imidazolin-derivater.

DK 145696 B

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af 2-arylamino-2-imidazolinderivater.

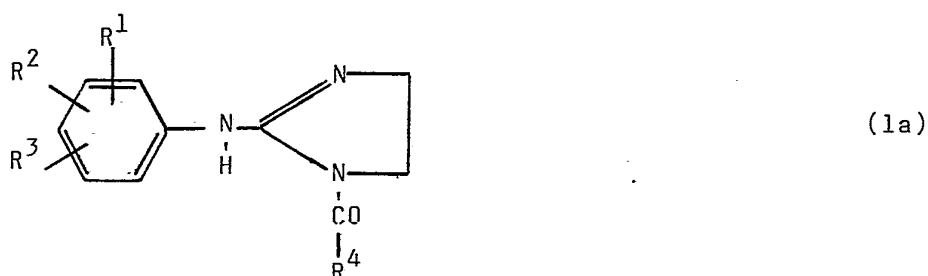
5 Fra de østrigske patenter nr. 248 428, nr. 250 344 og nr. 250 345 er det kendt, at 2-arylamino-2-imidazolinderivater, især forbindelsen 2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazololin, har en udpræget hypotensiv virkning tillige med en sedativ virkning.

10 Fra belgisk patent nr. 741 947 kendes endvidere N-aroylederivater af de nævnte 2-arylamino-2-imidazolinderivater, f.eks. 2-[N-benzoyl-(2',6'-dichlorphenyl)-amino]-2-imidazololin, som ligeledes har denne hypotensive og samtidig sedative virkning.

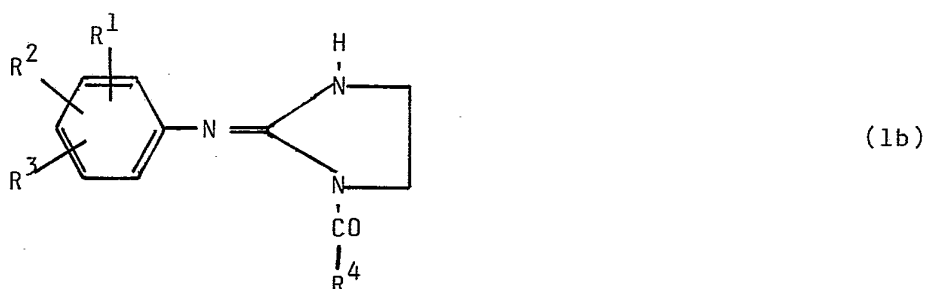
15 Disse N-aroylederivater opnås ved aroylering af de frie 2-arylamino-2-imidazoliner med de tilsvarende syrechlorider af aromatiske carboxylsyrer, hvorved syrerestten udskiftes med det ved anilinnitrogenet bundne hydrogenatom.

20 Det har nu vist sig, at der ved aroyleringen af de nævnte 2-arylamino-imidazoliner ved hjælp af visse aktive amider af aromatiske carboxylsyrer i særdeles godt udbytte og med fremragende renhed dannes aroylderivater med interessante farmakologiske egenskaber. Disse aroylderivater bærer ikke syrerestten ved anilinnitrogenatomet, men ved imidazolinnitrogenatomet. At disse forbindelser er forskellige fra de i belgisk patent nr. 741 947 beskrevne, kan bevises
25 ved forskellige fysiske undersøgelser, blandt andet ved blandingssmeltepunkt og NMR.

