



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

- (22) Přihlášeno 03 11 78
(21) (PV 7188-78)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 07 11 77
(78 467) Lucembursko a od 15 09 78
(9 668/78-8) Švýcarsko
(40) Zveřejněno 31 07 81
(45) Vydáno 15 12 84

(51) Int. Cl.³
C 07 D 233/44

- (72) Autor vynálezu RAMUZ HENRI dr., BIRSFELDEN (Švýcarsko)
(73) Majitel patentu F. HOFFMANN - LA ROCHE and CO., AKTIENGESELLSCHAFT, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby nových 2-iminoimidazolidinových derivátů

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 2-iminoimidazolidinu obecného vzorce I



v němž

R^1 , R^2 a R^3 znamenají nezávisle na sobě vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo halogen a
 R^4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkyly, alkylthioalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, alkoxykarbonylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, alkoxyalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylech a alkyly, alkoxykarbonylalkenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a se 2 až 6 atomy uhlíku v alkenyly, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly i alkyly nebo znamená přes skupinu $-CH(R^5)$ vázaný, popřípadě skupinou $-COOR$ substituovaný 5členný nebo popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaný 6členný nebo popřípadě aromatický heterocyklický zbytek s 1 nebo 2 heteroatomy, přičemž jako heteroatomy přicházejí v úvahu kyslík, dusík nebo síra a R^5 znamená vodík nebo methylovou skupinu, a R znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

jakož i jejich farmaceuticky použitelných adičních solí s kyselinami.

Výraz "alkyl" - samotný nebo v kombinaci - znamená v rámci tohoto vynálezu přímé a rozvětvené alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je skupina methylová, ethylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová, isobutylová, terc.butylová, amylová, hexylová apod.

Výraz "cykloalkyl" se vztahuje na cyklické, nasycené uhlovodíkové zbytky se 3 až 6 atomy uhlíku, jako je skupina cyklopropylová, cyklohexylová apod. Výraz "alkoxykupina" znamená alkyletherové skupiny, ve kterých má výraz "alkyl" shora uvedený význam. Výraz "alkenyl" zahrnuje přímé a rozvětvené uhlovodíkové zbytky se 2 až 6 atomy uhlíku, v nichž je alespoň jedna vazba uhlík-uhlík nenasycená, jako je allyl, butenyl apod.

Výraz "alkinyl" se vztahuje podobným způsobem na přímé a rozvětvené uhlovodíkové zbytky se 2 až 6 atomy uhlíku, ve kterých je přítomna alespoň jedna trojná vazba uhlík-uhlík, jako je propargyl apod. Výraz "halogen" zahrnuje čtyři atomy halogenu fluor, chlor, brom a jod. Příklady 5- nebo 6členných aromatických heterocyklických zbytků s jedním nebo dvěma heteroatomy jsou thienyl, furyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazol, imidazolyl, isoxazolyl, izothiazolyl, pyridyl, ftalazinyl, pyrimidinyl nebo pyrazinyl.

Výraz používaný v dalším textu "odštěpující se skupina" znamená v rámci předloženého vynálezu známé skupiny, jako halogen, výhodně chlor nebo brom, arylsulfonyloxyskupinu, jako například tosyloxyskupinu, alkylsulfonyloxyskupinu, jako například mesyloxyskupinu, kvarterní amoniové a sulfoniové soli apod.

Výhodnou skupinou sloučenin vzorce I jsou takové sloučeniny, ve kterých R^3 znamená vodík. Dále jsou výhodné takové sloučeniny vzorce I, v němž R^1 a R^2 jsou lokalizovány v poloze 2, 6 fenylového kruhu. R^1 a R^2 mají výhodně stejný význam a znamenají výhodně halogen, zvláště výhodně chlor.

Další skupinou výhodných sloučenin vzorce I jsou takové, ve kterých R^4 znamená alkylovou skupinu, výhodně s 3 až 5 atomy uhlíku, alkoxykarbonylalkenylovou skupinu, výhodně ethoxykarbonylalkenylovou skupinu, nebo přes skupinu $-CH(R^5)-$ vázanou, popřípadě skupinou $-COOR$ substituovanou 5- nebo popřípadě alkylem substituovanou 6člennou aromatickou heterocyklickou skupinu s jedním nebo dvěma heteroatomy, přičemž jako heteroatomy přicházejí v úvahu kyslík, dusík nebo síra a R^5 znamená vodík nebo methyl a R znamená alkylovou skupinu; výhodně se jedná o pyridylovou skupinu nebo o nesubstituovanou 5člennou aromatickou heterocyklickou skupinu s jedním atomem kyslíku nebo síry. Zcela zvláště výhodně znamená R^4 skupinu propargylovou, nerozvětvenou ethoxykarbonylalkenylovou skupinu nebo přes skupinu $-CH(R^5)-$ vázanou skupinu pyridylovou nebo furylovou.

Ze shora uvedeného vyplývá, že zcela zvláště jsou výhodné ty sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^3 znamená vodík, R^1 a R^2 znamenají halogen, výhodně chlor, v poloze 2, 6 a R^4 znamenají propargyl, nerozvětvenou ethoxykarbonylalkenylovou skupinu nebo přes skupinu $-CH(R^5)-$ vázanou pyridylovou skupinu nebo furylovou skupinu.

Výhodnými sloučeninami vzorce I jsou:

ethyl 4- $\left\{ \frac{1}{2} - [(2,6\text{-dichlorfenyl})\text{imino}] - 1\text{-imidazolidinyl/oxy} \right\}$ butyrát,
ethyl 2- $\left\{ \frac{1}{2} - [(2,6\text{-dichlorfenyl})\text{imino}] - 1\text{-imidazolidinyl/oxy} \right\}$ butyrát,
2- $[(2,6\text{-dichlorfenyl})\text{imino}] - 1\text{-}(2\text{-propionyloxy})\text{imidazolidin}$,
ethyl 4- $\left\{ \frac{1}{2} - [(2,6\text{-dichlorfenyl})\text{imino}] - 1\text{-imidazolidinyl/oxy} \right\}$ krotonát,
2- $[(2,6\text{-dichlorfenyl})\text{imino}] - 1\text{-ethoxyimidazolidin}$,
1-(2-butinyloxy)-2- $[(2,6\text{-dichlorfenyl})\text{imino}]$ imidazolidin,
2- $[(2,6\text{-dichlorfenyl})\text{imino}] - 1\text{-}(furfuryloxy)\text{imidazolidin}$,
2- $\left[\frac{1}{2} - [(2,6\text{-dichlorfenyl})\text{imino}] - 1\text{-imidazolinyloxy} \right]$ methyl] pyridin,
3- $\left[\frac{1}{2} - [(2,6\text{-dichlorfenyl})\text{imino}] - 1\text{-imidazolinyloxy} \right]$ methyl] pyridin,
2- $\left[\frac{1}{2} - [(2,6\text{-dichlor-4-fluorfenyl})\text{imino}] - 1\text{-imidazolinyloxy} \right]$ methyl] pyridin.

Sloučeniny shora uvedeného vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami se mohou podle vynálezu vyrábět tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



v němž

R^1 , R^2 a R^3 mají význam uvedený shora,
se sloučeninou obecného vzorce III



v němž

X znamená skupinu, která se odštěpuje při reakci, například halogen, tosyloxyskupinu, mesyloxyskupinu nebo zbytek kvarterní amoniové a sulfoniové soli,
 R^4 má shora uvedený význam,

a získané sloučenina nebo její farmaceuticky nepoužitelná adiční sůl s kyselinou se popřípadě převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

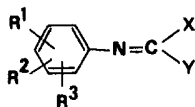
Substituce na atomu kyslíku ve sloučenině obecného vzorce II se provádí o sobě známými metodami v přítomnosti báze jako hydridu sodného, amidu sodného, terc.butoxidu draselného, ethoxidu sodného, ethoxidu thalia apod., v aprotickém polárním rozpouštědle, jako dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, acetonitrilu apod., v aprotickém nepolárním rozpouštědle, jako jsou ethery, například tetrahydrofuran nebo diethylether, aromatické uhlovodíky, například toluen nebo xylen, cyklohexan apod., v protickém polárním rozpouštědle, jako jsou alkoholy, například terc.butanol nebo isopropylalkohol apod., nebo v kapalném amoniaku apod. Volba rozpouštědla závisí na použité bázi.

Tak se reakce při použití alkoxidů provádí v protickém polárním nebo v aprotickém nepolárním rozpouštědle, při použití hydridu sodného v aprotickém polárním rozpouštědle a při použití amidu sodného v aprotickém polárním rozpouštědle nebo v kapalném amoniaku.

Reakce se provádí při teplotě mezi asi -50 a 100 °C, výhodně mezi asi 20 a 45 °C, v závislosti na použité bázi. Při použití epoxidu thalia jako báze znamená symbol X ve sloučenině vzorce III výhodně jod. Substituce na atomu kyslíku se může provádět také za použití tzv. katalýzy fázového přenosu, (srov. například Angew. Chem. 89, 521 /1975/). V tomto případě se jako báze používá výhodně hydroxid sodný nebo uhličitany sodný ve dvoufázovém systému, například ve směsi methylenchloridu a vody, v přítomnosti soli jako tetrabutylamoniumhydrogensulfátu. Účelně se přitom výhodně pracuje při teplotě místnosti.

Sloučeniny shora uvedeného vzorce I se mohou převést na farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami, například působením anorganické kyseliny, jako halogenovodíkové kyseliny, například chlorovodíkové kyseliny nebo bromovodíkové kyseliny, sírové kyseliny, fosforečné kyseliny apod., nebo působením organické kyseliny, jako šťavelové kyseliny, vinné kyseliny, citrónové kyseliny, methansulfonové kyseliny apod. Farmaceuticky nepoužitelná adiční sůl sloučeniny vzorce I s kyselinou se může o sobě známým způsobem, například působením alkálie přeměnit na volnou bázi a tato báze se popřípadě přemění na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

Sloučeniny shora uvedeného vzorce II se mohou vyrábět tím, že se sloučenina obecného vzorce IV



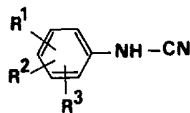
(IV)

v němž

X a Y znamenají halogen, merkaptoskupinu, aminoskupinu, methoxyskupinu nebo alkylthioskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

R¹, R² a R³ mají shora uvedený význam,

nebo sloučenina obecného vzorce V

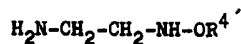


(V)

v němž

R¹, R² a R³ mají shora uvedený význam,

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce VI

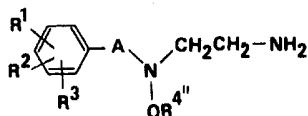


(VI)

v němž

R^{4'} znamená vodík nebo benzylovou skupinu,

nebo se sloučenina obecného vzorce VII



(VII)

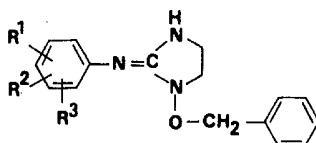
v němž

A znamená skupinu vzorce $\begin{matrix} \text{H} & \text{S} \\ | & | \\ -\text{N}-\text{C}- \end{matrix}$ nebo $\begin{matrix} & \text{S}-\text{R}^0 \\ & | \\ -\text{N}-\text{C}- \end{matrix}$ přičemž R⁰ znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^{4''} znamená benzylovou skupinu, a

R¹, R² a R³ mají shora uvedený význam

cyklizuje, a v získané sloučenině obecného vzorce VIII



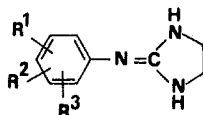
(VIII)

v němž

R¹, R² a R³ mají shora uvedený význam,

se benzylová skupina odštěpí,

nebo se oxiduje sloučenina obecného vzorce IX



(IX)

v němž

R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,

působením persíranu draselného v koncentrované kyselině sírové.

