

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.²
C07D 233/54

(45) 공고일자 1980년01월28일
(11) 공고번호 특허1980-0000039

(21) 출원번호	특 1974-0003872
(22) 출원일자	1974년 10월 19일
(71) 출원인	맥네일 라보라토리스, 인코포레 이티드 미국 펜실바니아 폴트와싱턴 캠프 힐 로드
(72) 발명자	크리스 로이시 라스부센 미국 펜실바니아 엠브러 부트러 피케 1540
(74) 대리인	김의창

심사관 : 김덕치 (책자공보 제460호)

(54) 4-옥소-2-이미다조리디닐리덴 우레아의 제조방법

요약

내용 없음.

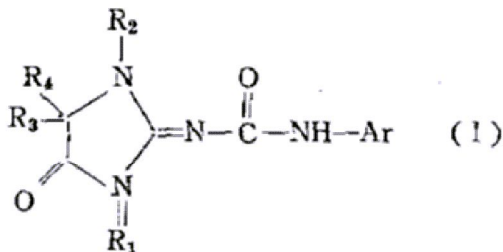
명세서

[발명의 명칭]

4-옥소-2-이미다조리디닐리덴 우레아의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 하기 일반식으로 표시되는 신규한 4-옥소-2-이미다조리디닐리덴 우레아의 제조방법에 관한 것이다.



상기식에서

R₁은 수소와 저급알킬로부터 선택한 것으로 특히 수소이며

R₂는 수소와 저급알킬로부터 선택한 것으로 메틸보다 적당하며

R₃는 수소와 아릴로부터 선택한 것으로 수소가 보다 적당하고

R₄는 수소, 아릴 및 아릴알킬로부터 선택한 것으로 수소가 적당하고

Ar는 상기 R₃와 R₄가 2,6-디-치환된 아릴과 다르다는 조건하에 아릴인데

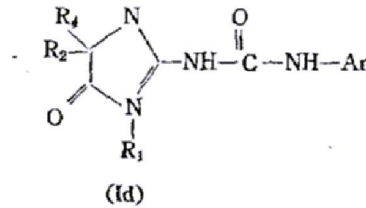
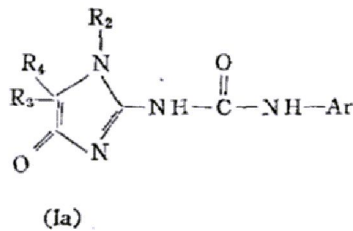
R₃와 R₄의 이러한 제한은 만일 R₃와 R₄가 이러한 제한이 없다면 입체적 방해가 일어나기 때문에 이러한 화합물의 제조가 어렵게 되므로 주어진 것임.

본 명세서에 기술된 "저급알킬" 및 "저급알콕시"는 직쇄나 분지쇄로 예를들면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 펜틸, 옥틸등과 에톡시, 에톡시 같은 1-8개의 탄소 원자를 갖는 알킬 및 알콕시를 말하며 "할로"란 플루오로, 브로모, 크로로 및 요드를 말한다. "아릴"이란 페닐, 니트로페닐, 트리플루오로메틸페닐, 디저급알킬아미노페닐 및 할로, 저급알킬과 저급알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택한 1-3개로 치환된 페닐을 포함한다. "아릴알킬"은 벤질, 페네틸, 펜프로필등과 같은 아릴 알킬을 의미하며 보다 적당한 아릴알킬은 벤질이다.

R₁이나 R₂ (또는 둘 모두)가 수소인 일반식 (1)의 화합물은 일반식(1)로 나타내는 것 이외에 수개의 이성

체형태가 존재한다.

이 형태들은 다음으로 표시된다.