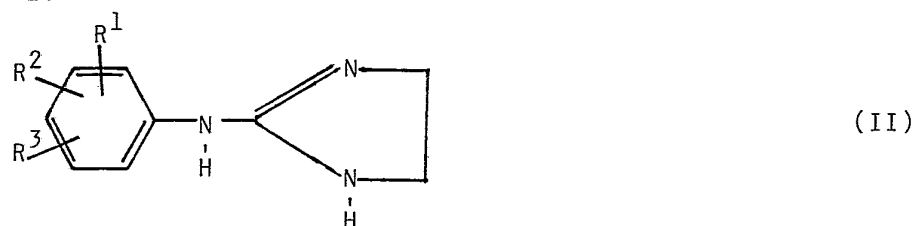
Opfindelsen angår herefter en fremgangsmåde til fremstilling af 2-arylamino-2-imidazolinderivater med den almene formel:



eller



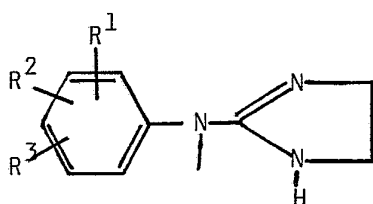
hvor R^1 , R^2 og R^3 , som kan være ens eller forskellige, betyder hydrogen, halogen, fortrinsvis chlor eller brom, en alkylgruppe med op til 4 carbonatomer, en alkoxygruppe med op til 4 carbonatomer eller en nitrogruppe, idet mindst en af grupperne R^1 , R^2 og R^3 er forskellig fra hydrogen, og R^4 betyder en phenylgruppe, som eventuelt er substitueret med en alkylgruppe med 1 eller 2 C-atomer. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man omsætter en 2-arylamino-2-imidazolinderivat med den almene formel:



med et aktivt amid med den almene formel



hvor X betyder en 5-leddet heterocyclisk ring med 2 eller 3 nitrogenatomer i molekylet, af hvilke nitrogenatomer mindst det ene bærer et hydrogenatom, hvorhøjs denne 5-leddede heterocycliske ring eventuelt kan være kondenseret med benzen, eller hvor X betyder en gruppe med formlen



(IV)

hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 er defineret som i formel I, idet omsætningen foregår ved normal eller forhøjet temperatur.

Forbindelserne med formlen (Ia) eller (Ib) er kendt fra dansk patentansøgning nr. 941/75.

10 Som "aktive amider" forstås i første række sådanne forbindelser, som ifølge H.A. Staab og W. Rohr's afhandling "Synthesen mit heterocyclischen Amiden", jfr. W. Foerst, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Bind V, side 53, betegnes som "Azolider". I nærværende beskrivelse

15 forstås herved især azoliderne af syrer med formlen R^4COOH , som er analoge med eddikesyreazoliderne i nævnte afhandling i tabel I, side 55. Eksempelvis kan nævnes 1,2,3-triazolider, 1,2,4-triazolider såvel som de fra benzotriazol og benzimidazol afledte azolider. Særlig fordelagtig er anvendelsen af imidazolider af syrerne med formlen R^4COOH .

20 derudover kan også det aktive amid af forbindelsen med formlen II, som holder syreresten bundet til anilinnitrogenet, anvendes til acylering. At acyleringen ved hjælp af azolider forløber forskelligt fra acyleringen ved hjælp af syrechlorider er meget overraskende, da ifølge den nævnte

25 afhandling reaktionsevnen hos disse azolider og de ved hjælp af syrehalogenider og -hydrider fremstillede azolider skulle være den samme.

Omsætningen af forbindelserne med formel II med de aktive

amider ifølge formel III kan ske ifølge velkendte metoder. Fordelagtigt går man sådan frem, at man til en opløsning af det aktive amid med formel III sætter en opløsning af 2-arylamino-2-imidazolinen med formel II, som skal acyleres. Omsætningen kan ske ved henstand i stuetemperatur, men man kan også varme blandingen, fordelagtigt indtil maksimalt det anvendte opløsningsmiddels kogepunkt. Som opløsningsmidler kan eksempelvis nævnes toluen, benzen, xylen, chloroform, dimethylformamid, dioxan og tetrahydrofuran. Det aktive amid med formel III anvendes i mindst en ækvimolær mængde beregnet på forbindelsen med formel II. Med fordel anvendes et overskud på 10 - 20%. Reaktions-tiden vælges alt efter det aktive amids reaktionsevne og reaktionstemperaturen og den udgør som regel flere timer.

