

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

89279

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 17.03.73 (P. 161 339)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.02.74

Opis patentowy opublikowano: 30.07.1977

MKP C07d 27/02

Int. Cl.² C07D 27/02

CZYTELNIKA

Urząd Patentowy
P. 161 339 (P. 161 339)

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych mocznika

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych mocznika o wzorze 1, w którym n oznacza liczbę 1, 2 lub 3, R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R¹ oznacza niższą grupę alkilową, benzyłową, a Ar oznacza grupę fenyłową, naftyłową, mono-, dwu i trójchlorowcofenyłową, niższą mono-, dwu i trójalkilofenyłową, niższą mono-, dwu i trójalkoksyfenyłową, mono-, dwu- i trójfluorometylofenyłową, nitrofenyłową, cyjanofenyłową, metylotiofenyłową, niższą alkilokarbonylofenyłową, benzyloksyfenyłową, niższą alkilochlorowcofenyłową, niższą alkoksychlorowcofenyłową, benzyloksychlorowcofenyłową, trójfluorometylochlorowcofenyłową, lub nitrochlorowcofenyłową, przy czym jeżeli n oznacza liczbę 2 lub 3, wówczas R oznacza atom wodoru, a R¹ oznacza niższą grupę alkilową oraz ich soli addycyjnych z kwasami.

Z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 564 010 znane są pirolidylidenowe pochodne mocznika zawierające dwa cykliczne podstawniki w pozycji 3 pierścienia pirolidynowego i w którym to pierścieniu atom azotu jest niepodstawiony.

Sposób według wynalazku dotyczy natomiast pirolidylidenowych pochodnych mocznika nie mających podstawników w pozycji 3 pierścienia pirolidynowego, a ponadto atom azotu w pierścieniu jest podstawiony niższą grupą alkilową lub grupą benzyłową.

Sposób wytwarzania nowych pochodnych mocznika o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają podane znaczenie polega na reakcji związku o wzorze 2 ze związkiem o wzorze 3, przy czym w związkach tych Ar, n, R i R¹ mają wyżej podane znaczenie. Jako odpowiedni związek o wzorze 2 stosuje się 2-iminopirolidynę, 2-iminopiperydynę lub 2-iminosześciowodorozapinę znane jako 2-imino(cztero, pięcio- i sześć)metylenoiminy. Korzystnie reakcję prowadzi się stosując rozpuszczalnik nie zawierający grupy hydroksylowej. Jako odpowiedni rozpuszczalnik stosuje się węglowodory aromatyczne, takie jak benzen, toluen, ksylen itp. etery takie jak dioksan, eter etylowy, czterowodorofuran itp. chlorowcowane węglowodory, takie jak chlorek metylenu, chloroformu i podobne.

Rodniki alkilowe stanowiące podstawniki związków o wzorze 1 i rodniki alkilowe grup alkoksylowych mogą być proste lub rozgałęzione i posiadać 1–5 atomów węgla. Rodnikami takimi są przykładowo metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy, pentylowy itp., a odpowiednimi grupami alkoksylowymi grupa

metoksylowa, etoksylowa itp. Atomami chlorowca mogą być atomy bromu, fluoru, jodu lub chloru.

Pirolidyno-, piperidyno- i sześciowodoroozepiono moczniki o wzorze 1, w którym n, R, R₁ i Ar mają wyżej podane znaczenie otrzymuje się działając na 2-iminopirrolidynę, 2-iminopiperidynę lub 2-iminosześciowodoroozepinę o wzorze 2 nazywane również odpowiednio 2-imino-(cztero-, pięcio- i sześćo-)metyloiminą, fenylo- lub naftyloizocyjanianem o wzorze 3, korzystnie użytym w ekwimolarnej ilości, w nie posiadającym grup wodorotlenowych rozpuszczalniku, takim jak benzen, toluen, ksylen, itp., w eterze, takim jak dioksan, eter dwuetylowy, czterowodorofuran itp., lub w chlorowcowanym węglowodorze, takim jak chlorek metylenu, chloroform itp. Reakcja zachodzi z dostateczną szybkością bez doprowadzenia ciepła, a jej przebieg przedstawia schemat 1.

