

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

179219

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 233/50

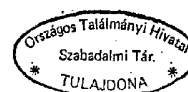
NSZO₃

Bejelentés napja: 1978. XII. 29. (LI-336)

Elsőbbsége: 1978. III. 17. (P 28 11 847.0)
Német Szövetségi Köztársaság

Közzététel napja: 1981. XII. 28.

Megjelent: 1986. X. 06.



Feltaláló(k):

dr. Franzmaier Rudolf, vegyész, Linz-Ebelsberg,
dr. Enzenhofer Rita, biológus, Traun (Ausztria)

Szabadalmaz:

Chemie Linz Aktiengesellschaft,
Linz (AT)

Eljárás új arilaminoimidazolin-származékok előállítására

Ismeretes, hogy /fenil-amino/-imidazolin-származékok, különösen a 2-[2,6-diklór-fenil/-aminó]-2-imidazolin /Clonidin/, kifejezett vérnyomáscsökkentő hatással rendelkeznek, amely nyugtató hatással párosul. Emellett ezen vegyületek némelyike többé vagy kevésbé kifejezett fájdalomcsillapító hatással is rendelkezik, ez azonban a vérnyomáscsökkentő és központi idegrendszerre gyakorolt csillapító hatása egyidejű fellépése miatt nem számít értékelhetőnek. [Erre vonatkozólag lásd R.D.E. Sewell és P.J.S. Spencer munkáját; Progress in Medicinal Chemistry, 14, 254 /1977]. Ott leírják azt is, hogy a /fenil-amino/-imidazolin bizonyos származékainál, például az anilin-nitrogéneken egy allilcsoporttal szubsztituált Clonidinnél a fájdalomcsillapító és a vérnyomáscsökkentő hatás kedvezőbb arányát észlelik, mint magánál a Clonidinnél, bár az egyéb farmakológiai hatások még itt is túl erősek. Vérnyomáscsökkentő hatást írtak le /fenil-amino/-imidazolin benzoil-származékaira is, például az 1-benzoil-2-[2',-6'-diklór-fenil/-aminó]-2-imidazolinra a 330769 sz. osztály szabadalmi leírásban, bár ezen vegyületnél a központi idegrendszerre gyakorolt csillapító hatás és így a nyugtató hatás lényegesen kevésbé kifejezett.

Meglepően azt találtuk, hogy az I általános képletű, halogénatommal vagy alkilcsoporttal szubsztituált /fenil-amino/-imidazolin-származékok mindkét tautomer alakja - ahol R₁ és R₂ jelentése halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

és n és m jelentése 1, 2 vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy az $n+m$ összege 2, 3, 4 vagy 5 -

és ezen vegyületek savaddíciós sói kifejezett fájdalomcsillapító hatással rendelkeznek, míg a vérnyomásra gyakorolt csökkentő vagy fokozó hatásuk, illetve a központi idegrendszerre gyakorolt hatásuk nem mutatkozik. Ez annál meglepőbb, mivel az I általános képletű vegyületek, mindenekelőtt azok, amelyekben $n+m$ jelentése 3, tehát ciklohexenil-karbonil-származékok, csak az acil-csoport hattagu gyűrűjének telítettségi fokában különböznek a 330769. sz. osztrák szabadalmi leírás szerinti benzoil-származékoktól, amelyeknél a vérnyomást fokozó hatás különösen kifejezett, a központi idegrendszerre gyakorolt csillapító hatás nagyon gyenge, és a fájdalomcsillapító és a vérnyomáscsökkentő hatás közti arány erősen a vérnyomáscsökkentő hatás javára tolódott el.

Az I általános képletű vegyületek ezért előnyösen alkalmazhatók mindenfajta fájdalom kezelésére, és mind bázisként, mind a savaddíciós sók formájában adhatók szájon át, enterálisan vagy parenteralisan. Kombinálhatók természetesen más hatóanyagokkal, így például görcsoldókkal, nyugtatókkal stb.

Jó hatásokat mutatnak az olyan I általános képletű vegyületek, amelyek a fenilcsoporton 2 klóratomot tartalmaznak.

Különösen előnyösek az I általános képletű vegyületek közül mindenekelőtt azok, amelyekben az anilin-rész 2- és 6-helyzetben szubsztituálva van, ahol a 2,6-diklór-vegyületek és a 2-klór-6-metil-vegyületek főleg az előnyösek. Az acil-csoportok közül különösen a 3-ciklohexenil-karbonil-csoportok az említendők, de olyan I általános képletű vegyületek is mutatnak kedvező hatásokat, amelyeken 3-ciklopentenil-karbonil- és 4-cikloheptenil-karbonil-csoportok vannak. Nagyon erős fájdalomcsillapító hatással és a vérnyomásra és a központi idegrendszerre csak nagyon csekély, a gyakorlati alkalmazás szempontjából elhanyagolható hatással rendelkező vegyületek például a következők: 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2- \square /2,6-diklór-fenil/-aminó \square -2-imidazolin, 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2- \square /2-klór-6-metil-fenil/-aminó \square -2-imidazolin, 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2- \square /2,3-diklór-fenil/-aminó \square -2-imidazolin, 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2- \square /2-metil-3-klór-fenil/-aminó \square -2-imidazolin, 1-/4-metil-3-ciklohexenil-karbonil/-2- \square /2,6-diklór-fenil/-aminó \square -2-imidazolin, 1-/4-cikloheptenil-karbonil/-2- \square /2,6-diklór-fenil/-aminó \square -2-imidazolin és 1-/3-ciklopentenil-karbonil/-2- \square /2,6-diklór-fenil/-aminó \square -2-imidazolin.

