

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT (11) 146006 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET



- (21) Ansøgning nr. 941/75 (51) Int.Cl.³ C 07 D 233/50
(22) Indleveringsdag 10. mar. 1975
(24) Løbedag 10. mar. 1975
(41) Alm. tilgængelig 6. okt. 1975
(44) Fremlagt 16. maj 1983
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 5. apr. 1974, 2854/74, AT

(71) Ansøger CHEMIE LINZ AG, A-4020 Linz, AT.

(72) Opfinder Rudolf Franzmair, AT: Heribert Pittner, AT.

(74) Fuldmægtig Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard.
-
- (54) Fremgangsmåde til fremstilling af
i 2- og 6-stillingen i phenylringen
substituerede 2-phenylamino-2-imidazolinderivater eller salte deraf.

UK 146006B

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af i 2-og 6-stillingen i phenylringen substituerede 2-phenylamino-2-imidazolin-derivater med de i krav 1's indledning anførte almene formler Ia og Ib, og fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

Fra de østrigske patenter nr. 248 428, nr. 250 344 og nr. 250 345 er det kendt, at 2-arylamino-2-imidazolin-derivater, især 2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin, har en udpræget hypotensiv virkning kombineret med en sedativ virkning.

Fra belgisk patent nr. 741 947 kendes endvidere N-aroylderivater af de nævnte 2-arylamino-2-imidazolin-derivater, f.eks. 2-[N-benzoyl-(2',6'-dichlorphenyl)-amino]-2-imidazolin, som ligeledes har denne hypotensive virkning i forbindelse med en sedativ virkning.

Til fremstilling af disse 2-arylamino-2-imidazolin-derivater, især 2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin, har man hidtil i første række benyttet fremgangsmåder, som bygger på kondensation af ethylendiamin med sådanne derivater af tilsvarende substituerede aniliner, i hvilke amingruppen i forvejen var overført i en thio-urinstof-, isothiuronium-, guanidin- eller isocyaniddihalogenidgruppe. (Se østrigske patenter nr. 248 428, nr. 250 344, nr. 250 345, nr. 278 000, nr. 278 776 og nr. 284 838). Men disse fremgangsmåder har alle den ulempe, at man kun kan opnå forholdsvis ringe udbytter, og at man yderligere i mange af disse fremgangsmåder må tage en ubehagelig udvikling af svovlholdige luftarter som f.eks. H_2S med i købet.

For 2-arylamino-2-imidazolinderivater, som i den aromatiske kerne bærer et halogenatom, en trifluormethyl- eller en cyanogruppe, og yderligere en methyl- eller methoxygruppe, er fremstillingen også mulig ved omsætning af de tilsvarende substituerede aniliner med alkylmercaptoimidazolin eller bis-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-phosphin-chlorid, se østrigsk patent nr.

266 826 og nr. 267 522. Dette gælder imidlertid ikke for 2,6-dichloraryl-2-imidazolin. Ved disse fremgangsmåder er et udbytte ikke angivet. I tilfælde af omsætning med alkylmercapto-imidazolin er yderligere en under reaktionen optrædende mercaptanfraspaltning en ulempe.

N-arylderivaterne af 2-arylamino-2-imidazolinderivaterne er ifølge belgisk patent nr. 741 947 kun tilgængelige gennem aro-ylering af de frie 2-arylamino-2-imidazoliner med de tilsvarende syrechlorider.

10 Fra dansk patentansøgning nr. 2762/73 kendes en fremgangsmåde til fremstilling af imidazolin-derivater, som adskiller sig fra fremgangsmåden ifølge opfindelsen ved, at der som udgangsmateriale anvendes usubstituerede og ikke N-benzoylerede imidazolin-2-oner, og ved, at der anvendes et mindre overskud af POCl_3 .

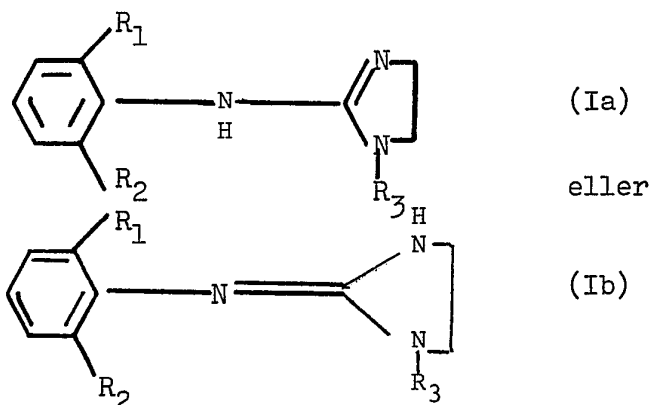
Dansk patentansøgning nr. 1498/74 beskriver en fremgangsmåde, der er nært beslægtet med den omhandlede fremgangsmåde, men som ikke fører til så høje udbytter.