Liczne 2-imino(cztero-, pięcio- i sześćo-) metylenoiminy o wzorze 2 są opisane w literaturze. Zwykle mają one postać addycyjnych soli o wzorze 4, w którym HX oznacza typowy kwas, taki jak HCl, HBr, HBF₄ itp. Sól przeprowadza się w wolną zasadę działając na nią wodorotlenkiem metalu alkalicznego lub wodorotlenkiem lub węglanem metalu ziem alkalicznych. Korzystny sposób postępowania polega na działaniu czynnikiem zasadowym rozpuszczonym w małej ilości wody (np. 10–50% NaOH) na zawiesinę soli addycyjnej w nieprotonowym rozpuszczalniku, takim jak benzen, eter itp. Wolna zasada przechodzi do roztworu, który po osuszeniu, np. węglanem potasu, stosuje się w uprzednio opisanych reakcjach. Obecność wody powoduje niepożądane reakcje uboczne izocyjanianu, przedstawione schematem 2.

Znane są liczne aryloizocyjaniany i sposoby ich otrzymywania są opisane w K. Inukai i Y. Maki, Kogyo Kagaku Zasshi, 67, 807–9 (1964), Kogyo Kagaku Zasshi, 70, 491–4 (1967) oraz J.G. Lombardino i C.F. Gerber, J. Med.Chem., 7, 101 (1964).

Przykładami aryloizocyjanianów otrzymywanych sposobami opisanymi w powyższych pozycjach literaturowych są: 2,6-dwubromo- (temperatura topnienia 68–70°C), 3,5-dwuchloro- (temperatura topnienia 84–88°C), 2,6-dwumetoksy- (temperatura topnienia 32–25°C), 3,4-dwumetoksy-, 3,4,5-trójetoksy- i 3-trójetoksyfluorometylofenyloizocyjanianu.

Związki o wzorze 1 wykazują cenne właściwości farmakologiczne. W badaniach przeprowadzonych niżej podanymi sposobami wykazano, że działają depresyjnie na centralny układ nerwowy (CHS) zwierząt laboratoryjnych.

A. Próba przeciwlekowa według I. Gellera, Psychosomatic Medicine, wydawca J.H. Nadine i J.H. Moyer (Les and Febiger, Filadelfia) str. 267 (1962), zmodyfikowana przez D.L. Margulesa i L. Steina, Psychopharmacologia (Berlin) 13, 74–80 (1968). Obserwacje czynności przeciwlekowej związków przeprowadza się na szczurach, codziennie w ciągu 5 dni, po dootrzewniowej iniekcji związku w dawce 10–25 mg/kg wagi ciała. Mierzy się siłę, z jaką zwierzę naciska belkę, usiłując osiągnąć pożywienie. Istotą próby jest określenie wpływu badanego związku na nie karane i karane odpowiedzi. Głodne szczury uczą się naciskania belki w celu otrzymania pożywienia: szczur otrzymuje porcję mleka przeciętnie co 2 minuty (według programu 5,1, 2). Po upływie dalszych 12 minut na przeciąg 3 minut włącza się sygnał dźwiękowy oznajmiający, że każde naciśnięcie belki będzie równocześnie nagradzane i karane (otrzymanie porcji mleka z wstrząsem elektrycznym poprzez podłogę kratownicy przy każdym naciśnięciu belki. Wstrząs polega na przepływie w ciągu 0,2 milisekundy prądu o natężeniu 0,5–3,5 miliampera. Każdemu zwierzęciu aplikuje się 4 do 6 naprzemiennych par okresów nie karanych, w których otrzymuje ono tylko mleko i okresów karanych, w których otrzymuje mleko i wstrząs elektryczny. Próbę kontrolną przeprowadza się w identyczny sposób na zwierzętach, którym dootrzewnowo wstrzyknięto fizjologiczny roztwór soli. Każde zwierzę bada się o tej samej porze dnia i w tej samej komorze. Rejestrację odpowiedzi i dawkowanie mleka i wstrząsów elektrycznych przeprowadza się automatycznie.

B. Próba czynności odprężania mięśni po skurczu strychninowym, według H.J. Orloff i współpr., Proc.Soc.Exp. Biol. and Med. 70, 254 (1949), zmodyfikowana przez G. Chena i B. Bohnera, J. Pharmacol. and Expt. Therap. 117, 142 (1956). Oczynność przeciwstrychninową obserwuje się na myszach, przy doustnych dawkach 25–500 mg/kg wagi ciała, oznaczając wpływ badanego związku na próg skurczu wywołanego przez strychninę.