A jelen találmány tárgya tehát az I általános képletű vegyületek előállítására szolgáló olyan eljárás, amelyre az jellemző, hogy

a/ egy II általános képletű anilinszármazékot -- ahol R_1 és R_2 jelentése az előbbieken megadottakkal azonos -- egy III általános képletű 1-acil-2-imidazolidinonnal -- ahol R_3 , n és m jelentése az I általános képlettel kapcsolatban megadottakkal azonos -- reagáltatunk legalább 2 ekvivalens foszforil-triklorid jelenlétében, és a keletkező reakcióterméket a főlegben lévő foszforil-triklorid elválásztása után enyhe reakció körülmények között hidrolizáljuk; vagy

b/ a IV általános képlettel ábrázolható 2-fenil-amino/-2-imidazolin-származékokat --

ahol R_1 és R_2 jelentése az előbb megadottakkal azonos -- egy V általános képletű savszármazékkal --

ahol R_3 , n és m jelentése az előbb megadottakkal azonos, és

X jelentése valamilyen heteroaromás, legalább két nitrogénatomot tartalmazó, öttagu gyűrűből levezethető csoport; benzolmaggal kondenzált, legalább két nitrogénatomot tartalmazó öttagu heteroaromás gyűrűből levezethető csoport; olyan VI általános képletű csoport, amelyben R_1 és R_2 jelentése az előbb megadottakkal azonos; vagy olyan VII általános képletű savmaradék, amelyben R_3 , n és m jelentése az előbb megadottakkal azonos -- reagáltatjuk, és a kapott I általános képletű vegyületeket szabad bázisokként vagy savaddíciós sókként különítjük el.

A II általános képletű anilinszármazékoknak a III általános képletű 1-acil-2-imidazolidinonnal történő reagáltatása iners szerves oldószerekben, így halogénezett szénhidrogénekben, vagy előnyösen magábanfoszforil-trikloridban végezhető szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten. Előnyös az 50 - 80 °C körüli reakcióhőmérséklet.

A feleslegben jelenlévő foszforil-trikloridot a reakció után vákumban eldesztilláljuk, és ez további tisztítás nélkül újból felhasználható.

A foszforil-triklorid eltávolítása után nyert maradék foszfortartalmu köztitermék, amely enyhe körülmények közt végzett hidrolizissal az I általános képletű kívánt terméké hasítható. Ez az enyhe hidrolízis előnyösen úgy végezhető, hogy a bepárlási maradékot valamilyen iners, vízzel nem elegyedő oldószerben, például diklór-metánban, kloroformban, szén-tetra-kloridban, aromás szénhidrogénekben vagy éterben feloldjuk vagy felszuszpendáljuk, majd jeges víz hozzáadásával bontjuk el a foszfortartalmu köztitermékét, és ezután a vizes, savas fázist valamilyen bázis, például alkáli-karbonát, alkáli-hidrogén-karbonát, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid vagy ammónia hozzáadásával semlegesítjük. Ennek során arra kell ügyelni, hogy erősen lugos közeg ne keletkezzen. A vizes fázis pH-ja előnyösen 7 és 8 között legyen. A kívánt I általános képletű végtermék a szerves fázisból bepárlással nyerhető ki. Lehetséges azonban szerves oldószer nélkül is dolgozni. Ebben az esetben a bepárlási maradékot közvetlenül jeges vízzel bontjuk el, majd a bázis kinyerése céljából a keletkezett savas oldatot semlegesítjük, illetve egészen gyengén meglugosítjuk. Ez az eljárásváltozat mindenekelőtt akkor megfelelő, ha az előállítandó I általános képletű vegyület a vizes fázisból kikristályosítható anyag.

A V. általános képletű kiindulási anyagokat 2-imidazolidinonnak a megfelelő karbonsav-kloriddal történő reagáltatásával állítjuk elő valamilyen poláros oldószerben, például acetonitrilben.

Ha az I általános képletű vegyületek előállítása céljából IV általános képletű vegyületekből indulunk ki, úgy az V általános képletű vegyületekkel történő reakciót előnyösen szerves közegben végezzük, amikor mind poláros mind apoláros oldószerek alkalmazhatók. Ilyen oldószerek lehetnek például aromás szénhidrogének, így benzol, toluol vagy xilol, éterek, így tetrahydrofuran, dietil-éter és dioxán, észterek, így etil-acetát, halo-

génezett szénhidrogének, így diklór-metán, kloroform vagy szén-tetraklorid, ketonok, így például aceton, 2-butanon, valamint aprotikus, poláros oldószerek, így például acetonitril, dimetil-formamid vagy dimetil-szulfoxid.

Az V általános képletű vegyületek lehetnek aktív amidok vagy anhidridek is. Az aktív amidok közül mindenekelőtt az imidazolból, 1,2,4-triazolból, tetrazolból, benzimidazolból, benzotriazolból levezethető azolidok használatosak. Az V általános képletben azonban X jelenthet VI általános képletű csoportot is. Ha ebben a VI általános képletben és a IV általános képletű acilezendő vegyületben a benzolgyűrű R_1 és R_2 szubsztituensei azonosak, úgy a IV általános képletű vegyületeket nem szükséges ekvimoláris mennyiségben vagy csak kissé csökkentett mennyiségben adni az V általános képletű reagáltatandó vegyülethez. Elegendő lényegesen kevesebb, az V általános képletű aktív amidra számítva célszerűen körülbelül fél ekvivalens, előnyösen csak mintegy tized ekvivalens IV általános képletű vegyületet alkalmazni, mivel az acilezés folyamán az V általános képletű aktív amidból folyamatosan szabadul fel a IV általános képletű vegyület. A találmány szerinti eljárás ezen változatának kivitelezése előnyösen úgy történik, hogy a kiindulási anyagokat valamilyen aprotikus, iners oldószerben, így például toluolban vagy xilolban forraljuk.