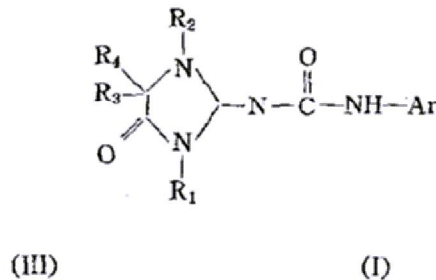
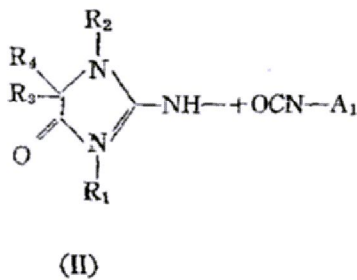
상기 식에서

R_1, R_2, R_3, R_4 및 Ar은 상술한 바와 같다.

일반식 (I)의 4-옥소-2-이미다조리딘리덴 우레아는 적당한 2-이미노-이미다조리딘-4-온 (II)을 적당한 아릴 이소시아네이트(III)와 반응 시킴에 의하여 쉽게 얻는데 아릴 이소시아네이트와 완전한 반응을 위하여 약간 과량의 반응물을 사용하는 것이 좋다.

반응은 예를 들어 디옥산, 테트라하이드로푸란(THF), 1,2-디메톡시-에탄, 디에틸렌글리콜의 디메틸에테르 등과 같은 포리에테르용매; N, N-디메틸포름아마이드(DMF); 디메틸설폭사이드(DMSO); 헥사메틸인산트리아마이드 및 다른 유사한 유기용매 같은 무수, 극성 불활성유기 용매내에서 실시된다. 반응이 완결된 후 상당량의 2-아미노-1-R-이미다조리딘-4-온 반응물(II)은 여과하고 원하는 생성물을 일반적으로 반응 혼합물에 냉각수를 첨가함에 의하여 회수한다. 그리고 조생성물은 표준 재결정방법에 의하여 적당한 유기용매로부터 정제한다.

정제한 생성물이 큰 결정 형태로 얻어지는 경우 예를 들어 밀링(Milling) 미세화, 재침전 등 공지의 표준 방법에 의하여 결정의 크기를 미세화 시키는 것이 약리적으로 유리하다. 이들 방법은 주어진 약물의 강화된 흡수 및 생리적 이용성을 높이는 것으로 알려졌다.



(I)

일반식(I)의 화합물들은 다음의 급성위 누관에 대한 쥐시험에 의하여 유용한 항-분비 작용을 갖고 있다는 것이 발견되었다. 시험될 화합물의 항-분비 작용은 2.5-40mg/kg 체중의 투약량으로 화합물을 하루 세 번씩 쥐의 내부 십이지장에 주사하여 연구하였다. 쥐는 시험되기전 24시간 단식 시키고 개별적 장 속에 넣고 물만을 준다. 시험하는 날 쥐의 체중을 달아서 각 시험될 쥐가 $\pm 20g$ 이내가 되도록 선택한다. 에테르로 마취시킨후 작은 집게를 사용하여 이를 제거한다. 길이가 약 15cm정도로 배를 가르고 위의 십이지장을 노출시킨다. 이 때 위내 음식이나 똥 물질로 채워졌다면 쥐를 버린다.

4-0머시렌(* 존슨과 존슨 또는 써브시디어리 회사의 상표) 봉합사를 사용하여 주위 어떤 혈관을 관통하지 않도록 주의하면서 줄라맨 끈을 위의 기저(基底)에 만든다. 줄라맨끈의 중심에 있는위(胃)내에 작은 금을 만들고 한첨단에 테두리가 있는 작은 비닐관으로된 캐놀라를 위내에 넣고 끈을 테두리 둘레에 탄탄히 줄라맨 다음 즉시 시험 화합물을 쥐 10mg당 0.5ml의 용량으로 투여한다. 일반적으로 3마리의 쥐가 시험될 각 투약량에 대하여 사용될 각 투약량에 대하여 사용되며 비교 쥐는 시험 용액으로 보통 0.5%액상 메틸셀룰로스를 투여한다.

시험 화합물의 투여후 위벽과 피부를 3-4개의 18mm 크립프(clip)로 동시에 잡아매어 밀폐 시키고 회수시험관을 캐놀라에 놓는다. 황으로 스트리트를 만들어 캐놀라가 자유롭게 매달리고 쥐가 부담없이 움직일수 있도록 만든 상자에 각 쥐를 넣는다.

