



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 64145 UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Julkaisu Suomessa 10.10.1993
Patent meddelat

(51) Kv.Ik.³/Int.Cl.³ C 07 D 233/50

(21) Patentihakemus — Patentansökning	751721
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	10.06.75
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	10.06.75
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	04.01.76
(44) Nähtävöksiäminen ja kuulutusjulkaisu pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	30.06.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	03.07.74

Itävalta—Österrike(AT) A 5474/74

- (71) Chemie Linz Aktiengesellschaft, St.-Peter-Strasse 25, Linz,
Itävalta—Österrike(AT)
- (72) Rudolf Franzmair, Linz-Ebelsberg, Itävalta—Österrike(AT)
- (74) Leitzinger Oy
- (54) 2-aryyliamino-2-imidatsoliinijohdannaisien valmistusmenetelmä -
Förfarande för framställning av 2-arylamino-2-imidazolinderivat

Itävaltalaisista patenttijulkaisuista 248 428, 250 344 ja 250 345 tiedetään, että 2-aryyliamino-2-imidatsoliinijohdannaisilla, erityisesti 2-(2',6'-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliinilla on selvä hypotensiivinen vaikutus, johon liittyy sedatiivinen vaikutus.

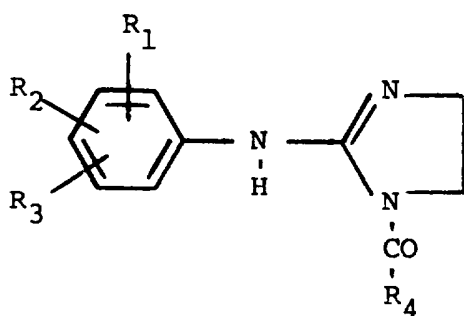
Belgialaisesta patenttijulkaisusta 741 947 tunnetaan edelleen tämän 2-aryyliamino-2-imidatsoliinijohdannaisen N-aryylijohtannaisia, esimerkiksi 2-[N-bentsoyyl-(2',6'-dikloorifenyyli)-amino]-2-imidatsoliini, joilla myös on nämä hypotensiiviset ja samanaikaisesti rauhoittavat vaikutukset.

Nämä N-aryylijohtannaiset saadaan tällöin aroyloimalla vapaat 2-aryyliamino-2-imidatsoliinit aromaattisten karboksyylihappojen vastaavilla happoklorideilla, jolloin happoryhmä vaihdetaan aniiniin liintyytyksen sidottuun vetyatomiin.

Nyttemmin on havaittu, että aroyloitaessa näitä 2-aryyliamino-2-imidatsoliineja aromaattisten karboksyylihappojen aktiivisten amiinien avulla syntyy erittäin hyvillä saannoilla ja huomattavan puh-

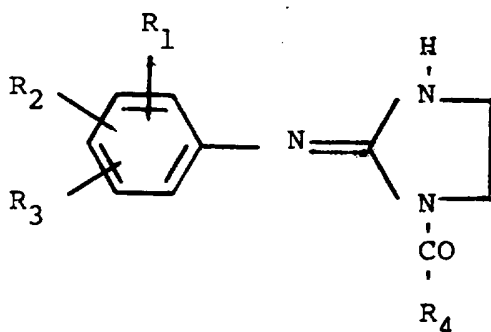
taana aroyyli johdannaisia, joilla on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia ja joissa happoryhmät eivät ole aniliinityypessä vaan imidatsoliinityypessä. Näiden yhdisteiden belgialaisessa patenttijulkaisussa 741 947 kuvattujen yhdisteiden rakenteesta eroava rakenne voidaan osoittaa erilaisilla fysikaalisilla tutkimuksilla, mm. seossulamispisteellä ja NMR-spektreillä.

Oheisen keksinnön kohteena on siten menetelmä 2-aryyliamino-2-imidatsoliinijohdannaisten, joiden yleiskaava on



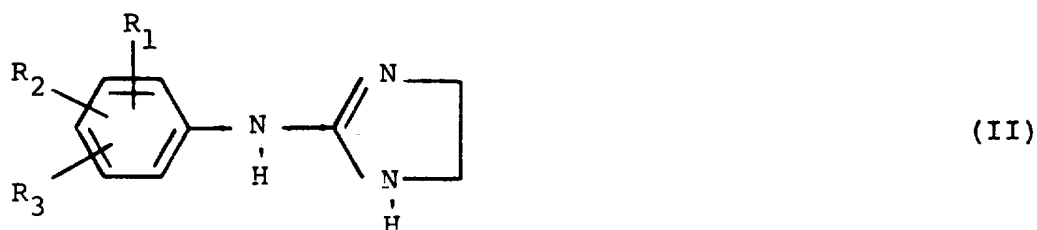
(Ia)

tai



(Ib)