Ha az V általános képletű vegyület savanhidrid, úgy nem csak szerves közegben, hanem vizes, enyhén lúgos közegben is dolgozhatunk. Különösen előnyös, ha a reakciót szobahőmérsékleten végezzük.

Ha vízmentes közegben, például vízmentes tetrahydrofuranban dolgozunk, előnyös valamilyen savmegkötőszert, például valamilyen amin, így trietil-amin hozzáadása.

A feldolgozás nagyon egyszerű a találmány szerinti vegyületek előállítására szolgáló valamennyi olyan eljárásváltozatnál, amely a IV általános képletű vegyületekből indul ki. Az oldószer eldesztillálása után visszamaradó bepárlási maradék egyszerűen átkristályosítással tisztítható. Néhány esetben ajánlatos a száraz maradékot először vízzel eldörzsölni, mire kristályosodás megy végbe.

Ha a reakciót olyan V általános képletű vegyületekkel végezzük, amelyekben X valamilyen heteroaromás, legalább két nitrogénatomot tartalmazó ötagú gyűrűből levezethető gyököt jelent, amely benzollal lehet kondenzálva, tehát valamilyen azoliddal, úgy nem minden esetben szükséges ezt az V általános képletű azolidot külön előállítani. Az V általános képletű azolidok a megfelelő azolból és egy VIII általános képletű savkloridból — ahol R_2 , n és m jelentése az előbb megadottakkal azonos — in situ is előállíthatók, és közvetlenül felhasználhatók. Lehetséges például úgy eljárni, hogy VIII általános képletű sav-kloridokat tetrahydrofuranban imidazollal reagáltatunk, és a reakció befejeződése és az azol-hidroklorid leszűrése után a reakcióelegyhez IV általános képletű vegyület oldatát adjuk. Egy V általános képletű azolid in situ előállítása egy IX általános képletű sav —

ahol R_2 , n és m jelentése az előbb megadottakkal azonos — N,N'-

-karbonil-diimidazollal történő reagáltatásával is történhet. Olyan aktív amidok, amelyekben X VI általános képletű csoportot jelent, IV általános képletű vegyületek VIII általános

képletű savkloridokkal történő reagáltatásával állíthatók elő

Az I általános képletű vegyületek szabad bázisként vagy savaddíciós sókká alakítva különíthetők el. Megfelelők mindenekelőtt erős ásványi savak, így hidrogén-halogenidek, szulfátok, ciklohexil-szulfamátok sói.

Az I általános képletű vegyületek valamint ezek savaddíciós sói szájon át, enteralisan vagy parenteralisan is alkalmazhatók. Más hatóanyagokkal, így más fájdalomcsillapítókkal görcsoldókkal, nyugtatókkal, stb. kombinálva is beadhatók. Alkalmasságukat galenusi beadási formák például tabletták, draszték, kapszulák, kúpok, oldatok, emulziók vagy porok; készítésükhöz az általánoságban alkalmazott galenusi segédhordozó, mállasztó vagy síkosító anyagokat illetve tartós hatás elérésére szolgáló anyagokat alkalmazzák. Az ilyenfajta galenusi beadási formák elkészítése szokásos módon, ismert módszerekkel történik.

A következő példák a találmányt szemléltetik, anélkül, hogy oltalmi körét korlátoznák.

1. példa

8,1 g /50 mmól/ 2,6-diklór-anilint, 10,67 g /55 mmól/ 1-3-ciklohexenil-karbonil-2-imidazolidinont és 100 ml foszforil-trikloridot 70 órán át kevertetünk 50 °C-on. A fölösleges foszforil-trikloridot vákumban eltávolítjuk, a maradékot körülbelül 500 ml jeges vízzel elegyítjük, és egy órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Utána adunk hozzá telített káliumhidrogén-karbonát oldatot, amíg a pH maradandóan 7 lesz, mire kristálykiválás indul meg. Ezt kiszűrjük, és a kristályos anyagot megszáritjuk. Így 16,7 g /98,8 %/ nyers 1-3-ciklohexenil-karbonil-2-2,6-diklór-fenil-amino-2-imidazolidinont kapunk. Ezt izopropanolból átkristályosítjuk, és így 13,77 g /81,5 %/ analitikailag tiszta terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 159 - 162 °C.

5 g így kapott 1-3-ciklohexenil-karbonil-2-2,6-diklór-fenil-amino-2-imidazolidinont feloldunk 50 ml vízmentes diklór-metánban, és 4 ml körülbelül 20 %-os éteres sósavoldattal elegyítjük. Az eleinte tiszta oldatból mintegy tíz perc elteltével kristályok kezdenek kiválni. Az elegyet még egy órán át 0 °C-on tartjuk, 50 ml étert adunk hozzá, szűrjük, éterrel mosunk, és megszáritjuk. Így 5,10 g /92,1 %/ 1-3-ciklohexenil-karbonil-2-2,6-diklór-fenil-amino-2-imidazolin-hidrokloridot kapunk, amely először 180 - 187 °C-on olvad, majd 253 - 258 °C-on olvadás közben elbomlik.

A kiindulási anyagot úgy állítjuk elő, hogy 2-imidazolidinont és 3-ciklohexenil-karbonil-kloridot 2:1 molarányban acetónitriben szobahőfokon reagáltatunk. Így 85,8 %-os kitermeléssel kapunk 1-3-ciklohexenil-karbonil-2-imidazolidinont, amelynek olvadáspontja 119 - 123 °C.