Når man som aktivt amid med formlen III anvender det amid, hvori R^4 betyder gruppen med formel IV, og når i denne gruppe med formel IV og i forbindelse med formlen II substituenterne R^1 , R^2 og R^3 er identiske, er det ikke nødvendigt at benytte forbindelsen med formlen II i ækvimolær mængde eller et kun ringe underskud. I dette tilfælde vil det være tilstrækkeligt med et væsentligt underskud, fordelagtigt mindre end en halv og helt ned til en tiendedel ækvivalent af det aktive amid med formlen III, idet man i løbet af acyleringen løbende frigør forbindelsen med formel II fra det aktive amid med formlen III. Denne variant af fremgangsmåden ifølge opfindelsen sker eksempelvis ved kogning af udgangsmaterialet i et aprotisk, inert opløsningsmiddel, som f.eks. toluen eller xylen.

Opløsningsmidlet fjernes efter endt reaktion, hvorpå den tørre remanens kan renses ved omkrystallisering. I nogle tilfælde anbefales det først at behandle den tørre remanens med vand, i givet fald under tilsætning af lidt natriumcarbonat- eller natriumbicarbonatopløsning. Derpå indtræder der enten krystallisation, eller den vandige fase optages med et organisk opløsningsmiddel. Inddampningsremanensen henholdsvis krystalliseret kan da om nødvendigt igen omkrystalliseres.

Det er ikke nødvendigt i alle tilfælde at fremstille det aktive amid med formlen III i en særskilt arbejdsgang. Azolider med formlen III kan også fremstilles in situ fra den tilsvarende azol og et syrechlorid med formlen R^4COCl og direkte videreanvendes. Således er det f.eks. muligt at omsætte syrechlorider med formlen R^4COCl i tetrahydrofuran med imidazol og efter endt reaktion at indføre en opløsning af forbindelsen med formlen II i reaktionsopløsningen. En fremstilling in situ af et imidazolid med formlen III kan også ske ved omsætning af syren med formlen R^4COOH med N,N'-carbonyldiimidazol.

Aktive amider, hvori X betyder gruppen med formlen IV, opnås ved hjælp af fremgangsmåden ifølge det belgiske patent nr. 741 947.

Forbindelserne med formlen Ia henholdsvis Ib er ensartede, godt krystalliserende produkter. Strukturen af disse forbindelser kan ikke bestemmes entydigt, da det er et åbent spørgsmål, om dobbeltbindingen er anbragt i imidazolinringen (Ia) eller exocyclisk (Ib). Strukturen har meget interessante farmaceutiske egenskaber. Særligt må man fremhæve forbindelser med formlen Ia henholdsvis Ib, hvori phenylringen i 2- og 6-stillingen er substitueret med halogen. De forbindelser, hvori R^4CO betyder benzoyl eller m- eller p-toluyl, har ganske vist en ligeså blodtryksænkende virkning som forbindelserne med formlen II, eksempelvis 2-(2',6'-dichlor-phenylamino)-2-imidazolin, men ligesom det gælder for de i belgisk patent nr. 741 947 beskrevne aroylderivater, er den sedative virkningskomponent væsentlig mindre udpræget. Et særlig gunstigt forhold mellem blodtryksænkende virkning og sedativ virkning kan findes hos den forbindelse, hvor R^4CO betyder benzoyl, således at bl.a. den som ubehagelig bivirkning optrædende træthed, som viser sig ved forbindelsens anvendelse som hypotensivt middel, bortfalder. Alle disse forbindelser

resorberes udmærket oralt, især forbindelserne, hvor R^4CO er benzoyl.

5 Den samme tendens kan også iagttages ved de andre forbindelser med formlen Ia henholdsvis Ib, omend i forskelligt omfang.

