

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 771436 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **771436**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
C07D 487/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **07.07.1972**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **05.05.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **05.05.1977**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

08.07.1971 DE 2133998

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • C.H. Boehringer Sohn, D-6507 Ingelheim am Rhein, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Stähle, Helmut, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Köppe, Herbert, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Kummer, Werner, BRD, SAKSA, (DE)

4 • Hoefke, Wolfgang, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä terapeutisesti vaikuttavien imidatso (1,2-a)-pyrimidiinien valmistamiseksi

Förfarande för framställning av terapeutiskt verksamma imidazo (1,2-a)-pyrimidiner

(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta - Avdelad från ansökan - Divided from application: **721941**

C.H. Boehringer Sohn
Ingelheim am Rhein
Saksa-BRD

Menetelmä terapeuttisesti vaikuttavien imidatso(1,2-a)-pyrimidiinien valmistamiseksi. - Förfarande för framställning av terapeutiskt verksamma imidazo(1,2-a)-pyrimidiner.

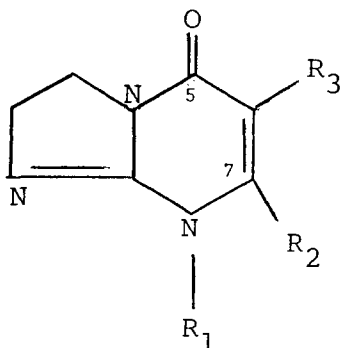
Lisähakemus patenttihakemukselle 1071/72

Tilläggsansökan till patentansökan 1071/72

Jakamalla erotettu patenttihakemuksesta 1941/72

Avdelad ur patentansökningen 1941/72

Käsillä olevan keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti vaikuttavien imidatso(1,2-a)-pyrimidiinien valmistamiseksi, joilla on yleiskaava

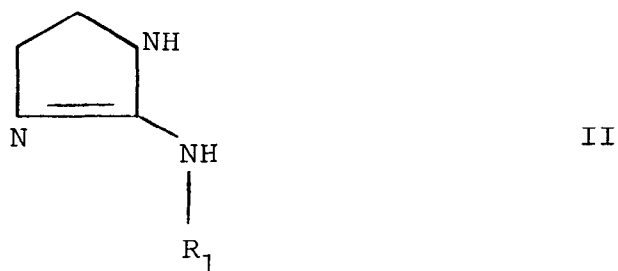


I a

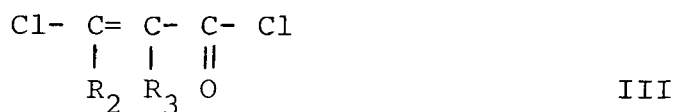
jossa R₁ on substituoimaton tai metyyllillä, etyyllillä, fluorilla, kloorilla, bromilla, trifluorimetyyllillä, syanolla tai metoksilla 1-3 kertaaisesti substituoitu fenyyli- tai bentsyyli-ryhmä ja R₂ on

alempi dialkyyliamino-, morfoliino-, piperidiino- tai metyylliryhmä ja R_3 on metyyli- tai etyylliryhmä tai ryhmä $-(CH_2)_n-N<$, jossa n on luku 0-3 ja $-N<$ on alempi dialkyyliamino-, piperidiino- tai metyylliryhmä kuten myöskin näiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista se, että bentsyyli-/fenyyli-imidatsoliini-(2), jonka yleinen kaava on

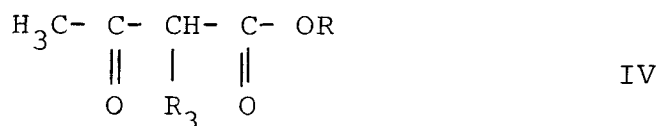


jossa R_1 on edellä määriteltä saatetaan reagoimaan akryylihappojohdannaisen kanssa, jonka kaava on



jossa R_2 ja R_3 on edellä määriteltä polaarisen proottisen liuotinaineen läsnäollessa, tai

bentsyyli-/fenyyli-imidatsoliini-(2), jolla on yleinen kaava II saatetaan reagoimaan asetetikkahappoesterin kanssa, jonka kaava on



jossa R_3 on edellä määriteltä ja R on alempi alkyylliryhmä ja mahdollisesti näin saatu yhdiste muutetaan happoadditiosuolaksi.