2. példa

1,62 g /10 mmól/ 2,6-diklór-anilint, 1,80 g /10 mmól/ 1-3-ciklopentenil-karbonil-2-imidazolidinont és 20 ml foszforil-trikloridot 20 órán át 80 °C-on kevertetünk. A fölösleges foszforil-trikloridot vákumban eltávolítjuk, a részben kristályos maradékot 50 ml diklór-metánnal oldjuk, hozzáadunk 50 ml jeges vizet, és enélkül keverés közben telített nátrium-karbonát oldattal elegyítjük, amíg az elégy pH-ja maradandóan

7,5 - 8 lesz. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist még 3 x 7 ml diklór-metánnal extraháljuk, a diklór-metános fázisokat egyesítjük, vízzel semlegesre mossuk, nátrium-szulfáton száritjuk, és bepároljuk. A maradékot izopropanolból átkristályosítjuk, így 2,35 g /72,5 %/ 1-/3-ciklopentenil-karbonil/-2- \square 2,6-diklór-fenil/-aminó \square -2-imidazolidint kapunk, amelynek olvadáspontja 170 - 172 °C.

A kiindulási anyagot úgy állítjuk elő, hogy 2-imidazolidinont és 3-ciklopentenil-karbonil-kloridot 2:1 molarányban acetonitrilben szobahőfokon reagáltatunk. Így 66,7 %-os kitermeléssel kapunk 1-/3-ciklopentenil-karbonil/-2-imidazolidinont, amelynek olvadáspontja 166 - 169 °C.

3. példa

1,62 g /10 mmól/ 2,6-diklór-anilint, 1,95 g /10 mmól/ 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2-imidazolidinont és 20 ml foszforil-trikloridot 1 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Vákumban eltávolítjuk a fölösleges foszforil-trikloridot, a maradékot szén-tetra-kloriddal és jeges vízzel elegyítjük, és a 2. példában leírtak szerint feldolgozzuk. Így 2,98 g /88,2 %/ nyers 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2- \square 2,6-diklór-fenil/-aminó \square -2-imidazolidint kapunk, amelyet izopropanolból aktív szénen derítéssel átkristályosítunk. 1,70 g /50,3 %/ tiszta, 159 - 162 °C olvadáspontu terméket kapunk.

4. példa

0,94 g /5,8 mmól/ 2,6-diklór-anilint, 1,20 g 1-/4-cikloheptenil-karbonil/-2-imidazolidinont és 30 ml foszforil-trikloridot 40 órán át 70 °C-on kevertetünk. Vákumban eltávolítjuk a fölösleges foszforil-trikloridot, a maradékot toluolban szuszpendáljuk, jeges vízzel elegyítjük, és a 2. példában leírtak szerint feldolgozzuk. 2,0 g kristályos nyersterméket kapunk, amely izopropanolból végzett átkristályosítás után 1,60 g /78,43% / 1-/4-cikloheptenil-karbonil/-2- \square 2,6-diklór-fenil/-aminó \square -2-imidazolidint szolgáltat, amelynek olvadáspontja 161 - 163 °C.

A kiindulási anyagot úgy kapjuk, hogy 2 ekvivalens 2-imidazolidinont vízmentes acetonitrilben szuszpendálunk, és keverés közben szobahőmérsékleten 1 ekvivalens 4-cikloheptenil-karbonil-kloridot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 18 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, az acetonitrilt vákumban eltávolítjuk, a maradékot vízben szétdörzsöljük, szűrjük, megszáritjuk, és ciklohexán : izopropanol /4:1/ elegyből átkristályosítjuk. Így 75 %-os kitermeléssel kapunk 122 - 125 °C olvadáspontu 1-/4-cikloheptenil-karbonil/-2-imidazolidinont.

5. példa

3,24 g /20 mmól/ 2,6-diklór-anilint, 3,90 g /20 mmól/ 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2-imidazolidinont és 3,66 ml /40 mmól/ foszforil-trikloridot 20 órán át 70 °C-on kevertetünk, mire az először tiszta oldat a reagáltatás során kásásan megkristályosodik. Ezt 40 ml kloroformmal oldjuk, és a 2. példában leírtak szerint feldolgozzuk, és tisztítjuk. Így 5,45 g /80,62 %/ 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2- \square 2,6-diklór-fenil/-aminó \square -2-imidazolidint kapunk, amelynek olvadáspontja 159 - 162 °C.

6. példa

4,86 g /30 mmól/ 2,6-diklór-anilint, 5,82 g /30 mmól/ 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2-imidazolidinont és 60 ml foszforil-trikloridot 10 napig kevertetünk 35 °C-on. A fölösleges foszforil-trikloridot vákumban eltávolítjuk, a maradékot éterben szuszpendáljuk, jeges vízzel elegyítjük, és a 2. példában leirtakhoz hasonlóan feldolgozzuk, és tisztítjuk. Így 8,25 g /81,36 %/ 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2- \square /2,6-diklór-fenil/-amino \square -2-imidazolint kapunk, amelynek olvadáspontja 159-162 °C.

7. példa

3,24 g /20 mmól/ 2,6-diklór-anilint, 3,90 g /20 mmól/ 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2-imidazolidinont és 18,3 ml /200 mmól/ foszforil-trikloridot 40 ml vízmentes diklór-metánban 70 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A diklór-metánt és a fölösleges foszforil-trikloridot vákumban eltávolítjuk, majd az 1. példában leirtakhoz hasonlóan feldolgozzuk és tisztítjuk. Így 3,56 g /52,66 %/ 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2- \square /2,6-diklór-fenil/-amino \square -2-imidazolint kapunk, amelynek olvadáspontja 159-162 °C.