C. Próba czynności przeciwkonwulsyjnej po skurczu wywołanym elektrowstrząsem, według E. A. Swinyarda i współpr., J. Pharmacol.Expt. Therap. 106, 319 (1952). Badany związek podaje się doustnie myszom, w dawkach 25–500 mg/kg wagi ciała i obserwuje wpływ blokujący na skurcz prostownika po podziałaniu na zwierzę ponadmaksymalnym prądem.

D. Próba reakcji myszy, według S. Irwina, Gordon Research Conference on Medicinal Chemistry, 1959, str. 133. Obserwuje się takie symptomy jak ataksja (beztład ruchomy), spadek aktywności motorycznej i zanik prawidłowych odruchów po dootrzewnym podaniu badanego związku w dawkach 10–300 mg/kg wagi ciała.

W tablicy I przedstawiono profile CNS niektórych związków, określone w wyżej podanych próbach.

Przedstawione dane mają charakter ilustrowany, a zakres wynalazku nie ogranicza się do podanych w tablicy I związków.

Związki o wzorze 1 w postaci wolnej zasady można przeprowadzić w farmakologicznie dopuszczalne, terapeutycznie czynne addycyjne sole z kwasami nieorganicznymi, takimi jak np. octowy, propionowy, glikolowy, mlekowy, szczawiowy, malonowy, winowy, cytrynowy, sulfaminowy, askorbinowy itp., działając na nie odpowiednim kwasem, a z kolei sole addycyjne można przeprowadzić w wolne związki, działając na nie czynnikiem zasadowym.

Wynalazek jest zilustrowany poniższymi przykładami, które nie ograniczają jego zakresu. Części oznaczają części wagowe.

Przykład I. N-(1-metylo-2-pirolidyno)-N'-fenylo-mocznik.

Do roztworu 4,9 g (0,05 mola) 2-imino-1-metylopirolidyny w bezwodnym benzenie wkrapla się, mieszając 5,96 g (0,05 mola) fenyloizocyjanianu (wydziela się ciepło) i całość miesza się w ciągu 0,5 godziny. Wytrącony produkt odsacza się i przekrystalizowuje z metanolu, co podnosi temperaturę topnienia z 140–144 do 146–147,5°C.

Przykład II. N-(1-metylo-2-pirolidyno)-N'-(3,4-dwuetoksyfenylo)-mocznik.

Do roztworu 5,4 g (0,055 mola) 2-imino-1-metylopirolidyny w bezwodnym benzenie wkrapla się 9,85 g (0,055 mola) 3,4-dwuetoksyfenyloizocyjanianu (otrzymanego sposobem według J. G. Lombardino i G. T. Gerber, J. Med. Chem. 7, 101 (1964) rozpuszczonego w bezwodnym benzenie. Całość miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 16 godzin, po czym pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość, która po ochłodzeniu została się, rozciera w bezwodnym metanolu. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 118–120°C.

Zastępując 3,4-dwuetoksyfenyloizocyjanian odpowiednim fenyloizocyjanianem otrzymuje się związki o ogólnym wzorze 5, takie jak przedstawiono w tablicy II.

Przykład III. N-(1-metylo-2-pirolidyno)-N'-p-nitrofenylo-mocznik.

Do zawiesiny 6,73 g (0,05 mola) chlorowodoru 1-metylo-2-iminopirolidyny w 100 ml benzenu dodaje się 2 ml wody i 5 ml 50% NaOH. Całość miesza się w ciągu 5 minut, a następnie oddziela się warstwą benzenową i suszy ją nad bezwodnym węglanem potasu. Warstwę wodną dwukrotnie ekstrahuje się porcjami po 75 ml benzenu. Połączone ekstrakty szybko odsacza się od środka suszącego, do przesączu dodaje, mieszając, przesączonego roztworu 8,21 g (0,05 mola) p-nitrofenyloizocyjanianu w benzenie. Całość miesza się w ciągu godziny, a wytrącone ciała stałe odsacza i suszy, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 180–182°C. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu z metanolem temperatura topnienia wzrasta do 182–183°C.

Zastępując p-nitrofenyloizocyjanian odpowiednim fenyloizocyjanianem otrzymuje się związki o ogólnym wzorze 5, przedstawione w tablicy III.

Przykład IV. N-(1-n-butylo-2-pirolidyno)-N'-(2,6-dwumetylofenylo)-mocznik.

