



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 136539

(51) Int. Cl.² C 07 D 233/50

(21) Patentsøknad nr. 752203
(22) Inngitt 20.06.75
(23) Løpedag 20.06.75

(41) Alment tilgjengelig fra 06.01.76
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 13.06.77
(30) Prioritet begjært 03.07.74, Østerrike, nr. A 5474/74

(54) Oppfinnelsens benevnelse Fremgangsmåte til fremstilling av
2-arylamino-2-imidazolinderivater.

(71)(73) Søker/Patenthaver CHEMIE LINZ AKTIENGESELLSCHAFT,
St. -Peter-Strasse 25,
A-4021 Linz,
Østerrike.

(72) Oppfinner RUDOLF FRANZMAIR,
Linz-Ebelsberg,
Østerrike.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Alment tilgjengelig norsk søknad nr. 750902

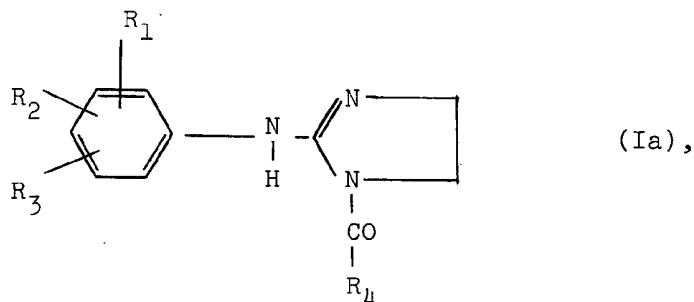
Fra de østerrikske patenter nr. 248.428, 250.344 og 250.345 er det kjent at 2-arylamino-2-imidazolinderivater, og spesielt forbindelsen 2-(2',6'-diklorfenylamino)-2-imidazolin har en utpreget hypotensiv virkning som er parret med en sedativ virkning.

Fra belgisk patent nr. 741.947 er videre kjent N-aroxylderivater av disse 2-arylamino-2-imidazolinderivater, f.eks. 2-[N-benzoyl-(2',6'-diklorfenyl)-amino]-2-imidazolin, hvilke likeledes viser denne hypotensive og samtidig sedative virkning.

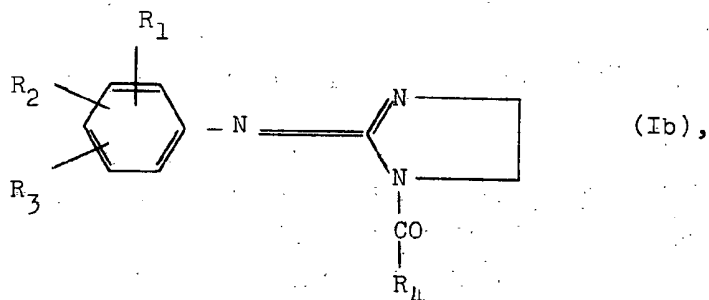
Disse N-aroxylderivater oppnås derved ved aroxylering av de frie 2-arylamino-2-imidazoliner med de tilsvarende syreklorider av aromatiske karboksylsyrer, hvorved syreresten bytter ut mot det på anilinnitrogenet bundede hydrogenatom.

Det er nu funnet at det ved aroxyllering av disse 2-arylamino-2-imidazoliner ved hjelp av aktive amider av de aromatiske karboksylsyrer oppstår aroxylderivater i meget godt utbytte og med fremragende renhet og med interessante farmakologiske egenskaper, forbindelser hvilke ikke bærer syreresten på anilinnitrogenet, men på imidazolinnitrogenet. Den forskjellige struktur av disse forbindelser overfor de som er beskrevet i belgisk patent nr. 741.947 kan påvises ved forskjellige fysikalske undersøkelser, f.eks. ved blandingssmeltepunkt og NMR.