Reakce sloučeniny vzorce IV popřípadě V se sloučeninou vzorce VI se může provádět o sobě známým způsobem. Účelně se tato reakce provádí v organickém rozpouštědle, které je za reakčních podmínek inertní, nebo v případě reakce sloučeniny vzorce IV také ve dvojfázovém systému, jako ve směsi vody a toluenu apod., při teplotě mezi asi 0 a 180 °C, popřípadě v závislosti na zbytcích X a Y.

Jako rozpouštědla přicházejí v úvahu rovněž v závislosti na zbytcích X a Y nepolární nebo polární aprotická rozpouštědla, nebo v případě reakce sloučeniny vzorce IV také polární protická rozpouštědla, jako například ethery, například diethylether, tetrahydrofuran, dioxan apod., aromatické uhlovodíky, jako například benzen, toluen, xylen apod., halogenované uhlovodíky, například methylenchlorid, chloroform apod., estery alkanových kyselin, jako je například ethylacetát apod., alkoholy, například terc.butanol, amylalkohol apod., acetonitril apod. Reakce se provádí výhodně v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu, jako triethylaminu, N-ethyl-N,N-diisopropylaminu, pyridinu a uhlíčitáně apod., jestliže jeden ze zbytků X a Y znamená atom halogenu. Doba trvání reakce se řídí podle reaktivity používaných výchozích látek a leží mezi několika minutami a několika hodinami.

Cyklizace sloučeniny vzorce VII se provádí rovněž o sobě známým způsobem, například zahříváním na teploty mezi asi 25 a 200 °C, výhodně mezi asi 35 a 120 °C. Tato reakce se může provádět v nepřítomnosti nebo v přítomnosti rozpouštědla. Rozpouštědly vhodnými pro tento účel jsou chlorované uhlovodíky, jako methylenchlorid, ethery, jako tetrahydrofuran, aromatické uhlovodíky, jako toluen, acetonitril, dimethylformamid apod.

Cyklizaci lze provádět také tím, že se sloučeniny vzorce VII, výhodně ty, v nichž A znamená skupinu vzorce $-N=C-$, kde R^0 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, podro-

bují v polárním rozpouštědle při teplotě mezi asi 0°C a teplotou varu reakční směsi pod zpětným chladičem, působení vhodného bazického kondenzačního činidla. Jako vhodná bazická kondenzační činidla se mohou použít octan amonný, methylamin, pyridin apod. Jako polární rozpouštědla přicházejí v úvahu voda, alkoholy, jako je methanol a aprotická rozpouštědla, jako je acetonitril apod.

Odstěpení benzylové skupiny ze sloučeniny vzorce VIII se provádí o sobě známými metodami působením halogenovodíkové kyseliny, výhodně bromovodíkové kyseliny, nebo katalytickou hydrogenací. Reakce s halogenovodíkovou kyselinou se provádí účelně v rozpouštědlech, která jsou za reakčních podmínek inertní, výhodně ve vodě, při teplotě mezi asi teplotou místnosti a 180 °C, výhodně 100 °C. Katalytická hydrogenace se provádí výhodně v přítomnosti katalyzátoru, jako paladia, paladia na uhlí nebo kysličníku platinitého v inertním rozpouštědle, jako v alkoholu, například methanolu, ethanolu, v karboxylové kyselině, jako v kyselině octové, vodě nebo v jejich směsích a při teplotě mezi asi 15 a 50 °C. Účelně se pracuje výhodně při teplotě místnosti.

Oxidace sloučeniny vzorce IX se provádí působením persíranu draselného v koncentrované kyselině sírové při teplotě mezi asi -10 a 50 °C, výhodně při teplotě místnosti. Tato reakce je silně exothermní, proto je podle potřeby nutné chlazení, aby reakční teplota nepřesáhla horní mez 50 °C.

Sloučeniny obecných vzorců IV a V jsou zčásti známé a zčásti jsou nové. Nové sloučeniny se mohou vyrobit o sobě známým způsobem, tj. analogickým způsobem známým pro výrobu známých sloučenin.

Sloučeniny obecného vzorce VI jsou nové a mohou se vyrábět například tím, že se O-benzylhydroxylamin nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce X



v němž

Z znamená ftalimidoskupinu nebo sukcinimidoskupinu a

X má shora uvedený význam,

nebo s ethyleniminem.

Reakce se sloučeninou obecného vzorce X se provádí o sobě známými metodami v přítomnosti nebo v nepřítomnosti rozpouštědla při teplotě mezi asi 50 až 100 °C, výhodně mezi asi 80 a 90 °C a s kytá sloučeninu obecného vzorce XIa



v němž

R⁴ a Z mají shora uvedený význam.

Vhodnými rozpouštědly pro tuto reakci jsou acetonitril, tetrahydrofuran apod.

V získané sloučenině vzorce XIa se může popřípadě odštěpit benzylová skupina. Odštěpení benzylové skupiny se může provádět za reakčních podmínek uvedených pro redukční odštěpení benzylové skupiny ze sloučeniny vzorce VIII nebo při výhodném provedení působením bromidu boritého nebo chloridu boritého v inertním organickém rozpouštědle, jako methylenchloridu apod., popřípadě za uvedených reakčních podmínek.

Takto získané sloučeniny obecného vzorce XI



v němž

R⁴ a Z mají shora uvedený význam,

se mohou podle známých metod přeměnit na odpovídající sloučeniny vzorce VI, například hydrazinolýzou nebo aminolýzou. Tato reakce se může provádět v přítomnosti nebo nepřítomnosti rozpouštědla při teplotě mezi asi 0 a 40 °C, výhodně mezi asi teplotou místnosti a 35 °C.

Při alternativním postupu je možno nechat reagovat O-benzylhydroxylamin o sobě známým způsobem také s ethyleniminem za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI, v němž R⁴ znamená benzylovou skupinu. Tato reakce se provádí účelně v organickém rozpouštědle, které je za reakčních podmínek inertní, jako v aromatickém uhlovodíku, například benzenu, toluenu apod., v přítomnosti slabé aprotické Lewisovy kyseliny, jako fluoridu boritého nebo kyseliny se slabým nukleofilním aniontem, jako tetrafluorborité kyseliny, chloristé kyseliny apod., při teplotě mezi asi -20 a 50 °C, výhodně mezi 0 °C a teplotou místnosti. Získanou sloučeninu vzorce VI, v němž R⁴ znamená benzylovou skupinu, je možno potom přeměnit popřípadě - po předchozím převedení na odpovídající sloučeninu vzorce XIa - jak je popsáno shora na sloučeninu vzorce VI, v němž R⁴ znamená vodík.

Sloučeniny obecného vzorce VII jsou nové a mohou se vyrábět například tím, že se na isothiokyanát obecného vzorce XII



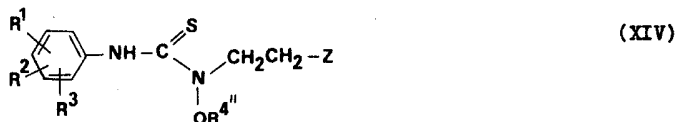
v němž

R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,
působí sloučeninou obecného vzorce XIII



v němž

R^4 a Z mají shora uvedený význam,
za vzniku sloučeniny obecného vzorce XIV

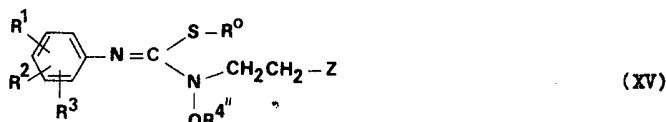


v němž

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a Z mají shora uvedený význam.

Tato reakce se provádí o sobě známými metodami v organickém rozpouštědle inertním za reakčních podmínek, jako jsou aromatické uhlovodíky, například benzen nebo toluen, ethery, například tetrahydrofuran, alkanoly, například ethanol, chlorované uhlovodíky, například methylenchlorid apod. Tato reakce se provádí při teplotě mezi asi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

Sloučeniny vzorce XIV se mohou rovněž známými metodami převádět na sloučeniny obecného vzorce XV



v němž

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a Z mají shora uvedený význam a
 R^0 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

například reakcí sloučeniny vzorce XIV s trialkyloxoniumtetrafluoroborátem, jako triethyl-oxoniumtetrafluoroborátem, v organickém rozpouštědle, jako v chlorovaném uhlovodíku, například methylenchloridu, v aromatickém uhlovodíku, například benzenu nebo toluenu apod., při teplotě mezi asi 0 a 40 °C, výhodně při teplotě místnosti.

Sloučeniny vzorců XIV a XV se mohou přeměnit za podmínek uvedených pro převedení sloučeniny vzorce XI na sloučeninu vzorce VI, v němž R^4 znamená benzylovou skupinu, na odpovídající sloučeniny vzorce VII, přičemž mnohdy dochází ihned k cyklizaci.

Sloučeniny vzorců III, X a XII jsou známy nebo se mohou vyrábět analogickým způsobem jako je způsob známý pro výrobu známých sloučenin.

Sloučeniny vzorce XIII jsou nové a mohou se vyrábět například ze sloučenin vzorce VI, v němž R^4 znamená benzylovou skupinu, tím, že se tyto sloučeniny o sobě známým způsobem v inertním organickém rozpouštědle, jako aromatickém uhlovodíku, například toluenu nebo xyleny, acetonitrilu, dimethylformamidu apod. uvádějí v reakci při teplotě mezi asi 80 a 150 °C, výhodně při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem, s ftalanhydridem, popřípadě s anhydridem jantarové kyseliny. Tato reakce se může katalyzovat báží jako triethylaminem apod.

Sloučeniny vzorce I, jakož i jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami, mají cennou kardiovaskulární účinnost, zejména pak mají cenný účinek projevující se ve snižování krevního tlaku, s případnými centrálními sympatiko-inhibičními vlastnostmi, a mohou se tudíž používat při léčení hypertonií.

Účinek projevující se ve snižování krevního tlaku lze určit pomocí následujících dvou metod:

A. Systolický krevní tlak a srdeční frekvence se měří před podáním látky několikrát na bdělých, spontánně hypertonních samicích krys. Na 1 dávku se používá 5 pokusných zvířat o tělesné hmotnosti asi 300 g. Aplikace látky se provádí pomocí žaludeční sondy. Oba parametry se měří 1, 3, 6 a 16 hodin po aplikaci a vypočte se procentuální změna ku kontrolním hodnotám. Systolický krevní tlak se měří nepřímo na ocasní tepně krysy metodou, kterou popsal GEROLD a další (Helv. Physiol. Acta 24, 58 až 69, 1966; Arzneimittelforschung 18, 1 285 až 1 287, 1968).