10 Manglen på den sedative henholdsvis centraldæmpende virkning lader sig let påvise ved bestemmelse af tilstedeværelsen af carotissinusreflekser hos bedøvede kaniner efter indgivelse af de nævnte forbindelser Ia eller Ib i doser på 100 mikrogram/kg. Denne refleks er næsten helt undertrykt ved indgivelsen af den samme dosis 1-benzoyl-2-(2',6'-dichlorphenylaminø)-2-imidazolin. Endvidere kan den også iagttages under samme forhold på vågne mus efter indgivelse af 15 5 eller 10 mg/kg af disse benzoyl- eller p-toluenforbindelser med formlen Ia henholdsvis Ib.

20 De nævnte forbindelser med formlen Ia eller Ib, hvor R^4CO har betydningen benzoyl eller m- eller p-toluen, kan benyttes i medicinen som hypotensiva i alle til farmaceutisk brug gængse tilberedelsesformer som tabletter, drageer, kapsler, suppositorier, emulsioner, opløsninger eller injektionsopløsninger.

25 Endvidere kan enten de frie baser eller saltene heraf efter indgivningsformen anvendes. Som salte anvendes f. eks. salte med uorganiske eller organiske syrer, såsom hydrogenhalogenider, phosphater, oxalater, 8-chlortheophyllinater eller salte med sure syntetiske harpikser.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres nærmere ved de følgende eksempler. De i disse eksempler angivne NMR-absorptioner er angivet i δ -værdier.

EKSEMPEL 1

1,47 g benzoesyre (12 mmol) opløses i 50 ml absolut tetrahydrofuran og der tilsættes 1,95 g N,N'-carbonyldiimidazol under omrøring. Blandingen hensættes i 45 minutter ved
 5 stuetemperatur. Under omrøring tilsættes en opløsning af 2,30 g 2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin i 25 ml absolut tetrahydrofuran, og blandingen henstår derefter i 20 timer ved stuetemperatur. Den overskydende del afdestilleres ved normalt tryk, og remanensen blandes med ca.
 10 50 ml 0,5% i natriumcarbonatopløsning, hvorefter krystallisationen indtræder. Der filtreres, og krystalliseret vaskes omhyggeligt med H₂O og tørres i vakuum over P₂O₅. Man opnår således 3,31 g rå 1-benzoyl-2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin, som omkrystalliseres fra isopropanol.
 15 Udbyttet af rent produkt er 2,65 g (77,2%) med et smeltepunkt på 160-162 °C.

Analyse: C₁₆H₁₃Cl₂N₃O

beregnet: C 57,19 H 3,98 N 12,55 O 5,23 Cl 21,10
 fundet : C 57,4 H 4,1 N 12,4 O 5,2 Cl 20,8

pK_a: 4,01 (i 70% methylcellosolve ved stuetemperatur)

UV: λ = 237 nm (sh: ϵ = 22 100) i ethanol

IR: (KBr) 3310 cm⁻¹, 1686 cm⁻¹, 1612 cm⁻¹, 1579 cm⁻¹

NMR: (100 MHz, CDCl₃): 3,42 (2H, tilnærmelsesvis triplet)
 4,01 (2H, tilnærmelsesvis triplet), ca. 4,10 (m, bred, NH, udskiftes med D₂O)

20 2-[N-benzoyl-(2',6'-dichlorphenyl)-amino]-2-imidazolin ifølge belgisk patent nr. 741 947 har ligeledes et smeltepunkt på 160-161 °C, de to forbindelser har et blandingsmeltepunkt på 134-143 °C.

De øvrige kendetegn af forbindelsen ifølge belgisk patent, pK_a-værdi = 6,10 (i 70% methylcellosolve ved stuetemperatur)

NMR: (100 MHz, CDCl_3): 3,66 (s, 4H), 6,43 (m, bred, NH, udskiftes med D_2O), er altså ligeledes tydelig forskellige.