On tunnettua, että suoritettaessa ambivalenttisten bis-nukleofiilisten järjestelmien vaihtoreaktioita, käytetyllä liuottimella on ratkaiseva vaikutus reaktion kulun suhteen. Siten voidaan käytetystä liuottimesta riippuen valmistaa joko kaavan I mukaista 5-okso- tai 7-okso-yhdistettä. Siten kaavan II mukainen 2-amino-imidatsoliini reagoi α -kloori- β -kloori-karbonyyliamiinien kanssa polaarisisissa,

proottisissa liuottimissa, kuten esimerkiksi metanolissa, 5-okso-imidatso/1,2-a/-pyrimidiineiksi.

Keksinnön mukaisten uusien yhdisteiden rakenteen selvittäminen onnistuu sekä massaspektrometrisesti johtuen erilaisesta ja joskus spesifisestä fragmentoitumisesta että myös tulkitsemalla IR- ja NMR-spektrejä. Siten esimerkiksi 5-okso-imidatso/1,2-a/-pyrimidiinillä ($R_2 = -(CH_2)_n - N$ $n=Q$) polaaristen valenssivärihtelyjen CO ja C=C alueelle luonteenomaiset piikit 1610 cm^{-1} ja 1640 cm^{-1} .

Lämpötilat valitaan pääasiassa kaavan II mukaisen 2-amino-imidatsooliinin ryhmän R_1 mukaan. Aivan yleisesti voidaan sanoa, että vaihtoreaktio 2-fenyylimino-imidatsoliinien kanssa vaatii korkeampia lämpötiloja kuin vastaava vaihtoreaktio 2-bentsyyli-amino-imidatsoliinien kanssa. Lämpötila-alue on $-5 - 170^\circ\text{C}$.

Kaavan I mukaiset keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan muuntaa tavanomaisella tavalla fysiologisesti sopiviksi happoadditiosuoloiksi. Suolanmuodostukseen sopivia happoja ovat esimerkiksi mineraalihapot, kuten suolahappo, bromivetyhappo, jodivetyhappo, fluorivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, typpihappo tai orgaaniset hapot, kuten etikkahappo, propionihappo, voihappo, kapronihappo, kapriinihappo, valerianahappo, isovalerianahappo, oksaalihappo, malonihappo, meripihkahappo, maleiinihappo, fumaarihappo, maitohappo, viinihappo, sitruunahappo, omenahappo, bentsoehappo, p-hydroksibentsoehappo, p-aminobentsoehappo, ftaalihappo, kanelihappo, salisyylihappo, askorbiinihappo, metaanisulfonihappo, 8-klooriteofylliini ja vastaavat.

Yleiskaavan I ~~keksinnön~~ mukaisilla yhdisteillä sekä niiden happoadditiosuoloilla on arvokkaita terapeuttisia ominaisuuksia. Ne vaikuttavat säätöaineena keskushermostojärjestelmään, jolloin useimmissa yhdisteissä havaitaan verenpainetta laskeva vaikutus, jonka kanssa voi esiintyä analgeettinen, sedatiivinen tai vatsalaukunneesten erittymistä ehkäisevä vaikutus.

Yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä sekä niiden happoadditiosuoloja voidaan käyttää oraalisesti, enteraalisesti tai myös parenteraalisesti. Annostelu oraaliseen käyttöön on 0,5 - 50 mg. Kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden happoadditiosuoloja voidaan myös laittaa

muunlaatuisiin tehoaineisiin. Sopivia galeenisia antomuotoja ovat esimerkiksi tabletit, kapselit, puikot, liuokset, emulsiot tai jauheet; tällöin voidaan niiden valmistamiseen käyttää tavanomaisesti käytettyjä galeenisia apu-, kanto-, tehostus- tai voiteluaineita tai aineita, joilla on tarkoitus saavuttaa kesto vaikutus. Tällaisten galeenisten antomuotojen valmistaminen tapahtuu tavanomaisella tavalla tunnetuilla valmistusmenetelmillä.

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä sitä kuitenkaan rajoittamatta.

Esimerkki 16-etyyli-8-(4-kloori-2-metyylifenyyli)-7-dimetyyliamino-2,3-dihydro-5-okso-imidatso/1,2-a/pyrimidiini

4 g (0,019 moolia) 2-(4-kloori-2-metyylifenyyliamino)-2-imidatsoliinia liuotetaan seokseen, jossa on 8 ml trietyyliamiinia ja 50 ml absoluuttista metanolia, ja liuokseen tiputetaan 45 minuutin aikana sekoittaen ja lämpötilassa 0°C (jäissä jäähdytys) seos, jossa on 5 g (noin 130 %) α -etyyli- β -kloori- β -dimetyyliamino-akryloyylikloridia ja 70 ml kuivattua kloroformia. Sen jälkeen reaktioseos haihdutetaan tyhjöissä kuiviin ja öljymäinen jäännös liuotetaan laimeaan, 1 n suolahappoon. Sen jälkeen kun suolahappoliuos on uutettu useita kertoja eetterillä (eetteriuutteet heitetään pois), se puhdistetaan aktiivihiilellä ja kulloisenkin neutraloinnin jälkeen laimealla natriumhydroksidilla se uutetaan eetterillä fraktioivasti eri pH-arvoissa.

Uutta ainetta sisältävät eetteriuutteet (osoitus ohutlevykromatografisesti) puhdistetaan, kuivataan drieriitillä ja haihdutetaan tyhjöissä kuiviin. Jäännöksenä jäljelle jäänyt öljymäinen imidatso/1,2-a/pyrimidiini kiteytyy jonkin ajan kuluttua. Saanto: 1,7 g (27,8 % teoreettisesta). Sulamispiste 101 - 102°C. Ohutlevykromatogrammissa aine osoittautuu puhtaaksi.

Analogisella tavalla esimerkin 1 kanssa syntetisoitiin seuraavat esimerkit:

Esimerkki 26-etyyli-8-(2,6-dikloorifenyyli)-7-dimetyyliamino-2,3-dihydro-5-okso-imidatso/1,2-a/-pyrimidiini

Lähtien α -etyyli- β -kloori- β -dimetyyliamino-akryloyylikloridista ja 2-(2,6-dikloorifenyyliamino)-imidatsoliinista-(2) saatiin 25,5 %:n saannolla teoreettisesta edellä olevaa yhdistettä, jonka sulamispiste on 161 - 162°C.

Esimerkki 3

6-etyyli-8-(2,6-dikloorifenyyli)-7-morfoliino-2,3-dihydro-5-okso-imidatso/1,2-a/-pyrimidiini

Lähtien 2, (2,6-dikloorifenyyliamino)-imidatsoliinista-(2) ja α -etyyli- β -kloori- β -morfoliino-akryloyylikloridista saatiin 26,3 %:n saannolla teoreettisesta edellä merkittyä yhdistettä, jonka sulamispiste on 208 - 209°C.

Esimerkki 4

6-etyyli-8-(2,6-dikloorifenyyli)-7-piperidiino-2,3-dihydro-5-okso-imidatso/1,2-a/-pyrimidiini

Lähtien 2, (2,6-dikloorifenyyliamino)-imidatsoliinista-(2) ja α -etyyli- β -kloori- β -piperidiini-akryloyylikloridista saatiin 55 %:n saannolla edellä olevaa yhdistettä, jonka sulamispiste on 198 - 200°C.