20 Det har nu vist sig, at 2-phenylamino-2-imidazoliner lader sig fremstille væsentlig simplere og fordelagtigere og med væsentligt bedre udbytter ved omsætning af de tilsvarende substituerede aniliner med 1-benzoyl-imidazolidin-2-oner og efterfølgende neutralisering eller forsæbning af de opstående mellemprodukter, når der arbejdes i nærvær af phosphoroxychlorid.

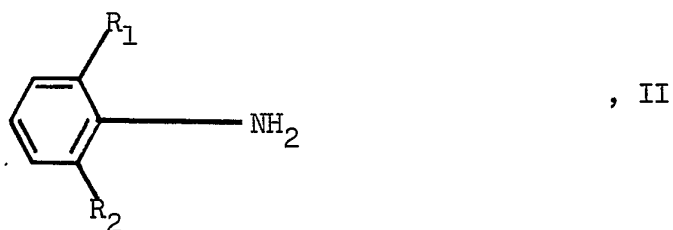
25 De efter neutralisering af den sure reaktionsblanding udfældede mellemprodukter er benzoyl-derivater af de nævnte 2-phenyl-2-imidazoliner, som ikke er identiske med de i belgisk patent nr. 741 947 beskrevne derivater, hvilket bl.a. kan bevises ved blandingssmeltepunkt, idet benzoylgruppen er knyttet til et

30 imidazolkvælstof. I disse i ren form udfældede benzoylderivater lader benzoylgruppen sig meget let fraspalte ved forsæbning, idet 2-phenylamino-2-imidazolinerne udfældes i særlig ren form.

Formålet med opfindelsen er således at tilvejebringe en fremgangsmåde til fremstilling af 2-phenylamino-2-imidazolin-derivater med den almene formel



- 5 hvori R_1 og R_2 hver for sig betyder chlor, brom eller methyl, og R_3 er hydrogen eller R_4 , hvor R_4 betyder en benzoylgruppe, som kan være substitueret med en alkylgruppe med 1 eller 2 C-atomer, eller salte deraf. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man omsætter et anilinderivat med den almene formel



- 10 hvori R_1 og R_2 er defineret som ovenfor, med en 1-aroyle-imidazolidin-2-on med den almene formel



hvor R_4 er defineret som ovenfor, i nærvær af mindst 2 mol phosphoroxychlorid per mol af det anvendte anilinderivat med

formlen II ved temperaturer fra stuetemperatur indtil maksimalt phosphoroxychloridets kogetemperatur. Efter fraskillelsen af det overskydende phosphoroxychlorid hydrolyserer man det udfældede mellemprodukt med vand i kulden eller med en vandig alkalisk opløsning, hvorpå man om ønsket i de derved opnåede forbindelser med formel Ia henholdsvis Ib med betydningen R_3 lig R_4 fraspalter benzoylgruppen ved behandling med alkoholer, syrer eller alkalisk reagerende forbindelser og isolerer de opnåede forbindelser med formel Ia henholdsvis Ib som frie baser eller salte med uorganiske eller organiske syrer.

I reglen anvendes anilinderivatet med formel II og 1-benzoyl-imidazolidin-2-onen med formlen III i omtrent ækvimolære mængder. Det er også muligt at anvende en af reaktanterne i ringe overskud, eksempelvis fra 10 til 20% i forhold til mængden af reaktant. Også ved et betydelig større overskud forløber reaktionen principielt på samme måde, idet der dog må regnes med visse udbyttetab, f.eks. en formindskelse af udbyttet på ca. 75% på grund af pladskrævende sidereaktioner.

Med fordel anvender man mindst 3 mol phosphoroxychlorid per mol anilinderivat med formel II, fordi man i så fald opnår optimal renhed af slutproduktet med formel Ia henholdsvis Ib. Særlig foretrukket er den samtidige anvendelse af phosphoroxychlorid som opløsningsmiddel for reaktanten. Der kan også arbejdes i inerte organiske opløsningsmidler, eksempelvis i chlorerede carbonhydrider.