쥐를 30분간 안정시킨후 캐놀라상의 회수관을 버리고 깨끗한 관으로 대체하여 위액을 받는다. 1시간 동안 회수한 다음 캐놀라를 제거하고 쥐를 희생시킨다. 회수된 위액시료를 원심분리관에 놓고 침전물이 침전되도록 원심 분리하여 용량을 읽고 상동액의 1ml를 10ml의 증류수가 들어 있는 비커에 넣고 0.01N 수산화나트륨을 사용하여 pH7로 적정한다. 결과는 용량, 적정기능산 및 총 산량에 대하여 측정되는데 여기에서 용량 위액의 총 ml-침전물: 적정가능산(미리당량/ℓ)산을 pH7로 적정하는데 요하는 0.01N수산화나트륨의 양 : 총산량은 적정가능산 × 용량이다. 결과는 비교시험대 억제 %로 보고되었다. 본 발명의 대부분 화합물 특히 Ar가 3개의 치환된 페닐이 아닌 일반식(I)의 화합물들은 상기 시험에서 측정할때 유용한 항-분비 작용을 나타낸다.

또한 일반식(I)의 화합물들은 시험 동물에 대한 다음 시험에서 나타난 바와 같이 유용한 중추 신경 억제성을 갖는다는 것이 발견되었다.

시험 A : 항-불안 감정법

항-불안은 I, Geiler in Psychomatic Medicine, eds J.H. Nadine and J. H. Mayer (Lea and Febiger Phila.) 267(1962) 및 Psychopharmacologic (Berl.)

13,74-80 (1968)내에 D.L. 마큐레스와 L. 스페인에 의하여 보고된 바와 같이 평가하였다. 시험될 화합물의 항-불안 작용은 일반적으로 5-25mg/kg(체중)의 투약량을 내부 12지장(i.p)이 주사후 매일 5일간 쥐에 대하여 연구하며 화합물의 효과는 음식물의 재공급중 작용하는 동물의 봉압력을(bar pressing rate)로써 관찰한다. 이 방법은 처리되지 않았을 때의 반응과 처리 하였을 때의 반응에 대한 시험화합물의 효과로 이루어진다. 배가고픈 쥐들은 음식물을 공급하도록 봉을 누르는 훈련을 한다. 즉 국지 가득한 우유를 매 2분간격으로 쥐에게 준다. 이러한 계획하에 12분후 봉을 누를 때에 공급과 동시에 처벌을 나타내는 음(音)을 3분간 들려준다. (봉을 누를 때마다 국지 가득히 밀크를 제공하고 격자 바닥을 통하여 쇼크를 준다) 전해진 쇼크는 지속시간이 0.2미리-초, 강도는 0.5-3.5미리-암페어이다. 각 쥐는 밀크만이 주어졌을 때의 비 처벌기와 우유와 쇼크를 주는 처벌기(期)를 4-6번 교대로 한다. 대조군(對照群)의 반응은 각 쥐에 대하여 5일간 매일 식염수의 주사후 얻으며 각 쥐는 매일 동일 시간 및 동일 시험 상자내에서 평가된다. 반응을 기록하고 공급(밀크) 및 처벌(쇼크)는 적당한 자동적 장치에 의한다. 시험될 화합물의 작용도는 용매만의 급여 후 봉압력수를 화합물의 급여후, 봉압력수와 비교함에 의하여 평가된다.

시험 B :

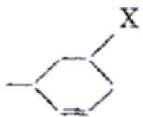
근육-이완은 M.J.orloff et al, Proc. soc. Exp. Buol. and Med. 70 253 (1049) as modified by G.chem and B. Bohner, J. Phamlacol Exp.t Terap 117, 142 (1956)

에 기술된 바와 같이 스트리크닌이 유발하는 발작에 대한 시험화합물의 효과에 대한 판단으로 평가한다.

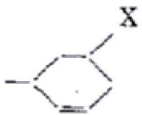
항-스트리크닌 작용은 생쥐에 25-5,000mg/kg 체중의 경구적 투여후 스트리크닌에 의하여 유발된 발작초기에 화합물의 효과로 결정한다.