Esimerkki 5

8-(2,6-dikloorifenyyli)-2,3-dihydro-7-metyyli-5-okso-6-(2-piperidiino-etyyli)-imidatso/1,2-a/-pyrimidiini

6,9 g (0,03 moolia) 2-(2,6-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliinia ja 14 g α -(2-piperidiinoetyyli)-asetetikkahappoetyyliesteriä kuumentetaan sekoittaen 4 1/2 tuntia lämpötilassa 160-170°C. Jäähdyttämisen jälkeen lisätään noin 200 ml eetteriä ja liuos puhdistetaan aktiivihielemällä. Heikosti vaaleanruskeaksi värjäytyneestä eetteriliuoksesta eroaa jonkin ajan kuluttua kylmäkaapissa heikosti keltäviä edellä olevan imidatso/1,2-a/-pyrimidiinin kiteitä, jotka erotetaan imulla ja pestään eetterillä. Kuivaamisen jälkeen saanto on 3,3 g, joka vastaa 27,0 % teoreettisesta. Sulamispiste 178 - 180°C. Aine on ohutlevykromatografisesti puhdasta.

Esimerkki 6

2,3-dihydro-8-(2-metyyllibentsyyli)-7-metyyli-5-okso-⁶~~8~~-(2-piperidiinoetyyli)-imidatso/1,2-a/-pyrimidiini

5,7 g (0,03 moolia) 2-(2-metyyllibentsyyliamino)-2-imidatsoliinia ja

9,05 g (125 %) α -(2-piperidiinoettyli)-asetetikkahappoettyyliesteriä kuumennetaan 30 ml:ssa n-butanolia 3 tuntia refluksoiden (114 - 118°C). Sen jälkeen haihdutetaan kuiviin tyhjöissä ja jäännöksenä jäljelle jääneeseen öljyyn lisätään 200 ml eetteriä. Sen jälkeen kun eetteriliuos on puhdistettu aktiivihieillä, sitä jäähdytetään jäähauteessa useita tunteja. Loppuun tapahtuneen kiteytymisen jälkeen erotetaan imulla, pestään eetterillä ja kuivataan tyhjökuivauskaapissa. Saanto on 5,5 g, joka vastaa 50,1 % teoreettisesta. Sulamispiste 125 - 127°C.

Esimerkki 7

8-(2,6-diklooribentsyyli)-2,3-dihydro-7-metyyli-5-okso-6-(2-piperidiinoettyli)-imidatso/1,2-a/-pyrimidiini

6,1 g (0,025 moolia) 2-(2,6-diklooribentsyyliamino)-2-imidatsoliinia 30 ml:ssa n-butanolia ja 9,05 g (150 %) α -(2-piperidiinoettyli)-asetetikkahappoettyyliesteriä kuumennetaan 3 tuntia lämpötilassa 115°C. Sen jälkeen reaktioseos haihdutetaan tyhjöissä kuiviin ja jäännöksenä jäljelle jäänyt öljy liuotetaan noin 500 ml:aan laimeaa suolahappoa. Liuoksen puhdistamista varten suolahappoliuos uutetaan useita kertoja eetterillä ja eetteriuutteet heitetään pois. Sen jälkeen fraktioidaan eri pH-arvoissa (neutralisointi laimealla natriumhydroksidilla), uutetaan eetterillä ja uutta ainetta sisältävät eetteriuutteet (osoitus ohutlevykromatografisesti) puhdistetaan ja kuivataan drieriitillä. Sen jälkeen kun eetteri on poistettu pyöröhaihduttimessa, jäljelle jää 2,0 g (19,0 % teoreettisesta) puhdasta, uutta imidatso/1,2-a/pyrimidiiniä, jonka sulamispiste on 168 - 170°C.