8. példa

4,26 g /30 mmól/ 2-klór-6-metil-anilint, 6,40 g /33 mmól/ 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2-imidazolidinont és 60 ml foszforil-trikloridot 69 órán át 60 °C-on kevertetjük. Utána a 2. példában leirtak szerint feldolgozzuk. A diklór-metános fázisok bepárlása után kapott olajos maradékot 100 ml 50 %-os acetonnitrilrel eldörzsöljük, és egy ideig szobahőmérsékleten hagyjuk állni, mire megkristályosodik. Szűrjük, megszáritjuk, és ciklohexánból átkristályosítjuk. Így 7,87 g /82,5 %/ 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2- \square /2-klór-6-metil-fenil/-amino \square -2-imidazolint kapunk, amelynek olvadáspontja 112-114 °C.

9. példa

3,57 g /22 mmól/ 2,6-diklór-anilint, 4,90 g /23,5 mmól/ 1-/4-ciklooktenil-karbonil/-2-imidazolidinont és 100 ml foszforil-trikloridot 20 órán át 90 °C-on kevertetünk, és a 2. példában leirtakhoz hasonlóan feldolgozzuk, majd izopropanolból aktivszénnel kezelve átkristályosítjuk. Így 3,01 g /37,17 %/ 1-/4-ciklooktenil-karbonil/-2- \square /2,6-diklór-fenil/-amino \square -2-imidazolint kapunk, amelynek olvadáspontja 136-138 °C.

A kiindulási anyagot úgy kapjuk, hogy vízmentes acetonnitrilben szobahőmérsékleten 2-imidazolidinont és 4-ciklooktenil-karbonil-kloridot reagáltatunk 2:1 molarányban. Az 1-/4-ciklooktenil-karbonil/-2-imidazolidinon sűrű, nem kristályosodó olaj. Infravörös, ultrabolya és magmágneses rezonancia spektrumai összhangban vannak a megadott szerkezettel.

10. példa

1,55 g /22 mmól/ imidazol oldunk 50 ml vízmentes tetrahydrofuranban, és keverés közben hozzásepegtetjük 1,57 g /11 mmól/ 3-ciklohexenil-karbonil-klorid 10 ml vízmentes tetrahydrofuranból készült oldatát, és 4 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten. A kivált imidazol-hidrokloridot kiszűrjük, és 5 ml vízmentes tetrahydrofuranal mossuk. A szűrlethez hozzáadjuk 2,30 g /10 mmól/ 2- \square /2,6-diklór-fenil/-amino \square -2-imidazo-

lin 15 ml vízmentes tetrahydrofuranál készült oldatát, és 20 órán át szobahőmérsékleten hagyjuk állni. Utána vákumban bepároljuk, és az olajos maradékot körülbelül 50 ml vízzel eldörzsöljük, mire kristályosodni kezd. Szűrjük, vízzel mossuk, megszáritjuk, és izopropanolból átkristályosítjuk. Így 3,10 g /91,7 %/ 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2- \square 2,6-diklór-fenil/-aminó]-2-imidazolint kapunk, amelynek olvadáspontja 159-162 °C.

11. példa

2,62 g /22 mmól/ benzotriazol oldunk 50 ml vízmentes tetrahydrofuranban. Keverés közben hozzácepegtetjük 1,57 g /11 mmól/ 3-ciklohexenil-karbonil-klorid 20 ml vízmentes tetrahydrofuranál készült oldatát. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten kevertetjük, végül 3 órán át visszafolytatás közben forraljuk, lehütjük, és a kivált benzotriazol-hidrokloridot kiszűrjük, és még 15 ml vízmentes tetrahydrofuranál mossuk. Az egyesített szűrletekhez hozzáadjuk 2,30 g /10 mmól/ 2- \square 2,6-diklór-fenil/-aminó]-2-imidazolin 15 ml vízmentes tetrahydrofuranál készült oldatát, és 25 órán át szobahőmérsékleten hagyjuk állni. Utána vákumban bepároljuk, és a maradékot körülbelül 70 ml vízzel eldörzsöljük, mire kristályosodni kezd. Szűrjük, vízzel mossuk, száritjuk, és izopropanolból átkristályosítjuk. Így 1,84 g /54,4 %/ 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2- \square 2,6-diklór-fenil/-aminó]-2-imidazolint kapunk, amelynek olvadáspontja 159-162 °C.

12. példa

1,52 g /22 mmól/ 1,2,4-triazol, 1,58 g /11 mmól/ 3-ciklohexenil-karbonil-kloridot és 2,30 g /10 mmól/ 2- \square 2,6-diklór-fenil/-aminó]-2-imidazolint reagáltatunk a 11. példában leírtak szerint, és feldolgozzuk. Így 2,60 g /76,9 %/ 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2- \square 2,6-diklór-fenil/-aminó]-2-imidazolint kapunk, amelynek olvadáspontja 159-162 °C.

13. példa

2,30 g /10 mmól/ 2- \square 2,6-diklór-fenil/-aminó]-2-imidazolint és 2,37 g /10,5 mmól/ 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-benzimidazol 100 ml vízmentes toluolban 2 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Utána a reakcióelegyet vákumban bepároljuk, és a maradékot körülbelül 100 ml vízzel eldörzsöljük, mire kristályosodni kezd. Szűrjük, vízzel mossuk, száritjuk, és izopropanolból átkristályosítjuk, így 2,52 g /74,5 %/ 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2- \square 2,6-diklór-fenil/-aminó]-2-imidazolint kapunk, amelynek olvadáspontja 159-162 °C.