시험 C : 생쥐의 행동은 S. Irwin, Gordon Research Conference on Medical chemistry 1959 p.133에 기술된 바와 같이 평가한다. 이 평가에서 10-300mg/kg 체중의 투약량으로 시험된 화합물을 생쥐 내부 12지장에 투여한후 보행실조, 활동도의 감소 및 정향반사 상실의 징조를 관찰한다.

상기 시험의 결과로써 제약적 허용 담체와 혼합된 일반식(1)화합물의 효과적인 중추신경 억제제의 양을 중추신경 억제강응을 유도하기 위하여 인간을 포함한 온혈동물에 투여할수 있다. 이러한 목적으로 상술한 단위투약 형태로 급여할때 작용 성분의 양은 15-500mg 특히 15-250mg의 1회 단위 투약량이 사용된다. 본 발명의 적당한 화합물은 $R_1=R_3=R_4$ =수소 R_2 는 메틸이며 Ar가



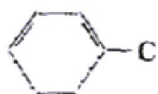
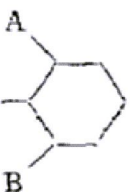
(식에서 X는 수소, 할로, 메틸 메톡시, 에톡시, 및 트리플루오로-메틸로 부터 선택한것)인 것이며 가장 적당한 화합물은 $R_1=R_3=R_4$ =수소 R_2 는 메틸이고 Ar가



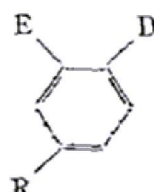
(단 X는 수소, 메틸, 메톡시, 클로로, 브로모 및 트리플루오로메틸로부터 선택한 것)인 화합물인데 이것들은 특히 항-불안 작용제로써 유용하다. 본 발명은 예를 들어 불안이 일상생활의 여러가지 요구 사항에 대처하는데 대한 능력이 저해진 사람 또는 불안이 육체적 안녕에 악영향을 주는 사람에게 작용 성분으로써 유효한 상술한 화합물을 항-불안반응을 줄이도록 적당한 농도로 투여하여 불안을 감소시키는 방법을 제공한 것이다.

15-500mg의 본 발명의 활성 성분을 단위 투약형태로 항-불안 목적에 사용하며 상술한 가장 적당한 화합물을 인간이 사용할 수 있는 가장 적당한 양은 1일에 3-4회 경구적이나 비 경구적으로 투여된 15-500mg을 투여하는 것이다.

골격근육을 이완시키는 목적을 위한 일반식(1)의 적당한 화합물들은 $R_1=R_3=R_4$ =수소 R_2 가 메틸이며 Ar가 다음 일반식으로 부터 선택한 것들이다.



및



상기식에서

A는 할로 및 저급알킬로 구성된 것으로 부터 선택한 것이고

B는 할로의 저급알킬로 부터 선택한 것이며

C는 할로, 저급알킬 저급알콕시크리폴루오메틸 및 디메틸아미노로부터 선택한 것이고 D는 할로이며 E는 저급알킬이고 F는 저급알킬임

본 발명은 예컨대 근육 경련이나 만성하부 용골봉으로 인한 고통을 받는 사람에 대한 작용 성분으로써

상술한 화합물을 효과적인 골격 근육이완 감응을 유발 시키는데 적당한 농도로 투여하는 것을 포함한 근육통을 격감시키는 방법을 제공한다.

15-500mg의 활성 성분을 포함한 단위 투약 형태가 근육이완 목적에 사용되며 상기의 적당한 화합물을 인간에게 투여하는 적당량은 1일에 3-4회의 경구적 또는 비경구적으로 급여된 15-500mg이다.

다음 실시예들은 본 발명의 범위를 제안코자한 것이 아니고 설명을 위한 것이며 모든 부는 무게에 의한 것이다.