Vastaten esimerkkejä 5 - 7 syntetisoitiin seuraavat yhdisteet:

Esimerkki 8

8-(2,6-diklooribentsyyli)-2,3-dihydro-7-metyyli-5-okso-6-(2-morfoliinoettyli)-imidatso/1,2-a/-pyrimidiini

Lähtien 2-(2,6-diklooribentsyyliamino)-imidatsoliinista-(2) ja α -(2-morfoliinoettyli)-asetetikkahappoettyyliesteristä valmistettiin 17 %:n saannolla teoreettisesta edellä mainttua yhdistettä, jonka sulamispiste on 165°C.

Esimerkki 9

8-(2,6-dikloorifenyyli)-2,3-dihydro-7-metyyli-5-okso-6-(2-morfoliinoetyyli)-imidatso/1,2-a/-pyrimidiini

Lähtien 2-(2,6-dikloorifenyyliamino)-imidatsoliinis-(2) ja α -(2-morfoliinoetyyli)-asetetikkahappoetyyliesteristä valmistettiin 12,3 %:n saannolla edellä mainittua yhdistettä, jonka sulamispiste on 173 - 175°C.

Esimerkki 10

8-(2-klooribentsyyli)-2,3-dihydro-7-metyyli-5-okso-6-(2-piperidiinoetyyli)-imidatso/1,2-a/-pyrimidiini

Lähtien 2-(2-klooribentsyyliamino)-imidatsoliinista-(2) ja α -(2-piperidiinoetyyli)-asetetikkahappoetyyliesteristä valmistettiin 65 %:n saannolla yhdistettä, jonka sulamispiste on 155 - 157°C.

Esimerkki 11

8-(2-klooribentsyyli)-6-(2-dietyyliaminoetyyli)-2,3-dihydro-7-metyyli-5-okso-imidatso/1,2-a/-pyrimidiini

Lähtien 2-(2-klooribentsyyliamino)-imidatsoliinista-(2) ja α -(2-dietyyliaminoetyyli)-asetetikkahappoetyyliesteristä valmistettiin 37,4 %:n saannolla teoreettisesta yhdistettä, jonka sulamispiste on 112 - 113°C.

Esimerkki 12

6-(2-dietyyliaminoetyyli)-8-(2,6-diklooribentsyyli)-2,3-dihydro-7-metyyli-5-okso-imidatso/1,2-a/-pyrimidiini

Lähtien 2-(2,6-diklooribentsyyliamino)-imidatsoliinista-(2) ja α -(2-dietyyliaminoetyyli)-asetetikkahappoetyyliesteristä valmistettiin 26,2 %:n saannolla teoreettisesta edellä mainittua yhdistettä, jonka sulamispiste on 101 - 102°C.

Esimerkki 13

6-(2-dietyyliaminoetyyli)-8-(2,6-dikloorifenyyli)-2,3-hydro-7-metyyli-5-okso-imidatso/1,2-a/-pyrimidiini

Lähtien 2-(2,6-dikloorifenyyliamino)-imidatsoliinista-(2) ja α -(2-dietyyliaminoetyyli)-asetetikkahappoetyyliesteristä valmistettiin 42,5 %:n saannolla teoreettisesta edellä mainittua yhdistettä, jonka sulamispiste on 163,5 - 165,5°C.

Esimerkki 14

8-(2-klooribentsyyli)-2,3-dihydro-6-(2-dimetyyliaminoetyyli)-7-metyyli-5-okso-imidatso/1,2-a/-pyrimidiini

Lähtien 2-(2-klooribentsyyliamino)-imidatsoliinista-(2) ja α -(2-dimetyyliaminoetyyli)-asetetikkahappoetyyliesteristä valmistettiin 41,2 %:n saannolla teoreettisesta yhdistettä, jonka sulamispiste on 121 - 122°C.