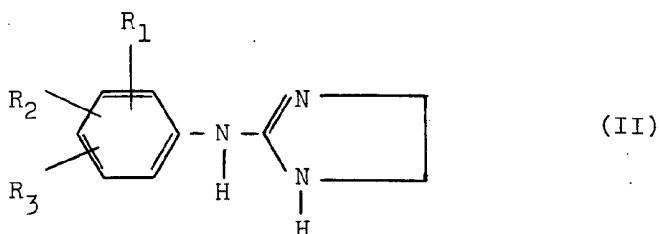
Gjenstand for foreliggende oppfinnelse er således en fremgangsmåte til fremstilling av 2-arylamino-2-imidazolinderivater med den generelle formel



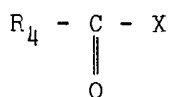
eller



der R_1 , R_2 og R_3 som kan være like eller forskjellige betyr hydrogen, halogen, fortrinnsvis klor eller brom, en lavere alkylrest, en lavere alkoksyrest eller en nitrogruppe, forutsatt at alltid minst en av restene R_1 , R_2 og R_3 er forskjellig fra hydrogen, og R_4 betyr en fenylrest som eventuelt kan være substituert med en alkylrest med 1 eller 2 karbonatomer, og fremgangsmåten karakteriseres ved at 2-arylamino-2-imdazolin-derivater med den generelle formel

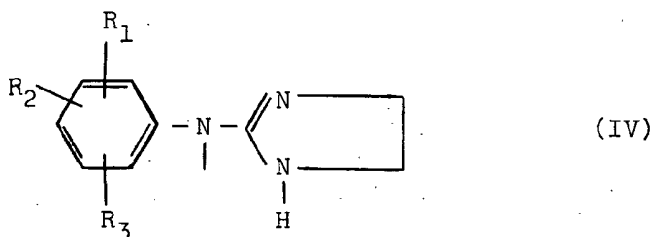


omsettes ved vanlig eller forhøyet temperatur med aktive amider med den generelle formel



(III), 136539

hvor X er resten av en 5-leddet heterocyklisk ring med 2 eller 3 nitrogenatomer i molekylet, av hvilke nitrogenatomer minst ett bærer et hydrogenatom, hvorved denne 5-leddede heterocykliske ring kan være kondensert med benzen, eller betyr en rest med formelen



hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 er definert ovenfor, ved vanlig eller forhøyet temperatur.

Under "aktive amider" er i første rekke ment slike forbindelser som ifølge arbeidet av Staab og Rohr, "Synthesen mit heterocyclischen Amiden", utgitt i W. Foerst, "Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie", V, side 53, betegnes som "azolider". Herved er ifølge foreliggende oppfinnelse i første rekke de azolider til syrer med formelen $R_4 \cdot \text{COOH}$ ment, hvilke er analoge med eddiksyreazolidene som er angitt i tabell I på side 55 av det ovenfor angitte arbeid. Man kan f.eks. nevne 1,2,3-triazolider, 1,2,4-triazolider samt de fra benzotriazol og benzimidazol avledede azolider. Spesielt hensiktsmessig er anvendelse av imidazolider til syrer med formelen $R_4 \text{COOH}$. Ut over dette kan man imidlertid også anvende det aktive amid til forbindelser med formelen II til acylering ifølge foreliggende oppfinnelse, forbindelser som har syresten bundet til anilinnitrogen.

Det forskjellige forløp av acyleringen ved hjelp av azolider sammenlignet med forløpet når det anvendes syreklorider er meget overraskende, da ifølge det ovenfor angitte arbeid av Staab og Rohr reaksjonsdyktigheten for disse azolider må settes lik de for syrehalogenidene og -anhydridene.

Omsetningen av forbindelsen med formelen II med de aktive amider med formelen III kan skje etter alle de for azolidmetoden vanlige betingelser. Hensiktsmessig går man

slik frem at det til en oppløsning av det aktive amid med formelen III tilsettes en oppløsning av 2-arylamino-2-imidazolin med formelen II som skal acyleres. Omsetningen kan foretas ved henstand ved romtemperatur, men man kan også varme opp, hensiktsmessig til høyst kokepunktet for det anvendte oppløsningsmiddel. Som oppløsningsmiddel skal nevnes toluen, benzen, xylen, kloroform, dimetylformamid, dioksan og tetrahydrofuran. Det aktive amid med formelen III tilsettes i minst ekvimolar mengde, beregnet på forbindelsen med formelen II, hensiktsmessig anvendes et overskudd på 10-20%. Reaksjonstiden velges alt etter reaksjonsdyktigheten til det aktive amid og reaksjonstemperaturen. Vanligvis vil reaksjonstiden utgjøre flere timer.