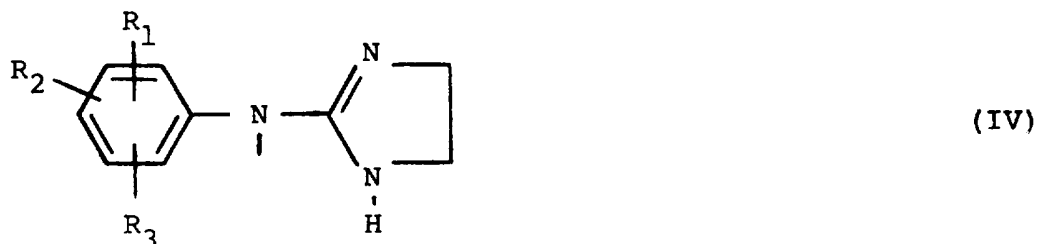
valmistamiseksi, joissa kaavoissa R_1 , R_2 ja R_3 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat vetyä, halogeenia, parhaiten klooria tai bromia, tai alempaa alkyyliryhmää edellyttäen, että ryhmistä R_1 , R_2 ja R_3 on aina ainakin yksi jokin muu kuin vety, ja R_4 on fenyyli ryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu alkyyliryhmällä, jossa on 1 tai 2 hiiliatomia, joka menetelmä on tunnettu siitä, että yleiskaavan II mukainen 2-aryyliamino-2-imidatsoliinijohdannainen



saatetaan reagoimaan yleiskaavan III mukaisten aktiivisten amidien kanssa



jossa X on viisijäseninen heterosyklinen, mahdollisesti benseenillä kondensoitu rengas, jonka molekyylissä on 2 tai 3 tyypiatomia, jolloin ainakin yhteen tyypiatomiin on liittynyt vetyatomi, tai ryhmä, jonka kaava on



jolloin R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, normaalissa tai korotetussa lämpötilassa.

"Aktiivisilla amideilla" on ensi sijassa ymmärrettävä sellaisia yhdisteitä, joita kutsutaan "atsolideiksi" H.A. Staab'in ja W.Rohr'in, "Synthesen mit heterocyclischen Amiden", ja W.Foerst'in, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, V, sivu 53 ff, mukaisesti. Tällä ymmärretään oheisen keksinnön mielessä ensi sijassa niitä kaavan $R_4\text{COOH}$ mukaisten happojen atsolideja, jotka ovat analogisia tämän työn sivulla 55 olevan taulukon I etikkahappoatsolidien kanssa. Mainittakoon esimerkiksi 1,2,3-triatsolidi, 1,2,4-triatsolidi sekä bentstriatsolista ja bensimidatsolista johdetut atsolidit. Erityisen tarkoituksenmukaista on käyttää kaavan $R_4\text{COOH}$ mukaisten happojen imidastolideja. Sitä paitsi voidaan oheisen keksinnön mukaiseen asylointiin käyttää kuitenkin myös kaavan II mukaisen yhdisteen aktiivista amidia, joka sisältää happoryhmän aniliinityyppien sidottuna.

Atsolidien avulla suoritettun asyloinnin erilainen kulku verrattuna happokloridien avulla suoritettuun on erittäin yllättävää, koska edellä mainitun H.A. Staab'in ja W. Rohr'in työn mukaan näiden atsolidien reaktiokyky on samanlainen kuin happohalogenidien ja -anhydridien.

Kaavan II mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan III mukaisten aktiivisten amidien kanssa voi tapahtua kaikissa atsolidimenetelmissä tavanomaisissa olosuhteissa. Tarkoituksenmukaisesti toimitaan siten, että kaavan III mukaisen aktiivisen amidin liuokseen lisätään kaavan II mukaisen asyloitavan 2-aryyliamino-2-imidatsoliinin liuosta. Reaktio voidaan suorittaa antamalla liuoksen seistä huoneen lämpötilassa, mutta sitä voidaan lämmittää, tarkoituksenmukaisesti korkeintaan käytetyn liuottimen kiehumispisteeseen asti. Tällaisina liuottimina voidaan mainita esimerkiksi tolueeni, bentseeni, ksyleenä, kloroformi, dimetyyliformamidi, dioksaani ja tetrahydrofuraani. Kaavan III mukaista aktiivista amidiä käytetään vähintään yhtä suuri moolimäärä laskettuna kaavan II mukaisesta yhdisteestä, tarkoituksenmukaisesti 10 - 20 % ylimäärä. Reaktioaika valitaan aktiivisen amidin reaktiokyvyn ja reaktion lämpötilan perusteella. Se on yleensä useita tunteja.

Jos kaavan III mukaisena aktiivisena amidina käytetään sellaista yhdistettä, jossa X tarkoittaa kaavan IV mukaista ryhmää, ja jos tässä kaavan IV mukaisessa ryhmässä ja kaavan II mukaisessa yhdisteessä bentseeniytimen substituentit R_1 , R_2 ja R_3 ovat identtisiä, niin ei ole välttämätöntä käyttää kaavan II mukaista yhdistettä yhtä suurta moolimäärää tai vain pientä ylimäärää. Tässä tapauksessa tullaan toimeen huomattavalla alimäärällä, tarkoituksenmukaisesti käyttämällä alle puolet, parhaiten jopa vain kymmenesosa ekvivalenttimäärästä laskettuna kaavan III mukaisesta aktiivisesta amidista, koska asyloinnin kuluessa kaavan III mukaisesta aktiivisesta amidista vapautuu kaavan II mukaista yhdistettä.