Esimerkki 15

8-(2-klooribentsyyli)-2,3-dihydro-7-metyyli-5-okso-6-(2-pyrrolidiinoetyyli)-imidatso/1,2-a/-pyrimidiini

Lähtien 2-(2-klooribentsyyliamino)-imidatsoliinista-(2) ja α -(2-pyrrolidiinoetyyli)-asetetikkahappoetyyliesteristä valmistettiin 47 %:n saannolla teoreettisesta edellä mainittua yhdistettä, jonka sulamispiste on 125 - 127°C.

Esimerkki 16

2,3-dihydro-8-(4-metoksi-bentsyyli)-7-metyyli-5-okso-(6-(2-pyrrolidiinoetyyli)-imidatso/1,2-a/-pyrimidiini

Lähtien 2-(4-metoksibentsyyliamino)-imidatsoliinista-(2) ja α -(2-pyrrolidiinoetyyli)-asetetikkahappoetyyliesteristä valmistettiin 45,5 %:n saannolla teoreettisesta yhdistettä, jonka sulamispiste on 82 - 84°C.

Esimerkki 17

8-(2,8-dietyylifenyyli)-2,3-dihydro-7-metyyli-5-okso-6-(2-pyrroli-diinoetyyli)-imidatso/1,2-a/-pyrimidiini

Lähtien 2-(2,6-dietyylifenyyliamino)-imidatsoliinista-(2) ja α -(2-pyrrolidiinoetyyli)-asetetikkahappoetyyliesteristä saatiin 43 %:n saannolla yllä mainittua yhdistettä öljynä. Pikraatin sulamispiste 189 - 192°C.

Esimerkki 18

8-(2-klooribentsyyli)-2,3-dihydro-7-metyyli-5-okso-6-(3-piperidiino-n-propyyli)-imidatso/1,2-a/-pyrimidiini

Lähtien 2-(2-klooribentsyyliamino)-imidatsoliinista-(2) ja α -(3-piperidiinopropyyli)-asetetikkahappoetyyliesteristä valmistettiin 34 %:n saannolla teoreettisesta yllä mainittua yhdistettä, jonka sulamispiste on 97 - 99°C.

Esimerkki 19

8-bentsyyli-2,3-dihydro-7-metyyli-5-okso-6-(3-piperidiino-n-propyyli)-imidatso/1,2-a/-pyrimidiini

Lähtien 2-(benstyyliaamino)-imidatsoliinista-(2) ja α -(3-piperidiino-n-propyyli)-asetetikkahappoesteristä saatiin 29 %:n saannolla teoreettisesta edellä mainittua yhdistettä öljyä. Pikraatti sulaa hajoten lämpötilassa 203 - 206°C.

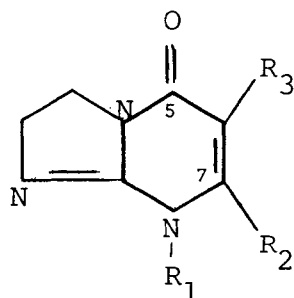
Esimerkki 20

8-(2,6-dikloorifenyyli)-2,3-dihydro-7-metyyli-5-okso-6-(3-piperidiino-n-propyyli)-imidatso/1,2-a/-pyrimidiini

Lähtien 2-(2,6-dikloorifenyyliamino)-imidatsoliinista-(2) ja α -(3-piperidiino-n-propyyli)-asetetikkahappoesteristä valmistettiin 90 %:n saannolla teoreettisesta edellä mainittua yhdistettä, jonka sulamispiste on 139 - 140°C.

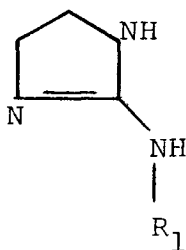
Patenttivaatimus

Patenttihakemuksen 1071/72 mukainen menetelmä terapeuttisesti vaikuttavien imidatso(1,2-a)-pyrimidiinien valmistamiseksi, joilla on yleiskaava



