



Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr ———

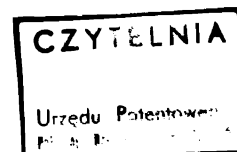
Int. Cl.³ C07D 233/20

Zgłoszono: 82 12 23 (P. 239765)

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 84 10 08

Opis patentowy opublikowano: 1987 02 28



Twórcy wynalazku: Tadeusz Tkaczyński, Danuta Tkaczyńska, Halina Kielczewska,
Janusz Stefańczyk, Zdzisław Kleinrok, Iwona Żebrowska-Łupina,
Małgorzata Stelmasiak, Grażyna Ossowska

Uprawniony z patentu tymczasowego: Akademia Medyczna,
Lublin (Polska)

Sposób otrzymywania nowych pochodnych 5-fenyloimidazolin

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych pochodnych 5-fenyloimidazolin o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkilową, lub trifluorometylową, R' oznacza grupę alkilową, aryloalkilową lub dialkiloaminoalkilenową, R'' oznacza grupę alkilową.

Pochodne imidazolin, ze względu na swoją budowę zawierającą pierścień imidazolinowy, wykazują różne działanie farmakologiczne. I tak na przykład 2-/2,6-dichloroanilino/-imidazolina (clonidyna) obdarzona jest wysoką aktywnością hipotensyjną, 2-benzyloimidazolina (tolazolina) stosowana jest w stanach skurczowych obwodowych naczyń krwionośnych, a 2-/1-naftylometylo/imidazolina (naftazolina) i 2-/4-t.butylo-2,6-dimetylobenzylo/-imidazolina (xylo-metazolina) wykazują działanie adrenergiczne. Związki te otrzymuje się najczęściej przez kondensację kwasów organicznych lub ich pochodnych z etylenodiaminą, co znane jest między innymi z opisów patentowych PRL nr nr 23 848, 29 837, 104 288 lub z opisu patentowego Szwajcarii nr 221 216.

Będące przedmiotem wynalazku nowe pochodne 5-fenyloimidazolin stanowią grupę związków dotychczas nie opisanych w piśmiennictwie chemicznym. Związki te, sposobem według wynalazku, otrzymuje się na drodze katalitycznego wodorowania pochodnych acylowych nitryli kwasów α -aminoalifatycznych o wzorze ogólnym 2, w którym symbole R, R' i R'' mają wyżej podane znaczenie.

Proces katalitycznego wodorowania prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika organicznego korzystnie alkoholu alifatycznego, zwłaszcza etylowego, metylowego lub propylowego w obecności aktywnego katalizatora, korzystnie niklu Raneya, w temperaturze 50–180°C. Po oddzieleniu katalizatora przez dekantację lub odsączenie, oddestylowuje się rozpuszczalnik, po czym przez destylację po zmniejszonym ciśnieniu wyodrębnia powstały produkt.

Stanowiące substrat sposobu według wynalazku pochodne acylowe nitryli kwasów α -aminoalifatycznych otrzymuje się ze znanych nitryli kwasów α -aminoalifatycznych przez ich acylowanie chlorkami kwasowymi lub bezwodnikami kwasowymi korzystnie bezwodnikiem kwasu octowego.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku wywierają wpływ na ośrodkowy układ nerwowy np. 1,2-dimetylo-5-fenylimidazolina w dawce 1/10 LD₅₀ hamuje hiperaktywność amfetaminową i nasila działanie nasenne heksobarbitalu, 1,2-dimetylo-5-/2-metoksyfenilo/-imidazolina w dawce 1/10 LD₅₀ hamuje ruchliwość spontaniczną i hamuje stereotypię apomorfinoową, 1-Dietyloaminoetylo-2-metylo-5-/p-metylofenilo/-imidazolina i 1-dietyloaminoetylo-2-metylo-5-/p-metoksyfenilo/-imidazolina w dawce 1/10 LD₅₀ hamuje ruchliwość spontaniczną myszy o 50–75% i efekt ten utrzymuje się przez 2 godziny oraz nasilają działanie nasenne heksobarbitalu.

Nadają się także do stosowania jako surowce do wytwarzania pochodnych 1-feniloetylenodiaminy, które znajdują zastosowanie do syntezy związków o potencjalnym działaniu farmakologicznym.

Przykład I. W kwasoodpornym wahlwym autoklawie o pojemności 330 cm³ umieszcza się 39 g (0,2 mola) nitrilu kwasu N-acetylo-N-metylo- α -aminofeniloctowego, 60 cm³ alkoholu metylowego, 1 g niklu Raneya i załaduje autoklaw wodorem do 5 MPa. Następnie po uruchomieniu mieszania zawartość autoklawu ogrzewa się do temperatury 125–135°C i utrzymuje w tej temperaturze przez 2 godziny. Ciśnienie wzrasta początkowo do około 6 MPa, a następnie opada do około 2 MPa. W reakcji zużywa się około 9 dcm³ wodoru. Po oziębieniu mieszaniny dekantuje się nadniklu Raneya roztwór metanolowy i po oddestylowaniu alkoholu metylowego wyodrębnia przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem 29 g 1,2-dimetylo-5-fenylimidazoliny o temperaturze wrzenia 150–152°C/1,73 kPa. IR (KBr): 1612 cm⁻¹ (C=N); NMR (CCl₄) ppm: 1,90 (s, 3H, CH₃-C), 2,56 (s, 3H, CH₃-N), 3,3–4,35 (m, 3H, CH i CH₂), 7,2 (s, 5H, C₆H₅)

Analiza dla wzoru C₁₁H₁₄N₂ (174,2)

obliczono:	75,82% C,	8,10% H	16,08% N
oznaczono:	75,54% C	8,20% H	15,84% N

Przykład II. Postępując analogicznie jak w przykładzie I do reakcji użyto nitril kwasu N-metylo-N-acetylo- α -amino-2-metoksyfeniloctowego i uzyskano 1,2-dimetylo-5-/2-metoksyfenilo/imidazolinę o temperaturze topnienia 106–109°C po krystalizacji z metanolu.