Efter endt omsætning fjernes det overskydende phosphoroxychlorid på hensigtsmæssig vis, hvilket fortrinsvis sker ved afdestillering. Den sure inddampningsremanens indeholder i så fald et phosphorholdigt mellemprodukt, som i de fleste tilfælde krystalliserer. Mellemproduktet hydrolyseres ved behandling med vand i kulde, f.eks. isvand, eller hurtigere med vandige alkaliske medier som f.eks. natriumcarbonat-opløsninger eller fortyndet natriumhydroxid, til forbindelser med formelen Ia henholdsvis Ib, hvori R_3 har betydningen R_4 . Denne

svage hydrolyse kan ske såvel ved direkte tilsætning af det vandige medium til inddampningsremanensen som ved opløsning af denne i et organisk opløsningsmiddel som f.eks. methylenchlorid og behandling af opløsningen med enten iskoldt vand eller alkaliske opløsninger.

- 5 Fraspaltningen af benzoylgruppen ved fremstilling af forbindelserne med formel I kan både ske med syrer, endog mineralsyrer eller organiske syrer, som f.eks. eddikesyre, og med alkalisk reagerende forbindelser, såsom NaOH, KOH, Na_2CO_3 , ammoniak, primære, sekundære eller tertiære aminer, såsom alkylaminer, 10 f.eks. n-butylaminer, ethanolamin, benzylamin eller piperidin, eller alkalialkoholater. Derved kan i mange tilfælde det til spaltning anvendte middel indvirke uden anvendelse af et opløsningsmiddel, f.eks. ved spaltning med fortyndede syrer eller baser eller med organiske aminer. I de tilfælde, hvor det 15 spaltende middel er fast, og forbindelsen med formel Ia henholdsvis Ib, hvor R_3 er lig R_4 , opløses i for ringe grad, anbefales en tilsætning af et egnet opløsningsmiddel eller fortyndingsmiddel. I de fleste tilfælde anbefales det at gennemføre forsæbningen under opvarmning, f.eks. 20 ved temperaturer mellem 60 og 120 °C, med fordel ved reaktionsmediets kogepunkt, for at undgå alt for lange reaktionstider. Opvarmningstiden udgør da for det meste mere end 1 time, hensigtsmæssigt flere timer.

- 25 Overraskende har det vist sig, at fraspaltningen af benzoylgruppen med lavere alifatiske alkoholer, og endda fortrinsvis med primære alkoholer, er mulig og forløber særlig gunstigt. I reglen anbefales det at opløse benzoylforbindelserne i alkoholen og at koge under tilbagesvaling. Spaltningen er ved denne arbejdsmetode meget skånsom, udbyttet udgør over 90%, 30 og der opstår praktisk talt ingen biprodukter.

- Når man vil fremstille forbindelser med formel Ia henholdsvis Ib med betydningen R_3 = hydrogen, er det også muligt at gennemføre spaltningen af det phosphorholdige mellemprodukt og forsæbningen af den deraf følgende benzoylforbindelse med formel Ia henholdsvis Ib i samme arbejdsgang. 35 I dette tilfælde fjernes det overskydende phosphorox-

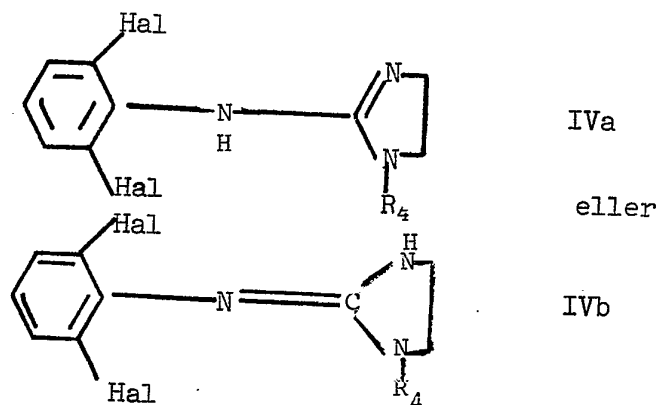
chlorid ved afdestillering fra kondensationens reaktionsprodukt, hvorpå det fraspaltende middel, f.eks. en alkohol, til sættes, og blandingen opvarmes. Det efter spaltning og forsæbning opnåede slutprodukt bliver alligevel udvundet i fuld-
5 stændig ren tilstand, og det samlede udbytte i forhold til anilinderivatet med formel II kan derved forhøjes yderligere.

Denne reaktion i ét trin har vist sig særlig fordelagtig, især ved fremstilling af den kendte virksomme forbindelse 2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin, som ved denne nye fremgangs-
10 måde er blevet tilgængelig på særlig gunstig måde.