EKSEMPEL 2

4,60 g 2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolín (20 mmol) og 4,23 g p-toluyylimidazolíd (23 mmol) koges under tilbagesvaling i 60 ml absolut toluen i 2,5 timer. Derefter inddamper man, og remanensen behandles med 40 ml isopropanol, filtreres og tørres. Man opnår herved 6,27 g rå 1-p-toluyil 2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolín (90,2%) med smeltepunkt 156-176 °C, som omkrystalliseres fra isopropanol. Man opnår således 5,74 g rent produkt (82,7%) med smeltepunkt 172-175 °C.

Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$

beregnet: C 58,63 H 4,34 Cl 20,36 N 12,06 O 4,59

fundet : C 58,8 H 4,6 Cl 20,2 N 11,9 O 4,9

pK_a : 4,18 (i 70% methylcellosolve ved stuetemperatur)

UV: $\lambda = 236$ nm (sh, $\Sigma = 20$ 200) i ethanol

IR: (KBr): 3310 cm^{-1} , 1689 cm^{-1} , 1650 cm^{-1} , 1620 cm^{-1}

NMR (100 MHz, CDCl_3): 3,48 (2H, tilnærmelsesvis triplet),
4,07 (2H, tilnærmelsesvis triplet)

Ca. 4,20 (m, bred, NH, udskiftes med D_2O)

EKSEMPEL 3

1,63 g imidazol (24 mmol) opløses i 10 ml absolut tetrahydrofuran. Til denne opløsning sættes dråbevis en opløsning af 1,85 g p-toluyilchlorid (12 mmol) i 10 ml absolut tetrahydrofuran og herefter omrøres blandingen endnu i 2 timer ved stuetemperatur. Det udfældede imidazol-hydrochlorid frafiltreres, dækkes med 5 ml absolut tetrahydrofuran og afsuges omhyggeligt. Til det opnåede filtrat

sættes inden for 5 minutter under omrøring en opløsning af 2,30 g 2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin (10 mmol), og blandingen henstår i 20 timer ved stuetemperatur. Man inddamper, og remanensen behandles varmt med 25 ml isopropanol og henstår derefter i 4 timer ved stuetemperatur. Der filtreres, vaskes med isopropanol og tørres. Man opnår således 2,99 g ren 1-p-toluy1-2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin svarende til 85,9% af det teoretiske med smeltepunkt = 172-175 °C, som er identisk med det i eksempel 2 beskrevne produkt.

EKSEMPEL 4

3 g o-toluy1syre (22 mmol) opløses i 70 ml absolut tetrahydrofuran, tilsættes 3,57 g N,N'-carbonyldiimidazol og omrøres 1 time ved stuetemperatur. Derefter tilsættes en opløsning af 4,60 g 2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin i 30 ml tetrahydrofuran. Blandingen henstår natten over ved stuetemperatur. Derpå inddamper man i vakuum og remanensen vaskes grundigt med 150 ml H₂O, filtreres, vaskes med vand og tørres. Man opnår således 6,95 g rå 1-o-toluy1-2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin. Smeltepunkt = 160-175 °C (87,1%).

Der omkrystalliseres fra isopropanol, hvorved man opnår 5,61 g (80,9%) analyserent produkt. smeltepunkt = 179-180 °C.

pK_a: 3,85 (70% methylcellosolve, stuetemperatur)

UV: λ = 242 nm (sh, ϵ = 13 150) i ethanol

IR: (KBr) 3355 cm⁻¹, 1706 cm⁻¹, 1643 cm⁻¹

NMR (100 MHz, CDCl₃), 3,94 (2H, tilnærmelsesvis triplet), 4,05 og ca. 4,20 (tilsammen 3H, deraf 1H udskiftelig med D₂O, m ved 4,05, 2H).

EKSEMPEL 5

3 g m-toluylsyre (22 mmol) opløses i 70 ml tetrahydrofuran, tilsættes 3,57 g N,N'-carbonyldiimidazol og omrøres 1 time ved stuetemperatur. Derefter tilsættes en opløsning af 4,60 g 2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin i 30 ml absolut tetrahydrofuran. Blandingen henstår natten over ved stuetemperatur. Derpå tørres ved inddampning i vakuum, reanensen vaskes grundigt med 150 ml H₂O, filtreres, vaskes med vand og tørres. Man opnår således 6,92 g rå 1-m-toluyl-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin, som til rensning omkrystalliseres med benzen : cyclohexan (1 : 1) og isopropanol, hvorved man opnår 6,21 g analyserent materiale (89,4%). Smeltepunkt = 157-158 °C.

