

---

Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8103721**

Nederland

⑲ NL

---

- ⑤4 **Imidazolderivaten.**
- ⑤1 Int.Cl.<sup>3</sup>: C07D 401/12, A61K 31/44.
- ⑦1 Aanvrager: F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft te Bazel, Zwitserland.
- ⑦4 Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.  
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU  
Joh. de Wittlaan 15  
2517 JR 's-Gravenhage.

- 
- ②1 Aanvraag Nr. 8103721.
- ②2 Ingediend 6 augustus 1981.
- ③2 Voorrang vanaf 10 september 1980, 24 juni 1981.
- ③3 Land van voorrang: Zwitserland (CH).
- ③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 6798/80, 4175/81.
- ⑥2 --

- 
- ④3 Ter inzage gelegd 1 april 1982.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

---

Imidazoolderivaten.

De onderhavige uitvinding betreft nieuwe imidazoolderivaten met de algemene formule 1, waarin  $R^1$ ,  $R^2$  en  $R^3$  onafhankelijk van elkaar waterstof, halogeen, trifluormethyl, nitro, alkyl met een klein aantal koolstofatomen of alkylthio met een klein aantal koolstofatomen, 5 één van de groepen  $R^4$  en  $R^5$  waterstof en de andere waterstof, halogeen, hydroxy of alkoxy met een klein aantal koolstofatomen,  $R^6$  waterstof of alkyl met een klein aantal koolstofatomen en  $R^7$  waterstof, hydroxy, alkyl met een klein aantal koolstofatomen of alkoxy met een klein aantal koolstofatomen voorstellen, en/of  $R^8$  waterstof, 10 alkyl met een klein aantal koolstofatomen, alkenyl met een klein aantal koolstofatomen, arylalkyl met een klein aantal koolstofatomen in de alkylgroep of acyl en  $R^9$  tezamen met R een extra binding voorstellen, of  $R^9$  alkyl met een klein aantal koolstofatomen, alkenyl met een klein aantal koolstofatomen of arylalkyl met een klein 15 aantal koolstofatomen in de alkylgroep en  $R^8$  tezamen met R een extra binding voorstellen, met dien verstande, dat  $R^4$  of  $R^5$  geen hydroxy voorstelt, wanneer  $R^7$  alkoxy met een klein aantal koolstofatomen en/of  $R^8$  acyl voorstellen, en dat  $R^7$  geen hydroxy voorstelt, wanneer  $R^4$  of  $R^5$  alkoxy met een klein aantal koolstofatomen en/of 20  $R^8$  acyl voorstellen, en farmaceutisch aanvaardbare zuuradditie-zouten ervan.

Deze verbindingen zijn nieuw en onderscheiden zich door onverwachte waardevolle farmacologische eigenschappen.

Onderwerp van de onderhavige uitvinding zijn imidazoolderiva- 25 ten met de hiervoor vermelde algemene formule 1 en hun farmaceutisch aanvaardbare zuuradditie-zouten als zodanig en als farmaceutisch werkzame stoffen, de bereiding van deze verbindingen/<sup>en</sup>tussenprodukten voor de bereiding van deze verbindingen, voorts geneesmiddelen, die één of meer verbindingen met de algemene formule 1 of farmaceu- 30 tisch aanvaardbare zuuradditie-zouten daarvan bevatten en de bereiding van dergelijke geneesmiddelen, alsmede de toepassing van imidazoolderivaten met de algemene formule 1 en van farmaceutisch aanvaardbare zuuradditie-zouten daarvan bij de bestrijding respectievelijk het voorkomen van ziekten.

35 Verbindingen met de algemene formule 1, waarin  $R^6$  alkyl met een klein aantal koolstofatomen voorstelt, kunnen in de (R)- of in de (S)-configuratie of als mengsel van deze beide configuraties aanwezig zijn. De uitvinding omvat zowel de zuivere optische isomeren

8103721

alsook mengsels daarvan, in het bijzonder de overeenkomstige racematen.

De uitdrukking "alkyl met een klein aantal koolstofatomen" alleen of in combinatie zoals "alkylthio met een klein aantal koolstofatomen", "alkoxy met een klein aantal koolstofatomen" en dergelijke betekent rechte of vertakte verzadigde koolwaterstofresten met ten hoogste 6, bij voorkeur ten hoogste 4 koolstofatomen zoals methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, isobutyl, n-butyl, tert.butyl, amyl, hexyl, enz. De uitdrukking "alkylthio met een klein aantal koolstofatomen" omvat resten zoals methylthio, ethylthio, n-propylthio, isopropylthio en dergelijke. De uitdrukking "alkoxy met een klein aantal koolstofatomen" omvat resten zoals methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy en dergelijke. De uitdrukking "halogeen" betekent fluor, chloor, broom of jood. De uitdrukking "alkenyl met een klein aantal koolstofatomen" omvat rechte of vertakte koolwaterstofresten met 2 - 6 koolstofatomen, waarin ten minste één koolstofkoolstofbinding onverzadigd is, zoals allyl, butenyl, isobutenyl en dergelijke. De uitdrukking "arylalkyl met een klein aantal koolstofatomen in de alkylgroep" omvat resten zoals benzyl, fenethyl en dergelijke. De uitdrukking "acyl" omvat alkanoylresten met een klein aantal koolstofatomen, aroylresten en arylalkanoylresten met een klein aantal koolstofatomen in de alkylgroep, zoals formyl, acetyl, propionyl, butyryl, anisoyl, fenylacetyl en dergelijke.

$R^1$ ,  $R^2$  en  $R^3$  stellen bij voorkeur onafhankelijk van elkaar waterstof, fluor, chloor, broom, trifluormethyl, methyl, ethyl of isopropyl voor.  $R^4$  of  $R^5$  stelt bij voorkeur waterstof, chloor, hydroxy, of methoxy voor.  $R^6$  stelt bij voorkeur waterstof of methyl voor.  $R^7$  stelt bij voorkeur waterstof, hydroxy, methyl of methoxy voor.  $R^8$  stelt bij voorkeur waterstof voor, waarbij  $R^9$  tezamen met R een extra binding voorstelt.