B. Systolický krevní tlak a srdeční frekvence se měří před aplikací látky na bdělých fenách o tělesné hmotnosti 10 až 15 kg. Používá se modifikované techniky, která je založena na dráždění Sinus caroticus a kterou popsal van Leersum (Pflüger's Arch. ges. Physiol. 142, 377 až 381, 1911). Látka se aplikuje zvířatům, která nebyla přes noc krmena. Oba parametry se měří 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, a 16 hodin po aplikaci a vypočte se procentuální změna ke kontrolním hodnotám. Současně prováděné pozorování pokusných zvířat pokračuje ještě 24 hodin po době, ke které oba parametry dosáhly kontrolních hodnot.

Centrální inhibiční účinek na sympatikus lze určit následující metodou:

Zkoumá se účinek testovaných látek na aktivitu v sympatické oblasti nervového systému na kočkách v urethanové narkóze. Preganglionární aktivita sympatiku se pomocí bipolárních platinových elektrod odvozuje od útrobního nervu (Nervus splanchnicus), postganglionární aktivita se odvozuje od nervové větve k ledvinám podle metody G. Häuslera (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 286, 97 až 111, 1974). Kromě toho se měří arteriální krevní tlak z tepny stehenní (Arteria femoralis) jakož i srdeční frekvence. Testovaná látka se aplikuje intravenózní injekcí. Jestliže testovaná látka v dávkách snižujících krevní tlak potlačuje aktivitu sympatiku po dobu více než 30 minut o více než 30 %, pak se kvalifikuje jako látka s "centrálním inhibičním účinkem na sympatikus".

V následující tabulce jsou shrnuty získané výsledky, přičemž jsou uvedeny maximální procentuální změny od kontrolních hodnot popřípadě, zda sloučeniny mají centrální inhibiční účinek na sympatikus, či nikoliv.

T a b u l k a

Slouče- nina	Spontánně hypertonní krysa			Bdělý pes			Centrálně inhibiční účinek na sympatikus
	Dávka mg/kg p. o.	Krevní tlak Δ %	Srdeční frekvence Δ %	Dávka mg/kg p. o.	Krevní tlak Δ %	Srdeční frekvence Δ %	
D	3	-17	+ 9	30	-20	-36	ne
F	3	-15	+ 5	3	-18	-23	ne
G	30	-15	-54	1	-24	- 9	ano
I	30	-19	-21	3	-20	-13	ano
K	10	-15	-19	3	-14	-37	ano
L	3	-13	- 7	1	-20	- 8	ano
M	1	-13	-19	0,1 1	-21 -32	-13 - 3	ano

D	ethyl 4- $\{2-[(2,6\text{-dichlorfenyl)imino}]-1\text{-imidazolidin/oxy}\}$ butyrát-hydrochlorid,
F	ethyl 2- $\{2-[(2,6\text{-dichlorfenyl)imino}]-1\text{-imidazolidin/oxy}\}$ butyrát-hydrochlorid,
G	2- $\{[(2,6\text{-dichlorfenyl)imino}]-1-(2\text{-propinyloxy})\text{imidazolidin-hydrochlorid},$
I	ethyl 4- $\{2-[(2,6\text{-dichlorfenyl)imino}]-1\text{-imidazolidin/oxy}\}$ krotonát-hydrochlorid,
K	2- $\{[(2,6\text{-dichlorfenyl)imino}]-1\text{-ethoxyimidazolidinhydrochlorid},$
L	1-(2-butinyloxy)-2- $\{[(2,6\text{-dichlorfenyl)imino}]\text{imidazolidin-hydrochlorid},$
M	2- $\{[(2,6\text{-dichlorfenyl)imino}]-1-(\text{furfuryloxy})\text{imidazolidin-hydrochlorid}.$

Reakční produkty a jejich farmaceuticky použitelné soli se mohou používat jako léčiva, například ve formě farmaceutických přípravků, které obsahují tyto látky nebo jejich soli ve směsi s farmaceutickým, organickým nebo anorganickým inertním nosičem, jako je například voda, želatina, arabská guma, mléčný cukr, škrob, hořečnatá sůl kyseliny stearové, mastek, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly, vazelína atd., vhodným pro enterální nebo parenterální aplikaci. Farmaceutické přípravky mohou být v pevné formě, například ve formě tablet, dražé, čípků, kapslí nebo v kapalně formě, například ve formě roztoků, suspenzí nebo emulzí. Tyto přípravky se popřípadě sterilizují a popřípadě obsahují pomocné látky jako látky konzervační, stabilizátory, smáčedla nebo emulgátory, soli k ovlivňování osmotického tlaku nebo pufrů. Mohou obsahovat také ještě další terapeuticky cenné látky.

Denní dávka při orální aplikaci činí mezi asi 1 a 200 mg. Při intravenózní aplikaci se denní dávka pohybuje mezi asi 0,1 a 20 mg. Uvedené dávky jsou však pouze příklady a tyto dávky se mohou podle obtížnosti ošetřovaného případu a podle zkušenosti ošetřujícího lékaře změnit.

Vynález blíže objasňují následující příklady. Všechny teploty jsou ve stupních Celsia a teploty tání nejsou korigovány.

P ř í p r a v a 1

K roztoku 24,93 g (150 mmol) N-(benzyloxy)ethylendiaminu, 75 ml N-ethyl-N,N-diisopropylaminu a 300 ml absolutního ethylacetátu se za míchání přikape roztok 36,44 g (150 mmol) 2,6-dichlorfenylimidokarbonylchloridu, a to tak, aby teplota nepřesáhla 30°. Po ukončení přidavku se reakční směs dále míchá přes noc při teplotě místnosti. Potom se směs pětkrát extrahuje vodou a ethylacetátová fáze se vysuší síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla se odparek překrystaluje z isopropyletheru, přičemž se získá 1-benzyloxy-2- $\{[(2,6\text{-dichlorfenyl)imino}]\text{imidazolidin}$ o teplotě tání 115 až 117°.

Výchozí látku lze vyrobit následujícím způsobem:

A. Směs 12,30 g (48,4 mmol) 2-bromethylftalimidu a 12,31 g (100 mmol) O-benzylhydroxylaminu se zahřívá po dobu 48 hodin na 80°. Potom se přidá ethylacetát a vzniklá sraženina se odfiltruje. Matečný loup se odpaří ve vakuu. K olejovitému zbytku se přidá 35 ml methanolu a směs se ponechá v klidu přes noc při teplotě místnosti. Krystalická sraženina se odfiltruje a vysuší se. Získaný surový produkt taje při 90 až 91°. Překrystalováním z methanolu se získá analyticky čistý N-/2-[(Benzyloxy)amino]ethyl/ftalimid o teplotě tání 92 až 94°.

B. Směs 50,0 g (197 mmol) 2-bromethylftalimidu, 100 g (812 mmol) O-benzylhydroxylaminu a 500 ml acetonitrilu se zahřívá po dobu 24 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se znovu přidá 100 g (812 mmol) O-benzylhydroxylaminu a směs se opět zahřívá 24 hodin k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se opět odpaří ve vakuu a nadbytečný O-benzylhydroxylamin se oddestiluje ve vysokém vakuu (2,7 Pa). Zbytek se nechá vykristalovat z methanolu, přičemž se získá N-2-[(benzyloxy)amino]ethyl/ftalimid o teplotě tání 89 až 91°. Překrystalováním z methanolu se teplota tání zvýší na 92 až 94°.

C. 26,96 g (91 mmol) N-/2-[(benzyloxy)amino]ethyl/ftalimidu se suspenduje v 300 ml absolutního alkoholu a k této suspenzi se přidá 40,5 ml hydrazinhydrátu. Po 3 hodinách míchání při teplotě místnosti se vzniklá sraženina odfiltruje a matečný loup se zcela odpaří. Odparek a sraženina se spojí a přidá se 600 ml 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, a směs se míchá po dobu 3 hodin energicky. Vzniklá sraženina se odfiltruje a vysuší se. Matečný loup se upraví přidáním 1 N roztoku hydroxidu sodného na pH 9, nasytí se chloridem sodným a několikrát se extrahuje diethyletherem. Po vysušení síranem sodným se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Olejovitý zbytek se destiluje ve vysokém vakuu, přičemž se získá N-(benzyloxy)ethylendiamin; teplota varu 110 až 115°/2,7 Pa. Odpovídající hydrochlorid taje při 157 až 159° (ze směsi methanolu a acetonitrilu).

D. K 29,6 g (100 mmol) N-/2-[(benzyloxy)amino]ethyl/ftalimidu se přidá 200 ml 40% methylaminu a směs se míchá 48 hodin při teplotě místnosti. Získaný roztok se třikrát extrahuje methylenchloridem. Organické extrakty se odpaří ve vakuu a zbytek se vyjme etherem. Etherický roztok se extrahuje 1 M roztokem kyseliny vinné. Kyselé extrakty se smísí s přísadkou ledu a potom se přidáním hydroxidu sodného upraví hodnota pH na 11. Po pětinsobné extrakci etherem se organické extrakty vysuší síranem sodným a odpaří se ve vakuu k suchu, přičemž se získá N-(benzyloxy)ethylendiamin.

E. 2,15 g (50 mmol) aziridinu se rozpustí ve 30 ml methylenchloridu a při 5° se přidá 5,8 ml 9,47 N roztoku (55 mmol) tetrafluorborité kyseliny v etheru. K této směsi se přidá 6,18 g O-benzylhydroxylaminu ve 40 ml methylenchloridu. Po 24 hodinách se roztok vylije na 5% roztok uhlíčitanu sodného. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se a odpaří se ve vakuu. Zbytek se čistí destilací ve vysokém vakuu, přičemž se získá N-(benzyloxy)ethylendiamin.

F. 500 g (3,0 mol) 2,6-dichloranilinu se rozpustí v 1 000 ml mravenčí kyseliny a roztok se zahřívá po dobu 4 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na 5° se vzniklé krystaly odfiltrují a promyjí se asi 1 000 ml ledem ochlazeného isopropylalkoholu. Získá se 2,6-dichlorformanilid o teplotě tání 180 až 182°. Z matečného louhu lze získat ještě další produkt stejné teploty tání.

G. Ke směsi sestávající z 910 ml thionylchloridu a 220 ml sulfonylchloridu (2,72 mol) se během 45 minut přidá 485 g (2,55 mol) 2,6-dichloranilidu při teplotě asi 10°. Tento roztok se potom zahřívá po dobu 9 hodin k varu pod zpětným chladičem a potom se ponechá přes noc při teplotě místnosti v klidu. Po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se olejovitý zbytek destiluje ve vakuu, přičemž se získá (2,6-dichlorfenyl)imidokarbonylchlorid; teplota varu 135 až 138°/1 800 Pa.