W zwykły sposób 15,97 g (0,05 mola) addycyjnej soli 1-n-butylo-2-iminopirolidyny z kwasem cykloheksylosulfamidowym przeprowadza się w wolną zasadę (7,01 g, 0,05 mola). Po wysuszeniu nad K₂CO₃, benzenowy roztwór zasady przesącza się przez ziemię okrzemkową i dodaje do niego 7,36 g (0,05 mola) 2,6-dwumetylofenyloizocyjanianu. Całość miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 3,5 godziny, następnie pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje rozpuszczalnik, otrzymując oleistą pozostałość, która po ochłodzeniu krystalizuje. Produkt przekrystalizowany z octanu etylu ma temperaturę topnienia 93–95°C.

Przykład V. N-(1-n-butylo-2-pirolidyno)-N'-(m-chlorofenylo)-mocznik.

W zwykły sposób, 15,97 g (0,05 mola) addycyjnej soli 1-n-butylo-2-iminopirolidyny z kwasem cykloheksylosulfamidowym przeprowadza się w wolną zasadę (7,01 g, 0,05 mola). Po wysuszeniu nad K₂CO₃ benzenowy roztwór zasady przesącza się przez ziemię okrzemkową i dodaje do niego 7,68 g (0,05 mola) m-chlorofenyloizocyjanianu. Całość miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 2,5 godziny, następnie pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje się rozpuszczalnik. Po przekrystalizowaniu pozostałości z octanu etylu otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 94–96°C.

Przykład VI. N-(1-benzylo-2-pirolidyno)-N'-(m-chlorofenylo)-mocznik.

6,55 g (0,025 mola) fluoroboranu 1-benzylo-2-iminopirolidyny przeprowadza się w wolną zasadę (4,36 g, 0,025 mola, przy założeniu 100% konwersji), dodając 5 ml 50% NaOH do wodnej zawiesiny soli i ekstrahuje zasadę benzenem. Po wysuszeniu nad K₂CO₃, benzenowy roztwór przesącza się przez ziemię okrzemkową i dodaje do niego 3,84 g (0,025 mola) m-chlorofenyloizocyjanianu rozpuszczonego w bezwodnym benzenie. Całość miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin, następnie pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje rozpuszczalnik, otrzymując oleistą pozostałość, która powoli krystalizuje. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu z eterem naftowym otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 91–93°C.

Zastępując m-chlorofenyloizocyjanian równoważną ilością odpowiedniego fenyloizocyjanianu otrzymuje się następujące pirolidynomoczniki o wzorze 1:

N-(1-benzyl-2-pirolidylideno)-N'-(3-chloro-4-fluorofenylo)mocznik temperatura topnienia 131–132°C (związek IXa)

N-(1-benzyl-2-pirolidyno)-N'-(metylotiofenylo)mocznik temperatura topnienia 113–115°C (związek IXb)

chlorowodorek N-(1-benzyl-2-pirolidyno)-N'-(m-trójsfluorometylofenylo)mocznika temperatura topnienia 164–165°C (związek IX c)

chlorowodorek N-(1-benzyl-2-pirolidyno)-N'-(2,6-dwumetylofenylo)mocznika temperatura topnienia 185–195°C (związek IX d)

Przykład VII. N-m-chlorofenylo-N'-(1-etylo-2-pirolidyno)-mocznik.

7,43 g (0,05 mola) chlorowodorku 1-etylo-2-iminopirolidyny przeprowadza się w wolną zasadę (5,6 g, 0,05 mola), dodając 7 ml 50% NaOH do wodnej zawiesiny (minimalna ilość wody) soli i ekstrahując zasadę benzenem. Po wysuszeniu benzenowego roztworu nad K_2CO_3 dodaje się do niego, mieszając w temperaturze pokojowej, 7,68 g (0,05 mola) m-chlorofenyloizocyjanianu, rozpuszczonego w bezwodnym benzenie. Całość miesza się w ciągu 1 3/4 godziny, następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, rozpuszczalnik, otrzymując produkt o konsystencji stałej, z którego po przekrystalizowaniu z octanu etylu otrzymuje się produkt tytułowy o temperaturze topnienia 122–124°C.

Przykład VIII. N-(2,6-dwumetylofenylo)-N'-(1-etylo-2-pirolidyno)mocznik.