Een groep verbindingen met de algemene formule 1, die de voorkeur verdient, omvat verbindingen, waarin  $R^1$  of  $R^3$  waterstof voorstelt en  $R^2$  en  $R^3$  respectievelijk  $R^1$  en  $R^2$  dezelfde betekenis bezitten, waarbij  $R^2$  en  $R^3$  respectievelijk  $R^1$  en  $R^2$  bij voorkeur halogeen en bijzonder bij voorkeur chloor voorstellen.

Een groep verbindingen met de algemene formule 1, die zeer in het bijzonder de voorkeur verdient, omvat verbindingen waarin hetzij  $R^1$  en  $R^2$  beide chloor en  $R^3$  waterstof, hetzij  $R^2$  en  $R^3$  beide chloor en  $R^1$  waterstof voorstellen,  $R^4$ ,  $R^5$  en  $R^8$  waterstof en  $R^9$  tezamen met R een extra binding voorstellen.

8103721

Een in het kader van de onderhavige uitvinding zeer bijzonder de voorkeur verdienende verbinding is 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]pyridine-1-oxide.

Andere in het kader van de onderhavige uitvinding bijzonder de 5 voorkeur verdienende verbindingen zijn:

2-[[[2-[(2,3-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-pyridine-1-oxide;

2-[[[2-(2,6-dichloor-N-methylanilino)-2-imidazolin-1-yl]oxy]-methyl]pyridine-1-oxide;

10 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-4-methylpyridine-1-oxide;

4-[1-[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]-ethyl]pyridine-1-oxide;

15 5-methylpyridine-1-oxide;

2-[[[2[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-6-methylpyridine-1-oxide en

2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-4-pyridinol-1-oxide.

20 De nieuwe verbindingen met de hiervoor vermelde algemene formule 1 en de farmaceutisch aanvaardbare zuuradditieozouten ervan kunnen volgens de uitvinding bereid worden, doordat men

a) een verbinding met de algemene formule 2, waarin één van de resten  $R^{41}$  en  $R^{51}$  waterstof en de andere waterstof, halogeen of alk- 25 oxy met een klein aantal koolstofatomen voorstelt, en  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  en R de hiervoor vermelde betekenis bezitten,

met een verbinding met de algemene formule 3, waarin X een afsplitsbare groep en  $R^{71}$  waterstof, alkyl met een klein aantal koolstofatomen of alkoxy met een klein aantal koolstofatomen voorstellen en  $R^6$  30 de hiervoor vermelde betekenis bezit, omzet, of

b) een verbinding met de algemene formule 1a, waarin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{51}$ ,  $R^6$  en  $R^{71}$  de hiervoor vermelde betekenissen bezitten, aan het secundaire stikstofatoom acyleert, of

c) een verbinding met de algemene formule 1b, waarin één van de 35 resten  $R^{42}$  en  $R^{52}$  waterstof en de andere alkoxy met een klein aantal koolstofatomen en  $R^{72}$  waterstof, alkyl met een klein aantal koolstofatomen of alkoxy met een klein aantal koolstofatomen voorstellen, of  $R^{72}$  alkoxy met een klein aantal koolstofatomen en één van de resten  $R^{42}$  en  $R^{52}$  waterstof en de andere waterstof, halogeen of alk- 40 oxy met een klein aantal koolstofatomen voorstellen, en  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,

8103721

$R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  en  $R$  de hiervoor vermelde betekenissen bezitten, aan voor de ethersplitsing geschikte voorwaarden onderwerpt, of

d) een verbinding met de algemene formule 4, waarin of  $R^{81}$  alkyl met een klein aantal koolstofatomen, alkenyl met een klein  
5 aantal koolstofatomen, arylalkyl met een klein aantal koolstofatomen in de alkylgroep of acyl en  $R^9$  tezamen met  $R$  een extra binding voorstellen, of  $R^9$  alkyl met een klein aantal koolstofatomen, alkenyl met een klein aantal koolstofatomen of arylalkyl met een klein  
10 aantal koolstofatomen in de alkylgroep en  $R^{81}$  tezamen met  $R$  een extra binding voorstellen, en  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  en  $R^7$  de hiervoor vermelde betekenissen bezitten, met dien verstande, dat  $R^4$  of  $R^5$  geen hydroxy voorstelt, wanneer  $R^7$  alkoxy met een klein aantal koolstofatomen en/of  $R^{81}$  acyl voorstellen, en dat  $R^7$  geen hydroxy voorstelt, wanneer  $R^4$  of  $R^5$  alkoxy met een klein aantal koolstofatomen  
15 en/of  $R^{81}$  acyl voorstellen, aan het pyridine-stikstofatoom oxydeert, of

e) in een verbinding met de algemene formule 1c, waarin  $R^{82}$  acyl voorstelt en  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{51}$ ,  $R^6$  en  $R^{71}$  de hiervoor vermelde betekenissen bezitten, de acylgroep verwijdert en

20 f) desgewenst een verkregen mengsel van de optische antipoden scheidt, en

g) eventueel een verkregen verbinding met de algemene formule 1 in een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout omzet.

De reactie van een verbinding met de algemene formule 2 met  
25 een verbinding met de algemene formule 3, waarin de met X aangeduide afsplitsbare groep op zichzelf bekende groepen zoals halogeen, bijvoorbeeld chloor, broom of jood, arylsulfonyloxy, zoals p-tolu-eensulfonyloxy, alkylsulfonyloxy, zoals methaansulfonyloxy en kwaternaire ammonium- en sulfoniumzouten omvat, kan volgens op zich-  
30 zelf bekende methoden uitgevoerd worden. Bijvoorbeeld kan men een verbinding met de algemene formule 2 in een twee-fasensysteem bij aanwezigheid van een fasenoverdrachtskatalysator en een base met een verbinding met formule 3 omzetten. Geschikte twee-fasensystemen zijn bijvoorbeeld water/tolueen, water/benzeen en dergelijke. Als basen  
35 past men bij voorkeur natriumhydroxide, natrium- of kaliumcarbonaat of dergelijke toe. Geschikte fasen-overdrachtskatalysatoren zijn in de eerste plaats kwaternaire ammoniumzouten, zoals tetra-n-butyl-ammoniumsulfaat, -waterstofsulfaat, hydroxide en dergelijke. Op doelmatigheidsgronden gaat men bij voorkeur bij omgevingstemperatuur te  
40 werk; men kan evenwel zonder meer ook daarboven en daaronder te werk

8103721

gaan.