Hvis det som aktivt amid med formelen III anvendes et hvori R_4 betyr gruppen med formelen IV og er i denne gruppe med formelen IV og i forbindelsen med formelen II substituentene på benzolkjernene, R_1 , R_2 og R_3 , identiske, så er det ikke nødvendig å anvende forbindelsen med formelen II i ekvimolar mengde eller et lite overskudd. I dette tilfelle har man funnet at man kan greie seg med et vesentlig underskudd, hensiktsmessig under en halv og fortrinnsvis sågar med en tiendedels ekvivalent, beregnet på det aktive amid med formelen III, da jo i løpet av acyleringen fortløpende forbindelsen med formelen II settes i frihet fra det aktive amid med formelen III. Denne variant av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen lykkes f.eks. ganske enkelt ved koking av utgangsmaterialene i et aprotisk inært oppløsningsmiddel slik som f.eks. toluen eller xylen.

Til opparbeiding blir ved alle varianter av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen oppløsningsmidlet hensiktsmessig fjernet etter ferdig reaksjon, hvorefter den tørre rest kan renses ved omkrystallisering. I enkelte tilfeller er det å anbefale å digerere den tørre rest først med vann, eventuelt under tilsetning av noe alkali slik som soda- eller natriumbikarbonatoppløsning, hvorefter det enten inntreffer krystallisering eller den vandige fase kan tas opp med et organisk oppløsningsmiddel. Inndampingsresten henholdsvis krystalliseratet kan hvis nødvendig, omkrystalliseres en gang til.

For omsetningen er det ikke i alle tilfelle nød-

vendig å fremstille det aktive amid med formelen III i en adskilt arbeidsgang. Azolider med formelen III kan også oppnås in situ fra det tilsvarende azol og et syreklorid med formelen $R_4.COCl$ og anvendes direkte videre. Således er det f.eks. mulig å omsette syreklorider med formelen R_4COCl i tetrahydrofuran med imidazol og etter ferdig reaksjon til denne reaksjonsoppløsning å sette en oppløsning av forbindelsen med formelen II. En in situ fremstilling av et imidazolid med formelen III lykkes også ved omsetning av syren med formelen R_4COOH med N,N'-karbonyldiimidazol.

Aktive amider hvori X betyr gruppen med formelen IV oppnås ved fremgangsmåten ifølge belgisk patent nr. 741.947.

Forbindelsene med formelen Ia henholdsvis Ib er enhetlige og godt krystalliserte produkter. Strukturen til disse forbindelser er ikke helt ut mulig å bestemme da man ikke kan påvise hvorvidt dobbeltbindingen er anordnet i imidazolinringen Ia eller eksecyklisk (Ib). De oppviser meget interessante farmasøytiske egenskaper. Spesielt skal man herved fremheve forbindelsene med formelen Ia henholdsvis Ib hvori fenylingen i 2- og 6-stilling er substituert med halogen. Slike forbindelser hvori R_4CO betyr en benzoyl-, m- eller p-toluoylrest, har riktignok også en blodtrykksenkende virkning som forbindelsene med formelen II henholdsvis 2-(2',6'-diklorfenylamino)-2-imidazolin og som de aroylderivater som er beskrevet i belgisk patent nr. 741.947, med den sedative virkningskomponent er vesentlig mindre sterkt utpreget. Et spesielt gunstig forhold mellom den blodtrykksenkende virkning og den sedative virkning kan også fastslås i forbindelser der R_4CO betyr benzoyl, slik at man ved anvendelse av denne forbindelse som hypotensivum unngår den som ubehaglig bivirkning opptredende tretthet. Alle disse forbindelser resorberes utmerket når de inngis oralt, spesielt gjelder dette forbindelsene der R_4CO er lik benzoyl.

Den samme virkningsretning kan man også fastslå ved andre forbindelser med formelen IV henholdsvis IVb dog i forskjellig målestokk.

Uteblivelsen av den sedative henholdsvis sentraldempende virkning kan herved lett påvises ved å fastslå tilstedeværelsen av Carotissinusreflekse på narkotiserte kaniner

etter inngivelse av den nevnte forbindelse med foremelen Ia henholdsvis Ib i doser på 100 mikrogram/kg. Denne refleks er ved inngivelse av den samme dosis av 2-(2',6'-diklorfenyl-amino)-2-imidazolin så og si fullstendig undertrykket. Videre kan den fastslås ved den uforandrede oppførsel for våkne mus etter inngivelse av 5 eller 10 mg/kg av denne benzoyl- henholdsvis p-toluenforbindelse med formelen Ia henholdsvis Ib.