Keksinnön mukaisen menetelmän tämä muunnos onnistuu esimerkiksi yksinkertaisesti keittämällä lähtöaineita aproottisessa, inertissä liuottimessa, kuten esimerkiksi tolueenissa tai ksyleenissä.

Jatkokäsittelyä varten poistetaan kaikissa keksinnön mukaisen menetelmän muunnoksissa liuotin tarkoituksenmukaisesti päättyneen reaktion jälkeen, jolloin kuivajäännös voidaan puhdistaa kiteyttämällä uudelleen. Joissakin tapauksissa on suositeltavaa hiertää kuivajäännöstä ensin veden kanssa, mahdollisesti samalla lisäten hieman alkalia, kuten sooda- tai natriumbikarbonaattiliuosta, jonka jälkeen joko kiteytetään tai vesifaasi otetaan orgaaniseen liuottimeen.

Reaktiota varten ei ole kaikissa tapauksissa tarpeen valmistaa kaavan III mukaista aktiivista amidia erillisessä työvaiheessa. Kaavan III mukainen atsolidi voidaan synnyttää myös in situ vastavasta atsolista ja kaavan R_4COCl mukaisesta happokloridista ja käyttäen suoraan edelleen. Niinpä on esimerkiksi mahdollista saattaa kaavan R_4COCl mukainen happokloridi reagoimaan tetrahydrofuraanissa imidatsolin kanssa ja tapahtuneen reaktion jälkeen lisätä reaktioluokseen kaavan II mukaisen yhdisteen liuos. In situ tapahtuva kaavan III mukaisen imidatsolin valmistaminen onnistuu myös saattamalla kaavan R_4COOH mukainen happo reagoimaan N,N' -karbonyylidiimidatsolin kanssa.

Aktiiviset amidit, joissa X tarkoittaa kaavan IV mukaista ryhmää, saadaan belgialaisen patenttijulkaisun 741 947 mukaisella menetelmällä.

Kaavan Ia tai Ib mukaiset yhdisteet ovat yhtenäisiä, hyvin kiteytyviä tuotteita. Näiden yhdisteiden rakennetta ei voida sikäli määrittää yksiselitteisesti, että on jätettävä avoimeksi kysymys siitä, onko kaksoissidos imidatsoliinirenkaassa (Ia) tai eksosyklinen (Ib). Niillä on erittäin mielenkiintoisia farmaseuttisia ominaisuuksia. Erityisen huomattavia ovat tällöin kaavan Ia tai Ib mukaiset yhdisteet, joissa fenyylirengas on substituoitu halogeenilla 2- ja 6-asemassa. Tällaisilla yhdisteillä, joissa R_4CO tarkoittaa bentsoyyli-, m- tai p-toluoyyliryhmää, on myös verenpainetta alentava vaikutus, kuten kaavan II mukaisilla yhdisteillä, esimerkiksi 2-(2',6'-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliinilla ja niillä aroyyli johdannaisilla, jotka on kuvattu belgialaisessa patenttijulkaisussa 741 947, mutta sedatiivinen vaikutuskomponentti on kuitenkin huomattavasti vähemmän selvä. Erityisen suotuista suhde verenpainetta alentavan vaikutuksen ja sedatiivisen vaikutuksen välillä on havaittavissa sellaisissa yhdisteissä, joissa R_4CO on bentsoyyli ryhmä, jolloin näitä yhdisteitä hypotensiivisena aineena käytettäessä jää pois

mm. epämiellyttävänä sivuvaikutuksena esiintyvä väsymys. Kaikki nämä yhdisteet resorboituvat erinomaisesti suun kautta, erityisesti yhdisteet, joissa R_4CO on bentsoyyli.

Sama vaikutussuunta on havaittavissa myös muilla kaavan IVa tai IVb mukaisilla yhdisteillä, tosin eri mitassa.

Sedatiivisen eli keskushermostoa vaimentavan vaikutuksen puuttuminen saadaan helposti selville toteamalla karotissinusrefleksin olemassaolo narkotisoituilla kaniineilla sen jälkeen, kun niille on annettu mainittuja kaavan Ia tai Ib mukaisia yhdisteitä 100 mikrogrammaa/kg. Tämä refleksi on melkein täysin vaimentunut annettaessa yhtä suuri annos 2-(2',6'-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliinia. Edelleen tämä voidaan havaita myös valveilla olevien hiirien muuttumattomasta käyttäytymisestä annettaessa 5 tai 10 mg/kg näitä kaavan Ia tai Ib mukaisia bentsoyyli- tai p-tolueeniyhdisteitä.

Mainittuja kaavan Ia tai Ib mukaisia yhdisteitä, joissa R_4CO tarkoittaa bentsoyyliä, m- tai p-tolueenia, voidaan sen vuoksi antaa lääketieteessä hypotensiivisinä aineina kaikissa farmaseuttiseen käyttöön tavanomaisissa valmistemuodoissa, kuten tabletteina, lääkerakeina, kapseleina, lääkepuikkoina, emulsioina, liuoksina tai injektioliuoksina.