W zwykły sposób przeprowadza się 7,43 g (0,05 mola) chlorowodorku 1-etylo-2-iminopirolidyny w wolną zasadę (5,6 g, 0,05 mola). Do benzenowego roztworu zasady dodaje się 7,35 g (0,05 mola) roztworu 2,6-dwumetylofenyloizocyjanianu w bezwodnym benzenie. Całość miesza się w ciągu 1 3/4 godziny w temperaturze pokojowej, następnie pod zmniejszonym ciśnieniem rozciera się chłodząc w octanie etylu, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 120–122°C. Po przekrystalizowaniu z acetonu temperatura topnienia wzrasta do 121–123°C.

Przykład IX. N-(2,6-dwumetylofenylo)-N'-(1,2-dwumetylo-2-pirolidyno)mocznik.

W zwykły sposób przeprowadza się 6,75 g (0,0337 mola) czterofluoroboranu 1,5-dwumetylo-2-iminopirolidyny w wolną zasadę. Do benzenowego roztworu zasady dodaje się 4,96 g (0,0337 mola) 2,6-dwumetylofenyloizocyjanianu rozpuszczonego w bezwodnym benzenie. Całość miesza się w ciągu 2 godzin, a następnie pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje się rozpuszczalnik, otrzymując oleistą pozostałość, która powoli krystalizuje. Po przekrystalizowaniu z octanu etylu otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 120–122°C.

Przykład X. N-m-chlorofenylo-N'-(1,2-dwumetylo-2-pirolidyno)mocznik.

W zwykły sposób przeprowadza się 6,75 g (0,0337 mola) czterofluoroboranu 1,5-dwumetylo-2-imino-pirolidyny w wolną zasadę. Do benzenowego roztworu dodaje się 5,16 g (0,0337 mola) m-chlorofenyloizocyjanianu rozpuszczonego w bezwodnym benzenie. Całość miesza się w ciągu 2 godzin, a następnie pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje rozpuszczalnik, otrzymując w pozostałości produkt o temperaturze topnienia 129–130°C. Krystalizacja z octanu etylu nie podnosi temperatury topnienia.

Przykład XI. N-fenylo-N'-(1-metylo-2-piperydyleno)mocznik.

7,43 g (0,05 mola) chlorowodorku 2-imino-1-metylopiperydyny przeprowadza się w wolną zasadę, dodając 5 ml 50% NaOH do wodnej zawiesiny soli w minimalnej ilości wody i ekstrahując wolną zasadę benzenem. Do benzenowego roztworu, wysuszonego nad K_2CO_3 wkrapla się mieszając w temperaturze pokojowej, roztwór 5,96 g (0,05 mola) fenyloizocyjanianu w bezwodnym benzenie. Roztwór mętnieje i powoli wytrąca się z niego osad. Zawiesinę miesza się w ciągu nocy (około 17 godzin) w temperaturze pokojowej i odsącza osad, który topnieje w temperaturze 145–158°C. Przesącz odparowuje się do sucha, otrzymując dalszą porcję osadu. Po przekrystalizowaniu połączonych osadów z metanolem otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 160–161°C.

Przykład XII. N-(m-acetylofenylo)-N'-(1-metylo-2-pirolidyno)mocznik.

Do nasyconego roztworu fosgeny w 100 ml monoeteru metylowego glikolu dodaje się 13,5 g (0,1 mola) m-aminoacetofenonu rozpuszczonego w 50 ml tego samego rozpuszczalnika. Mieszaninę utrzymuje się pod chłodnicą zwrotną w stanie wrzenia i w ciągu 4 godzin przepuszcza przez nią strumień fosgeny. Pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość rozpuszcza w suchym benzenie, przesącza przez materiał filtracyjny, a otrzymany roztwór benzenowy m-acetylofenyloizocyjanianu stosuje w następnym etapie bez dalszego oczyszczenia.

Roztwór 2-imino-1-metylopirolidyny (otrzymanej z 10,09 g, 0,075 mola chlorowodorku) w benzenie suszy się nad bezwodnym węglanu potasu i przesącza do naczynia wyposażonego w termometr, do którego następnie dodaje się benzenowego roztworu m-acetylofenyloizocyjanianu. Mieszanina podgrzewa się, skutkiem egzoter-

miczności reakcji z 24 do 43°C, po czym mieszaninę ochładza się do temperatury pokojowej. Wytrącony osad odsącza się i kilkakrotnie przykryształizowuje z acetonu, otrzymując tytułowy związek jako białe ciało stałe o temperaturze topnienia 154–155,5°C.