Forbindelsene med formelen Ia henholdsvis Ib der R_4CO betyr benzoyl-, m- eller p-toluen kan derved inngis som hypotensiva i alle for farmasøytiske formål vanlige tilberedningsformer som tabletter, kapsler, suppositorier, emulsjoner, oppløsninger eller innjeksjonsoppløsninger.

Deretter kan de alt etter behov anvendes som frie baser eller som salter. Som salter tjener f.eks. slik med uorganiske eller organiske syrer som hydrogenhalogenider, fosfater, oksalater, 8-klorteofyllinater eller salter med sure syntetiske harpikser.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen skal illustreres nærmere ved følgende eksempler.

De i disse eksempler angitte NMR-absorpsjoner er angitt δ -verdier.

Eksempel 1

1,47 g eller 12 mmol benzosyre oppløses i 50 ml absolutt tetrahydrofuran og deretter tilsettes under omrøring 1,95 g N,N'-karbonyldiimidazol. Blandingen settes hen i 45 min. ved romtemperatur. Under omrøring tilsettes deretter en oppløsning av 2,30 g 2-(2',6'-diklorfenylamino)-2-imidazolin i 25 ml absolutt tetrahydrofuran og deretter settes det hele hen i 20 timer ved romtemperatur. Oppløsningsmidlet destilleres av ved normaltrykk og resten digererres med omtrent 50 ml 0,5%-ig natriumbikarbonatoppløsning hvorved det inntreffer krystallisering. Det hele filtreres, krystalliset vaskes godt med H_2O og tørkes i vakuum over P_2O_5 . Man oppnår således 3,31 g urent 1-benzoyl-2-(2',6'-diklorfenylamino)-2-imidazolin, hvilket omkrystalliseres fra isopropanol. Utbytte av rent produkt er 2,65 g eller 77,2% av det teoretiske utbytte. Smeltepunkt $160 - 162^\circ C$.

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

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

pKa: 4,01 (i 70%-ig metylcellosolv ved romtemperatur)

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

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, tilnærmet triplett) 4,01

(2H, tilnærmet triplett), ca. 4,10 (m, bred, NH, byttes ut med D_2O)

2-[N-benzoyl-(2',6'-diklorfenyl)-amino]-2-imidazolin ifølge belgisk patent nr. 741.947 har også et smeltepunkt på $160 - 161^\circ\text{C}$, de to forbindelser har imidlertid et blandings-smeltepunkt på $134 - 143^\circ\text{C}$.

De øvrige data for forbindelsen ifølge det belgiske patent er: pKa = 6,10 i (70%-ig metylcellosolv ved romtemperatur)

NMR: (100MHz, CDCl_3). 3,66 (s, 4H), 6,43 (m, bred, NH, byttes

ut med D_2O), er altså også tydelig forskjellig.

Eksempel 2

4,60 g eller 20 mmol 2-(2',6'-diklorfenylamino)-2-imidazolin og 4,23 g eller 23 mmol p-toluyylimidazolid kokes under tilbakeløp i 60 ml absolutt toluen i 2,5 timer. Deretter dampes det hele inn, resten digerereres med 40 ml isopropanol, filtreres og tørkes; man oppnår således 6,27 g urent 1-p-toluyyl-2-(2',6'-diklorfenylamino)-2-imidazolin, dvs. 90,2% av det teoretiske utbytte, med et smeltepunkt på $156 - 176^\circ\text{C}$. Det hele omkrystalliseres fra isopropanol for rensing. Man oppnår således 5,74 g eller 82,7% rent produkt med et smeltepunkt på $172 - 175^\circ\text{C}$.

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

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

pKa: 4,18 (i 70%-ig metylcellosolv ved romtemperatur)

UV: λ = 236 nm (sh, ϵ = 20 200) i etanol

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

NMR: (100 MHz, CDCl_3): 3,48 (2H, tilnærmet triplett),

4,07 (2H, tilnærmet triplett)

ca. 4,20 (m, bred, NH, byttes ut med D_2O)

Eksempel 3

1,63 g eller 24 mmol imidazol oppløses i 10 ml absolutt tetrahydrofuran. Til denne blanding dryppes det en oppløsning av 1,85 g eller 12 mmol p-toluyylklorid i 10 ml absolutt tetrahydrofuran, og etter ferdig tildrypning blir blandingen omrørt i ytterligere 2 timer ved romtemperatur.