Tähän tarkoitukseen käytetään antomuodosta riippuen joko vapaita emäksiä tai suoloja. Suoloina voidaan käyttää suoloja esimerkiksi epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa, kuten hydrohalogeenideja, fosfaatteja, oksalaatteja, 8-klooriteofyllinaattia tai suoloja happamien synteettisten hartsien kanssa.

Keksinnön mukaista menetelmää selvennetään seuraavassa lähemmin esimerkein.

Näissä esimerkeissä annetut NMR-absorptiot on annettu δ -arvoina.

Esimerkki 1:

1,47 g bentsoehappoa (12 millimoolia) liuotetaan 50 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania ja tähän lisätään sekoittaen 1,95 g N,N'-karbonyylidi-imidatsolia. Seoksen annetaan seistä 45 minuuttia huoneen lämpötilassa. Tähän lisätään sekoittaen liuos, jossa on 2,30 g

2-(2',6'-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliinia 25 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania ja annetaan sen jälkeen seistä 20 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuotin tislataan pois normaalipaineessa ja jäännös hierretään noin 50 ml:n kanssa 0,5-prosenttista natriumbi-karbonaattiliuosta, jolloin tapahtuu kiteytyminen. Suodatetaan, kiteet pestään hyvin vedellä ja kuivataan tyhjiössä fosforipentoksidilla. Saadaan 3,31 g puhdistamatonta 1-bentsoyyli-2-(2',6'-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliinia, joka kiteytetään uudelleen isopropanolista.

Puhtaan tuotteen saanto 2,65 g (77,2 % teoreettisesta), sulamispiste = 160 - 162°C.

Analyysi: $C_{16}H_{13}Cl_2N_3O$

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

pKa: 4,01 (70-prosenttisessa metyyliisellosoolvissa huoneen lämpötilassa)

UV: $\lambda = 237$ nm (sh; $\epsilon = 22$ 100) etanolissa

IR: (KBr) 3310 cm^{-1} , 1686 cm^{-1} , 1656 cm^{-1} , 1612 cm^{-1} , 1579 cm^{-1}

NMR: (100 MHz, $CDCl_3$): 3,42 (2H, melkein tripletti)
4,01 (2H, melkein tripletti), n. 4,10 (m, leveä, NH, vaihto D_2O :n kanssa).

Belgialaisen patenttijulkaisun 741 947 mukaisen 2-/N-bentsoyyli-(2',6'-dikloorifenyyli)-amino/-2-imidatsoliinin sulamispiste on myös 160 - 161°C, mutta molempien yhdisteiden seossulamispiste on kuitenkin 134 - 143°C.

Muut belgialaisen patenttijulkaisun mukaisen yhdisteen arvot ovat:

pKa-arvo = 6,10 (70-prosenttisessa metyyliisellosoolvissa huoneen lämpötilassa)

NMR: (100 MHz, $CDCl_3$): 3,66 (s, 4H), 6,43 (m, leveä, NH, vaihto D_2O :n kanssa), ovat myös selvästi erilaisia.

Esimerkki 2:

4,60 g 2-(2',6'-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliinia (20 millimoolia) ja 4,23 g p-toluyyli-imidatsolidia (23 millimoolia) keitetään refluksoiden 2,5 tuntia 60 ml:ssa absoluuttista tolueenia. Sen jälkeen haihdutetaan, jäännös hierretään 40 ml:n kanssa isopropanolia, suodatetaan ja kuivataan; näin saadaan 6,27 g puhdistamatonta 1-p-toluyyli-2-(2',6'-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliinia (90,2 % teoreettisesta), sulamispiste = 156 - 176°C, joka puhdistamista varten kiteytetään uudelleen isopropanolista. Saadaan 5,74 g puhdasta tuotetta (82,7 % teoreettisesta), sulamispiste: 172 - 175°C.

Analyysi: $C_{17}H_{15}Cl_2N_3O$

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

Saatu: 58,8 4,6 20,2 11,9 4,9

pKa: 4,18 (70-prosenttisessä metyyliisellosoolvissa huoneen lämpötilassa)

UV: $\lambda = 236$ nm (sh, $\epsilon = 20\ 200$) etanolissa

IR: (KBr): 3 310 cm^{-1} , 1689 cm^{-1} , 1650 cm^{-1} , 1620 cm^{-1}

NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 3,48 (2H, melkein tripletti)

4,07 (2H, melkein tripletti)

n. 4,20 (m, leveä, NH, vaihto D_2O :n kanssa)

Esimerkki 3:

1,63 g imidatsolia (24 millimoolia) liuotetaan 10 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania. Tähän liuokseen tiputetaan liuos, jossa on 1,85 g p-toluyylikloridia (12 millimoolia) 10 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania, ja tiputtamisen jälkeen seosta sekoitetaan vielä 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen saostunut imidatsoli-hydrokloridi suodatetaan, kiteet peitetään 5 ml:lla absoluuttista tetrahydrofuraania ja erotetaan nopeasti imulla. Saatu suodos lisätään 5 minuutin sisällä samalla sekoittaen liuokseen, jossa on 2,30 g 2-(2',6'-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliinia (10 millimoolia) ja annetaan sen jälkeen seistä 20 tuntia huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen haihdutetaan, jäännös käsitellään kuumana 25 ml:lla isopropanolia ja sen jälkeen annetaan seistä 4 tuntia huoneen lämpötilassa. Suodatetaan, pestään isopropanolilla ja kuivataan. Saadaan 2,99 g puhdasta 1-p-toluyyli-2-(2',6'-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliinia, mikä on

85,9 % teoreettisesta, sulamispiste = 172 - 175°C. Tuote on identtinen esimerkissä 2 kuvatun tuotteen kanssa.