De reactie van een verbinding met de formule 2 met een verbinding met formule 3 kan evenwel ook in een inert organisch oplosmiddel, zoals dimethylformamide, dimethylsulfoxide, tetrahydrofuran, diëthylether, tert.butylmethylether, toluen, xyleen en dergelijke, bij aanwezigheid van een base, zoals natriumhydride, kalium-tert.-butylaat en dergelijke, in een temperatuurtraject van ongeveer  $-50^{\circ}\text{C}$  tot  $100^{\circ}\text{C}$ , bij voorkeur tussen ongeveer  $20^{\circ}\text{C}$  en  $45^{\circ}\text{C}$ , worden uitgevoerd.

10 De acylering van een verbinding met de algemene formule 1a, volgens werkwijzevariant b), kan met elk geschikt acyleringsmiddel, bijvoorbeeld met een carbonzuuranhydride, zoals azijnzuuranhydride, benzoëzuuranhydride of dergelijke, volgens op zichzelf bekende en voor elke vakman gebruikelijke methoden uitgevoerd worden.

15 De omzetting van de alkoxygroep(en) met een klein aantal koolstofatomen in een verbinding met de algemene formule 1 in de hydroxylgroep(en), volgens werkwijzevariant c) heeft eveneens volgens op zichzelf bekende methoden plaats. De gewenste ethersplitsing heeft bijvoorbeeld plaats met waterstofchloride, waterstofbromide  
20 of waterstofjodide in een waterige of azijnzure oplossing bij verhoogde temperatuur, bij voorkeur bij de kooktemperatuur van het reactiemengsel, of met boortribromide, boortrichloride of dergelijke in een inert organisch oplosmiddel, zoals pentaan, benzeen, toluen, dichloormethaan, enz., in een temperatuurtraject van ongeveer  $0^{\circ}\text{C}$   
25 tot omgevingstemperatuur.

Een eventueel in het molecuul aanwezige acylgroep wordt onder de hiervoor beschreven omstandigheden eveneens afgesplitst.

De oxydatie van een verbinding met de algemene formule 4 aan het pyridinestikstofatoom, volgens werkwijzevariant b) kan met verschillende op zichzelf bekende oxydatiemiddelen worden uitgevoerd.  
30 Als oxydatiemiddelen zijn in de eerste plaats geschikt perzuren, zoals perbenzoëzuur, m-chloorperbenzoëzuur, perazijnzuur of dergelijke, waterstofperoxide of alkylhydroperoxiden, zoals tert.butylhydroperoxide. Geschikte oplosmiddelen zijn, afhankelijk van het toege-  
35 paste oxydatiemiddel, alcoholen, zoals methanol, gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals dichloormethaan en chloroform, vetzuren met een klein aantal koolstofatomen zoals mierzuur, azijnzuur en propionzuur, koolwaterstoffen zoals benzeen, toluen, cyclohexaan en pentaan of dergelijke.

40 De verwijdering van de acylgroep in een verbinding met de alge-

mene formule 1c, volgens werkwijzevariant e) wordt bij voorkeur met een water bevattend zuur, zoals zoutzuur, waterstofbromide, verdund zwavelzuur of dergelijke, eventueel bij aanwezigheid van een oplossing bevorderend middel, zoals methanol, ethanol, tetrahydrofuran, dioxan of dergelijke, uitgevoerd. Afhankelijk van het toegepaste zuur kan men in een temperatuurtraject van ongeveer 0°C tot de kooktemperatuur van het reactiemengsel te werk gaan.

De splitsing van een verkregen mengsel van de optische antipoden, volgens werkwijzevariant f), heeft volgens op zichzelf bekende en voor de vakman gebruikelijke methoden plaats. Dergelijke scheidingen kunnen bijvoorbeeld via geschikte zuuradditieozouten met optisch actieve zuren worden uitgevoerd.

De verbindingen met de hiervoor vermelde formule 1 kunnen in farmaceutisch aanvaardbare zuuradditieozouten worden omgezet, bijvoorbeeld door behandelen met een anorganisch zuur, zoals een waterstofhalogenide, bijvoorbeeld waterstofchloride of waterstofbromide, zwavelzuur, fosforzuur en dergelijke, of met een organisch zuur zoals wijnsteenzuur, citroenzuur, methaansulfonzuur, cyclohexylaminosulfonzuur en dergelijke. Een farmaceutisch niet aanvaardbaar zuuradditieozout van een verbinding met de formule 1 kan op een op zichzelf bekende wijze, bijvoorbeeld door behandelen met alkali, in de vrije base worden omgezet en deze kan desgewenst in een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditieozout worden omgezet.

De als uitgangsstoffen toegepaste verbindingen met de algemene formule 2, waarin  $R^8$  waterstof en  $R^9$  tezamen met R een extra binding voorstellen, behoren tot een op zichzelf bekende groep stoffen. Specifiek niet eerder beschreven vertegenwoordigers kunnen in analogie met de bekende verbindingen bereid worden. Verschillende van de hierna volgende voorbeelden bevatten gedetailleerde gegevens betreffende de bereiding van dergelijke verbindingen.