14. példa

1,15 g /5 mmól/ 2- \square 2,6-diklór-fenil/-aminó]-2-imidazolint feloldunk 30 ml vízmentes dimetil-formamidban, hozzáadjuk 0,97 g /5,5 mmól/ 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-imidazol, és 2,5 órán át 40 °C-on kevertetjük a reakcióelegyet. Utána vákumban bepároljuk, és az olajos maradékot 50 ml vízzel eldörzsöljük, mire megkristályosodik. Szűrjük, vízzel mossuk, száritjuk, és izopropanolból átkristályosítjuk, így 1,51 g /89,2 %/ 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2- \square 2,6-diklór-fenil/-aminó]-2-imidazolint kapunk, amelynek olvadáspontja 159-162 °C.

15. példa

1,15 g /5 mmól/ 2-[2,6-diklór-fenil/-amino]-2-imidazolint és 0,97 g /5,5 mmól/ 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-imidazolint feloldunk 30 ml vízmentes diklór-metánban, és 2,5 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Utána a 14. példában leírtak szerint feldolgozzuk, és átkristályosítjuk. Így 1,545 g /91,4 %/ 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2-[2,6-diklór-fenil/-amino]-2-imidazolint kapunk, amelynek olvadáspontja 159-162 °C.

16. példa

1,15 g /5 mmól/ 2-[2,6-diklór-fenil/-amino]-2-imidazolint és 0,97 g /5,5 mmól/ 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-imidazolint oldunk 30 ml vízmentes acetonitrilben, és 22 óráig szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A 14. példában leírtak szerint feldolgozzuk, és átkristályosítjuk. Így 1,568 g /92,7 %/ 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2-[2,6-diklór-fenil/-amino]-2-imidazolint kapunk, amelynek olvadáspontja 159-162 °C.

17. példa

34,65 g /0,275 mól/ 3-ciklohexén-karbonsavat feloldunk 500 ml vízmentes tetrahidrofuránban, hozzáadunk 44,55 g /0,275 mól/ N,N'-karbonil-diimidazolint, és 30 percig kevertetjük szobahőmérsékleten. A tiszta oldathoz azután 57,5 g /0,25 mól/ 2-[2,6-diklór-fenil/-amino]-2-imidazolint adunk, és éjszakán át szobahőmérsékleten hagyjuk állni. Az oldószereket vákumban eltávolítjuk, és az olajos maradékot körülbelül 400 ml vízzel eldörzsöljük, mire megkristályosodik. Szűrjük, vízzel mossuk, megszáritjuk, és izopropanolból átkristályosítjuk. Így 81,0 g /95,5 %/ 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2-[2,6-diklór-fenil/-amino]-2-imidazolint kapunk, amelynek olvadáspontja 159-162 °C.

18. példa

1,69 g /5 mmól/ 2-[1-/3-ciklohexenil-karbonil/-N-2,6-diklór-fenil/-amino]-2-imidazolint és 115 mg /0,5 mmól/ 2-[2,6-diklór-fenil/-amino]-2-imidazolint 50 ml vízmentes toluolban 144 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Utána vákumban szárazra pároljuk, és a maradékot izopropanolból átkristályosítjuk, így 1,306 g /77,2 %/ 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2-[2,6-diklór-fenil/-amino]-2-imidazolint kapunk, amelynek olvadáspontja 159-162 °C.

A kiindulási anyagot a következőképp állítjuk elő:

0,54 g /2 mmól/ tetrabutil-ammonium-kloridot feloldunk 30 ml vízben, 40 ml 1 n nátrium-hidroxid oldatot adunk hozzá, és 9,20 g /40 mmól/ 2-[2,6-diklór-fenil/-amino]-2-imidazolint 40 ml diklór-metánnal készült oldatával elegyítjük. Az elegyet 0 °C-ra hűtjük, és élénk keverés közben hozzásepegtetjük 5,73 g /40 mmól/ 3-ciklohexenil-karbonil-klorid 30 ml diklór-metánnal készült oldatát, és az adagolás befejezése után még 4 órát kevertetjük 0 °C-on. A kristályos kiválást kiszűrjük, diklór-metánnal és vízzel mossuk, és megszáritjuk. Így 7,75 g első terméket nyerünk.

A szűrletből elválasztjuk a fázisokat, a vizes fázist még kétszer extraháljuk diklór-metánnal, a diklór-metános fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, nátrium-szulfáton száritjuk és bepá-

roljuk. Így 5,70 g második terméket kapunk, amelyet az elsővel egyesítve izopropanolból átkristályosítunk. Így 10,80 g /80,0 %/ 2-N-3-ciklohexenil-karbonil/-N-2,6 diklór-fenil/-amino]-2-imidazolint kapunk, amelynek olvadáspontja 218-220 °C.

19. példa

1,15 g /5 mmól/ 2-[2,3-diklór-fenil/-amino]-2-imidazolint és 0,97 g /5,5 mmól/ 1-3-ciklohexenil-karbonil/-imidazolint vízmentes kloroformban oldunk, és 7 órán át hagyjuk állni szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet a 14. példában leírtak szerint feldolgozzuk, és a nyers-terméket izopropanolból átkristályosítjuk, így 1,511 g /91,7 %/ 1-3-ciklohexenil-karbonil/-2-[2,3-diklór-fenil/-amino]-2-imidazolint kapunk, amelynek olvadáspontja 147-149 °C.

20. példa

1,15 g /5 mmól/ 2-[2,3-diklór-fenil/-amino]-2-imidazolint és 0,97 g /5,5 mmól/ 1-3-ciklohexenil-karbonil/-imidazolint 30 ml vízmentes benzolban, és 30 percig visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet a 14. példában leírtak szerint feldolgozzuk, és átkristályosítjuk. Így 1,557 g /92,1 %/ 1-3-ciklohexenil-karbonil/-2-[2,3-diklór-fenil/-amino]-2-imidazolint kapunk, amelynek olvadáspontja 147-149 °C.