$pK_a = 4,02$ (70% methylcellosolve ved stuetemperatur)

UV: $\lambda = 236$ nm (sh, $\Sigma = 18\ 7000$) i ethanol

IR: (KBr) 3430 cm^{-1} , 1680 cm^{-1} , 1654 cm^{-1}

NMR: (100 MHz, CDCl₃); 3,48 (2H, tilnærmelsesvis triplet), 4,07 (2H, tilnærmelsesvis triplet), ca. 4,2 (m, bred, N-H, delvis overlappende).

15 EKSEMPEL 6

0,65 g benzoesyre (12 mmol) opløses i 20 ml absolut tetrahydrofuran, og der tilsættes 0,86 g N,N'-carbonyldiimidazol (12 mmol). Man lader blandingen henstå til reaktion i 30 til 40 minutter ved stuetemperatur. Til den klare opløsning sættes en opløsning af 0,93 g 2-(2'-chlor-6'-methylphenylamino)-2-imidazolin i 10 ml absolut tetrahydrofuran, og der opvarmes under tilbagesvaling i 3,5 timer. Derefter inddampes der. Reanensen behandles med 20 ml 0,5% natriumbicarbonat-opløsning, filtreres, vaskes med H₂O og tørres. Man opnår således 1,29 g rå 1-benzoyl-2-(2'-chlor-6'-methylphenylamino)-2-imidazolin (92,8%).

UV: $\lambda = 234$ nm (sh; $\Sigma = 16\ 600$) i ethanol
 IR: (KBr) 3415 cm^{-1} (skarp) 1673 cm^{-1} , 1643 cm^{-1}
 NMR: (100 MHz, CDCl_3): 3,37 (2H, tilnærmelsesvis triplet),
 3,97 (2H, tilnærmelsesvis triplet), 4,70 (m, bred,
 N-H, udskiftelig med D_2O).

EKSEMPEL 7

1,47 g benzoesyre opløses i 50 ml absolut tetrahydrofuran.
 Under omrøring tilsættes 1,95 g N,N'-carbonyldiimidazol,
 blandingen henstår i 40 minutter ved stuetemperatur, der
 5 tilsættes en opløsning af 3,19 g 2-(2',6'-dibromphenyl-
 amino)-2-imidazolin i 50 ml tetrahydrofuran, og blandingen
 henstår i 42 timer ved stuetemperatur. Derefter frades-
 tilleres den overskydende del ved normaltryk, og remanen-
 sen behandles med 40 ml 1% natriumbicarbonatopløsning,
 10 hvorved krystalliseringen indtræder. Krystalliseret fra-
 suges, vaskes godt med vand og tørres.

Man opnår således 4,02 g rå 1-benzoyl-2-(2',6'-dibromphe-
 nylamino)-2-imidazolin, som omkrystalliseres fra isopro-
 panol. Man opnår 3,31 g rent produkt (78,6%). Smeltepunkt
 15 = 193-197 °C.

pK_a : 3,67 (i 70% methylcellosolve ved stuetemperatur)
 UV: $\lambda = 240$ nm (sh, $\Sigma = 17\ 400$) $\lambda = 290$ nm (sh; $\Sigma = 3660$)
 i ethanol
 IR: (KBr) 3375 cm^{-1} , 1697 cm^{-1} , 1638 cm^{-1}
 NMR: (100 MHz, CDCl_3): 3,49 (2H, tilnærmelsesvis triplet),
 4,11 (2H, tilnærmelsesvis triplet), ca. 4,05 (m, bred,
 N-H, delvis skjult).