Verbindingen met de algemene formule 2, waarin één van de resten  $R^8$  en  $R^9$  alkyl met een klein aantal koolstofatomen, alkenyl met een klein aantal koolstofatomen of arylalkyl met een klein aantal koolstofatomen in de alkylgroep voorstelt en de andere tezamen met R een extra binding voorstelt, zijn nieuw en kunnen bereid worden, doordat men een verbinding met de algemene formule 5, waarin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{41}$  en  $R^{51}$  de hiervoor vermelde betekenissen bezitten, met een verbinding met de algemene formule 6 respectievelijk 7, waarin  $R^{83}$  alkyl met een klein aantal koolstofatomen, alkenyl met een klein aantal koolstofatomen of arylalkyl met een klein aantal koolstofa-

tomen in de alkylgroep voorstelt en  $R^9$  en X de hiervoor vermelde betekenissen bezitten, omzet. Door geschikte keuze van de reactie-omstandigheden is het zonder meer mogelijk hetzij het exo- hetzij het endo-cyclische stikstofatoom selectief te alkyleren.

5 Gaat men onder neutrale of zwak alkalische omstandigheden te werk, bijvoorbeeld met natrium- of kaliumcarbonaat in een inert organisch oplosmiddel, zoals methanol, ethanol, dimethylformamide, tetrahydrofuran, dioxan of dergelijke, of in een tweefasensysteem bij aanwezigheid van een fasenoverdrachtskatalysator, eventueel onder  
10 der toevoeging van een zwakke base, dan kan men met een verbinding met de formule 6 selectief het exocyclische stikstofatoom alkyleren.

Behandelt men daarentegen een verbinding met de algemene formule 5 met een sterke base, zoals natriumhydride, in een inert oplosmiddel, zoals dimethylformamide, tetrahydrofuran, dioxan of dergelijke, dan verkrijgt men het overeenkomstige anion, dat door een  
15 verbinding met de algemene formule 7 aan het endocyclische stikstofatoom gealkyleerd wordt.

Een aldus verkregen verbinding komt overeen met de algemene formule 8, waarin één van de resten  $R^{83}$  en  $R^9$  alkyl met een klein  
20 aantal koolstofatomen, alkenyl met een klein aantal koolstofatomen of arylalkyl met een klein aantal koolstofatomen in de alkylgroep voorstelt, en de andere tezamen met R een extra binding voorstelt, en  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{41}$  en  $R^{51}$  de hiervoor vermelde betekenissen bezitten.

25 Uit een verbinding met de hiervoor vermelde formule 8 kan men door behandeling met een waterstofhalogenide, bij voorkeur waterstofbromide, of met een Lewis-zuur, zoals boortrichloride, in een inert oplosmiddel, zoals dichloormethaan, bij temperaturen van ongeveer  $-60^{\circ}\text{C}$  tot  $0^{\circ}\text{C}$ , of met waterstof bij aanwezigheid van een katalysator, zoals platina-oxide, palladium of palladium/kool, in een  
30 oplosmiddel, zoals ethanol, methanol, azijnzuur, water, mengsels daarvan, eventueel onder toevoeging van een anorganisch zuur, zoals zoutzuur, de benzylgroep afsplitsen. Het spreekt van zelf, dat slechts zodanige reactie-omstandigheden mogen worden toegepast, die  
35 andere in het molecuul aanwezige struktuurelementen niet op een ongewenste wijze beïnvloeden. Men verkrijgt een verbinding met de algemene formule 2a, waarin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{51}$ ,  $R^{83}$ ,  $R^9$  en R de hiervoor vermelde betekenissen bezitten.

Verbindingen met de formule 2, waarin  $R^8$  acyl voorstelt, kunnen  
40 nen bereid worden, doordat men in een verbinding met de formule 5 de

8103721



benzylgroep zoals hiervoor beschreven verwijderd en een aldus verkregen verbinding met de algemene formule 9, waarin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{41}$  en  $R^{51}$  de hiervoor vermelde betekenissen bezitten, aan het secundaire stikstofatoom acyleert. Deze acylering kan met elk geschikt acyleringsmiddel, bijvoorbeeld met een anhydride (bijvoorbeeld azijnzuuranhydride, benzoëzuuranhydride) of een zuurchloride (bijvoorbeeld acetylchloride, fenylazijnzuurchloride), uitgevoerd worden. De geschikte reactie-omstandigheden kunnen daarbij door elke vakman gemakkelijk worden vastgesteld.

10 De verbindingen met de algemene formule 5 behoren tot een op zichzelf bekende groep stoffen. Specifiek niet eerder beschreven vertegenwoordigers kunnen op een op zichzelf bekende wijze, dat wil zeggen op voor de bereiding van de bekende vertegenwoordigers analoge wijze, bereid worden.

15 De als uitgangsstoffen toegepaste verbindingen met de algemene formule 4 kunnen bijvoorbeeld uitgaande van verbindingen met de algemene formule 10, waarin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{51}$ ,  $R^6$  en  $R^{71}$  de hiervoor vermelde betekenissen bezitten, die op zichzelf bekend zijn of volgens bekende methoden te bereiden zijn, bereid worden. Bijvoorbeeld kan men een verbinding met de formule 10 met een reactief derivaat van een carbonzuur, bijvoorbeeld met een anhydride, zoals azijnzuuranhydride, benzoëzuuranhydride en dergelijke, of met een zuurchloride, zoals acetylchloride en benzoylchloride of dergelijke, of met mierzuur en azijnzuuranhydride omzetten. Men verkrijgt daar-  
20 bij een verbinding met de algemene formule 4a, waarin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{51}$ ,  $R^6$ ,  $R^{71}$  en  $R^{82}$  de hiervoor vermelde betekenissen bezitten.

Voorts is het mogelijk een verbinding met de algemene formule 2a in analogie met de werkwijzevariant a) met een verbinding met de formule 11, waarin X,  $R^6$  en  $R^{71}$  de hiervoor vermelde betekenissen bezitten, om te zetten, waarbij men een verbinding met de algemene formule 4b verkrijgt, waarin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{51}$ ,  $R^6$ ,  $R^{71}$ ,  $R^{83}$ ,  $R^9$  en R de hiervoor vermelde betekenissen bezitten.

Verbindingen met de algemene formule 4, waarin  $R^4$  of  $R^5$  en/of  $R^7$  hydroxy voorstellen, kunnen uit verbindingen met de algemene formule 4b, waarin  $R^{41}$  of  $R^{51}$  en/of  $R^{71}$  alkoxy met een klein aantal koolstofatomen voorstellen, verkregen worden en wel in analogie met werkwijzevariant c).