Isoleringen af reaktionsprodukterne med formel Ia henholdsvis Ib, hvor R_3 har betydningen hydrogen, kan enten ske direkte som base eller, efter syrebehandling, i form af salte. Gennemføres f.eks. fraspaltningen af benzoylgruppen med syrer, udfældes i mange tilfælde saltet, f.eks. hydrochloridet, af den vandige opløsning som et krystall-
15 lisat, der straks kan opnås i ren tilstand ved filtrering.

Forbindelserne med formel Ia henholdsvis Ib, hvor R_3 har betydningen R_4 , som udfældes i fast form ved den svage hydrolyse, er ensartede, godt krystalliserede produkter, hvis struktur vanskeligt kan bestemmes entydigt. På grundlag af IR- og NMR-spektrene kan man i de tilfælde, som har været genstand for særlig undersøgelse, antage, at benzoylgruppen er bundet til et af de to kvælstofatomer i imidazolinringen og ikke til anilinkvælstoffet, i modsætning til
25 benzoylforbindelserne, som er beskrevet i belgisk patent nr. 741 947, og som bærer benzoylgruppen ved anilinnitrogenet. Muligheden for, at der er tale om forbindelser med exocyclisk dobbeltbinding, kan dog ikke helt udelukkes.

Af særlig betydning er det, at man ydermere har fundet, at forbindelserne med formel Ia henholdsvis Ib, hvor R_3 har betydningen R_4 , og som svarer til formlerne IVa eller IVb



hvor Hal betyder chlor eller brom, og R_4 er defineret som i formel Ia henholdsvis Ib, har meget interessante farmaceutiske egenskaber. Således besidder f.eks. forbindelser med formlerne IVa henholdsvis IVb, hvor R_4 betyder benzoyl-, o-, m- eller p-toluyll, ganske vist også den blodtryksænkende virkning på samme måde som de kendte forbindelser med formlen Ia henholdsvis Ib med betydningen R_3 lig hydrogen og som de i belgisk patent nr. 741 947 beskrevne substituerede aroylderivater af disse forbindelser. Den sedative virkningskomponent er dog væsentligt mindre udpræget. Et særlig gunstigt forhold mellem den blodtryksænkende virkning og den sedative virkning kan konstateres hos den forbindelse, hvor R_4 betyder benzoyl, idet den som ubehagelig bivirkning indtrædende træthed bortfalder ved anvendelse af denne forbindelse.

Alle disse forbindelser indtages udmærket oralt, især forbindelsen, hvor R_4 er benzoyl.

Den samme virkningsretning kan også iagttages ved de andre forbindelser med formlerne IVa henholdsvis IVb, omend i forskelligt omfang.

Manglen på sedativ eller centraldæmpende virkning lader sig her ved let formidle ved konstatering af tilstedeværelsen af carotissinusreflekserne på narkotiserede kaniner efter indgivelse

af de omtalte forbindelser med formlerne IVa henholdsvis IVb i doser på 100 mikrogram/kg. Denne refleks er ved indgivelse af den samme dosis af 2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin næsten helt bortfaldet. Yderligere kan refleksens iagttages ved tilsvarende forhold på vågne mus efter indgivelse af 5 eller 10 mg/kg, især af benzoyl-forbindelsen med formel IVa eller IVb.

Forbindelserne med formel IVa og IVb, især hvor R_4 har betydningen benzoyl, kan derfor i medicinen som hypotensiva indgives i alle til farmaceutisk brug gængse tilberedningsformer som tabletter, dragees, kapsler, suppositorier, emulsioner, opløsninger eller injektionsopløsninger.

Dertil kan, alt efter den anvendte indgivningsform, enten til-sættes de frie baser eller saltene. Man kan f.eks. anvende salte med uorganiske eller organiske syrer, såsom hydrohalogenider, phosphater, oxalater, 8-chlortheophyllinater eller salte med sure syntetiske harpikser.

De som udgangsmateriale anvendte 1-benzoylimidazolidin-2-oner med formel III er med få undtagelser nye. De kan opnås ved benzoylering af ethylenurinstof.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen beskrives nærmere i de følgende eksempler.

De i disse eksempler angivne NMR-absorptioner er angivet i δ -værdier.