P ř í p r a v a 2

Suspenze 45,3 g (134,7 mmol) 1-benzylloxy-2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]imidazolidinu ve 450 ml 48% bromovodíkové kyseliny se zahřívá 4 hodiny na teplotu 80°. Získaný roztok se vylije na led a provádí se extrakce etherem. Vodná fáze se odpaří ve vakuu. Zbytek se pětikrát azeotropně destiluje se směsí ethanolu a ethylacetátu. Krystalizací ze směsi ethanolu, ethylacetátu a etheru se získá 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin-hydrochlorid. Analyticky čistý vzorek se získá překrytáním ze směsi methanolu a acetonitrilu; teplota tání 233 až 234°.

P ř í p r a v a 3

0,6 g (1,8 mmol) 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin-hydrobromidu se rozpustí v malém množství vody a tento roztok se přidáním 1 N roztoku hydroxidu sodného upraví na pH 10. Vzniklá sraženina se extrahuje methylenchloridem. Organické extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří se k suchu. Odparek se překrytává z acetonitrilu, přičemž se získá 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin o teplotě tání 215° (rozklad).

P ř í p r a v a 4

370 mg (1 mmol) 1-(2-aminoethyl)-1-benzylloxy-3-(2,6-dichlorfenyl)-2-thiomočoviny se zahřívá na 120°. Po ochlazení na teplotu místnosti se zbytek krystaluje z isopropyletheru, přičemž se získá 1-benzylloxy-2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]imidazolidin o teplotě tání 115 až 117°.

Výchozí látku lze vyrobit následujícími způsoby:

6,12 g (30 mmol) 2,6-dichlorfenylisothiokyanátu se rozpustí ve 150 ml absolutního benzenu a k tomuto roztoku se přidá 8,89 g (30 mmol) N-/2-[(benzylloxy)amino]ethyl/ftalimidu. Po 24 hodinách při teplotě místnosti se krystalická sraženina odfiltruje, přičemž se získá 1-benzylloxy-3-(2,6-dichlorfenyl)-1-(2-ftalimidoethyl)-2-thiomočovina o teplotě tání 180 až 182°.

4 g (8 mmol) 1-benzylloxy-3-(2,6-dichlorfenyl)-1-(2-ftalimidoethyl)-2-thiomočoviny se suspendují ve 30 ml ethanolu a 4 ml hydrazinhydrátu. Přibližně po 1 hodině vznikne čirý roztok. Ten se dále míchá ještě 3 hodiny, přičemž se tvoří sraženina, která se odfiltruje. Matečný louch se odpaří ve vakuu a zbytek jakož i odfiltrovaná sraženina se suspendují v 60 ml 1 N roztoku chlorovodíkové kyseliny. Po 16 hodinách míchání při teplotě místnosti se sraženina odfiltruje a kyselý roztok se neutralizuje 60 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného. Přitom vzniklé sraženina se odfiltruje, vysuší se a překrytává se ze směsi methanolu a isopropyletheru, přičemž se získá 1-(2-aminoethyl)-1-benzylloxy-3-(2,6-dichlorfenyl)-2-thiomočovina o teplotě tání 108 až 109°.

2,0 g báze se rozpustí v 10 ml ethylacetátu a přidáním chlorovodíkové kyseliny v dioksanu se hodnota pH upraví na 3. Olejovitá suspenze se odpaří ve vakuu a odparek se překrytává z acetonitrilu. Získaný hydrochlorid taje při 170 až 171°.

P ř í p r a v a 5

200 mg (0,5 mmol) 3-(2-aminoethyl)-3-benzylloxy-1-(2,6-dichlorfenyl)-2-ethyl-2-isothiomočoviny se míchá s 20 ml methanolu a 250 mg octanu amonného při teplotě místnosti. Reakční směs se potom odpaří ve vakuu k suchu. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu a organický roztok se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Zbytek se překrytává z isopropyletheru, přičemž se získá 1-benzylloxy-2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]imidazolidin o teplotě tání 117 až 118°.

Výchozí látku lze vyrobit následujícím způsobem:

10,0 g (20 mmol) 1-benzyloxy-3-(2,6-dichlorfenyl)-1-(2-ftalimidoethyl)-2-thiomočoviny se rozpustí ve 100 ml methylenchloridu a k tomuto roztoku se přidá 4,18 g (22 mmol) triethyl-oxoniumtetrafluoroborátu. Po 3 hodinách míchání při teplotě místnosti se roztok vylíje na 5% roztok uhličitanu sodného. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve 200 ml horkého isopropyletheru, a roztok se zahustí na 100 ml. Získá se 3-benzyloxy-1-(2,6-dichlorfenyl)-2-ethyl-3-(2-ftalimidoethyl)-2-isothiomočovina o teplotě tání 102° (rozklad).

1,06 g (2 mmol) 3-benzyloxy-1-(2,6-dichlorfenyl)-2-ethyl-3-ftalimidoethyl)-2-isothiomočoviny se míchá s 6 ml 40% methyleminu přes noc při teplotě místnosti. Olejovitá suspenze se odstraňuje etherem. Organické extrakty se promyjí vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Zbytek se rozpustí v etheru a přidá se chlorovodíková kyselina v dioxanu. Vyloučená sraženina se odfiltruje a překrystaluje se z acetonitrilu, přičemž se získá dihydrochlorid 3-(2-aminoethyl)-3-benzyloxy-1-(2,6-dichlorfenyl)-2-ethyl-2-isothiomočoviny o teplotě tání 148° (rozklad).

Příprava 6

0,34 g (1 mmol) 1-benzyloxy-2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]imidazolidinu se v 5 ml ethanolu a 2 ml 1 N roztoku chlorovodíkové kyseliny hydrogenuje v přítomnosti 0,05 g paladia na uhlí (5%) za atmosférického tlaku. Po ukončení spotřeby vodíku se katalyzátor odfiltruje a roztok se odpaří. Zbytek se rozpustí ve vodě, roztok se upraví hydroxidem sodným na pH 10 a provádí se extrakce nejdříve methylenchloridem a potom ethylacetátem. Organické extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří se ve vakuu k suchu. Zbytek se překrystaluje z acetonitrilu, přičemž se získá 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolin o teplotě tání 196°. Překrystalováním ze směsi methanolu a acetonitrilu se zvýší teplota tání na 215°.

Příprava 7

1,0 g (3 mmol) 1-benzyloxy-2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]imidazolidinu se rozpustí v 10 ml methylenchloridu a při teplotě místnosti se opatrně přidá 1 ml bromidu boritého. Po 1 hodině se roztok odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve vodě, roztok se upraví hydroxidem sodným na pH 10 a extrahuje se nejdříve methylenchloridem a potom ethylacetátem. Organické extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Zbytek se překrystaluje z acetonitrilu. Přičemž se získá 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin o teplotě tání 211 °C (rozklad).

Příprava 8

8,4 g (25 mmol) 1-benzyloxy-2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]imidazolidinu ve 30 ml ledové kyseliny octové a 2,5 ml koncentrované kyseliny sírové se hydrogenuje v přítomnosti 300 mg kysličníku platičitého za atmosférického tlaku. Po ukončení spotřeby vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se rozpustí ve vodě a roztok se zalkalizuje uhličitánem sodným. Vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje se malým množstvím vody a vysuší se ve vakuu, přičemž se získá 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin o teplotě tání 215 až 216°.

Příprava 9

K 143,5 g (0,6 mol) N-(benzyloxy)ethylendiamin-dihydrochloridu se přidá 400 ml vody. K této suspenzi se postupně opatrně přidá 207,0 g (1,5 mol) uhličitanu draselného. Potom se za silného míchání přikape 200 ml toluenu a poté se pomalu přikape 145,7 g (0,6 mol) 2,6-dichlorfenylimidokarbonylchloridu ve 100 ml toluenu během 45 minut.

Po 15 minutách se začne vylučovat produkt. Směs se dále míchá přes noc a potom se vlije do 1 litru n-hexanu. Sraženina se odfiltruje a promyje se vodou a n-hexanem, přičemž se získá 1-benzyloxy-2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]imidazolidin o teplotě tání 114 až 117°.

P ř í p r a v a 10

Analogickým způsobem jaký je popsán v přípravě 1 se vyrobí následující sloučeniny:

Z 2,6-dimethylfenylimidokarbonylchloridu a N-(benzyloxy)ethylendiaminu se získá 1-benzyloxy-2-[(2,6-dimethylfenyl)imino]imidazolidin-hydrobromid o teplotě tání 188 až 189° (ze směsi acetonitrilu a diethyletheru).

Z fenylimidokarbonylchloridu a N-(benzyloxy)ethylendiaminu se získá 1-benzyloxy-2-(fenylimino)imidazolidin o teplotě tání 78 až 79° (z isopropyletheru).

Z 2-chlor-6-methylfenylimidokarbonylchloridu a N-(benzyloxy)ethylendiaminu se získá 1-benzyloxy-2-[(6-chlor-2-methylfenyl)imino]imidazolidin-hydrochlorid o teplotě tání 188 až 191° (z acetonitrilu).

Z 2,6-dibromfenylimidokarbonylchloridu a N-(benzyloxy)ethylendiaminu se získá 1-benzyloxy-2-[(2,6-dibromfenyl)imino]imidazolidin o teplotě tání 89 až 90° (ze směsi diisopropyletheru a cyklohexanu).

Z 2-jodfenylimidokarbonylchloridu a N-(benzyloxy)ethylendiaminu se získá 1-benzyloxy-2-[(2-jodfenyl)imino]imidazolidin-hydrochlorid o teplotě tání 192 až 194° (ze směsi methanolu a acetonitrilu).

Z 2-chlorfenylimidokarbonylchloridu a N-(benzyloxyethylendiaminu se získá 1-benzyloxy-2-[(2-chlorfenyl)imino]imidazolidin-hydrochlorid o teplotě tání 198 až 201° (ze směsi methanolu, acetonitrilu a acetonu).

Z 2-bromfenylimidokarbonylchloridu a N-(benzyloxy)ethylendiaminu se získá 1-benzyloxy-2-[(2-bromfenyl)imino]imidazolidin-hydrochlorid o teplotě tání 199 až 200° (z acetonitrilu).

P ř í p r a v a 11

Analogickým způsobem jaký je popsán v přípravě 9 se vyrobí následující sloučenina:

Z 2-bromfenylimidokarbonylchloridu a N-(benzyloxy)ethylendiamin-dihydrochloridu se získá 1-benzyloxy-2-[(2-bromfenyl)imino]imidazolidin-hydrochlorid o teplotě tání 199 až 200° (z acetonitrilu).

P ř í p r a v a 12

Analogickým způsobem jaký je popsán v přípravě 2 se vyrobí následující sloučeniny:

Z 1-benzyloxy-2-[(2,6-dimethylfenyl)imino]imidazolidin-hydrobromidu a bromovodíkové kyseliny se získá 1-hydroxy-2-[(2,6-dimethylfenyl)imino]imidazolidin-hydrobromid, teplota tání 177 až 179° (z acetonu).