EKSEMPEL 8

200 mg 2-[N-benzoyl-N-(2',6'-dichlorphenyl)-amino]-2-imida-
 zolin koges under tilbagesvaling i 32 timer med 15 mg 2-

(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin i 10 ml absolut toluen. Derefter tørres ved inddampning, og remanensen omkrystalliseres fra 8 ml isopropanol. Man opnår således 160 mg ren 1-benzoyl-2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin med smeltepunkt = 160-162 °C, som er identisk med produktet ifølge eksempel 1.

EKSEMPEL 9

500 mg 2-[N-m-toluyyl-(2',6'-dichlorphenyl)-amino]-2-imidazolin (1,43 mmol) opvarmes i 18 timer under tilbagesvaling med 33 mg 2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin (0,143 mmol) i 20 ml absolut xylen. Den overskydende del udtrækkes i vakuum, remanensen opløses varmt i 3,5 ml isopropanol, og man lader den langsomt udkrystallisere. Man opnår således 342 mg ren 1-m-toluyyl-2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin (68,4%). Smeltepunkt = 157-158 °C. Produktet er identisk med det i eksempel 5 beskrevne.

Den som udgangsmateriale tjenende 2-[N-m-toluyyl-(2',6'-dichlorphenyl)-amino]-2-imidazolin fremstilles ved omsætning af 2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin med m-toluylsyrechlorid. Smeltepunkt = 159-164 °C.

$pK_a = 6,68$ (i 70% methylcellosolve ved stuetemperatur).

EKSEMPEL 10

1,52 g (22 mmol) 1,2,4-triazol opløses i 50 ml vandfri tetrahydrofuran og dertil dryppes under omrøring en opløsning af 1,54 g (11 mmol) benzoylchlorid i 20 ml vandfri tetrahydrofuran ved stuetemperatur. Efter fuldført til-drypning omrøres yderligere i en time, det krystallinske 1,2,4-triazolhydrochlorid affiltreres, og filtratet, som indeholder 1-benzoyl-1,2,4-triazolid, dryppes til en opløsning af 2,30 g (10 mmol) 2-(2,6-dichlorphenylamino)-2-imidazolin i 40 ml vandfri tetrahydrofuran ved stuetem-

peratur, hvorefter det hele sættes hen natten over ved stuetemperatur. Tetrahydrofuranen fjernes under vakuum og inddampningsresten omkrystalliseres fra isopropanol, hvorved der opnås 2,10 g 1-benzoyl-2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin i et udbytte på 62,9%. Smeltepunkt 160-162 °C.

EKSEMPEL 11

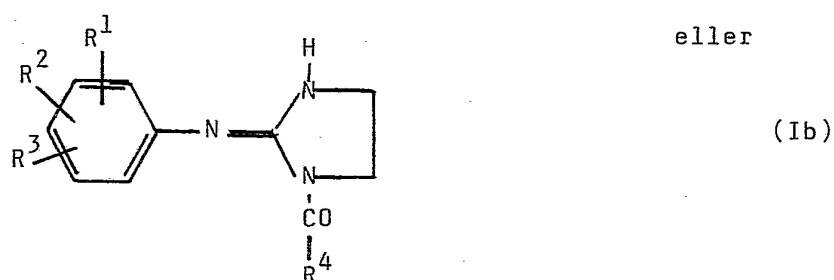
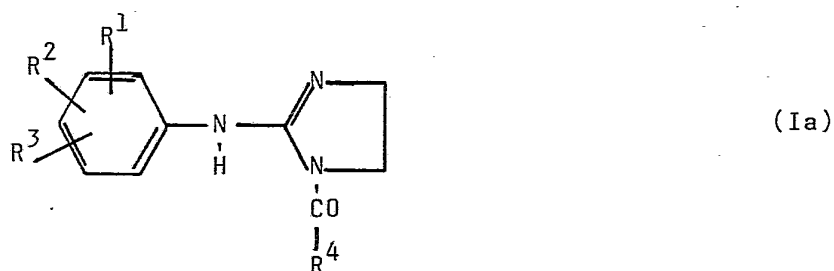
2,44 g (11 mmol) 1-benzoylbenzimidazolid og 2,30 g (10 mmol) 2-(2,6-dichlorphenylamino)-2-imidazolin koges under tilbagesvaling i 50 ml vandfri benzen i 6 timer, hvorefter benzenen fjernes under vakuum, og den krystallinske rest omkrystalliseres fra isopropanol. Man opnår 2,01 g 1-benzoyl-2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin i et udbytte på 60% og med et smeltepunkt på 160-162 °C.