EKSEMPEL 1

16,2 g 2,6-dichloranilin og 20,92 g 1-benzoyl-imidazolidin-2-on (10% overskud) omrøres i 146 ml POCl_3 ved 50°C i 70 timer. Det overskydende POCl_3 afdestilleres i vakuum, og det tilbageblevne krystalliserat omsættes med isvand og omrystes i 1/2 time ved 0°C . Derefter alkaliseres under isafkøling med 40% NaOH, og den vandige fase ekstraheres tre gange med chloroform. De samlede CHCl_3 -faser omrystes kraftigt en gang med 1 N NaOH, vaskes neutrale med H_2O , tørres over Na_2SO_4 og inddampes i vakuum. Den farveløse remanens behandles varmt med cyclohexan, afkøles til stuetemperatur, frasuges, vaskes og tørres.

Udbyttet af 1-benzoyl-2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin udgør 30,0 g (89,8% af det teoretiske udbytte). Der omkrystalliseres fra isopropanol.

Smeltepunkt: $160^\circ - 162^\circ\text{C}$

Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$

beregnet: C 57,19 H 3,98 N 12,55 O 5,23 Cl 21,10

fundet: 57,4 4,1 12,4 5,2 20,8

pKa: 4,01 (i 70% 2-methoxyethanol ved stuetemperatur)

UV: $\lambda = 237 \text{ nm}$ (sh: $\epsilon = 22100$) i ethanol

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

NMR: (100MHz, CDCl_3): 3,42 (2H, tilnærmelsesvis triplet)

4,01 (2H, tilnærmelsesvis triplet),

ca. 4,10 (m, bredt, NH, udskiftes med D_2O)

2-[N-benzoyl-(2',6'-dichlorphenyl)-amino]-2-imidazolin ifølge belgisk patent nr. 741 947 har ligeledes et smeltepunkt på $160 - 161^\circ\text{C}$, men begge forbindelser har et blandingssmeltepunkt på $134 - 143^\circ\text{C}$.

Forbindelsens øvrige kendetegn ifølge det belgiske patent er:

pKa = 6,10 (i 70% 2-methoxyethanol ved stuetemperatur)

NMR: (100 MHz, CDCl_3): 3,66 (s, 4H), 6,43 (m, bredt, NH, udskiftes med D_2O) er altså ligeledes tydeligt forskellige.

EKSEMPEL 2

- 12,0 g 1-benzoyl-2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin, fremstillet ifølge eksempel 1, koges under tilbagesvaling i 150 ml CH_3OH i 6 timer. Der inddampes fuldstændigt i vakuum, og den gullige harpiksagtige remanens opløses varmt i 30 ml ethanol og afkøles til 0°C . Der tilsættes 10 ml 20% ethanolsk saltsyre og 60 ml ether og blandingen henstår i 20 minutter ved 0°C . Krystalliseret filtreres, vaskes med ether og tørres.
- Udbytte: 9,20 g 2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin (96,3% af det teoretiske udbytte). Substansen udfældes i analysen tilstand.

EKSEMPEL 3

- 8,1 g 2,6-dichloranilin og 10,45 g 1-benzoyl-2-imidazolidin-2-on omrøres med 73 ml POCl_3 i 70 timer ved 50°C . Der inddampes fuldstændigt i vakuum, og remanensen opløses i 200 ml methanol og opvarmes under tilbagesvaling i 4 timer. Derefter inddampes fuldstændigt i vakuum og remanensen opløses i 100 ml ethanol i varme. Opløsningen afkøles til 0°C og omsættes med alkoholisk saltsyre og 200 ml ether. Der filtreres efter henstand ved 0°C , og krystalliseret vaskes med alkohol/ether og tørres.
- Udbytte: 12,0 g 2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin, HCl (90,3% af det teoretiske udbytte beregnet på 2,6-dichloranilin).
- Materialer er analyserent.

EKSEMPEL 4

- 16,2 g 2,6-dichloranilin og 22,4 g 1-p-toluyldimidazolidin-2-on omsættes med 146 ml POCl_3 og oparbejdes som beskrevet i eksempel 1.
- Udbytte: 28,3 g 1-p-toluyld-2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin (81,3% af det teoretiske udbytte).