Przykład XIII. N-(1-metylo-2-pirolidyno)-N'-(1-naftylo)mocznik.

Do wysuszonego nad węglanem potasu i przesączonego roztworu 2-imino-1-metylopirolidyny (otrzymanej z 6,91 g, 0,051 mola chlorowodoru) w benzenie dodaje się przesączonego benzenowego roztworu 8,45 g (0,05 mola) 1-naftyloizocyjanianu. Całość miesza się w ciągu 1,5 godziny w temperaturze pokojowej, a wytrącony osad odsącza. Po przekryształizowaniu z acetonu otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 148–149°C.

Przykład XIV. N-(1-metylo-2-pirolidylideno)-N'-(m-metylotiofenylo)mocznik.

Do nasyconego roztworu fosgenu w 200 ml suchego dwumetoksyetanu dodaje się roztwór 27,8 g (0,2 mola) m-aminotioanizolu w 100 ml suchego dwumetoksyetanu. Przez mieszaninę utrzymywaną pod chłodnicą zwrotną w stanie wrzenia przepuszcza się strumień fosgenu, a następnie w ciągu 21 godzin ogrzewa się mieszaninę pod azotem. Pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje się rozpuszczalnik, otrzymując m-metylotiofenyloizocyjanian w postaci oleju bursztynowej barwy, który rozpuszcza się w benzenie do przerobu w następnym etapie.

Roztwór 2-imino-1-metylopirolidyny (otrzymany z 26,9 g 0,2 mola chlorowodoru) w benzenie suszy się nad bezwodnym węglanem potasu i przesącza do naczynia wyposażonego w termometr. Następnie do naczynia dodaje się uprzednio przygotowany przesączony roztwór m-metylotiofenyloizocyjanianu. Temperatura mieszaniny wzrasta, wskutek egzotermiczności reakcji, z 21 do 42°C. Po mieszanii całości w ciągu godziny, przesącza się mieszaninę reakcyjną i pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość przekryształizowuje się z acetonu, otrzymując związek tytułowy o temperaturze topnienia 110–111°C. Dalsze kryształizacje z tego samego rozpuszczalnika podnoszą temperaturę topnienia do 116–117°C.

Przykład XV. N-(2-(sześciowodoro-1-metyloazepino))-N'-fenylo-mocznik.

Do mieszaniny soli addycyjnej sześciowodoro-2-imino-1-metylo-1H-azepiny z kwasem cykloheksanosulfamidowym (1,25 g, 0,0041 mola) w benzenie (20 ml) dodaje się nadmiaru 50% wodorotlenku sodu. Całość miesza się, a następnie dekantuje warstwę benzenową. Warstwę wodną przemycza się kilkakrotnie dalszymi porcjami benzenu. Połączone ekstrakty benzenowe suszy się nad K₂CO₃ i odparowuje, otrzymując 0,34 g (0,0027 mola, 66%) wolnej zasady, którą rozpuszcza się w 2 ml suchego benzenu i zadaje 0,32 g (0,0027 mola) fenylizocyjanianu. Po upływie 15 minut pocieraniem powoduje się kryształizację osadu z roztworu. Mieszaninę reakcyjną ochładza się i odsącza, otrzymując związek tytułowy o temperaturze topnienia 135–136°C. Po przekryształizowaniu z octanu etylu temperatura topnienia wzrasta do 136–137°C.

Przykład XVI. Postępując w sposób opisany w przykładzie XXVIII, z odpowiedniego aryloizocyjanianu i sześciowodoro-2-imino-1-metylo-1H-azepiny otrzymuje się następujące N-arylo-N'-sześciowodoroazepiny-lidenomoczniki o wzorze 1:

N-1-metylo(sześciowodoro-azepino-2)-N'-(2,6-ksylilo)mocznik temperatura topnienia 132–133° (związek XXIXa)

N-m-chlorofenylo-N'-1-metylo(sześciowodoro-azepino-2)mocznik temperatura topnienia 119–121°C (związek XXIXb)

N-(2,6-dwuchlorofenylo)-N'-1-metylo(sześciowodoro-azepino-2)mocznik temperatura topnienia 143–144°C (związek XXIXc)