Deretter filtreres det utfeldte imidazol-hydroklorid, krystallisatet dekkes med 5 ml absolutt tetrahydrofuran og det hele suges hardt av. Det oppnådde filtrat settes i løpet av 5 min. under omrøring til en oppløsning av 2,30 g eller 10 mmol 2-(2',6'-diklorfenylamino)-2-imidazolin, og deretter settes det hele hen i 20 timer ved romtemperatur. Det hele dampes inn, resten behandles varmt med 25 ml isopropanol og deretter settes det hele hen i 4 timer ved romtemperatur. Man filtrerer, vakser med isopropanol og tørker. Således oppnås 2,99 g eller 85,9% rent 1-p-toluy1-2-(2',6'-diklorfenylamino)2-imidazolin med et smeltepunkt på 172 - 175°C, et produkt som er identisk med det som er beskrevet ifølge eksempel 2.

Eksempel 4

3 g eller 22 mmol o-toluy1syre oppløses i 70 ml absolutt tetrahydrofuran, dertil settes 3,57 g N,N'-karbonyldiimidazol og det hele røres 1 time ved romtemperatur. Deretter tilsettes en oppløsning av 4,60 g 2-(2',6'-diklorfenylamino)-2-imidazolin i 30 ml tetrahydrofuran. Blandingen settes hen natten over ved romtemperatur. Deretter dampes inn til tørr tilstand i vakuum, resten rives godt med 150 ml H₂O, filtreres, vaskes med vann og tørkes. Således oppnås 6,05g eller 87,1% urent 1-o-toluy1-2-(2',6'-diklorfenylamino)-2-imidazolin med et smeltepunkt på 160 - 175°C.

For rensing omkrystalliseres produktet fra isopropanol og således oppnår man 5,61 g eller 80,9% analyse-rent produkt med et smeltepunkt på 179 - 180°C.

pKa: 3,85 (70%-ig metylcellosolv ved romtemperatur)

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

IR: (KBr) 3 355 cm⁻¹, 1706 cm⁻¹, 1643 cm⁻¹

NMR: (100 MHz, CDCl₃), 3,94 (2H, tilnærmet triplett)

4,05 og ca. 4,20 (tilsammen 3H, derav 1H utbyttbar med D₂O, det blir da tilbake m ved 4,05, 2H)

Eksempel 5

3 g eller 22 mmol m-toluy1syre oppløses i 70 ml tetrahydrofuran, dertil settes 3,57 g N,N'-karbonyldiimidazol og det hele omrøres i 1 time ved romtemperatur. Deretter tilsettes en oppløsning av 4,60 g 2-(2',6'-diklorfenylamino)-2-imidazolin i 30 ml absolutt tetrahydrofuran. Blandingen settes hen natten over ved romtemperatur. Deretter dampes den inn i

vakuum til tørr tilstand, resten rives godt med 150 ml H_2O , filtreres, vaskes med vann og tørkes. Således oppnås 6,92 g urent 1-m-toluy1-(2',6'-diklorfenylamino)-2-imidazolin som for rensing omkrystalliseres fra benzol:cykloheksan (1:1) og isopropanol, hvorved man oppnår 6,21 g eller 89,4% analyse-rent materiale med smeltepunkt $157 - 158^{\circ}C$.

pKa = 4,02 (70%-ig metylcellosolv ved romtemperatur)

UV: λ = 236 nm (sh, ϵ = 18 700) i etanol

IR: (KBr) 3430 cm^{-1} , 1860 cm^{-1} , 1654 cm^{-1}

NMR: (100 MHz, $CDCl_3$); 3,48 (2H, tilnærmet triplett)

4,07 (2H, tilnærmet triplett) ca. 4,2 (m, bred N-H, delvis liggende over hverandre)

Eksempel 6

0,65 g eller 12 mmol benzosyre oppløses i 20 ml absolutt tetrahydrofuran og dertil settes 0,86 g eller 12 mmol N,N'-karbonyldiimidazol. Det hele settes hen 30 til 40 min. ved romtemperatur. Til den klare oppløsning settes en oppløsning av 0,93 g 2-(2'-klor-6'-metylfenylamino)-2-imidazolin i 10 ml absolutt tetrahydrofuran og det hele oppvarmes i 3,5 timer under tilbake1øp. Deretter dampes det hele inn. Resten digereres med 20 ml 0,5%-ig natriumbikarbonatoppløsning, filtreres, vaskes med H_2O og tørkes. Man oppnår således 1,29 g eller 92,8% 1-benzoyl-2-(2'-klor-6'-metylfenylamino)-2-imidazolin.