- Der omkrystalliseres fra isopropanol:
- Smeltepunkt: 172 - 175°C
- Analyse: $C_{17}H_{15}Cl_2N_3O$
- beregnet: C 58,63 H 4,34 Cl 20,36 N 12,06 O 4,59
- 5 58,8 4,6 20,2 11,9 4,9
- pKa: 418 (i 70% methylcellosolve ved stuetemperatur)
- UV: $\lambda = 236$ nm (sh, $\epsilon = 20\ 200$) i ethanol
- IR: (KBr): 3 310 cm^{-1} , 1689 cm^{-1} , 1650 cm^{-1} ,
1620 cm^{-1}
- 10 NMR: (100 MHz, $CDCl_3$): 3,48 (2H, tilnærmelsesvis
triplet)
4,07 (2H, tilnærmelsesvis
triplet)
ca. 4,20 (m, bred, NH udskiftes med D_2O)

- 15 Den som udgangsmateriale anvendte 1-p-toluy1-imidazolidin-2-on fremstilles ved omsætning af ethylenurinstof med p-toluy1-chlorid i nærvær af 1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazol-5-on ved 120°C.

Smeltepunkt: 198 - 207°C.

20 EKSEMPEL 5

17,5 g 1-p-toluy1-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin om-sættes med 200 ml methanol og oparbejdes som beskrevet i ek-sempel 2.

- 25 Udbytte: 13,0 g analyserent 2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin, HCl (97,2% af det teoretiske udbytte)

EKSEMPEL 6

- 30 2,5 g 1-p-toluy1-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin koges i 50 ml 5% eddikesyre og 100 ml dioxan i 12 timer under til-bagesvaling. Derefter tørres blandingen ved inddampning, behand-les med vand og gøres basisk med 4N NaOH. Der ekstraheres tre gange med ether, og etherfaserne forenes, vaskes neutrale med

Udbytte: 1,45 g analyserent 2-(2',6'-dichlorphenylamino)-
2-imidazolin, HCl (75,8% af det teoretiske ud-
bytte).

3,24 g 2,6-dichloranilin (20 millimol) og 4,5 g 1-m-toluyylimidazolidin-2-on (22 millimol) omrøres i 40 ml POCl_3 i 70 timer ved 50°C . Derefter tørres ved indampning i vakuum. Den opnåede olieagtige remanens optages i methylenchlorid, og den resulterende suspension omrystes kraftigt i ca. 1 time med is og vand. Den vandige, stærkt surt reagerende opløsning fraskilles, og den organiske fase vaskes med vand. De vandige ekstrakter forenes og alkaliseres med en mættet Na_2CO_3 -opløsning, hvorved der udfældes et farveløst krystalliserat. Dette frafiltreres, vaskes godt med vand og tørres. Man opnår således 5,86 g praktisk talt ren 1-m-toluyl-2-(2',6'-dichlorphenyl-amino)-2-imidazolin i et udbytte på 54,2% af det teoretiske udbytte, som omkrystalliseres fra isopropanol.

Smeltepunkt: 157 - 158°C.
pKa = 4, 4,02 (i 70% 2-methoxyethanol ved stuetemperatur)
UV: $\lambda = 236 \text{ nm}$ (sh, $\epsilon = 18\,700$) i ethanol
IR: (KBr) 3430 cm^{-1} , 1680 cm^{-1} , 1654 cm^{-1}
NMR: (100 MHz, CDCl_3): 3,48 (2H, tilnærmelsesvis triplet)
4,07 (2H, tilnærmelsesvis triplet)
ca. 4,2 (m, bred, N - H, delvis overliggende)

30 Den som udgangsmateriale anvendte 1-m-toluy1-imidazolidin-2-on
opnåedes ved acylering af N,N'-ethylenurinstof med m-toluy1-
chlorid i absolut acetonitril.

Udbytte: 86,9 %
Smeltepunkt: 128 - 129°C.

EKSEMPEL 8

- 4,48 g 1-o-toluy1-imidazolidin-2-on omrøres med 3,24 g 2,6-dichloranilin og 30 ml POCl_3 i 70 timer ved 50°C . Derefter fjernes det overskydende POCl_3 i vakuum, remanensen suspenderes i CH_2Cl_2 , og suspensionen omrystes i 1 time med isvand. Faserne adskilles og den organiske fase vaskes med vand. De vandige faser indstilles med NaOH på en pH-værdi på 8 - 9, og det udfældede krystalliserat affiltreres, vaskes og tørres. Man opnår således
- 6,68 g rå 1-o-toluy1-2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin (96,1% af det teoretiske udbytte) med smeltepunkt $176 - 177^\circ\text{C}$. Produktet omkrystalliseres fra isopropanol.
- Smeltepunkt: $179 - 180^\circ\text{C}$
- pKa: 3,85 (70% 2-methoxyethanol/stuetemperatur)
- UV: $\lambda = 242 \text{ nm}$ (sh, $\epsilon = 13\ 150$) i ethanol
- IR: (KBr) 3355 cm^{-1} , 1706 cm^{-1} , 1643 cm^{-1}
- NMR: (100 MHz, CDCl_3) 3,94 (2H, tilnærmelsesvis triplet)
- 4,05 og ca. 4,20 (tilsammen 3 H, deraf 1 H udskiftelig med D_2O , der bliver multiplet ved $4,05$, 2H).