[실시예 1]

1-m-클로로페닐-3-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴)우레아 150ml의 건조한 디메틸포름아마이드(DMF)중의 크레아티닌(5.66g, 0.05몰)의 현탁액에 1.68g (0.05몰)의 m-크로로페닐이소시아네이트를 첨가하고, 혼합물을 2시간 교반한후 증기 중탕내에서 30분간 가열하면 용액은 맑게(황색)된다. 이 용액을 여과하여 이과액을 냉각하고 얼음-물을 여과액에 첨가한다.

맑은 황색 고체가 침전되면 여과하여 아세톤-메탄올 및 테트라하이드로 푸란-에테르로부터 재결정하면 용융점이 180-180.5°C인 순수한 생성물 1-m-클로로페닐-3-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴)우레아를 얻는다.

분석 : $C_{11}H_{11}ClN_4O_2$ 에 대한

계산치 : C, 49.54; H, 4.16%

실측치 : C, 49.45; H, 4.19%

[실시예 2]

1-m-클로로페닐-3-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴)우레아 하이드레이트

실시예 1에서 얻은 120g의 순수한 1-m-클로로페닐 3-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴)우레아를 400ml의 디메틸포름아마이드에 용해 시키고 세차게 교반하면서 3.5ℓ의 물에 쓴다.

생성된 1-m-클로로페닐-3-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴)우레아하이드레이트 고온 결정을 여과에 의하여 회수하고 물로 세척한후 실온에서 4시간 건조한 다음 5.0mm의 진공(실온)에서 8시간 건조하면 용융점 180.5-181.5°C인 약 120g의 생성물을 수득한다.

분석 : $C_{11}H_{11}ClN_4O_2 \cdot H_2O$ 에 대한

계산치 : C, 46.41; H, 4.60; H_2O , 6.33; N, 18.64%

실측치 : C, 46.43; H, 4.62; N, 19.83, H_2O 6.37, 6.41%

[실시예 3]

1-(2,6-디클로로페닐)-3-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴)우레아

사용되었던 m-크로로페닐 이소시아네이트 대신에 당량의 2,6-디클로로페닐 이소시아네이트로 치환하고 실시예 1의 공정에 따르면 용융점이 211-212°C(분해)인 1-(2,6-디클로로페닐)-3-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴)우레아를 얻는다.

$C_{11}H_{10}Cl_2N_4O_2$ 에 대한 분석

계산치 : C, 53.8 H; 3.35%

실측치 : C, 43.55 H; 3.31%

[실시예 4]

1-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴)-3- P-메톡시페닐우레아

100ml의 건조한 DMF내의 크레아티닌 (11.88g, 0.105몰)의 교반된 현탁액에 냉각하면서 P-메톡시 페닐 이소시아네이트 (14.91g, 0.100몰)을 15분간에 걸쳐 적하한다.

8시간 교반후 혼합물을 500ml의 얼음물에 쏟으면 백색 결정 생성물이 생기는데 이것을 여과하여 물로 세척하고 테트라하이드로 푸란-메탄올로부터 재결정(두번)에 의하여 정제한다. 결정 생성물은 최소 DMF에 용해한 생성물 용액을 교반된물(약. 1.1ℓ)에 첨가하고 결과적인 결정물을 여과후 실온에서 진공하에 24시간 방치하면 미세결정으로 된다.

용융점 : 193.5°C (분해)

[실시예 5]

실시예 4의 공정에 따라 당량의 적당한 이미다조리딘-4-온 및 적당한 아릴이소시아네이트로 치환하여 다음 각 생성물을 수득한다.

1-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리딘리덴)-3-(3,4-디클로로페닐(우레아 헤미하이드레이트 : 용융점 199-202°C (분해) : 1-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리딘리덴)-3-P-메톡시페닐우레아 하이드레이트 용융점 144°C 및 1-m-크로로페닐-3-(4-옥소-2-이미다조리딘리덴)

우레아 : 용융점 225-227°C (분해)

[실시예 6]

1-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리딘리덴)-3-P-크로로페닐우레아

100ml의 건조한 DMF내의 크레아티닌(11.88g, 0.105몰)의 교반된 현탁액중에 P-크로로페닐이소시아네이트(15.36g, 0.100몰)를 냉각하면서 적하한다.