21. példa

1,15 g /5 mmól/ 2-[2,3-diklór-fenil/-amino]-2-imidazolint és 0,97 g /5,5 mmól/ 1-3-ciklohexenil-karbonil/-imidazolint 30 ml vízmentes etil-acetátban, és 7 órán át szobahőmérsékleten hagyjuk állni. Utána a 14. példában leírtakhoz hasonlóan feldolgozzuk, és átkristályosítjuk. Így 1,55 g /91,7 %/ 1-3-ciklohexenil-karbonil/-2-[2,3-diklór-fenil/-amino]-2-imidazolint kapunk, amelynek olvadáspontja 147-149 °C.

22. példa

1,39 g /11 mmól/ 3-ciklohexén-karbonsavat oldunk 40 ml vízmentes benzolban, hozzáadunk 1,79 g /11 mmól/ N,N'-karbonil-diimidazolint, és 1 órán át hagyjuk állni szobahőmérsékleten. Utána hozzáadjuk 2,10 g /10 mmól/ 2-[2-klór-6-metil-fenil/-amino]-2-imidazolint 30 ml vízmentes benzollal készült oldatát, és 45 percig visszafolyatás közben forraljuk. A benzolt vákumban eltávolítjuk, és az olajos maradékot vízzel eldörzsöljük, mire megkristályosodik. Szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk, és ciklohexánból átkristályosítjuk. Így 2,62 g /82,44 %/ 1-3-ciklohexenil-karbonil/-2-[2-klór-6-metil-fenil/-amino]-2-imidazolint kapunk, amelynek olvadáspontja 112-114 °C.

23. példa

1,39 /11 mmól/ 3-ciklohexén-karbonsavat oldunk 30 ml vízmentes diklór-metánban. Hozzáadunk 1,79 g /11 mmól/ N,N'-karbonil-diimidazolint, és 30 percig hagyjuk szobahőmérsékleten állni. Utána hozzáadjuk 2,10 g /10 mmól/ 2-[2-metil-3-klór-fenil/-amino]-2-imidazolint 20 ml vízmentes diklór-metánnal készült oldatát, és 3,5 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A diklór-metánt vákumban eltávolítjuk, és az olajos maradékot vízzel eldörzsöljük, mire megkristályosodik. Szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk, és izopropanolból átkristályosítjuk. Így 2,30 g

/72,37 %/ 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2- \square /2-metil-3-klór-fenil/-aminó/-2-imidazolint kapunk, amelynek olvadáspontja 112-115 °C.

24. példa

1,54 g /11 mmól/ 4-metil-3-ciklohexén-karbonsavat oldunk 35 ml vízmentes tetrahidrofuránban, hozzáadunk 1,78 g /11 mmól/ N,N'-karbonil-diimidazol, és 1 órán át szobahőmérsékleten hagyjuk állni. Utána hozzáadjuk 2,30 g 2- \square /2,6-diklór-fenil/-aminó/-2-imidazolin 15 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát, és a reakcióelegyet 18 órán át hagyjuk szobahőfokon állni. Ezután bepároljuk, és az olajos maradékot 50 ml vízzel eldörzsöljük, mire megkristályosodik. Szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk, és izopropanolból átkristályosítjuk. Így 2,80 g /79,55 %/ 1-/4-metil-3-ciklohexenil-karbonil/-2- \square /2,6-diklór-fenil/-aminó/-2-imidazolint kapunk, amelynek olvadáspontja 152-154 °C.

25. példa

2,30 g /10 mmól/ 2- \square /2,6-diklór-fenil/-aminó/-2-imidazol oldunk 50 ml diklór-metánban, hozzáadjuk 925 mg /11 mmól/ nátrium-hidrogén-karbonát 50 ml vízzel készült oldatát, és élénk keverés közben szobahőmérsékleten hozzácepegtetjük az elegyhez 45 perc alatt 2,34 g /10 mmól/ 3-ciklohexén-karbonsavanhidrid /forráspont 126-127 °C; 0,1 Hgmm nyomáson/ 30 ml diklór-metánnal készült oldatát. A reakcióelegyet még további 6 órát kevertetjük, majd elválasztjuk a fázisokat. A szerves fázist még 2 x 20 ml 3 %-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és kétszer vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A kristályos maradékot izopropanolból átkristályosítjuk. Így 3,06 g /90,5 %/ 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2- \square /2,6-diklór-fenil/-aminó/-2-imidazolint kapunk, amelynek olvadáspontja 159-162 °C.

26. példa

2,30 g /10 mmól/ 2- \square /2,6-diklór-fenil/-aminó/-2-imidazolint feloldunk 100 ml vízmentes tetrahidrofuránban, hozzáadunk 1,01 g /10 mmól/ vízmentes trietil-amint, és a reakcióelegyhez keverés közben szobahőfokon lassan hozzácepegtetjük 2,34 g /10 mmól/ 3-ciklohexén-karbonsavanhidrid /forráspont 126-127 °C; 0,1 Hgmm nyomáson/ 50 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát, és éjszakán át kevertetjük tovább szobahőmérsékleten. A tiszta oldatot vákumban bepároljuk, a maradékot körülbelül 50 ml diklór-metánnal oldjuk, 2 x 20 ml 3 %-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és kétszer vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A kristályos maradékot izopropanolból átkristályosítjuk, így 3,12 g /92,3 %/ 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2- \square /2,6-diklór-fenil/-aminó/-2-imidazolint kapunk, amelynek olvadáspontja 159-162 °C.

Az 1-26. példákhoz hasonló módon állítható elő 1-/3-ciklohexenil-karbonil/-2- \square /2-klór-4-metil-fenil/-aminó/-2-imidazol, amelynek olvadáspontja 124-126 °C.