N-1-metylo(sześciowodoro-azepino-2)-N'-(3,4-dwumetoksyfenylo)mocznik

N-(sześciowodoro-1-metylo-2-azepino)-N'-(1-naftylo)mocznik

N-(5-chloro-2-metyloksyfenylo)-N'-(sześciowodoro-1-metylo-2-azepino)mocznik

N-(sześciowodoro-1-metylo-2-azepino)-N'-(p-nitrofenylo)mocznik

N-(sześciowodoro-1-metylo-2-azepino)-N'-(p-tolilo)mocznik

N-(sześciowodoro-1-metylo-2-azepino)-N'-(p-trójflurometylofenylo)mocznik

N-(4-benzylloksyfenylo)-N'-(sześciowodoro-1-metylo-2-azepino)mocznik

N-(sześciowodoro-1-metylo-2-azepino)-N'-(p-metylotiofenylo)mocznik

N-(2,4,6-trójbromofenylo)-N'-(sześciowodoro-1-metylo-2-azepino)mocznik

N-(m-cyjanofenylo)-N'-(sześciowodoro-1-metylo-2-azepino)mocznik

N-(m-acetylofenylo)-N'-(sześciowodoro-1-metylo-2-azepino)mocznik.

Przykład XVII. N-m-chlorofenylo-N'-(1-metylo-2-pirolidyno)mocznik.

Przyjmując 100% konwersję, 2,94 g (0,03 mola) 2-imino-1-metylopirolidyny uwalnia się z jej chlorowodoru, za pomocą obliczonych ilości 50% NaOH (2,4 g, 0,03 mola) i ekstrahuje do benzenu. Roztwór benzenowy suszy się nad K₂CO₃, a następnie wkrapla do niego, mieszając 4,6 g (0,03 mola) m-chlorofenyloizocyjanianu

rozpuszczonego w bezwodnym benzenie. Roztwór z wytrąconym osadem miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej a następnie odsąca (temperatura topnienia 135–136°).

Po odparowaniu ługów otrzymuje się drugi rzut, który rozciera się z gorącym CHCl_3 i odsąca się nie rozpuszczoną pozostałość. Oba połączone rzuty przekrystalizowuje się z mieszaniny etanolu z eterem, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 137–138°C.

Przykład XVIII. N-(2,6-dwuetylofenyl)-N'-(1-metylo-2-pirolidylideno)-mocznik.

Do mieszanego roztworu 6,73 g (0,05 mola) chlorowodoru 1-metylo-2-iminopirolidyny w około 2 ml wody dodaje się około 50 ml benzenu, a następnie 10 ml 50% NaOH. Całość miesza się w ciągu minuty, następnie warstwę benzenową dekantuje i suszy nad bezwodnym węglanem potasu. Ekstrakcję powtarza się dwukrotnie. Połączone ekstrakty benzenowe zlewa się z nad czynnika suszącego, który dokładnie przemycza się suchym benzenem. Do przesączu dodaje się w jednej porcji, mieszając 7,36 g (0,05 mola) 2,6-dwumetylofenyloizocyjanianu. Całość miesza się w ciągu nocy. Po odparowaniu rozpuszczalnika i przekrystalizowaniu otrzymuje się związek tytułowy w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 119–120°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych mocznika o wzorze 1, w którym n oznacza cyfrę 1, 2 lub 3, R – atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R^1 – niższą grupę alkilową lub benzyłową, a Ar oznacza grupę fenyłową, naftylową, mono-, dwu- lub trójchlorowcofenylową, niższą mono-, dwu- lub trójalkilofenyłową, niższą mono-, dwu- lub trójalkoksyfenylową, mono- lub dwu-trójfluorometylofenylową, nitrofenylową, cyjanofenyłową, metylotiofenylową, niższą alkilokarbonylofenylową, benzyloksyfenylową, niższą alkilochlorowcofenylową, niższą alkoksychlorowcofenylową, benzyloksychlorowcofenylową, trójfluorometylochlorowcofenylową lub nitrochlorowcofenylową, przy czym, gdy n oznacza 2 lub 3, to R oznacza atom wodoru, a R^1 oznacza niższą grupę alkilową, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 2 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, korzystnie w rozpuszczalniku niepolarnym, przy czym n, R, R^1 i Ar w tych związkach mają wyżej podane znaczenie po czym ewentualnie otrzymany produkt przetwarza się na czynną farmakologicznie addycyjną sól z kwasem przez reakcję z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