혼합물을 16시간 교반한 다음 500ml의 얼음물에 쏟아서 생긴 결정 생성물을 여과하여 물로 세척하고 아세톤-메탄올로부터 2번 테트라 하이드로 푸란(THF)로 부터 1번 그리고-메탄올로부터 재결정시킨 다음 진공에서 24시간 건조시켜 용융점 이 190-2°C(분해)인 순수한 1-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리딘리덴)-3-P-크로로페닐우레아를 수득한다.

[실시예 7]

1-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리딘리덴)-3-P-토릴우레아

100ml의 건조한 DMF내에 크레아티닌 (11.88g, 0.105몰)의 교반된 현탁액에 P-토릴이소시아네이트(13.31g 0.100몰)을 냉각하면서 15분간에 걸쳐 적하하고 3.5시간 교반후 혼합물을 500ml의 얼음물이 쏟아서 생긴 백색결정 생성물을 여과하여 물로 세척한다.

아세톤-메탄올로, 다음이 THF-메탄올로부터의 재결정은 순수한 1-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리딘리덴)-3-P-토릴우레아를 제공한다.

결정입자는 최소 DMF에 용해한 수득 생성물 용액을 1.1ℓ 세차게 교반된 물에 첨가하며 여과한 다음 생성된 고온 결정을 진공에서 24시간 건조함에 의하여 보다 미세입자로 만든다.

용융점 198-200°C (분해)

[실시예 8]

1-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리딘리덴)-3-m-토릴우레아

사용되었던 P-토릴이소시아네이트 대신에 당량의 m-토릴이소시아네이트로 치환하여 실시예 VII의 공정을 반복함에 의하여 제조한다. 반응 시간은 6시간이며 THF-메탄올로 2번

재결정 : 용융점 183-185°C (분해)

[실시예 9]

1-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리딘리덴)-3-트리플루오로메틸-페닐우레아

사용된 P-포릴이소시아네이트 대신에 당량의 m-트리플루오로페닐이소시아네이트로 실시예 VII의 공정을 반복함에 의하여 제조하는데 반응 시간은 6시간이고 아세톤-메탄올로 재결정함

용융점 197-8°C (분해)

[실시예 10]

1-(1-메틸-4-옥소이미다조리딘리덴)-3-(2,6-키시릴) 우레아

200ml의 건조한 THF내에 5.66g (0.05몰)의 크레이티닌 및 7.36g (0.05몰)의 2,6-키시릴이소시아네이트의 현탁액을 환류하에 방새도록 (약 15시간) 가열한 다음 뜨거운 용액을 여과하여 여과액을 총 부피 400ml가 되도록 에테르로 희석하면 조생성물이 생긴다.

메탄올로 재결정하면 용융점이 190°C (분해) 이상인 순수한 1-(1-메틸-4-옥소이미다조리딘리덴)-3-(2,6-키시릴) 우레아를 얻는다.

C₁₃H₁₆N₄O₂ 에 대한 분석

계산치 : C, 59.98; H, 6.20%

실측치 : C, 60.17; H, 6.24%

[실시예 11]

1-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리딘리덴)-3-페닐우레아

사용되었던 P-메톡시페닐-이소시아네이트 대신에 당량의 페닐이소시아네이트를 치환하는 것 이외에는 실시예 VI의 공정을 반복하면 최종 생성물으로써 용융점이 (185°C) 187-9°C인 1-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리딘리덴)-3-페닐우레아를 얻는다.

[실시예 12]

당량의 적당한 2-아미노-1-저급알킬이미다조리딘-4-온과 적당한 아릴이 소시아네이트를 반응물로써 사용하는 것 이외에는 실시예 VI의 공정을 반복함에 의하여 다음의 각 생성물을 얻는다.