Szabadalmi leírás

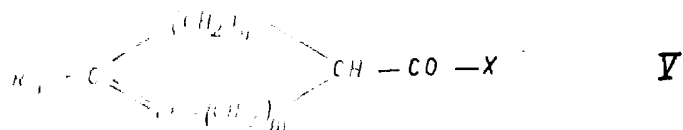
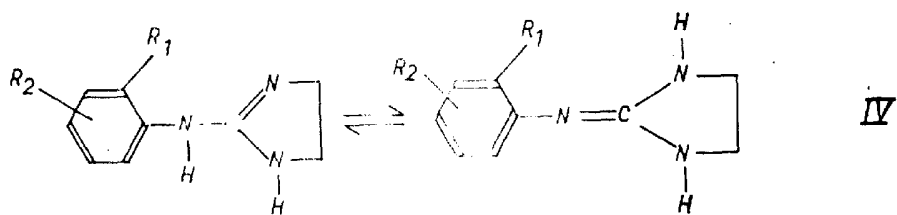
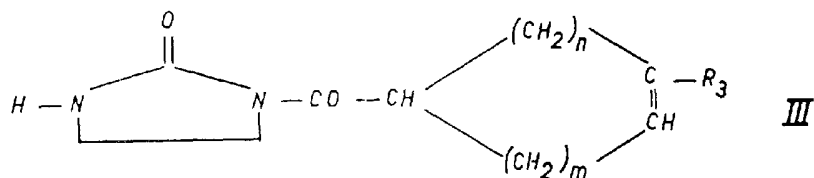
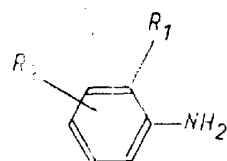
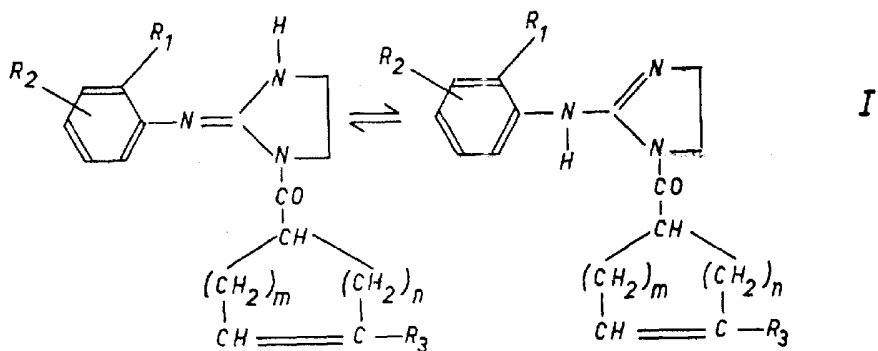
Eljárás az I általános képletű új, halogénatommal vagy alkilcsoporttal substituált /fenil-amino/-imidazolin-származékok és savaddíciós sóik előállítására - ahol

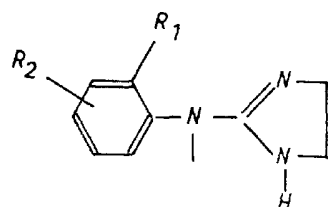
R_1 és R_2 jelentése halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
 R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, és
 n és m jelentése 1, 2, vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy az $n+m$ összege 2, 3, 4 vagy 5-
 azzal jellemezve, hogy

a/ valamely II általános képletű anilinszármazékot - ahol R_1 és R_2 jelentése az előbb megadottakkal azonos - egy III általános képletű 1-acil-2-imidazolidinonnal - ahol R_3 , n és m jelentése az I általános képlettel kapcsolatban megadottakkal azonos - reagáltatunk legalább 2 ekvivalens foszforil-triklorid jelenlétében és a keletkező reakcióterméket a főlegesen foszforil-triklorid eltávolítása után enyhe reakciókörülmények között hidrolizáljuk; vagy

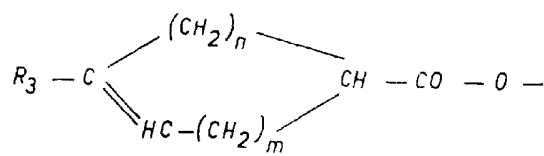
b/ valamely IV általános képletű 2-/fenil-amino/-2-imidazolint - ahol R_1 és R_2 jelentése az előbb megadottakkal azonos - reagáltatunk egy $2V$ általános képletű savszármazékkal - ahol R_3 , n és m jelentése az előbb megadottakkal azonos, és X jelentése heteroaromás, öttagu, legalább két nitrogénatomot tartalmazó gyűrűből levezethető csoport; benzolmaggal kondenzált, legalább két nitrogénatomot tartalmazó, öttagu, heteroaromás gyűrűből levezethető csoport; olyan VI általános képletű csoport, amelyben R_1 és R_2 az előbb megadott jelentésűek; vagy olyan VII általános képletű savmaradék, amelyben R_3 , n és m az előbb megadott jelentésűek - és a kapott I általános képletű vegyületeket szabad bázisokként vagy savaddíciós sókként elkülönítjük.

2 db rajz

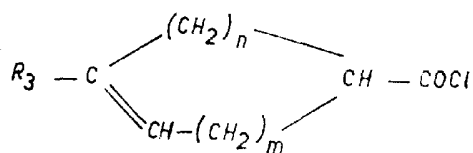




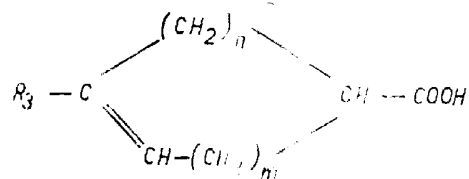
VI



VII



VIII



IX