Esimerkki 4:

3 g o-toluyylihappoa (22 millimoolia) liuotetaan 70 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania, lisätään 3,57 g N,N'-karbonyylidi-imidatsolia ja sekoitetaan 1 tunti huoneen lämpötilassa, Sen jälkeen lisätään liuos, jossa on 4,60 g 2-(2',6'-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliinia 30 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seoksen annetaan seistä yön yli huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen haihdutetaan tyhjiössä kuiviin, jäännös hierretään hyvin 150 ml:n kanssa vettä, suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan. Näin saadaan 6,05 g puhdistamatonta 1-o-toluyyli-2-(2',6'-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliinia.
Sp = 160 - 175°C (87,1 % teoreettisesta).

Puhdistamista varten kiteytetään uudelleen isopropanolista, jolloin saadaan 5,61 g (80,9 % teoreettisesta) analyyssipuhdasta tuotetta, sp = 179 - 180°C.

pKa: 3,85 (70-prosenttinen metyyliisellosoolvi, huoneen lämpötila)

UV: $\lambda = 242$ nm (sh, $\epsilon = 13$ 150) etanolissa

IR: (KBr) 3 355 cm^{-1} , 1706 cm^{-1} , 1643 cm^{-1}

NMR: (100 MHz, CDCl_3), 3,94 (2H, melkein tripletti)

4,05 ja n. 4,20 (yhteensä 3 H, josta 1 H vaihtuu D_2O :n kanssa, jää m 4,05, 2H).

Esimerkki 5:

3 g m-toluyylihappoa (22 millimoolia) liuotetaan 70 ml:aan tetrahydrofuraania, lisätään 3,57 g N,N'-karbonyylidi-imidatsolia ja sekoitetaan 1 tunti huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen lisätään liuos, jossa on 4,60 g 2-(2',6'-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliinia 30 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania. Seoksen annetaan seistä yön yli huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen haihdutetaan tyhjiössä kuiviin, jäännös hierretään hyvin 150 ml:n kanssa vettä, suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan. Näin saadaan 6,92 g puhdistamatonta 1-m-toluyyli-(2',6'-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliinia, joka puhdistamista varten kiteytetään uudelleen bentseeni:sykloheksaanista (1:1) ja isopropanolista, jolloin saadaan 6,21 g (89,4 % teoreettisesta) analyyssipuhdasta ainetta, sp = 157 - 158°C.

pKa = 4,02 (70-prosenttinen metyyliisellosoolvi, huoneen lämpötila)
UV: λ = 236 nm (sh, ϵ = 18 700) etanoli
IR: (KBr) 3430 cm^{-1} , 1680 cm^{-1} , 1654 cm^{-1}
NMR: (100 MHz, CDCl_3); 3,48 (2H, melkein tripletti)
4,07 (2H, melkein tripletti), n. 4,2 (m, leveä, N-H,
osittain päällekkäin).

Esimerkki 6:

0,65 g (12 millimoolia) bentsoehappoa liuotetaan 20 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania ja lisätään 0,86 g N,N'-karbonyylidi-imidatsolia (12 millimoolia). Reaktiota varten seoksen annetaan seistä 30 - 40 minuuttia huoneen lämpötilassa. Kirkkaaseen liuokseen lisätään liuos, joka sisältää 0,93 g 2-(2'-kloori-6'-metyylifenyylimino)-2-imidatsoliinia 10 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania ja kuumennetaan 3,5 tuntia refluksoiden. Sen jälkeen haihdutetaan. Jäännös jauhetaan 20 ml kanssa 0,5-prosenttista natriumbikarbonaattiliuosta, suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan. Näin saadaan 1,29 g puhdistamatonta 1-bentsoyyli-2-(2'-kloori-6'-metyylifenyylimino)-2-imidatsoliinia (92,8 % teoreettisesta).

Sykloheksaanista uudelleenkiteyttämisen jälkeen saadaan 1,11 g puhdasta tuotetta (79,8 % teoreettisesta), sp = 124 - 127°C.