Etter omkrystallisering fra cykloheksan oppnår man 1,11 g eller 79,8% ret produkt med et smeltepunkt på $124 - 127^{\circ}C$.

UV: λ = 234 nm (sh; ϵ = 16 600) i etanol

IR: (KBr) 3415 cm^{-1} (skarp) 1673 cm^{-1} , 1643 cm^{-1}

NMR: (100 MHz, $CDCl_3$): 3,37 (2H, tilnærmet triplett)

3,97 (2H, tilnærmet triplett) 4,70 (m, bred, N-H, utbyttbar med D_2O)

Eksempel 7

1,47 g benzosyre oppløses i 50 ml absolutt tetrahydrofuran. Dertil settes under omrøring 1,95 g N,N'-karbonyldiimidazol og blandingen settes hen 40 min. ved romtemperatur hvorefter det tilsettes en oppløsning av 3,19 g 2-(2',6'-diklorfenylamino)-2-imidazolin i 50 ml tetrahydrofuran hvorefter alt settes hen ved romtemperatur i 42 timer. Deretter blir oppløsningsmidlet destillert av ved vanlig trykk og resten

digereres med 40 ml 1%-ig natriumbikarbonatoppløsning hvorved det inntreffer krystallisasjon. Krystallisatet suges av, vaskes godt med vann og tørkes.

Således oppnår man 4,02 g urent 1-benzoyl-2-(2',6'-dibromfenylamino)-2-imidazolin som renses ved omkrystallisering fra isopropanol. Man oppnår 3,31 g eller 78,6% rent produkt med smeltepunkt 193 - 197°C.

pKa: 3,67 (i 70%-ig metylcellosolv ved romtemperatur)

UV: $\lambda = 240$ nm (sh, $\epsilon = 17\ 400$) $\lambda = 290$ nm (sh; $\epsilon = 3660$) i etanol

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

NMR: (100 MHz, CDCl_3): 3,49 (2H, tilnærmet triplett) 4,11 (2H, tilnærmet triplett), ca. 4,05 (m, bred, N-H, delvis dekket)

Eksempel 8

200 mg [N-benzoyl-N-(2',6'-diklorfenyl)-amino]-2-imidazolin kokes med 15 mg 2-(2',6'-diklorfenylamino)-2-imidazolin i 10 ml absolutt toluen i 32 timer i tilbakeløp. Deretter dampes alt inn til tørr tilstand og resten krystalliseres om fra 8 ml isopropanol. Man oppnår således 160 mg rent 1-benzoyl-2-(2',6'-diklorfenylamino)-2-imidazolin med et smeltepunkt på 160 - 162°C, et produkt som er identisk med produktet ifølge eksempel 1.

Eksempel 9

500 mg eller 1,43 millimol 2-[N-m-toluy1-(2',6'-diklorfenyl)-amino]-2-imidazolin oppvarmes med 33 mg eller 0,143 mmol 2-(2',6'-diklorfenylamino)-2-imidazolin i 20 ml absolutt xylen i 18 timer under tilbakeløp. Oppløsningsmidlet trekkes av i vakuum, resten oppløses i 3,5 ml isopropanol i varm tilstand og man lar det hele langsomt krystallisere ut.

Man oppnår således 342 mg eller 68,4% ren 1-m-toluy1-2-(2',6'-diklorfenylamino)-2-imidazolin med smeltepunkt 157 - 150°C, et produkt som er identisk med produktet ifølge eksempel 5.

Det som utgangsstoff tjenende 2-[N-m-toluy1-(2',6'-diklorfenyl)-amino]-2-imidazolin oppnås ved omsetning av 2-(2',6'-diklorfenylamino)-2-imidazolin med m-toluy1-syre-klorid. Smeltepunkt 159 - 164°C.

pKa = 6,88 (i 70%-ig metylcellosolv ved romtemperatur).