EKSEMPEL 12

2,46 g (11 mmol) 1-benzoylbenztriazolid og 1,84 g (8 mmol) 2-(2,6-dichlorphenylamino)-2-imidazolin omsættes som beskrevet i eksempel 11 og oparbejdes. Man opnår 2,15 g 1-benzoyl-2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin i et udbytte på 78,1% og med et smeltepunkt på 160-162 °C.

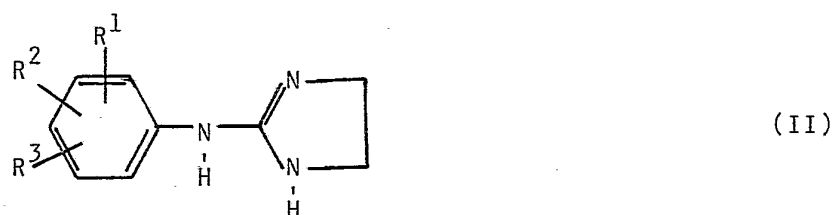
P a t e n t k r a v :

1. Fremgangsmåde til fremstilling af 2-arylamino-2-imidazolinderivater med den almene formel



eller

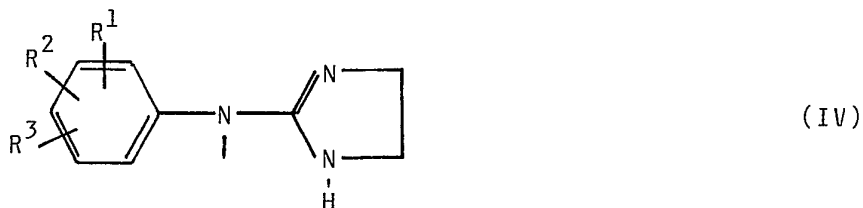
- 5 hvori R^1 , R^2 og R^3 , som kan være ens eller forskellige, betyder hydrogen, halogen, fortrinsvis chlor eller brom, eller en alkylgruppe med maksimalt 4 C-atomer, en alkoxygruppe med maksimalt 4 C-atomer eller en nitrogruppe, forudsat, at altid mindst én af grupperne R^1 , R^2 og R^3 er forskellig fra hydrogen, og R^4 betyder en phenylgruppe, eventuelt substitueret med en alkylgruppe med et eller to C-atomer, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter et 2-arylamino-2-imidazolinderivat med den almene formel
- 10



med et aktivt amid med den almene formel



5 hvori X betyder en 5-leddet heterocyklisk ring med 2 eller 3 nitrogenatomer i molekylet, af hvilke nitrogenatomer mindst det ene bærer et hydrogenatom, hvorhos denne 5-leddede heterocykliske ring eventuelt kan være kondenseret med benzen, eller hvori X betyder en gruppe med formelen



idet R^1 , R^2 , R^3 og R^4 er som angivet under formel I, ved normal eller forhøjet temperatur.

10 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man ved anvendelse af en forbindelse med formelen III, hvor X betyder gruppen med formelen IV, tilsætter forbindelsen med formelen II i underskud, fortrinsvis i en mængde på 1/10 ækvivalent pr. ækvivalent af forbindelsen

15 med formelen III.

Fremdragne publikationer:

DK ansøgning nr. 941/75 (PL § 2.2.3)
BE patent nr. 741947.