1-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴)-3-페닐우레아

3-m-브로모페닐-1-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴) 우레아 : 용융점-183-184°C (분해)

3-m-에톡시페닐-1-(1-n-옥틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴) 우레아

3-m-에틸페닐-1-(1-에틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴)우레아

1-(3,4-디메틸페닐)-3-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴) 우레아 용융점 219-221°C (분해)

1-(P-트리플루오로메틸페닐)-3-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴)우레아 : 용융점 197-200°C (분해)

1-(P-T부틸페닐)-3-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴) 우레아 : 용융점 188-189°C

1-(3-n-프로필페닐)-3-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴) 우레아 : 용융점 167-168°C

[실시예 13]

1-(3-크로로페닐)-3-(1,3-디메틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴) 우레아

6.35g (0.050몰)의 1,3-디메틸-2-이미노이미다조리딘-4-온, 7.85g (0.050몰)의 3-크로로페닐이소시아네이트와 75ml의 건조한 테트라하이드로푸란의 혼합물을 실온에서 4시간 교반한 다음 용액을 진공에서 증발시키고 잔유물을 아세트니트릴부터 결정화시킨다. 아세트니트릴-에테르로부터 2회재 결정하면 용융점이 134-137°C인 순수한 1-(3-크로로페닐)-3-(1,3-디메틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴) 우레아를 얻는다.

[실시예 14]

1-(3-크로로-2,6-디메틸페닐)-3-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴)우레아

50ml의 건조한 DMF 내 7.92g (0.07몰)의 크레아티닌의 교반된 현탁액에 9.08g (0.05몰)의 3-크로로-2,6-디메틸페닐이소시아네이트를 첨가하고 4시간 교반후 반응 혼합물을 비반응 크레아티닌을 제거하기 위하여 규조토패드를 통하여 여과하고 잉여의 얼음물을 첨가하면 껌 같은 반고체 덩어리가 침전한다. 생성물을 건조시키기 위하여 18시간 바람을 불어 넣은 후 아세톤-에테르로부터 재결정한다.

최종 생성물을 디크로로메탄에 넣고 얻어진 용액을 규조토를 통하여 여과한다.

농축하여 에테르로 희석하면 용융점이 140-141.5°C인 순수한 생성물인 1-(3-크로로-2,6-디메틸페닐-3-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴)우레아를 얻는다.

[실시예 15]

1-(2,6-디메틸페닐)-3-(5,5-디페닐-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴)우레아

300ml의 건조한 DMF 내의 6.95g (0.0306몰)의 5,5-디메틸-2-아미노-2-이미다조릴-4-온의 현탁액을 4.5g(0.0306몰)의 2,6-디메틸페닐 이소시아네이트로 처리한다. 반응 혼합물을 40°C에서 2시간 교반한 다음 냉각한 물에 쏟고 얻어진 고체를 여과한다.

조생성물을 가열하면서 30ml의 물을 첨가하고 모든 고체가 용액이 될때까지 가열된스러리에 아세톤(1.5ℓ)을 첨가한다. 용액이 300ml의 부피가 되도록 증발시키고 냉각하여 생긴 고체를 여과하면 350°C 이상까지 용융점이 없는 순수한 1-(2,6-디메틸페닐)-3-(5,5-디페닐-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴)우레아를 얻는다.

$C_{24}H_{22}N_4O_2$ 에 대한 분석

계산치 : C, 72.32; H, 5.56%

실측치 : H, C, 72.00; 5.68%

[실시예 16]

1-(1,3-디메틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴)-3-(2,6-디메틸페닐)우레아

75ml의 건조한 테트라하이드로푸란에서 6.35g (0.050몰)의 1,3-디메틸-2-이미노아마아조리딘-4-온과 7.25g (10,050몰)의 2,6-디메틸페닐이소시아네이트의 혼합물을 실온에서 2시간 교반한 다음 30분간 환류시킨다.

반응 혼합물을 진공에서 증발시키고 남은 고체를 테트라하이드로푸란-에테르로 결정화 한다.

동일 용매 혼합물로부터 2번 더 재결정화 하면 용융점이 115.5-188.5°C인 순수한 생성물 1-(1,3-디메틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴)-3-(2,6-디메틸페닐)우레아를 얻는다.

[실시예 17]

1,3-디메틸-2-이미노이미다조리딘-4-온과 2,6-디메틸페닐이소시아네이트대신에 당량의 적당한 이미다조리딘-4-온과 적당한 아릴 이소시아네이트로 치환하여 실시예 16의 공정에 따르면 다음 각 생성물들은 얻는다.