UV: λ = 234 nm (sh; ϵ = 16 600) etanolissa
IR: (KBr) 3415 cm^{-1} (terävä) 1673 cm^{-1} , 1643 cm^{-1}
NMR: (100 MHz, CDCl_3): 3,37 (2H, melkein tripletti)
3,97 (2H, melkein tripletti) 4,70 (m, leveä
N-H, vaihtuu D_2O :n kanssa)

Esimerkki 7:

1,47 g bentsoehappoa liuotetaan 50 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania. Tähän lisätään sekoittaen 1,95 g N,N'-karbonyylidi-imidatsolia, seoksen annetaan seistä 40 minuuttia huoneen lämpötilassa ja lisätään liuos, jossa on 3,19 g 2-(2',6'-dibromifenyylimino)-2-imidatsoliinia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania. Annetaan seistä 42 tuntia huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen liuotin tislataan pois normaalipaineessa ja jäännös hierretään 40 ml kanssa 1-prosenttista natriumbikarbonaattiliuosta, jolloin kiteytyminen tapahtuu. Kiteet

erotetaan imulla, pestään hyvin vedellä ja kuivataan.

Näin saadaan 4,02 g puhdistamatonta 1-bentsoyyli-2-(2',6'-dibromifenyyliamino)-2-imidatsoliinia, joka puhdistamista varten kiteytetään uudelleen isopropanolista. Saadaan 3,31 g (78,6 % teoreettisesta), puhdasta tuotetta, $sp = 193 - 197^{\circ}\text{C}$.

pK_a : 3,67 (70-prosenttisessa metyyliisellosoolvissa huoneen lämpötilassa)

UV: $\lambda = 240 \text{ nm}$ (sh, $\epsilon = 17\,400$) $\lambda = 290 \text{ nm}$ (sh; $\epsilon = 3660$) etanolissa

IR: (KBr) 3375 cm^{-1} , 1697 cm^{-1} , 1638 cm^{-1}

NMR: (100 MHz, CDCl_3): 3,49 (2H, melkein tripletti)

4,11 (2H, melkein tripletti), n. 4,05 (m, leveä, N-H, osittain peittynyt).

Esimerkki 8:

200 mg 2-/N-bentsoyyli-N-(2',6'-dikloorifenyyli)-amino/-2-imidatsoliinia ja 15 mg 2-(2',6'-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliinia keitetään refluksoiden 32 tuntia 10 ml:ssa absoluuttista toluenia. Sen jälkeen haihdutetaan kuiviin ja jäännös kiteytetään uudelleen 8 ml:sta isopropanolia. Saadaan 160 mg puhdasta 1-bentsoyyli-2-(2',6'-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliinia, sulamispiste = $160 - 162^{\circ}\text{C}$, joka on identtinen esimerkin 1 tuotteen kanssa.

Esimerkki 9:

500 mg 2-/N-m-toluyyli-(2',6'-dikloorifenyyli)-amino/-2-imidatsoliinia (1,43 millimoolia) ja 33 mg 2-(2',6'-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliinia (0,143 millimoolia) kuumennetaan refluksoiden 18 tuntia 20 ml:ssa absoluuttista ksyleeniä. Liuotin poistetaan tyhjiössä, jäännös liuotetaan kuumaan 3,5 ml:aan isopropanolia ja annetaan kiteytyä hitaasti. Näin saadaan 342 mg (68,4 % teoreettisesta) puhdasta 1-m-toluyyli-2-(2',6'-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliinia, $sp = 157 - 158^{\circ}\text{C}$, joka on identtinen esimerkin 5 mukaisen tuotteen kanssa.

Lähtöaineena käytetty 2-/N-m-toluyyli-(2',6'-dikloorifenyyli)-amino/-2-imidatsoliini valmistetaan saattamalla 2-(2',6'-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliini reagoimaan m-toluylihappokloridin kanssa, $sp = 159 - 164^{\circ}\text{C}$.

$pK_a = 6,68$ (70-prosenttisessa metyyliisellosoolvissa huoneen lämpötilassa).

Esimerkki 10

1,52 g eli 22 mmol 1,2,4-triatsolia liuotetaan 50 ml:aan vedetöntä tetrahydrofuraania ja tähän lisätään tipottain ja sekoittaen liuosta, jossa oli 1,54 g eli 11 mmol bentsyylikloridia ja 20 ml vedetöntä tetrahydrofuraania, huoneen lämpötilassa. Tiputuksen päättymisen jälkeen seosta sekoitettiin vielä tunnin, kiteinen 1,2,4-triatsoli-hydrokloridi erotettiin suodattamalla ja suodos, joka sisälsi 1-bentsoyyli-1,2,4-triatsolidia, lisätään tipottain liuokseen, jossa oli 2,30 g eli 10 mmol 2-(2,6-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliinia ja 40 ml vedetöntä tetrahydrofuraania huoneen lämpötilassa jonka jälkeen seoksen annetaan seista yön yli huoneen lämpötilassa. Tetrahydrofuraani poistetaan tyhjöllä ja jäännös kiteytetään uudestaan isopropanolista, jolloin saadaan 2,10 g 1-bentsoyyli-2-(2',6'-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliinia, jolloin saanto on 62,9 % teoreettisesta ja sulamispiste on 160 - 162°C.