EKSEMPEL 9

- 5,02 g 2,6-dibromanilin og 4,18 g 1-benzoyl-imidazolidin-2-on holdes under omrøring i 75 timer ved 50°C med 40 ml POCl_3 . Derefter befries blandingen for det overskydende POCl_3 i vakuum, og den delvis krystallinske, gulligt farvede remanens behandles ca. 30 minutter med isvand under tilsætning af så meget mættet Na_2CO_3 -opløsning, at en pH-værdi på 7 - 8 opnås. Det opnåede farveløse krystalliserat affiltreres, vaskes godt med vand og tørres. Man opnår således 8,23 g rå 1-benzoyl-2-(2'-6'-dibromphenylamino)-2-imidazolin (det er 97% af teorien), som omkrystalliseres fra isopropanol. Man opnår 6,30 g (74,7%) rent produkt med smeltepunkt $193 - 197^\circ\text{C}$.
- pKa: 3,67 (i 70% 2-methoxyethanol ved stuetemperatur)

UV: $\lambda = 240$ nm (sh, $\epsilon = 17\,400$) $\lambda = 290$ nm (sh,
 $\epsilon = 3660$) ethanol
 IR: (KBr) 3375 cm^{-1} , 1697 cm^{-1} , 1638 cm^{-1}
 NMR: (100 MHz, CDCl_3): 3,49 (2H, tilnærmelsesvis
 5 triplet),
 4,11 (2H, tilnærmelsesvis
 b triplet),
 ca 4,05 (m, bred, N-H, delvis
 skjult).

EKSEMPEL 10

2,83 g 2-chlor-6-methyl-anilin omrøres med 4,18 g 1-benzoyl-
 10 imidazolidin-2-on og 40 ml POCl_3 ved 50°C i 70 timer. Det over-
 skydende POCl_3 fjernes i vakuum. Remanensen omsættes med me-
 thylenchlorid og omrystes med isvand, hvorefter man portions-
 vis tilsætter 4 N NaOH, indtil der opnås en pH-værdi på 6 - 9.
 Derefter skilles faserne, og methylenchloridfasen vaskes med
 15 vand, tørres og inddampes. Man opnår 6,09 g olieagtig remanens,
 som behandles med ether og henstår nogen tid ved stuetempera-
 tur. Man opnår således 3,21 g (51,4% af teorien) rå 1-benzoyl-
 2-(2'-chlor-6'-methyl-phenylamino)-2-imidazolin. Der omkrystal-
 liseres fra n-hexan, hvorved der opnås et analyserent produkt
 20 med smeltepunkt = $124 - 127^\circ\text{C}$.

UV: 234 nm (sh, $\epsilon = 16\,600$) i ethanol
 IR: (KBr) 3415^{-1} , (skarp) 1673 cm^{-1} , 1643 cm^{-1}
 NMR: (100 MHz, CDCl_3): 3,37 (2H, tilnærmelsesvis
 triplet)
 3,97 (2H, tilnærmelsesvis
 triplet)
 25 4,70 (m, bred, N-H, udskifte-
 lig med D_2O).

EKSEMPEL 11

Analogt med det i de foregående eksempler beskrevne opnås
1-benzoyl-2-(2',6'-dimethylphenylamino)-2-imidazolin med smel-
tepunkt 124 - 126°C ud fra 2,6-dimethylanilin, 1-benzoyl-imi-
dazolidin-2-on og et overskud af POCl₃.

Pka = 6,79 (70% 2-methoxyethanol; stuetemperatur)

UV: 2,28 nm (sh. = 16 600) i ethanol

IR: 3,415 cm⁻¹ (skarp) 1686 cm⁻¹, 1647 cm⁻¹ 1590 cm⁻¹

NMR: (100 MHz; CDCl₃): 4 H af ethylengruppen giver

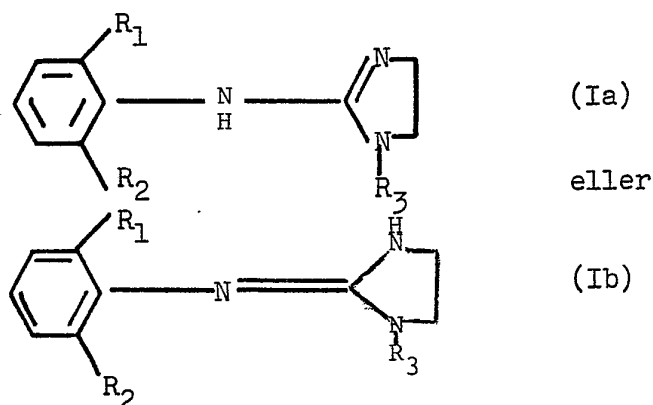
et tilnærmelsesvis centrosymmetrisk mønster
omkring 3,74 med følgende maksimale værdier:

3,49, 3,51, 3,55, 3,57, 3,59, 3,65, 3,68 og
3,79, 3,83, 3,90, 3,92, 3,96, 3,99.

Det med D₂O udskiftelige N-H ligger ved ca. 7,7 og skjules af
aromatkomponenterne.

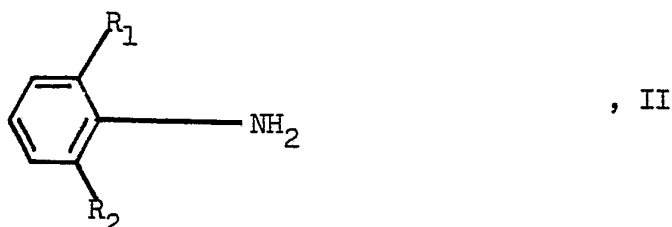
P a t e n t k r a v :

1. Fremgangsmåde til fremstilling af i 2- og 6-stillingen i
phenylringen substituerede 2-phenylamino-2-imidazolin-deri-
vater med den almene formel



hvor i R₁ og R₂ hver for sig betyder chlor, brom eller methyl
og R₃ betyder hydrogen eller R₄, hvor R₄ betyder en benzoyl-

gruppe, der kan være substitueret med en alkylgruppe med 1 eller 2 C-atomer, eller salte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter et anilinderivat med den almene formel



5 hvori R_1 og R_2 er defineret som ovenfor, med en 1-benzoyl-imidazolidin-2-on med den almene formel



10 hvori R_4 er defineret som ovenfor, i nærvær af mindst 2 mol phosphoroxychlorid per mol af det anvendte anilinderivat med formelen II ved temperaturer fra stuetemperatur indtil maksimalt phosphoroxychloridets kogetemperatur, og at man efter fraskil-

15 lelsen af det overskydende phosphoroxychlorid hydrolyserer det udfældede mellemprodukt med vand i kulden eller med en vandig alkalisk opløsning, hvorpå man om ønsket i de derved opnåede forbindelser med formlen Ia henholdsvis Ib med betydningen R_3 lig R_4 , fraspalter benzoylgruppen ved behandling med alkoholer, syrer eller alkalisk reagerende forbindelser og isolerer de

20 opnåede forbindelser med formlen Ia henholdsvis Ib som frie baser eller salte med uorganiske eller organiske syrer.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der per mol anilinderivat med formelen II anvendes mere end

20 3 mol phosphoroxychlorid.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 og 2, k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen gennemføres i overskydende phosphoroxychlorid som opløsningsmiddel.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1 - 3, k e n d e t e g n e t ved, at fraspaltningen af benzoylgruppen R_4 i forbindelser med formelen Ia henholdsvis Ib, hvor R_3 er lig R_4 , foretages med lavere alifatiske, fortrinsvis primære alkoholer under opvarmning.
- 5 5. Fremgangsmåde ifølge krav 1 - 3, til fremstilling af 1-benzoyl-2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter 2,6-dichlor-anilin med 1-benzoylimidazolin-2-on.
- 10 6. Fremgangsmåde ifølge krav 1 - 3 til fremstilling af 2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin eller salte heraf, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter 2,6-dichloranilin med en benzoyl-imidazolidin-2-on med den almene formel III i nærvær af mindst 2 mol phosphoroxychlorid per mol 2,6-dichloranilin, og at reaktionsblandingen ved inddampning befries fra det over-
- 15 skydende phosphoroxychlorid, hvorpå benzoylgruppen omgående spaltes fra det ved inddampningen dannede mellemprodukt ved hjælp af alkoholer, syrer eller alkalisk reagerende forbindelser til opnåelse af 2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin som salt eller som fri base.

Fremdragne publikationer:

DK ansøgning nr. 2762/73 (patent nr. 138450)
AT patent nr. 266826, 267522
BE patent nr. 741947.