Z 1-benzyloxy-2-(fenylimino)imidazolidinu a bromovodíkové kyseliny se získá 1-hydroxy-2-(fenylimino)imidazolidin-hydrobromid o teplotě tání 152 až 154° (z acetonitrilu).

Z 1-benzyloxy-2-[(6-chlor-2-methylfenyl)imino]imidazolidinu a bromovodíkové kyseliny se získá 2-[(6-chlor-2-methylfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin-hydrobromid o teplotě tání 206 až 207° (z acetonitrilu).

Z 1-benzyloxy-2-[(2,6-dibromfenyl)imino]imidazolidinu a bromovodíkové kyseliny se získá 2-[(2,6-dibromfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin-hydrobromid o teplotě tání 260° (ze směsi methanolu a acetonitrilu).

Z 1-benzyloxy-2-[(2-jodfenyl)imino]imidazolidinu a bromovodíkové kyseliny se získá 1-hydroxy-2-[(2-jodfenyl)imino]imidazolidin-hydrobromid o teplotě tání 189 až 190° (z acetonitrilu).

Z 1-benzyloxy-2-[(2-chlorfenyl)imino]imidazolidinu a bromovodíkové kyseliny se získá 2-[(2-chlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin-hydrobromid o teplotě tání 198 až 200° (ze směsi methanolu a acetonitrilu).

Z 1-benzyloxy-2-[(2-bromfenyl)imino]imidazolidinu a bromovodíkové kyseliny se získá 2-[(2-bromfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin-hydrobromid o teplotě tání 194 až 196° (z acetonitrilu).

P ř í k l a d 1

327 mg (1 mmol) 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin-hydrobromidu se rozpustí v 5 ml absolutního dimethylformamidu a při 5° se přidá 90 mg (2,06 mmol) hydridu sodného. Směs se míchá při teplotě místnosti, až se roztok stane čirým, potom se znovu ochladí na 5° a přidá se 1,2 ml (1,2 mmol) 1,0 M roztoku methyljodidu v dimethylformamidu.

Po 30 minutách se reakční produkt vylije do vody a vodná fáze se extrahuje etherem. Organické extrakty se vysuší a odpaří se ve vakuu. Zbytek se rozpustí v 1 ml acetonitrilu a přidá se chlorovodíková kyselina v dioxanu. Vyloučený 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-methoxyimidazolidin-hydrochlorid taje při 228°. Volná báze taje po překrystalování z isopropyletheru při 123 až 124°.

P ř í k l a d 2

Analogicky jako v příkladu 1 se z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin-hydrobromidu a diethylaminoethylchloridu vyrobí 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-[2-(dimethylamino)ethoxy]imidazolidin. Odpovídající hydrochlorid taje při 213 až 215° (ze směsi acetonitrilu a ethylacetátu).

P ř í k l a d 3

K roztoku 6,15 g (30 mmol) 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu ve 45 ml absolutního dimethylformamidu se při teplotě 25° přidá 1,31 g (30 mmol) hydridu sodného (55% suspenze). Po 30 minutách se přikape 4,16 g (35 mmol, 2,37 ml, $d = 1,579$) propargylbromidu. Po 30 minutách se reakční směs vylije na 500 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a vodná fáze se extrahuje etherem. Etherické extrakty se promyjí vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Vodné extrakty se potom zalkalizují 3 N roztokem hydroxidu sodného a extrahují se etherem. Po odpaření rozpouštědla se zbytek rozpustí v etheru a přidá se kyselina chlorovodíková v dioxanu. Zbytek se překrystaluje ze směsi methanolu a acetonitrilu, přičemž se získá 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-(2-propinyloxy)imidazolidin-hydrochlorid o teplotě tání 198 až 199° (ze směsi methanolu a acetonitrilu).

P ř í k l a d 4

Analogickým způsobem jaký je popsán v příkladu 3 se vyrobí následující sloučeniny:

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a beta-fenethylbromidu se získá 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-(fenethyloxy)imidazolidin o teplotě tání 111 až 112° (ze směsi diisopropyletheru a hexenu).

Odpovídající hydrochlorid se překrystaluje ze směsi acetonu a ethylacetátu; teplota tání 167 až 169°.

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 3-(diethylamino)-2,2-dimethylpropylchloridu se získá 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-[3-(diethylamino)-2,2-dimethylpropoxy]imidazolidin. Odpovídající (R,R)-tartrát (1:1), který krystaluje s 1,1 mol kyseliny, krystaluje ze směsi acetonu a etheru a taje při 156 až 157°.

P ř í k l a d 5

6,15 g (25 mmol) 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu se v 25 ml dimethylformamidu a 45 ml toluenu míchá při teplotě místnosti s 1,2 g (30,7 mmol) amidu sodného. Po 1 hodině se směs při 50° zahřívá až k získání čirého roztoku. Potom se směs ochladí na teplotu místnosti a přidá se 3,4 ml 2-chlorethylmethylsulfidu. Potom se nechá směs zahřát na 60° a ponechá se reagovat dále 16 hodin. Reakční směs se poté vlije do vody a extrahuje se etherem. Etherické extrakty se potom extrahují vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Vodné extrakty se potom znovu zalkalizují 3 N roztokem hydroxidu sodného a extrahují se etherem. Po vysušení a odpaření rozpouštědla se olejovitý zbytek chromatografuje na silikagelu (eluční činidlo : směs chloroformu a ethylacetátu 9:1). Získaný žlutý olej se potom rozpustí v acetonu a přidá se chlorovodíková kyselina v dioxanu. Vzniklá sraženina se překrystaluje z acetonu, přičemž se získá 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-[2-(methylthio)ethoxy]-imidazolidin-hydrochlorid o teplotě tání 156° (rozklad).

Analogickým způsobem se vyrobí následující sloučenina:

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a ethylesteru 4-bromséslné kyseliny se získá ethyl 4-{2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy}butyrát. Odpovídající hydrochlorid taje při 113 až 115° (ze směsi isopropylalkoholu a acetonu).

P ř í k l a d 6

Analogickým způsobem jaký je popsán v příkladu 5 se vyrobí následující sloučenina:

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 4-[2-(tetrahydropyranyl)oxy]-brompropanu se získá 3-{2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy}-1-propanol o teplotě tání 115 až 117° (ze směsi methylenchloridu a diisopropyletheru). Odpovídající hydrochlorid taje při 150 až 152° (ze směsi isopropylalkoholu a ethylacetátu).

P ř í k l a d 7

Analogickým způsobem jaký je popsán v příkladu 5 se vyrobí následující sloučeniny:

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a allylbromidu se získá 1-(allyloxy)-2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]imidazolidin-hydrochlorid o teplotě tání 169 až 171° (z acetonitrilu).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a benzylbromidu se získá 1-benzyl-oxy-2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]imidazolidin o teplotě tání 115 až 117° (z diisopropyletheru).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a ethylesteru bromoctové kyseliny se získá ethyl{2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidin/oxy}acetát-hydrochlorid o teplotě tání 171 až 173° (ze směsi acetonitrilu a diethyletheru).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a propylbromidu se získá 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-propoxyimidazolidin-hydrochlorid o teplotě tání 217 až 218° (ze směsi methylenchloridu a ethylacetátu).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 5-bromvaleronitrilu se získá 5-{2-[(2-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy}valeronitril-hydrochlorid o teplotě tání 183 až 185° (ze směsi acetonu a diethyletheru).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a beta-methoxyethyl-beta-chlor-ethyletheru se získá 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]imidazolidin-methansulfonát (1:1) o teplotě tání 103 až 104° (ze směsi acetonu a diethyletheru).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 4-brom-1-butenu se získá 1-(3-butenyl)-2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]imidazolidin-methansulfonát o teplotě tání 155 až 157° (ze směsi acetonu a diethyletheru).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 5-brom-1-pentenu se získá 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-(4-pentenyl)imidazolidin-hydrochlorid o teplotě tání 203 až 207° (z acetonu).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a isopropylesteru bromáslé kyseliny se získá isopropyl 4-{2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy}butyrát-hydrochlorid o teplotě tání 134 až 135° (z ethylacetátu).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a homoveratrylchloridu se získá 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-[(3,4-dimethoxyfenethyl)oxy]imidazolidin-oxalát (1:1) o teplotě tání 167 až 168° (z acetonitrilu).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 4-chlorbutyronitrilu se získá 4-{2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy}butyronitril ve formě oleje; odpovídající hydrochlorid taje při 183 až 184° (ze směsi acetonitrilu a ethylacetátu).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a ethylesteru 5-bromvalerové kyseliny se získá ethyl 5-{2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy}valerát-oxalát (1:1) o teplotě tání 96° (z ethylacetátu).

Z 1-hydroxy-2-(fenylimino)imidazolidinu a ethylesteru bromáslé kyseliny se získá ethyl 4-[(fenylimino)-1-imidazolidinyl]oxy/butyrát ve formě oleje.

Z 2-[(6-chlor-2-methylfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a ethylesteru 4-bromáslé kyseliny se získá ethyl-4-{2-[(6-chlor-2-methylfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy}butyrát ve formě oleje.

Z 1-hydroxy-2-[(2,6-dimethylfenyl)imino]-imidazolidinu a ethylesteru 4-bromáslé kyseliny se získá ethyl-4-{2-[(2,6-dimethylfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy}butyrát ve formě oleje.

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a delta-chlorbutyl-(2-tetrahydropyran)etheru a následujícím působením 3 N kyselinou chlorovodíkovou se získá 4-{2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy}-1-butanol-hydrochlorid o teplotě tání 175 až 176° (ze směsi methanolu a acetonitrilu).

P ř í k l a d 8

Analogickým způsobem jaký je popsán v příkladu 5 se vyrobí následující sloučeniny:

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu z ethylesteru 4-bromkrotonové kyseliny se získá ethyl-4-{/2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy}krotonát o teplotě tání 137 až 138° (z acetonitrilu); odpovídající hydrochlorid taje při 139 až 140° (ze směsi acetonu a diethyletheru).

Z 2-[(2-chlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a propargylbromidu se získá 2-[(2-chlorfenyl)imino]-1-(2-propinyloxy)imidazolidin-hydrochlorid o teplotě tání 174 až 175° (ze směsi methanolu a acetonitrilu).

Z 2-[(2-chlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a ethylesteru 4-brommáslé kyseliny se získá ethyl 4-{/2-[(2-chlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy}butyrát ve formě oleje.

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a ethylesteru 4-brom-2-methylmáslé kyseliny se získá ethyl 4-{/2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy}-2-methylbutyrát ve formě oleje.

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a isopropyljodidu se získá 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-isopropoxyimidazolidin-hydrochlorid o teplotě tání 204 až 205° (z acetonitrilu).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a ethylesteru 2-brommáslé kyseliny se získá ethyl 2-{/2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy}butyrát-hydrochlorid o teplotě tání 176 až 177° (z acetonitrilu).

Z 1-hydroxy-2-[(2-jodfenyl)imino]imidazolidinu a ethylesteru 4-brommáslé kyseliny se získá ethyl-4-{/2-[(2-jodfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy}butyrát ve formě oleje.