Esimerkki 11

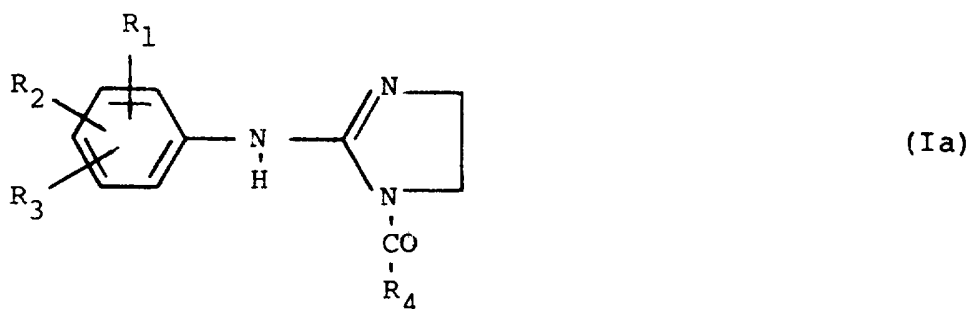
2,44 g eli 11 mmol 1-bentsoyylibentsimidatsolidia ja 2,30 g eli 10 mmol 2-(2,6-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliinia keitetään paluujäähdyttään 50 ml:ssa vedetöntä bentseeniä kuusi tuntia jonka jälkeen bentseeni poistetaan tyhjössä ja kiteinen jäännös uudelleen kiteytetään isopropanolista. Tällöin saadaan 2,01 g 1-bentsoyyli-2-(2',6'-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliinia, jolloin saanto on 60 % teoreettisesta ja sulamispiste on 160-162°C.

Esimerkki 12

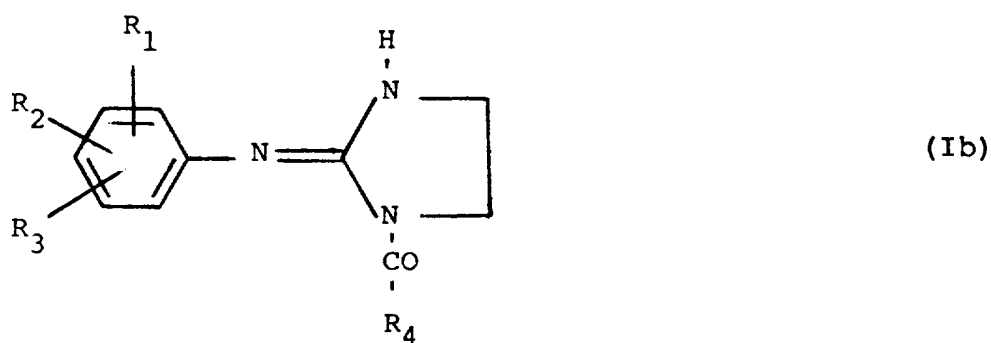
2,46 g eli 11 mmol 1-bentsoyylibentstriatsolidia ja 1,84 g eli 8 mmol 2-(2,6-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliinia saatetaan reagoimaan esimerkin 1 mukaisella tavalla. Tällöin saadaan 2,15 g 1-bentsoyyli-2-(2',6'-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliinia, jolloin saanto on 78,1 % teoreettisesta ja sulamispiste on 160-162°C.

Patenttivaatimukset

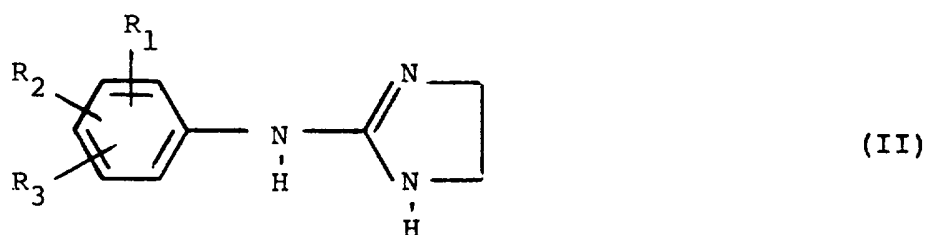
1. Menetelmä 2-aryyliamino-2-imidatsoliinijohdannaisten valmistamiseksi, joiden yleiskaava on



tai



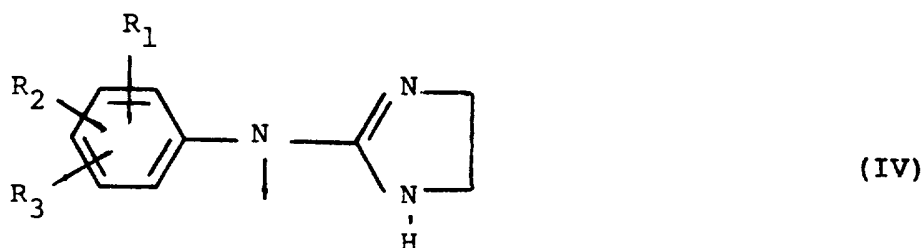
joissa kaavoissa R_1 , R_2 ja R_3 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat vetyä, halogeenia, parhaiten klooria tai bromia, tai alempaa alkyyli ryhmää edellyttäen, että ryhmistä R_1 , R_2 ja R_3 on aina ainakin yksi jokin muu kuin vety, ja R_4 on fenyyli ryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu alkyyli ryhmällä, jossa on 1 tai 2 hiiliatomia, t u n n e t t u siitä, että yleiskaavan II mukainen 2-aryyliamino-2-imidatsoliinijohdannainen



saatetaan reagoimaan normaalissa tai korotetussa lämpötilassa yleiskaavan III mukaisten aktiivisten amidien kanssa



jossa ryhmä X on viisijäseninen, heterosyklinen, mahdollisesti benseenillä kondensoitu rengas, jonka molekyylissä on 2 tai 3 typpi-atomia, jolloin ainakin yhteen typpiatomiin on liittynyt vetyatomi, tai ryhmä