De als uitgangsstoffen toegepaste verbindingen met de algemene formule 2, waarin  $R^8$  geen waterstof voorstelt en de algemene formule 4 zijn nieuw en zijn eveneens onderwerp van de onderhavige uit-  
40

vinding.

De imidazoolderivaten met de algemene formule 1 volgens de uitvinding onderscheiden zich, zoals hiervoor vermeld, door waardevolle farmacologische eigenschappen. In het bijzonder zijn zij analgetisch werkzaam en kunnen dientengevolge als analgetica bij de bestrijding respectievelijk het voorkomen van pijnen worden toegepast.

De analgetische eigenschappen van verbindingen met de algemene formule 1 kunnen met de hierna beschreven Writhing-proef vastgesteld worden:

10 Voor de uitvoering van de proeven worden telkens 8 mannelijke muizen (20 - 22 g) per dosering gebruikt. 60 Minuten na plaats gehad hebbende orale toediening van de proefstof wordt bij de dieren 10 ml/kg van de proefoplossing intraperitoneaal geïnjecteerd. Aansluitend aan een latentietijd van 5 minuten registreert men het aantal dieren, waarbij gedurende 5 minuten niet meer dan één karakteristiek Writhing-symptoom (convulsieve strekbeweging van het lichaam) optreedt. De ED 50 geeft die dosering in mg/kg (p.o.) aan, waarbij 50% van de dieren niet meer dan 1 Writhing laten zien.

- A 2-[[[2[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-pyridine-1-oxide
- 20 B 2-[[[2-[(2,3-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-pyridine-1-oxide
- C 2-[[[2-(2,6-dichloor-N-methylanilino)-2-imidazolin-1-yl]oxy]-methyl]pyridine-1-oxide
- 25 D 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-4-methylpyridine-1-oxide
- E 4-[1-[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]-ethyl]pyridine-1-oxide
- F 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-30 5-methylpyridine-1-oxide
- G 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-6-methylpyridine-1-oxide
- H 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-4-pyridinol-1-oxide.

35 Writhing-proef (muis).

60 Minuten na perorale toediening.

ED<sub>50</sub> in mg/kg (p.o.)

A	3,5
B	1,3
40 C	26,0

(vervolg)

Writhing-proef (muis).

60 Minuten na perorale toediening.

		ED <sub>50</sub> in mg/kg (p.o.)
5	D	16,0
	E	7,3
	F	27,0
	G	16,0
	H	8,7.

10 De verbinding A bewerkstelligt bij apen, na perorale toediening, een driemaal sterkere werking tegen een elektrische stimulering van de tandpulpa dan morfine. Daarentegen kon geen morfine-agonistische activiteit worden gevonden, waaruit tot de afwezigheid van een verslaving makende werking besloten kan worden. De door de  
15 verbinding A veroorzaakte analgesie kan met het  $\alpha$ -adrenoreceptoren-blokkeringsmiddel Yohimbine, evenwel niet met het opiaatreceptoren-blokkeringsmiddel Naloxon opgeheven worden. Dit feit wijst er met alle duidelijkheid op, dat deze analgesie via een van opiaatreceptoren onafhankelijk mechanisme teweeg gebracht wordt.

20 Verrassenderwijze is gebleken, dat de imidazoolderivaten met de algemene formule 1 volgens de uitvinding, in tegenstelling tot andere farmaceutisch werkzame imidazoolderivaten geen, of ten hoogste minimale cardiovasculaire werkingen, en geen centrale sympathicoremmende werking bezitten.

25 De cardiovasculaire werkingen kunnen volgens de volgende methode bepaald worden:

De systolische bloeddruk en de hartfrequentie worden voor de toediening van de stof enkele malen bij wakkere, spontaan hypertone vrouwelijke ratten gemeten. Per dosering worden telkens 5 proefdieren met een lichaamsgewicht van ongeveer 300 g gebruikt. De toevoeging van de stof heeft plaats door middel van een maagsonde. Beide  
30 parameters worden 1, 3, 6 en 16 uren na de toediening gemeten en de procentuele verandering tot de controlewaarden wordt berekend. De systolische bloeddruk wordt indirect aan de staartslagader van de  
35 rat volgens de methode van Gerold c.s. gemeten [Helv. Physiol. Acta 24 (1966), 58 - 69; Arzneimittelforschung 18 (1968), 1285 - 1287].

De centrale sympathicoremmende werking kan volgens de volgende methode bepaald worden:

De werking van de proefverbindingen op de activiteit in het  
40 sympathische zenuwstelsel wordt bij de kat onder urethannarcose on-

8103721

derzocht. De preganglionaire sympathicusactiviteit wordt door middel van bipolaire platina-elektroden van de Nervus splanchnicus, de postganglionaire van een zenuwtak naar de nier volgens de methode van G. Häusler afgeleid [Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 286 5 (1974), 97 - 111]. Bovendien wordt de arteriële bloeddruk uit de arteria femoralis alsmede de hartfrequentie gemeten. De proefverbinding wordt intraveneus geïnjecteerd. Wanneer een proefverbinding in bloeddruk verlagende doseringen de sympathicusactiviteit gedurende meer dan 30 minuten met meer dan 30% remt, dan wordt zij als 10 "met centrale symphatico-remmende werking" gekwalificeerd.

In de hierna volgende tabel zijn de met de verbindingen A tot H verkregen resultaten samengevat, waarbij de maximale procentuele afwijkingen van de controlewaarden zijn aangegeven.