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a ethylesteru alfa-bromisomáslé kyseliny se získá ethyl 2-{/2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy}-2-methylpropionát-hydrochlorid o teplotě tání 171 až 172° (ze směsi ethylacetátu a chlorovodíkové kyseliny ve směsi dioxanu a diethyletheru).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 3-methoxypropylchloridu se získá 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-(3-methoxypropoxy)imidazolidin o teplotě tání 95 až 96° (z isopropyletheru).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a ethyljodidu se získá 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-ethoxyimidazolidin-hydrochlorid o teplotě tání 219 až 221° (z acetonu).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a trans-cinnamylbromidu se získá 1-(cinnamylloxy)-2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]imidazolidin-hydrochlorid o teplotě tání 123 až 125° (ze směsi acetonitrilu a kyseliny chlorovodíkové ve směsi dioxanu a diethyletheru).

P ř í p r a v a 13

1,2 g (0,5 mmol) N-(benzyloxy)ethylendiamin-dihydrochloridu se zahřívá s 20 ml 48% bromovodíkové kyseliny po dobu 3 hodin na 80°. Teplý vodný roztok se potom rychle promyje cyklohexanem. Z tohoto kyselého roztoku krystaluje N-hydroxyethylendiamindihydrobromid, teplota tání 172° (rozklad).

2,38 g (10 mmol) N-hydroxyethylendiamindihydrobromidu, 15 ml ledové kyseliny octové a 5,6 g (asi 40 mmol) uhličitanu draselného se zahřívá na parní lázni až do ukončení vývinu kysličníku uhličitého. Směs se potom ochladí, přidá se 2,66 g (11 mmol) 2,6-dichlorfenylimidokarbonylchloridu, potom se směs během 3 minut silně zahřeje na parní lázni a poté se ponechá v klidu 1 hodinu při teplotě místnosti. Reakční produkt se vylíje na 100 ml vody a 40 ml 3 N roztoku kyseliny sírové. Nadbytečný 2,6-dichlorfenylimidokarbonylchlorid se extrahuje methylenchloridem. Vodný roztok se upraví koncentrovaným roztokem hydroxidu sodného na pH 6 a potom se přidá 50 ml nasyceného roztoku uhličitanu sodného, přičemž se jako krystalická sraženina vyloučí 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin o teplotě tání 219 až 220°. Získaný produkt je shodný s produktem získaným podle přípravy 3.

Příprava 14

Analogicky jako v přípravě 9 se vyrobí následující sloučeniny:

Z 2,5-dichlorfenylimidokarbonylchloridu a N-(benzyloxy)ethylendiaminu se získá 1-(benzyloxy)-2-[(2,5-dichlorfenyl)imino]imidazolidin-hydrochlorid; t. t. 206 až 207° (z acetonitrilu).

Z 2,3-dichlorfenylimidokarbonylchloridu a N-(benzyloxy)ethylendiaminu se získá 1-(benzyloxy)-2-[(2,3-dichlorfenyl)imino]imidazolidin-hydrochlorid; t. t. 200 až 201° (ze směsi acetonitrilu a kyseliny chlorovodíkové v dioxanu).

Z 2,4-dichlorfenylimidokarbonylchloridu a N-(benzyloxy)ethylendiaminu se získá 1-(benzyloxy)-2-[(2,4-dichlorfenyl)imino]imidazolidin-hydrochlorid; t. t. 178 až 180° (ze směsi acetonu a kyseliny chlorovodíkové).

Příprava 15

Analogicky jako v přípravě 2 se vyrobí následující sloučeniny:

Z 1-(benzyloxy)-2-[(2,5-dichlorfenyl)imino]imidazolidinu se získá 2-[(2,5-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin-hydrobromid; t. t. 214 až 215° (ze směsi methanolu a acetonitrilu).

Z 1-(benzyloxy)-2-[(2,3-dichlorfenyl)imino]imidazolidinu se získá 2-[(2,3-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin-hydrobromid; t. t. 190 až 191° (ze směsi methanolu a acetonitrilu).

Z 1-(benzyloxy)-2-[(2,4-dichlorfenyl)imino]imidazolidinu se získá 2-[(2,4-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin-hydrobromid; t. t. 217 až 218° (ze směsi methanolu a acetonitrilu).

Příklad 9

Analogicky jako v příkladu 3 se vyrobí následující sloučeniny:

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 1-brom-2-butinu se za použití benzenu jako rozpouštědla získá 1-(2-butinyloxy)-2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]imidazolidin-hydrochlorid o teplotě tání 198° (rozklad) (ze směsi acetonitrilu a kyseliny chlorovodíkové v dioxanu).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 2-chlormethylfuranu se za použití toluenu jako rozpouštědla získá 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-(furfuryloxy)imidazolidin o teplotě tání 123 až 124° (z isopropyletheru); odpovídající hydrochlorid taje při 162

až 164° (ze směsi acetonitrilu, dioxanu a diethyletheru).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a ethyl 2-chlormethyl-3-furoátu se za použití toluenu jako rozpouštědla získá ethyl 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxymethyl-3-furoát o t. t. 99° (z isopropyletheru); odpovídající fumarát taje při 154 až 156° (ze směsi methanolu a acetonitrilu).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 2-chlormethylthiofenu se za použití toluenu jako rozpouštědla získá 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-(2-thienylmethoxy)imidazolidin o t. t. 101 až 102° (ze směsi methylenchloridu a cyklohexanu); odpovídající hydrochlorid taje při 211° (rozklad) (ze směsi acetonu a chlorovodíkové kyseliny v dioxanu).

P ř í k l a d 10

Analogicky jako v příkladu 3 se získají následující sloučeniny:

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a beta-methoxyethylchloridu se získá 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-(2-methoxyethoxy)imidazolidin-hydrochlorid o t. t. 125 až 127° (ze směsi acetonu a kyseliny chlorovodíkové ve směsi dioxanu a diethyletheru).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a methylesteru 4-brom-3-methylkrotonové kyseliny se získá směs isomerů cis-trans methyl 4-[(2,6-dichlorfenyl)imino]imidazolidinyl/oxymethyl-3-methyl-krotonát jako směs isomerů cis-trans 1:1; t. t. 84 až 85° (z isopropyletheru).

P ř í k l a d 11

14,12 g (41,6 mmol) tetrabutylamoniumhydrogensulfátu, 9,84 g (40 mmol) 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu, 7,97 g (44 mmol) ethylesteru alfa-brompropionové kyseliny a 140 ml methylenchloridu se míchá při teplotě místnosti. K této směsi se pomalu přidá 42 ml 2,0 N roztoku hydroxidu sodného, přičemž dochází k okamžité reakci.

Methylenchlorid se oddestiluje ve vakuu a nahradí se etherem. Etherický roztok se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Získá se 15 g krystalického produktu, který se překrystaluje z cyklohexanu, přičemž se získá ethyl 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxymethylpropionát o teplotě tání 79 až 80°.

Hydrochlorid taje při 185 až 196° (ze směsi acetonitrilu a chlorovodíkové kyseliny ve směsi dioxanu a diethyletheru).

Analogickým způsobem se vyrobí následující sloučeniny:

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 3-brommethylthiofenu se získá 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-(3-thienylmethoxy)imidazolidin-hydrochlorid o teplotě tání 204 až 206° (ze směsi acetonu a chlorovodíku ve směsi dioxanu a diethyletheru).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 4-brom-2-methyl-2-butenu se získá 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-[(3-methyl-2-butenyl)oxy]imidazolidin-hydrochlorid o teplotě tání 153 až 154° (ze směsi acetonitrilu a chlorovodíkové kyseliny ve směsi dioxanu a diethyletheru).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 3-brommethylfuranu se získá 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-(3-furylmethoxy)imidazolidin-hydrochlorid o teplotě tání 204 až 206° (z acetonitrilu).

P ř í p r a v a 16

2,30 g (10 mmol) 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-imidazolidinu se rozpustí v 10 ml koncentrované kyseliny sírové a po částech při teplotě místnosti se přidá 2,97 g (11 mmol) persíranu draselného.

Teplota se pomocí chladicí lázně udržuje pod 50°. Tmavý roztok se zředí vodou a silně zalkalizuje koncentrovaným roztokem hydroxidu sodného. Nezreagovaná výchozí látka se extrahuje etherem. Vodný roztok se upraví přidáním ledové kyseliny octové a potom hydrogenuhličitanu sodného na pH 7. Rztok se zfiltruje za účelem odstranění zbytku a k filtrátu se přidá roztok uhličitanu draselného až k pH 10,5. Vyloučený produkt se extrahuje ethylacetátem a dvakrát se překrystaluje z acetonitrilu, přičemž se získá 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin o teplotě tání 215°, který je shodný s produktem získaným v přípravě 3.

P ř í p r a v a 17

6,95 g hydroxylaminhydrochloridu (100 mmol) a 13,61 g trihydrátu octanu sodného (100 mmol) se rozpustí v 50 ml vody a přidá se 4,31 g aziridinu (hodnota pH činí 7,61).

Po 10 minutách vystoupí teplota na 42° a hodnota pH se sníží na 6,74. Vodný roztok se potom odpaří za sníženého tlaku při 30°. Zbytek se vyjme ledovou kyselinou octovou a přidá se 24,23 g (2,6-dichlorfenyl)imidokarbonylchloridu (100 mmol) jako v přípravě 13, druhý odstavec. Získá se 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin o teplotě tání 221 až 222° (z acetonitrilu).

P ř í p r a v a 18

K 24,6 g O-benzylhydroxylaminu se přidá 25 ml 50% tetrafluorborité kyseliny, přičemž teplota vystoupí až na 70°. K tomuto roztoku se při 50° přidá roztok 13 ml aziridinu v 13 ml vody tak, aby teplota nepřesáhla 60°. Na konci exothermní reakce se reakční směs ochladí na 5° a přidá se roztok 56 g uhličitanu draselného ve 100 ml vody.

Za energického míchání se přidá 60 ml toluenu a 35 ml (2,6-dichlorfenyl)imidokarbonylchloridu. Za vývinu kysličníku vystoupí teplota na 43°. Reakční směs se dále míchá po dobu 90 minut a potom se přidá 150 ml hexanu a 200 ml vody. Krystalická hmota se pečlivě promyje vodou a hexanem a vysuší se přes noc za sníženého tlaku. Vysušená látka se překrystaluje z isopropyletheru, přičemž se získá 1-(benzyloxy)-2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]imidazolidin o teplotě tání 115 až 117°.

P ř í k l a d 12

Analogickým způsobem jaký je popsán v příkladu 11 se vyrobí následující sloučenina, přičemž se však místo methylenchloridu používá jako rozpouštědla toluenu a místo 2 N hydroxidu sodného se používá 28% roztoku hydroxidu sodného:

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 2-chlormethylpyridinu se získá 2-/[2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy]methylpyridin, teplota tání 116 až 118° (z isopropyletheru). Odpovídající dihydrochlorid taje při 175 až 176° za rozkladu (ze směsi methanolu a acetonitrilu).