Tablica I

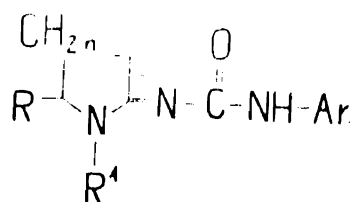
Związek z przykładu nr	Czynny w próbie	Związek z przykładu nr	Czynny w próbie
I	A	III,e	BiD
II	D	III,f	BiD
II,a	BiD	III,g	C
III	A	VI	BiD
III,a	BiD	VI,a	BiD
II,b	A	VI,b	BiD
II,c	D	VI,c	C
II,d	BiD	VI,d	C
II,e	A	III,h	BiD
III,b	BiD	III,i	BiD
II,f	BiD	III,j	BiD
III,d	C	III,k	A
II,g	C	III,l	C
II,h	BiD	VII	A
III,c	BiD	III,m	A
II,i	A	VIII	C
II,j	BiD	IX	C
II,k	BiD	X	BiD
II,l	BiD	XI	C
II,m	C	II,n	C
IV	C	III,n	BiD
III,d	D	XIV	BiD
V	A	XVII,a	C
		XVII,c	C

Tablica II

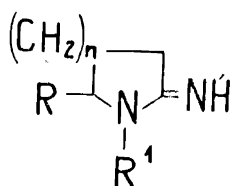
Symbol związku	R ₃	Temperatura topnienia °C
II a	p-Cl	142–144
II b	m-Cl	137–138
II c	p-Br	136–138
II e	p-CF ₃	130–132
II g	3,5 dwu-CF ₃	165–166,5
II h	2,6 dwu-CH ₃	119–120
II i	m-CH ₃	149–151
II j	m-OCH ₃	128–129,5
II l	m-CF ₃	155–156,5
II m	4-(O-CH ₂)-C ₆ H ₅	140–142
II n	O-CH ₃	91 – 93
II o	3,4,5-trój-OCH ₃	

Tablica III

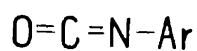
Symbol związku	R ₃	Temperatura topnienia °C
III a	p-CH ₃	136–137
III b	2,6-dwu-Cl	134–136
III c	2,5-dwu-Cl	148–150,5
III d	p-SCH ₃	141–144
III e	2,6-dwu-C ₂ H ₅	71– 73
III f	6,6-dwu-Br	115–117
III g	2,6-dwu-OCH ₃	114–117
III h	3,5-dwu-Cl	157–159
III i	2,4,6-trój-Br	165–167,5
III j	2,4,6-trój-Cl	160–162
III k	3-Br	138–140
III l	2,4,6-trój-CH ₃	121–123
III m	m-F	142–143
III n	3,4-dwu-Cl	160–161
III o	m-CN	145–147



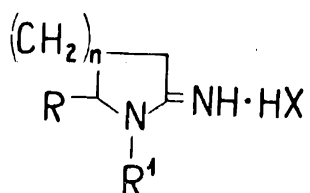
Wzór 1



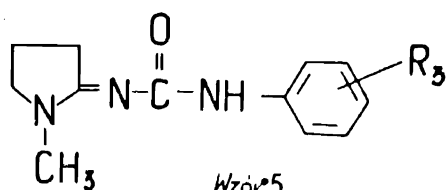
Wzór 2



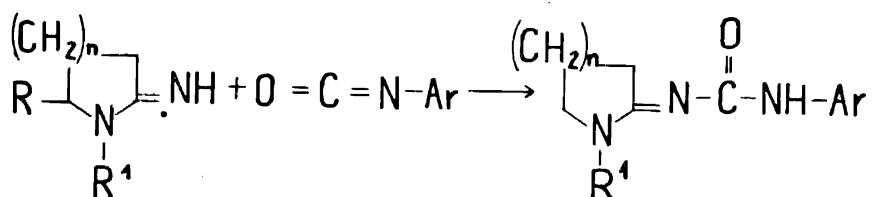
Wzór 3



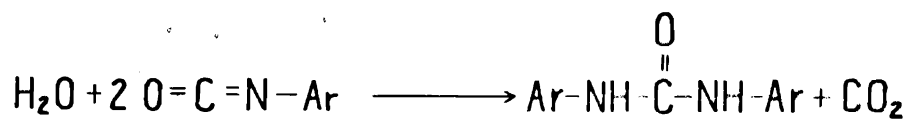
Wzór 4



Wzór 5



Schemat 1



Schemat 2