Verbin- ding	Geanesthetiseerde kat			Centrale sympathico- remmende werking	Spontaan hypertensieve rat		
	Dosis in mg/kg (i.v.)	Bloeddruk, $\Delta\%$	Hartfre- quentie, $\Delta\%$		Dosis in mg/kg (p.o.)	Bloeddruk, $\Delta\%$	Hartfrequentie, $\Delta\%$
A	1,0	- 5	- 6	neen	1,0	- 0,2	+15,2
	3,0	-10	- 5		3,0	+ 0,3	+ 3,3
	10,0	-10	-29		10,0	- 3,1	- 9,6
					30,0	-10,5	- 8,6
				100,0	0	0	
B	1,0	- 5	0	neen	1,0	- 4,1	-11,8
	3,0	-25	- 6		3,0	- 7,8	- 8,4
	10,0	-50 (15')	- 6				
C	1,0	-14 ( 5')	- 6	neen	1,0	+ 0,3	+ 6,3
	3,0	-21 (10')	-22 (10')		3,0	+ 1,2	- 5,8
	10,0	-21 (10')	-22 (10')		10,0	+ 2,2	+ 3,2
D	1,0	-22 ( 3')	- 9	neen	1,0	- 7,0	-10,0
	3,0	-22	-27		3,0	-10,2	-7,5
E				neen	10,0	-12,6	-13,3
	1,0	0	0		3,0	+10,2	+ 4,0
	3,0	- 4	0		10,0	-13,9	-13,2
	10,0	-12	-14	30,0	+ 2,4	- 9,9	

8103721

Vervolg tabel.

Verbinding	Geanesthetiseerde kat			Centrale sympathico-remmende werking	Spontaan hypertensieve rat		
	Dosis in mg/kg (i.v.)	Bloeddruk, $\Delta\%$	Hartfrequentie, $\Delta\%$		Dosis in mg/kg (p.o.)	Bloeddruk, $\Delta\%$	Hartfrequentie, $\Delta\%$
F	1,0	0	0	neen	1,0	- 9,6	- 4,9
	3,0	0	0		3,0	-10,4	- 5,5
	10,0	0	-10				
G	1,0	- 4	0	neen	10,0	-12,0	-22,6
	3,0	- 4	- 4				
	10,0	-15	-13				
H	1,0	-12	0	neen	-	-	-
	3,0	-27 (10')	- 2				
	10,0	-62 (10')	-18 (10')				

8103721

De verbindingen met de algemene formule 1 en hun farmaceutisch  
aanvaardbare zuuradditiezouten kunnen als geneesmiddel bijvoorbeeld  
in de vorm van farmaceutische preparaten toepassing vinden, die de-  
ze of hun zouten gemengd met een voor de enterale of parenterale  
5 toepassing geschikt farmaceutisch, organisch of anorganisch inert  
dragermateriaal, zoals bijvoorbeeld water, gelatine, arabische gom,  
melksuiker, zetmeel, magnesiumstearaat, talk, plantaardige oliën,  
polyethyleenglycolen, vaseline, enz. bevatten. De farmaceutische  
preparaten kunnen in vaste vorm, bijvoorbeeld als tabletten, dra-  
10 gees, suppositoria, capsules of in vloeibare vorm, bijvoorbeeld als  
oplossingen, suspensies of emulsies aanwezig zijn. Eventueel zijn  
zij gesteriliseerd en/of bevatten hulpstoffen, zoals conserveermid-  
delen, stabilisatoren, bevochtigings- of emulgeermiddelen, zouten  
voor de verandering van de osmotische druk of buffers. Zij kunnen  
15 ook nog andere therapeutisch waardevolle stoffen bevatten.

De dagelijkse dosering bij orale toediening ligt tussen onge-  
veer 1 en 200 mg; bij intraveneuze toediening tussen ongeveer 0,1  
en 20 mg. De aangegeven doseringen dienen echter slechts als voor-  
beeld te worden verstaan en kunnen afhankelijk van de zwaarte van  
20 het te behandelen geval en volgens het oordeel van de behandelende  
arts gewijzigd worden.

Zoals hiervoor vermeld zijn geneesmiddelen, die een verbinding  
met de algemene formule 1 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout  
daarvan bevatten, eveneens onderwerp van de onderhavige uitvinding,  
25 voorts ook een werkwijze ter bereiding van dergelijke geneesmidde-  
len, die daardoor gekenmerkt is, dat men één of meer verbindingen  
met de algemene formule 1 of farmaceutisch aanvaardbare zuuradditie-  
zouten daarvan en eventueel één of meer andere therapeutisch waar-  
devolle stoffen in een galenische toedieningsvorm brengt. Een ander  
30 onderwerp van de onderhavige uitvinding is - zoals hiervoor vermeld -  
de toepassing van verbindingen met de algemene formule 1 en hun  
farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten voor de bestrijding  
respectievelijk het voorkomen van ziekten, in het bijzonder bij de  
bestrijding respectievelijk het voorkomen van pijnen.

35 De hierna volgende voorbeelden lichten de uitvinding toe. Alle  
temperaturen zijn in °C aangegeven. De smeltpunten zijn niet gecor-  
rigeerd.

Voorbeeld I.

Aan een suspensie van 9,84 g (40 mmol) 2-[(2,6-dichloorfenyl)-  
40 imino]-1-hydroxyimidazolidine, 1,4 g (4,1 mmol) tetra-n-butylammoni-

8103721

umsulfaat, 7,56 g (42 mmol) 2-chloormethylpyridine-N-oxide-hydrochloride in 140 ml toluen wordt onder krachtig roeren 30 ml 28-procents natronloog toegevoegd. De temperatuur stijgt direkt tot 30°C. Na 2 uren wordt het neerslag afgezogen, met water gewassen en 5 onder verminderde druk bij 60°C gedroogd. Uit methanol en acetonitrile verkrijgt men 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-pyridine-1-oxide met een smeltpunt van 185 - 187°C. Het overeenkomstige hydrochloride kristalliseert uit methanol/acetonitrile met 2,5 mol HCl en smelt bij 171 - 173°C; het overeenkomstige 10 cyclohexylsulfamaat ontleedt langzaam van 159 - 238°C.

Voorbeeld II.