Eksempel 10

1,52 g eller 22 mmol 1,2,4-triazol oppløses i 50 ml vannfri tetrahydrofuran og dertil dryppes under omrøring en oppløsning av 1,54 g eller 11 mmol benzoylchlorid i 20 ml vannfri tetrahydrofuran ved romtemperatur. Etter fullført tildrypping omrøres ytterligere 1 time, det krystallinske 1,2,4-triazolhydroklorid filtreres av, og filtratet, som inneholder 1-benzoyl-1,2,4-triazolid, dryppes til en oppløsning av 2,30 g eller 10 mmol 2-(2,6-diklorfenylamino)-2-imidazolin i 40 ml vannfri tetrahydrofuran ved romtemperatur hvorefter det hele settes hen over natt ved romtemperatur. Tetrahydrofuranet fjernes under vakuum og resten omkrystalliseres fra isopropanol hvorved det oppnås 2,10 g 1-benzoyl-2-(2',6'-diklorfenylamino)-2-imidazolin i et utbytte på 62,9% av det teoretiske og med et smeltepunkt på 160-162°C.

Eksempel 11

2,44 g eller 11 mmol 1-benzoylbenzimidazolid og 2,30 g eller 10 mmol 2-(2,6-diklorfenylamino)-2-imidazolin kokes under tilbakelep i 50 ml vannfri benzen i 6 timer hvorefter benzen fjernes under vakuum, og den krystallinske rest omkrystalliseres fra isopropanol. Man oppnår 2,01 g 1-benzoyl-2-(2',6'-diklorfenylamino)-2-imidazolin i et utbytte på 60% av det teoretiske og med et smeltepunkt på 160-162°C.

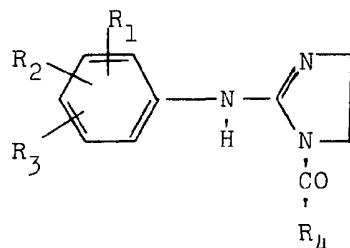
Eksempel 12

2,46 g eller 11 mmol 1-benzoylbenztriazolid og 1,84 g eller 8 mmol 2-(2,6-diklorfenylamino)-2-imidazolin omsettes, som beskrevet i eks. 11, og opparbeides. Man oppnår 2,15 g 1-benzoyl-2-(2',6'-diklorfenylamino)-2-imidazolin i et utbytte på 78,1% av det teoretiske og med et smeltepunkt på 160-162°C.

P a t e n t k r a v

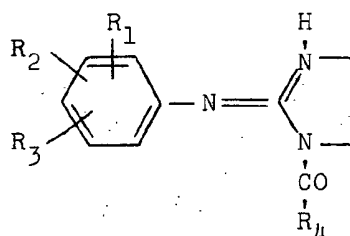
1. Fremgangsmåte til fremstilling av 2-arylamino-2-imidazolinderivater med den generelle formel:

136539



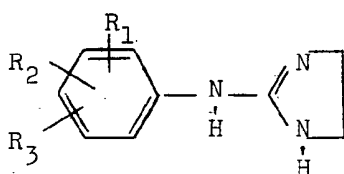
(Ia)

eller



(Ib)

der R_1 , R_2 og R_3 som kan være like eller forskjellige, betyr hydrogen, halogen, fortrinnsvis klor eller brom, eller en lavere alkylrest, forutsatt at alltid minst en av restene R_1 , R_2 og R_3 er forskjellig fra hydrogen, og R_4 betyr en fenylrest, eventuelt substituert med en alkylrest med 1 eller 2 C-atomer, k a r a k - t e r i s e r t v e d at 2-arylamino-2-imidazolinderivater med den generelle formel:



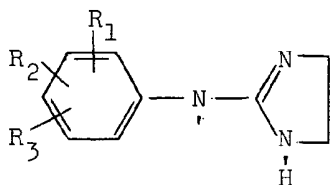
(II)

omsettes med aktive amider med den generelle formel:



(III)

der X betyr resten av en 5-leddet heterocyklisk ring med 2 eller 3 nitrogenatomer i molekylet, av hvilke nitrogenatomer minst ett bærer et hydrogenatom, hvorved denne 5-leddede heterocykliske ring eventuelt kan være kondensert med benzen, eller betyr en rest med formelen:



(IV)

hvorved R₁, R₂, R₃ og R₄ er som angitt under formel I, ved vanlig eller forhøyet temperatur.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at når det anvendes en forbindelse med formelen III, hvor X betyr resten med formelen IV, tilsettes forbindelsen med formelen II i underskudd, fortrinnsvis i en mengde på 1/10 ekvivalent, i forhold til forbindelsen med formelen III.