P ř í k l a d 13

Analogickým způsobem jaký je popsán v příkladu 3 se vyrobí následující sloučenina:

Z 2-(2,6-dichlorfenyl)imino-1-hydroxyimidazolidinu a penti-3-yl-p-toluensulfonátu se získá 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-(3-pentinyloxy)imidazolidin o teplotě tání 104 až 105° (z isopropyletheru).

P ř í p r a v a 19

Analogickým způsobem jaký je popsán v přípravě 9 se vyrobí následující sloučenina:

Z 2-(2,6-dichlor-4-fluorfenyl)imidokarbonylchloridu a 1-(benzyloxy)-2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]imidazolidinu se získá 1-(benzyloxy)-2-[(2,6-dichlor-4-fluorfenyl)imino]imidazolidin o teplotě tání 112 až 113° (z cyklohexanu).

Výchozí látka se vyrobí následujícím postupem:

97,8 g 4-fluoranilinu (0,88 mol) se rozpustí v 600 ml ledové kyseliny octové a k tomuto roztoku se přikape několik kapek koncentrované kyseliny sírové a potom 90 ml acetanhydrodu. Roztok se zahřívá 1 hodinu na parní lázni a potom se ochladí na 20°.

Potom se po dobu 2 hodin zavádí plynný chlor, přičemž teplota vystoupí na 40°. Roztok se potom zahřívá na 80° a po dobu dalších 2 hodin se zavádí plynný chlor. Roztok se ochladí na 20° a přidá se k němu 150 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Za chlazení se přikape 90 ml 30% peroxidu vodíku tak, aby teplota nepřesáhla 25°. Roztok se po dobu 1 hodiny zahřívá na 80°, potom se ochladí a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Frakční krystalizací zbytku se získá 2,6-dichlor-4-fluoracetanilid o teplotě tání 186 až 187° (z ethanolu).

19,2 g 2,6-dichlor-4-fluoracetanilidu se zahřívá v 48% bromovodíkové kyselině 90 minut k varu pod zpětným chladičem. Roztok se potom ochladí a krystalická sraženina se odfiltruje, přičemž se získá 2,6-dichlor-4-fluoranilin-hydrobromid, který se přímo používá pro další stupeň.

1,3-g 2,6-dichlor-4-fluoranilin-hydrobromidu se rozpustí v 0,5 g triethylaminu a 3 ml kyseliny mravenčí a tento roztok se zahřívá 4 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Roztok se ochladí na -10° a vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se, přičemž se získá 2,6-dichlor-4-fluorformanilid o teplotě tání 165 až 168°.

1,0 g 2,6-dichlor-4-fluorformanilidu se po částech přidá ke směsi 1,82 ml thionylchloridu a 0,40 ml sulfurylchloridu při 10°. Tento roztok se zahřívá 10 hodin k varu pod zpětným chladičem, potom se nechá v klidu při teplotě místnosti, pak se odpaří za sníženého tlaku a potom se na něj třikrát působí benzenem a znovu se odpaří. Olejovitý zbytek se destiluje ve vysokém vakuu, přičemž se získá (2,6-dichlor-4-fluorfenyl)imidokarbonylchlorid o teplotě varu 65°/0,7 Pa.

P ř í p r a v a 20

Analogickým způsobem jaký je popsán v přípravě 2 se vyrobí následující sloučenina:

Z 1-(benzyloxy)-2-[(2,6-dichlor-4-fluorfenyl)imino]imidazolidinu a bromovodíkové kyseliny se získá 2-[(2,6-dichlor-4-fluorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin-hydrobromid, teplota tání 230° za rozkladu (z 48% bromovodíkové kyseliny).

P ř í k l a d 14

Analogickým způsobem jaký je popsán v příkladu 11 se vyrobí následující sloučeniny:

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 3-chlormethylpyridinu se získá 3-[[/2-[(2-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy)methyl]pyridin, o teplotě tání 151 až 152° (ze směsi methylenchloridu a isopropyletheru); odpovídající dihydrochlorid taje při 222° za rozkladu (ze směsi acetonitrilu a dioxanu).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 4-chlormethylpyridinu se získá 4-[[/2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy)methyl]pyridin o teplotě tání 160 až 161° (ze směsi acetonitrilu a isopropyletheru); odpovídající dihydrochlorid taje při 180° za rozkladu (ze směsi methanolu a acetonitrilu).

Z 2-[(2,3-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 2-chlormethylpyridinu se získá 2-[[/2-[(2,3-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy)methyl]pyridin-dihydrobromid o teplotě tání 154 až 155° za rozkladu (ze směsi methanolu a acetonu).

Z 2-[(2,4-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 2-chlormethylpyridinu se získá 2-[[/2-[(2,4-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy)methyl]pyridin-dihydrochlorid o teplotě tání 179 až 180° za rozkladu (z acetonu).

Z 2-[(2,5-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 2-chlormethylpyridinu se získá 2-[[/2-[(2,5-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy)methyl]pyridin ve formě oleje.

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 2-chlormethyl-5-methylpyridinu se získá 2-[[/2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy)methyl]-5-methylpyridin o teplotě tání 147 až 148° (z methylenchloridu a isopropyletheru); odpovídající dihydrobromid taje při 163 až 164° za rozkladu (z acetonitrilu).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 2-chlormethyl-6-methylpyridinu se získá 2-[[/2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy)methyl]-6-methylpyridin o teplotě tání 132 až 133° (z acetonu a isopropyletheru); odpovídající dihydrochlorid taje při 190° za rozkladu (z acetonu).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 2-chlormethyl-5-ethylpyridinu se získá 2-[[/2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy)methyl]-5-ethylpyridin o teplotě tání 103 až 104° (z isopropyletheru).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 2-alfa-chlorethylpyridinu se získá rac-2-[[1-[/2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy]ethyl]pyridin-dihydrochlorid o teplotě tání 218 až 219° (ze směsi acetonitrilu a acetonu).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 5-brommethylisoxazolu se získá 5-[[/2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy)methyl]isoxazol o teplotě tání 87 až 88° (z isopropyletheru); odpovídající hydrochlorid taje při 171° za rozkladu (z acetonu).

Z 2-[(2-chlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 2-chlormethylpyridinu se získá 2-[[/2-[(2-chlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy)methyl]pyridindihydrochlorid o teplotě tání 175 až 176° (ze směsi acetonitrilu a dioxanu).

Z 2-[(2-bromfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 2-chlormethylpyridinu se získá 2-[[/2-[(2-bromfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy)methyl]pyridin-dihydrobromid o teplotě tání 186 až 187° (z 30% kyseliny bromovodíkové v ledové kyselině octové).

Z 2-[(2,6-dibromfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 2-chlormethylpyridinu se získá 2-[[2-[(2,6-dibromfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy)methyl]pyridindihydrochlorid o teplotě tání 187 až 188° za rozkladu (ze směsi methanolu a acetonitrilu).

Z 1-hydroxy-2-[(2,6-dimethylfenyl)imino]-imidazolidinu a 2-chlormethylpyridinu se získá 2-[[2-[(2,6-dimethylfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy)methyl]pyridin-dihydrochlorid o teplotě tání 196 až 197° za rozkladu (z acetonitrilu).

Z 2-[(6-chlor-2-methylfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 2-chlormethylpyridinu se získá 2-[[2-[(6-chlor-2-methylfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy)methyl]pyridin-dihydrochlorid o teplotě tání 187° (z acetonitrilu).

Z 2-[(6-chlor-2-methylfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 3-chlormethylpyridinu se získá 3-[[2-[(6-chlor-2-methyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy)methyl]pyridin o teplotě tání 110 až 111° (ze směsi methylenchloridu a isopropyletheru); odpovídající dihydrochlorid taje při 221 až 222° za rozkladu (z acetonitrilu).

Z 2-[(2,6-dichlor-4-fluorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 2-chlormethylpyridinu se získá 2-[[2-[(2,6-dichlor-4-fluorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy)methyl]pyridin-dihydrobromid o teplotě tání 199 až 200° za rozkladu (ze směsi methanolu a acetonitrilu).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 4-alfa-chlorethylpyridinu se získá 4-[[1-[[2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy]ethyl]pyridin-dihydrochlorid o teplotě tání >300° (ze směsi methanolu a acetonitrilu).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 5,6-dimethoxy-3-chlormethylpyridinu se získá 5-[[2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy)methyl]-2,3-dimethoxy-pyridin-dihydrochlorid o teplotě tání 172 až 175° za rozkladu (ze směsi acetonitrilu a dioxanu).

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a 3-alfa-chlorethylpyridinu se získá 3-[[2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy]ethyl]pyridin-dihydrochlorid o teplotě tání 262° za rozkladu (ze směsi acetonitrilu a dioxanu).

P ř í k l a d 15

9,84 g (asi 40 mmol) 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu se rozpustí ve 100 ml 40% tetrabutylamoniumhydroxidu a k tomuto roztoku se přidá 10,16 g (55 mmol) gama-chlorpropylbenzyletheru. Rostok se ponechá v klidu přes noc, potom se zředí vodou a extrahuje se etherem. Etherické extrakty se potom protřepávají s 1 N roztokem kyseliny sírové. Vodná fáze se zalkalizuje amoniakem a extrahuje se etherem. Etherické extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří se. Olejovitý zbytek se překrystaluje ze směsi methylenchloridu a isopropyletheru, přičemž se získá 1-[3-(benzyloxy)propoxy]-2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]imidazolidin o teplotě tání 79 až 80°.

Analogickým způsobem se vyrobí následující sloučenina:

Z 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinu a cyklohexylbromidu se získá 1-(cyklohexyloxy)-2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]imidazolidin-fumarát o teplotě tání 163 až 164° (z acetonu).

P ř í k l a d A

Výroba tablet opatřených lakem následujícího složení:

2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-(furfuryloxy)imidazolidin-hydrochlorid	5,56 mg
mléčný cukr práškový	34,44 mg
kukuřičný škrob bílý	59,0 mg
mastek	0,5 mg
hořečnatá sůl kyseliny stearové	0,5 mg
<hr/>	
hmotnost jádra	100,0 mg
hmotnost lakové složky v sušině	asi 7,0 mg
<hr/>	
celková hmotnost	asi 107,0 mg

Směs účinné látky s práškovým mletým cukrem a 1 dílem kukuřičného škrobu se zvlhčí zmazovatěným škrobem získaným z dalšího dílu kukuřičného škrobu a vody, směs se prohněte, granuluje se, vysuší se a protlačí se sítí. K tomuto granulátu se přidá zbylý kukuřičný škrob, mastek a hořečnatá sůl kyseliny stearové a lisováním se získají jádra o hmotnosti 100 mg. Tato jádra se pomocí obvyklých metod opatří asi 7,0 mg lakové složky (v sušině).