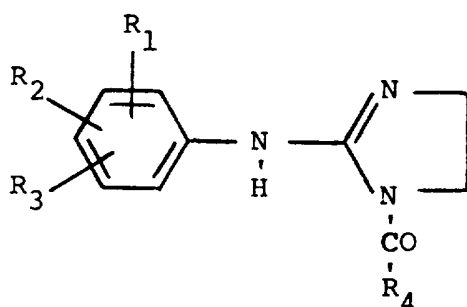


jolloin R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavan III mukaisena aktiivisena amidina käytetään yhdistettä, jossa X tarkoittaa kaavan IV mukaista ryhmää, jossa R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin kaavan II mukaisessa lähtöyhdisteessä, jolloin kaavan II mukaista yhdistettä käytetään alimäärä, edullisesti 1/10 ekvivalenttia laskettuna kyseessä olevasta kaavan III mukaisesta yhdisteestä.

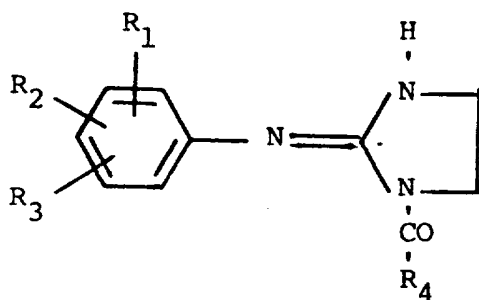
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av 2-arylamino-2-imidazolinderivat med den allmänna formeln



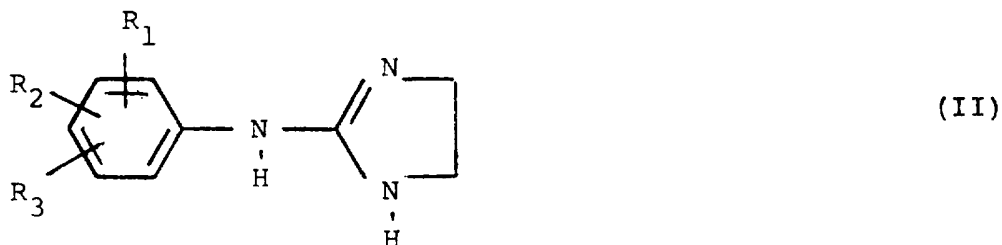
(Ia)

eller



(Ib)

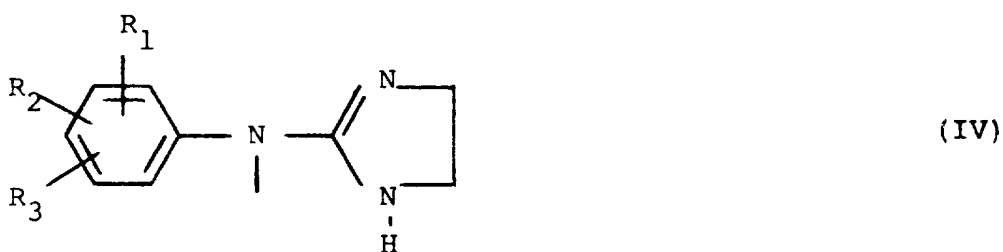
i vilka formler R_1 , R_2 och R_3 , som kan vara lika eller olika, avser väte, halogen, företrädesvis klor eller brom, eller en lägre alkylgrupp, under förutsättning att alltid åtminstone en av grupperna R_1 , R_2 och R_3 är något annat än väte, och R_4 är en fenylgrupp, som eventuellt är substituerad med en alkylgrupp med 1 eller 2 kolatomer, k ä n n e t e c k n a t därav, att ett 2-arylamino-2-imidazolinderivat med den allmänna formeln II



omsätts vid normal eller höjd temperatur med aktiva amider enligt den allmänna formeln III



där gruppen X är en 5-ledad, heterocyklisk, eventuellt med en bensen kondenserad ring med 2 eller 3 kväveatomer i molekylen, varvid åtminstone till en av kväveatomerna är en väteatom ansluten, eller gruppen



där R_1 , R_2 , R_3 och R_4 avser detsamma som i formel I.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att såsom aktiv amid med formeln III används en sådan förening, där X avser en grupp enligt formeln IV i vilken R_1 , R_2 och R_3 avser detsamma, som i utgångsföreningen med formeln II, varvid föreningen med formeln II används i underskott, företrädesvis 1/10 ekvivalenter, räknat på föreningen med formeln III.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar:
750653 (Chemie Linz)