Analiza dla wzoru C₁₂H₁₆N₂O (m. cz. 204,3)

obliczono:	70,5% C,	7,9% H	13,8% N
oznaczono:	70,2% C,	8,0% H	13,8% N

IR (KBr): 1680 cm⁻¹ (C=N).

Przykład III. Postępując analogicznie jak w przykładzie I do reakcji użyto nitril kwasu N-acetylo-N-metylo- α -amino-2-chlorofeniloctowego i uzyskano 1,2-dimetylo-5-/2-chlorofenilo/imidazolinę o temperaturze wrzenia 174–177°C/3,2 kPa.

Przykład IV. Postępując analogicznie jak w przykładzie I do reakcji użyto nitril kwasu N-acetylo-N-dimetyloaminopropilo- α -amino-4-metylofeniloctowego i uzyskano 1-/3-dimetyloaminopropilo/-2-metylo-5-/4-metylofenilo/imidazolinę o temperaturze wrzenia 205–210°C/1,87 kPa.

Analiza dla wzoru C₁₆H₂₅N₃ (m. cz. 259,4)

obliczono:	16,20% N
oznaczono:	16,15% N

Przykład V. Postępując analogicznie jak w przykładzie I do reakcji użyto nitril kwasu N-acetylo-N-dietyloaminoetylo- α -amino-4-metylofeniloctowego i uzyskano 1-/2-dietyloaminoetylo/-2-metylo-5-/4-metylofenilo/imidazolinę o temperaturze wrzenia 210–220°C/2,4 kPa.

Analiza dla wzoru C₁₇H₂₈N₃

obliczono:	15,31% N
oznaczono:	15,12% N

Przykład VI. Postępując analogicznie jak w przykładzie I do reakcji użyto nitril kwasu N-acetylo-N-dietyloaminoetylo- α -amino-4-metoksyfeniloctowego i uzyskano 1-/2-dietyloaminoetylo/-2-metylo-5-/4-metoksyfenilo/imidazolinę o temperaturze wrzenia 233–38°C/2,13 kPa.

Analiza dla wzoru $C_{17}H_{28}N_3O$

obliczono: 14,46% N

oznaczono: 14,32% N

Przykład VII. Postępując analogicznie jak w przykładzie I użyto nityl kwasu N-metylo-N-benzylo- α -aminofenylooctowego i uzyskano 1-benzylo-2-metylo-5-fenylimidazolinę o temperaturze wrzenia $222-5^{\circ}C/1,47$ kPa.

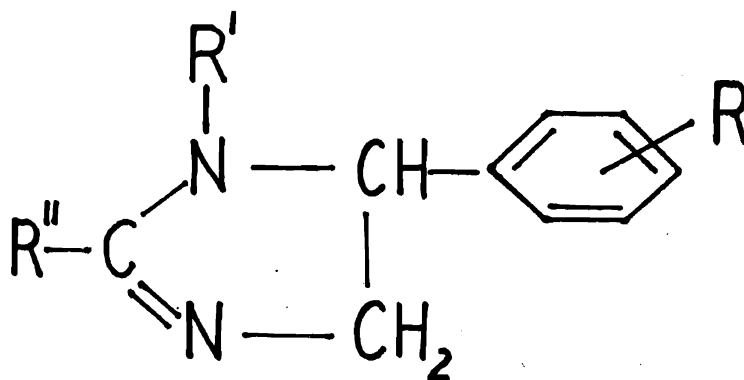
Analiza dla wzoru $C_{17}H_{18}N_2$

obliczono: 11,20% N

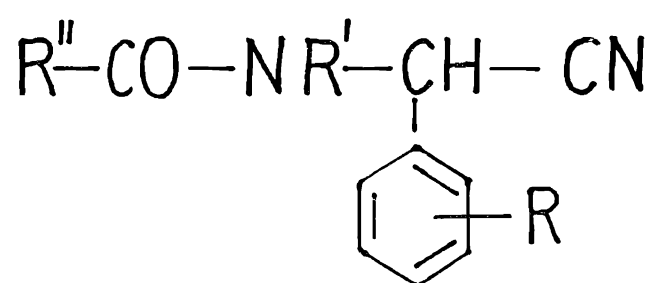
oznaczono: 11,28% N

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania nowych pochodnych 5-fenylimidazolin o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkilową, alkoksyłową lub trifluorometylową, R' oznacza grupę alkilową, aryloalkilową, lub dialkiloaminoalkilenową, a R'' oznacza grupę alkilową, **znamienny tym**, że stanowiące pochodne acylowe nityli kwasów α -aminoalifatycznych o ogólnym wzorze 2, w którym symbole R, R' i R'' mają wyżej podane znaczenie, poddaje się katalitycznemu wodorowaniu w środowisku rozpuszczalnika organicznego, korzystnie alkoholu alifatycznego, zwłaszcza etylowego, metylowego lub propylowego w obecności aktywnego katalizatora, korzystnie niklu Raneya, w temperaturze $50-180^{\circ}C$, po czym po oddzieleniu katalizatora i oddestylowaniu rozpuszczalnika produkt wyodrębnia się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem.



WZÓR I



WZÓR II