In analogie tot de opgaven in voorbeeld I worden de volgende verbindingen bereid:

- uit 2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidine en 15 3-chloormethyl-pyridine-N-oxide verkrijgt men 3-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]pyridine-1-oxide-dihydrochloride met een smeltpunt van 199 - 200°C (methanol/aceton)
- uit 2-[(o-chloorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidine en 2-chloormethyl-pyridine-N-oxide verkrijgt men 2-[[[2-[(o-chloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]pyridine-1-oxidehydrobromide met 20 een smeltpunt van 166 - 167°C (aceton/methanol)
- uit 2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidine en 3-[1-chloorethyl]-pyridine-N-oxide verkrijgt men 3-[1-[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]ethyl]pyridine-1-oxide- 25 dihydrobromide met een smeltpunt van 271 - 272°C (aceton/30-procents waterstofbromide in ijsazijn)
- uit 1-hydroxy-1-(fenylimino)imidazoline en 2-chloormethyl-pyridine-N-oxide verkrijgt men [[[2-(fenylimino)-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]pyridine-1-oxide-dihydrobromide met een smeltpunt van 173°C 30 (aceton/30-procents waterstofbromide in ijsazijn) onder ontleding
- uit 2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidine en 4-(1-chloorethyl)-pyridine-N-oxide verkrijgt men 4-[1-[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]ethyl]pyridine-1-oxide-dihydrobromide met een smeltpunt van 232 - 233°C
- 35 - uit 2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidine en 4-methyl-2-chloormethyl-pyridine-N-oxide verkrijgt men 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-4-methylpyridine-1-oxide met een smeltpunt van 181°C (methanol/acetonitrile)
- uit 2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidine en 5- 40 methyl-2-chloormethyl-pyridine-N-oxide verkrijgt men 2-[[[2-[(2,6-

8103721



- dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyloxy)methyl]-5-methyl-pyridine-1-oxide met een smeltpunt van 201 - 202°C (acetonitrile)
- uit 2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidine en 2-(1-chloorethyl)pyridine-N-oxide verkrijgt men 2-[1-[[2-(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyloxy)ethyl]pyridine-1-oxide-dihydrobromide met een smeltpunt van 176 - 177°C (aceton/methanol)
- uit 1-hydroxy-2-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluormethyl-m-tolyl)imino]imidazolidine en 2-chloormethyl-pyridine-N-oxide verkrijgt men 2-[[[2-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluor-m-tolyl)imino]-1-imidazolidinyloxy)methyl]pyridine-1-oxide met een smeltpunt van 95 - 97°C (isopropylether)
- uit 2-[(2,3-dichloorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidine en 2-chloormethyl-pyridine-N-oxide verkrijgt men 2-[[[2-[(2,3-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyloxy)methyl]pyridine-1-oxide met een smeltpunt van 168 - 169°C (acetonitrile)
- 15 - uit 1-hydroxy-2-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluor-o-tolyl)imino]imidazolidine en 2-chloormethyl-pyridine-N-oxide verkrijgt men 2-[[[2-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluor-o-tolyl)imino]-1-imidazolidinyloxy)methyl]pyridine-1-oxide met een smeltpunt van 175 - 176°C (methanol/aceton)
- uit 2-(o-cumenylimino)-1-hydroxyimidazolidine en 2-chloormethyl-pyridine-N-oxide verkrijgt men 2-[[[2-(o-cumenylimino)-1-imidazolidinyloxy)methyl]pyridine-1-oxide met een smeltpunt van 136 - 137°C (aceton/isopropylether)
- uit 2-[(2,5-dichloorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidine en 2-chloormethyl-pyridine-N-oxide verkrijgt men 2-[[[2-[(2,5-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyloxy)methyl]pyridine-1-oxide met een smeltpunt van 167 - 168°C (acetonitrile)
- 25 - uit 1-hydroxy-2-(2,6-xylylimino)imidazolidine en 2-chloormethyl-pyridine-N-oxide verkrijgt men 2-[[[2-[(2,6-xylylimino)-1-imidazolidinyloxy)methyl]pyridine-1-oxide met een smeltpunt van 118 - 120°C (ether)
- uit 2-[(2,4-dichloorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidine en 2-chloormethyl-pyridine-N-oxide verkrijgt men 2-[[[2-[(2,4-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyloxy)methyl]pyridine-1-oxide met een smeltpunt van 168 - 169°C (chloroform/ethanol)
- 35 - uit 2-[(2,6-dibroomfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidine en 2-chloormethyl-pyridine-N-oxide verkrijgt men 2-[[[2-[(2,6-dibroomfenyl)imino]-1-imidazolidinyloxy)methyl]pyridine-1-oxide met een smeltpunt van 163 - 165°C (ethanol).

Voorbeeld III.

- 40 a) Een oplossing van 19,68 g (115 mmol) 2,6-difluorfenylisocyaanat

8103721

- en 34,1 g (115 mmol) N-[2-(N-benzyloxy)amino]ethyl]ftaalimide in 150 ml benzeen wordt gedurende 6 uren onder terugvloeiing tot koken verhit. De afgekoelde oplossing wordt van een gering neerslag afgescheiden en vervolgens onder een verminderde druk ingedampt. De
- 5 achterblijvende olie kristalliseert uit isopropylether. Men verkrijgt 1-(benzyloxy)-3-(2,6-difluorfenyl)-1-(2-ftaalimidoethyl)-2-thioureum met een smeltpunt van 141 - 143°C (ether/dichloormethaan).
- b) 30,1 g (64,4 mmol) van de aldus verkregen stof worden één nacht met 300 ml van een 40-procents oplossing van methylamine geroerd.
- 10 Aansluitend wordt de oplossing gedurende één uur op 50°C gehouden, tot 10°C afgekoeld en met ether geëxtraheerd. De organische fase wordt driemaal met een 15-procents oplossing van wijnsteen zuur uitgeschud. Het waterige extract wordt aansluitend met geconcentreerde ammoniak alkalisch gesteld en met ether geëxtraheerd. De etherach-
- 15 tige extracten worden gedroogd en onder een verminderde druk ingedampt. De achterblijvende olie wordt zonder verdere zuivering voor de volgende trap toegepast. Het 1-(benzyloxy)-2-[(2,6-difluorfenyl)imino]imidazolidine-hydrochloride smelt bij 159 - 160°C (aceton).
- c) 16,0 g (52,7 mmol) van de voorafgaande stof worden met 100 ml
- 20 48-procents waterstofbromide tot 150°C verhit. Na 30 minuten wordt de oplossing geconcentreerd en wordt het residu uit aceton herkristalliseerd. Men verkrijgt 2-[(2,6-difluorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidine-hydrobromide met een smeltpunt van 225°C (ontleding).
- d) Uit 2-[(2,6-difluorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidine en 2-
- 25 chloormethyl-pyridine-N-oxide verkrijgt men in analogie tot de opgaven in voorbeeld I, 2-[[[2-[(2,6-difluorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]pyridine-1-oxide-dihydrochloride met een smeltpunt van 188 - 189°C (aceton/waterstofchloride in dioxan).