1-(3-크로로페닐)-3-(1-옥틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴)우레아, 용융점 98-100℃

1-(1-옥틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴)-3-페닐우레아, 용융점 109.5 -110℃

1-(3-크로로페닐)-3-(1-메틸-4-옥소-5-벤질-2-이미다조리디닐리덴) 우레아, 용융점 167-168°C

1-(1-메틸-4-옥소-5-벤질-2-이미다조리디닐리덴)-3-페닐우레아, 용융점 158-160℃

[실시예 18]

1-(1-메틸-4-옥소-2-이미디조리디닐리덴)-3-*m*-니트로페닐우레아

100ml의 건조한 DMF 내 12.45g의 크레아티닌의 교반한 슬러리에 16.41g (0.1몰)의 m-니트로 페닐이소시아네이트(벤젠-펜탄으로부터 사전에 재결정한)을 첨가하고 9시간후 얼음물을 결정화가 일어날때까지 점차적으로 첨가한다. 과잉의 얼음물을 첨가하면 결정화 하는 껌 같은 결정이 침전한다.

THF-물로 다음에 THF로 부터 재결정하면 용융점이 182-188℃ (분해)인 순수한 생성물 1-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴)-3-m-니트로페닐우레아를 얻는다.

[실시예 19]

실시에 X V III의 공정에 따르고 사용되었던 2,6-디메틸페닐이소시아네이트를 당량의 아릴이소시아네이트로 치환하면 다음 생성물을 얻는다.

1-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴)-3-(P-니트로페닐)우레아, 용융점 220-223℃(분해)

1-(P-디메틸아미노페닐)-3-(1-메틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴) 우레아 : 용융점 210-216℃ (분해)

[실시예 20]

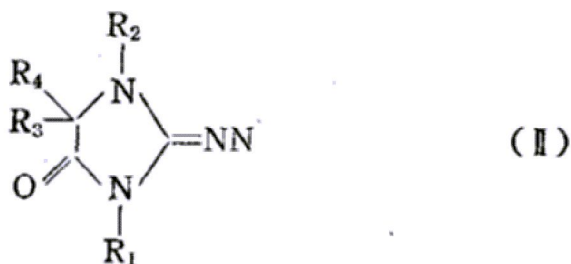
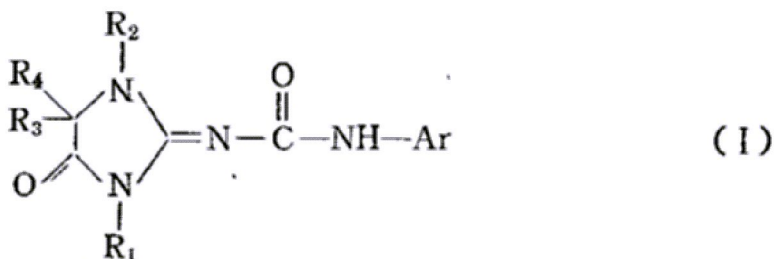
실시에 X의 공정을 따르고 사용된 크레아디닌과 2,6-키시릴 이소시아네이트를 당량의 적당한 이미다조리딘-4-온과 적당한 아릴이소시아네이트로 치환하면 다음의 각 생성물을 얻는다.

1-(3-크로로페닐)-3-(3-메틸-4-옥소-2-이미다조리디닐리덴) 우레아 용융점 169-171°C

(57) 청구의 범위

청구항 1

비수성유기용매내에서 하기 일반식(II)의 화합물을 일반식(III)의 화합물과 반응 시킴을 특징으로 하는 하기일반식 (I)을 가진 4-옥소-2-이미다조리디닐리덴 우레아의 제조방법



상기식에서

R₁는 수소나 저급알킬이고

R₂는 수소나 저급알킬이며

R₃는 수소나 아릴이며

R_4 는 수소, 아릴이나 아릴 알킬이며

Ar는 아릴이다. 단 R_3 및 R_4 는 2,6디치환 이외의 것이다.