P ř í k l a d B

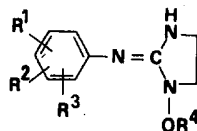
Výroba dražé následujícího složení:

ethyl 2-{/2-[(2,6-dichlorfenyl)amino]-1-imidazolidinyl/oxy}butyrát-hydrochlorid	110,1 mg
mléčný cukr práškový	104,9 mg
kukuřičný škrob bílý	125,0 mg
mastek	9,0 mg
hořečnatá sůl kyseliny stearové	1,0 mg
<hr/>	
hmotnost jádra	350,0 mg
sušina lakové složky	asi 20,0 mg
<hr/>	
celková hmotnost dražé	asi 370,0 mg

Směs účinné látky s práškovým mléčným cukrem a 1 dílem kukuřičného škrobu se zvlhčí zmazovatěným škrobem získaným z 1 dílu kukuřičného škrobu a vody, směs se prohněte, granuluje, vysuší a protluče sítí. K tomuto granulátu se přidá zbylý kukuřičný škrob, mastek a hořečnatá sůl kyseliny stearové a lisováním se vyrobí jádra o hmotnosti 350 mg. Tato jádra se obvyklými metodami opatří vrstvou laku o hmotnosti sušiny asi 20 mg.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby nových 2-iminoimidazolidinových derivátů obecného vzorce I

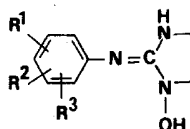


(I)

v němž

R^1 , R^2 a R^3 znamenají nezávisle na sobě vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo halogen, a
 R^4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkyly, fenylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylthioalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, alkoxykarbonylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, alkoxyalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylových částech i alkylové části, alkoxykarbonylalkenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části a se 2 až 6 atomy uhlíku v alkenylové části, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkyly i alkoxyly nebo znamená přes skupinu $-CH(R^5)$ vázaný, popřípadě skupinou $-COOR$ substituovaný 5členný, nebo popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaný 6členný aromatický heterocyklický zbytek s 1 nebo 2 heteroatomy, přičemž jako heteroatomy přicházejí v úvahu kyslík, dusík nebo síra a R^5 znamená vodík nebo metylovou skupinu a R znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

jeož i jejich farmaceuticky použitelných solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



(II)

v němž

R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,
 se sloučeninou obecného vzorce III

R^4-X

(III)

v němž

X znamená skupinu, která se odštěpuje při reakci, například halogen, tosyloxyskupinu, mesyloxyskupinu nebo zbytek kvarterní amoniové a sulfoniové soli,
 R^4 má shora uvedený význam,

a popřípadě se získaná sloučenina nebo její farmaceuticky nepoužitelná adiční sůl s kyselinou převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, v němž R^1 , R^2 a R^3 znamenají nezávisle na sobě vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo halogen, se sloučeninou obecného vzorce III, v němž X má význam uvedený v bodě 1 a R^4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkyly, fenylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylthioalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, alkoxykarbonylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, alkoxyalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylových zbytcích a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkyly, alkoxykarbonylalkenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a se 2 až 6 atomy uhlíku v alkenylové části, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části nebo přes skupinu $-CH(R^5)$ vázanou, popřípadě skupinou $-COOR$ substituovanou 5člennou nebo popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovanou 6člennou aromatickou heterocyklickou skupinu

s 1 nebo 2 heteroatomy, přičemž jako heteroatomy přicházejí v úvahu kyslík, dusík nebo síra a R^5 znamená vodík nebo methylovou skupinu a R znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a popřípadě se získaná sloučenina nebo farmaceuticky nepoužitelná adiční sůl s kyselinou převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, v němž R^1 a R^2 mají význam uvedený v bodě 1 a R^3 znamená vodík, se sloučeninou obecného vzorce III, v němž X má význam uvedený v bodě 1 a R^4 má význam uvedený v bodě 1 nebo 2, a popřípadě se získaná sloučenina nebo její farmaceuticky nepoužitelná adiční sůl s kyselinou převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

4. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, v němž R^1 , R^2 a R^3 mají význam uvedený v bodě 1 až 3, přičemž substituenty R^1 a R^2 jsou v poloze 2, 6 fenylového jádra, se sloučeninou obecného vzorce III, v němž X má význam uvedený v bodě 1 a R^4 má význam uvedený v bodě 1 nebo 2, a popřípadě se získaná sloučenina nebo její farmaceuticky nepoužitelná adiční sůl s kyselinou převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

5. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, v němž R^1 , R^2 a R^3 mají význam uvedený v bodě 1 až 4, přičemž substituenty R^1 a R^2 jsou stejné, se sloučeninou obecného vzorce III, v němž X má význam uvedený v bodě 1 a R^4 má význam uvedený v bodě 1 nebo 2, a popřípadě se získaná sloučenina nebo její farmaceuticky nepoužitelná adiční sůl s kyselinou převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

6. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 5, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, v němž R^1 a R^2 znamenají halogen a R^3 má význam uvedený v bodě 1 až 5, se sloučeninou obecného vzorce III, v němž X má význam uvedený v bodě 1 a R^4 má význam uvedený v bodě 1 nebo 2, a popřípadě se získaná sloučenina nebo její farmaceuticky nepoužitelná adiční sůl s kyselinou převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, v němž R^1 a R^2 znamená chlor a R^3 má význam uvedený v bodě 1 až 5, se sloučeninou obecného vzorce III, v němž X má význam uvedený v bodě 1 nebo 2, a popřípadě se získaná sloučenina nebo její farmaceuticky nepoužitelná adiční sůl s kyselinou převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

8. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 7, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, v němž R^1 , R^2 a R^3 mají význam uvedený v bodě 1 až 7, se sloučeninou obecného vzorce III, v němž X má význam uvedený v bodě 1 a R^4 znamená alkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylalkenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části a se 2 až 6 atomy uhlíku v alkenylové části nebo znamená přes skupinu $-CH(R^5)$ vázanou, popřípadě skupinou $-COOR$ substituovanou 5člennou nebo popřípadě alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku substituovanou 6člennou aromatickou heterocyklickou skupinou s 1 nebo 2 heteroatomy, přičemž jako heteroatomy přicházejí v úvahu kyslík, dusík nebo síra a R^5 znamená vodík nebo methylovou skupinu a R znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a popřípadě se získaná sloučenina nebo její farmaceuticky nepoužitelná adiční sůl s kyselinou převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

9. Způsob podle bodu 8, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, v němž R^1 , R^2 a R^3 mají význam uvedený v bodech 1 až 7, se sloučeninou obecného vzorce III, v němž X má význam uvedený v bodě 1 a R^4 znamená alkylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, ethoxykarbonylalkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku v alkenylové části

nebo přes skupinu $-\text{CH}(\text{R}^5)$ vázanou pyridylovou skupinu nebo substituovanou 5člennou aromatickou heterocyklickou skupinu s 1 atomem kyslíku nebo síry, přičemž R^5 znamená vodík nebo metylovou skupinu a popřípadě se získaná sloučenina nebo její farmaceuticky nepoužitelná adiční sůl s kyselinou převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

10. Způsob podle bodu 9, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, v němž R^1 , R^2 a R^3 mají význam uvedený v bodech 1 až 7, se sloučeninou obecného vzorce III, v němž X má význam uvedený v bodě 1 a R^4 znamená propargylovou skupinu, nerozvětvenou ethoxykarbonylalkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku v alkenylové části nebo přes skupinu $-\text{CH}(\text{R}^5)$ vázanou pyridylovou nebo furylovou skupinu, přičemž R^5 znamená vodík nebo metylovou skupinu a popřípadě se získaná sloučenina nebo její farmaceuticky nepoužitelná adiční sůl s kyselinou převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

11. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 10, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, v němž R^3 znamená vodík, R^1 a R^2 znamenají halogen, výhodně chlor, v poloze 2, 6, na sloučeninu obecného vzorce III, v němž X má význam uvedený v bodě 1 a R^4 znamená propargylovou skupinu, nerozvětvenou ethoxykarbonylalkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku v alkenylové části nebo přes skupinu $-\text{CH}(\text{R}^5)$ vázanou pyridylovou nebo furylovou skupinu, přičemž R^5 znamená vodík nebo metylovou skupinu, a popřípadě se získaná sloučenina nebo její farmaceuticky nepoužitelná adiční sůl s kyselinou převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

12. Způsob podle bodu 2 k výrobě ethyl 4-{2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]imidazolidinyl/oxy}butyrátu, vyznačující se tím, že se nechá reagovat 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin se sloučeninou vzorce III, v němž R^4 znamená 3-ethoxykarbonylprop-1-ylovou skupinu a X má význam uvedený v bodě 1.

13. Způsob podle bodu 2 k výrobě ethyl 2-{2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy}butyrátu, vyznačující se tím, že se nechá reagovat 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin se sloučeninou vzorce III, v němž R^4 znamená 1-ethoxykarbonylprop-1-ylovou skupinu a X má význam uvedený v bodě 1.

14. Způsob podle bodu 2 k výrobě 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-(2-propinyloxy)imidazolidinu, vyznačující se tím, že se nechá reagovat 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin se sloučeninou vzorce III, v němž R^4 znamená 2-propin-1-ylovou skupinu a X má význam uvedený v bodě 1.

15. Způsob podle bodu 2 k výrobě ethyl 4-{2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl/oxy}krotonátu, vyznačující se tím, že se nechá reagovat 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin se sloučeninou vzorce III, v němž R^4 znamená 3-ethoxykarbonyl-2-propen-1-ylovou skupinu a X má význam uvedený v bodě 1.

16. Způsob podle bodu 2 k výrobě 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-ethoxyimidazolidinu, vyznačující se tím, že se nechá reagovat 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin se sloučeninou vzorce III, v němž R^4 znamená ethylovou skupinu a X má význam uvedený v bodě 1.

17. Způsob podle bodu 2 k výrobě 1-(2-butinyloxy)-2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]imidazolidinu, vyznačující se tím, že se nechá reagovat 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin se sloučeninou vzorce III, v němž R^4 znamená 3-butin-1-ylovou skupinu a X má význam uvedený v bodě 1.

18. Způsob podle bodu 2, k výrobě 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-(furfuryloxy)imidazolidinu, vyznačující se tím, že se nechá reagovat 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin se sloučeninou vzorce III, v němž R^4 znamená 2-furylmethylovou skupinu a X má význam uvedený v bodě 1.

19. Způsob podle bodu 1, k výrobě 2-{/[2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]-oxy/methyl}pyridinu, vyznačující se tím, že se nechá reagovat 2-(2,6-dichlorfenyl)imino-1-hydroxyimidazolidin se sloučeninou vzorce III, v němž R^4 znamená 2-pyridylmethylovou skupinu a X má význam uvedený v bodě 1.

20. Způsob podle bodu 1 k výrobě 3-{/[2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]-oxy/-methyl}pyridinu, vyznačující se tím, že se nechá reagovat 2-[(2,6-dichlorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin se sloučeninou obecného vzorce III, v němž R^4 znamená 3-pyridylmethylovou skupinu a X má význam uvedený v bodě 1.

21. Způsob podle bodu 1 k výrobě 2-{/[2-[(2,6-dichlor-4-fluorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]-oxy/methyl}pyridinu, vyznačující se tím, že se nechá reagovat 2-[(2,6-dichlor-4-fluorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidin se sloučeninou obecného vzorce III, v němž R^4 znamená 2-pyridylmethylovou skupinu a X má význam uvedený v bodě 1.