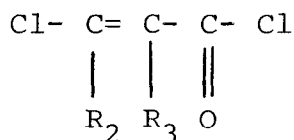
I a

jossa R_1 on substituoimaton tai metyyllillä, etyyllillä, fluorilla, kloorilla, bromilla, trifluorimetyyllillä, syanolla tai metoksilla 1-3 kertaaisesti substituoitu fenyyli- tai bentsyyli-ryhmä ja R_2 on alempi dialkyyliamino-, morfoliino-, piperidiino- tai metyyli-ryhmä ja R_3 on metyyli- tai etyyli-ryhmä tai ryhmä $-(CH_2)_n-N<$, jossa n on luku 0-3 ja $-N<$ on alempi dialkyyliamino-, piperidiino- tai metyyli-ryhmä kuten myöskin näiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että bentsyyli-/fenyyli-imidatsoliini-(2), jonka yleinen kaava on



II

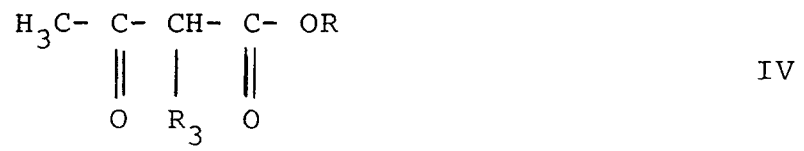
jossa R_1 on edellä määritelty saatetaan reagoimaan akryylihappojohdannaisen kanssa, jonka kaava on



III

jossa R_2 ja R_3 on edellä määritelty polaarisen proottisen liuotinaineen länsäollessa, tai

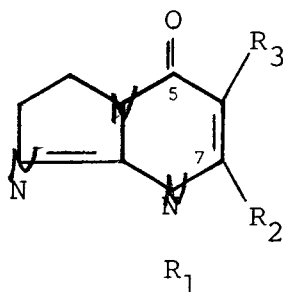
bentsyyli-/fenyyli-imidatsoliini-(2), jolla on yleinen kaava II saatetaan reagoimaan asetetikkahappoesterin kanssa, jonka kaava on



jossa R_3 on edellä määritelty ja R on alempi alkyyliryhmä ja mahdollisesti näin saatu yhdiste muutetaan happoadditiosuolaksi.

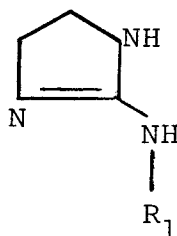
Patentkrav

Förfarande enligt patentansökningen 1071/72 för framställning av terapeutiskt verksamma imidazo(1,2-a)-pyrimidiner med den allmänna formeln



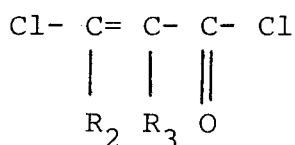
I a

där R_1 är en osubstituerad eller med metyl, etyl, fluor, klor, brom, trifluormetyl, cyano eller metoxi 1-3 gånger substituerad fenyl- eller benzylgrupp och R_2 är en lägre dialkylamino-, morfolino-, piperidino- eller metylgrupp och R_3 är en metyl- eller etylgrupp eller gruppen $-(CH_2)_n-N\triangleleft$ där n är taler 0-3 och $-N\triangleleft$ är en lägre dialkylamino-, piperidino- eller metylgrupp såsom också deras syra-additionssalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att benzyl-/fenyl-imidazolin-(2), med den allmänna formeln



II

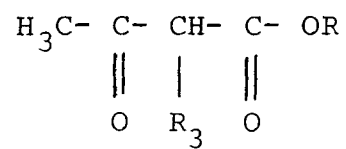
där R_1 är tidigare definierad omsättes med ett derivat av en akrylsyra med formeln



III

där R_2 och R_3 är tidigare definierad, i närvaro av ett polärt protiskt lösningsmedel, eller

benzyl-/fenylimidazolin-(2) med den allmänna formeln II omsättes med en acetättiksyraester med den allmänna formeln



IV

där R_3 är tidigare definierad och R är en lägre alkylgrupp och den så erhållna föreningen eventuellt överföres i sitt syra-additionssalt.