Voorbeeld IV.

- 30 a) In analogie tot de gegevens in voorbeeld IIIa verkrijgt men uit 2-chloor-5-methoxyfenylisothiocyanaat en N-[2-(N-(benzyloxy)amino)ethyl]ftaalimide het 1-(benzyloxy)-3-(2-chloor-5-methoxyfenyl)-1-(2-ftaalimidoethyl)-2-thioureum met een smeltpunt van 138 - 139°C (dichloormethaan/ether).
- 35 b) Uit de voorafgaande stof verkrijgt men in analogie met de gegevens in voorbeeld IIIb het 1-(benzyloxy)-2-[(2-chloor-5-methoxyfenyl)imino]imidazolidine-hydrochloride met een smeltpunt van 198 - 200°C (aceton/waterstofchloride in dioxan).
- c) Een oplossing van 1,84 g (5 mmol) 1-(benzyloxy)-2-[(2-chloor-
- 40 5-methoxyfenyl)imino]imidazolidine in 10 ml ethanol en 0,65 ml 25-

procents zoutzuur wordt op palladium/kool gehydrogeneerd. De katalysator wordt aansluitend afgefiltreerd en de verkregen oplossing wordt onder verminderde druk ingedampt. Men verkrijgt 2-[(2-chloor-5-methoxyfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidinehydrochloride met een 5 smeltpunt van 182 - 184°C (aceton).

d) Uit 2-[(2-chloor-5-methoxyfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidine en 2-chloormethyl-pyridine-N-oxide verkrijgt men in analogie met de gegevens in voorbeeld I, 2-[[[2-[(2-chloor-5-methoxyfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]pyridine-1-oxide-dihydrobromide met een 10 smeltpunt van 167 - 168°C (methanol/aceton).

Voorbeeld V.

a) Aan een oplossing van 155,4 g (0,747 mol) 2,4-dichloor-3-nitrofenol in 2 liter dichloormethaan worden 16,9 g benzyltrimethylammoniumchloride toegevoegd. Daaraan voegt men een oplossing van 44,8 g 15 natronloog in 1,8 liter water toe en onder sterk roeren 143 ml dimethylsulfaat. Na één uur wordt de organische fase afgescheiden, met water gewassen, gedroogd en onder een verminderde druk ingedampt. Men verkrijgt 2,4-dichloor-3-nitroanisool met een smeltpunt van 97 - 99°C (hexaan).

20 b) Aan een oplossing van 62,4 g (0,28 mol) 2,4-dichloor-3-nitroanisool in 750 ml ethanol worden 19 g Raney-nikkel toegevoegd en er wordt gedurende 8 uren gehydrogeneerd. De verkregen oplossing wordt gefiltreerd en onder verminderde druk ingedampt. Het residu neemt men in dichloormethaan op en men wast de oplossing met een verdunde 25 oplossing van natriumcarbonaat. Na drogen van de organische fase boven natriumsulfaat en indampen onder verminderde druk verkrijgt men 2,6-dichloor-3-methoxyaniline met een kookpunt van 84°C (0,013 kPa).

c) 60,7 g (316 mmol) 2,6-dichloor-3-methoxyaniline worden in 65 ml 30 toluen opgelost en 25 ml thiofosgeen in 50 ml toluen worden toegevoegd. De verkregen oplossing wordt één nacht onder terugvloeiing tot koken verhit en aansluitend onder verminderde druk ingedampt. Men verkrijgt 2,6-dichloor-3-methoxyfenylisothiocyanaat met een kookpunt van 99°C (0,013 kPa).

35 d) 23,4 g (100 mmol) 2,6-dichloor-3-methoxyfenylisothiocyanaat en 29,0 g (97,8 mmol) N-[2-((benzyloxy)amino)ethyl]ftaalimide worden met 150 ml toluen gedurende 5 uren onder terugvloeiing tot koken verhit. Het verkregen neerslag wordt afgezogen en gedroogd. Men verkrijgt 1-(benzyloxy)-3-(2,6-dichloor-3-methoxyfenyl)-1-(2-ftaalimi- 40 doëthyl)-2-thioureum met een smeltpunt van 175 - 176°C.

8103721

- e) 42,0 g (79,2 mmol) 1-(benzyloxy)-3-(2,6-dichloor-3-methoxyfenyl)-1-(2-ftaalimidoëthyl)-2-thioureum en 20,6 g (108 mmol) triethyloxoniumtetrafluorboraat worden in 500 ml dichloormethaan opgelost en 2 uren bij omgevingstemperatuur bewaard. Deze oplossing wordt met een verzadigde oplossing van natriumcarbonaat en met water gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en onder verminderde druk ingedampt. Men verkrijgt 3-(benzyloxy)-1-(2,6-dichloor-3-methoxyfenyl)-2-ethyl-3-(2-ftaalimidoëthyl)-2-thiopseudoureum met een smeltpunt van 121 - 122°C (isopropylether).
- 10 f) Een mengsel van 46,0 g (82,4 mmol) 3-(benzyloxy)-1-(2,6-dichloor-3-methoxyfenyl)-2-ethyl-3-(2-ftaalimidoëthyl)-2-thiopseudoureum, 100 ml ethanol en 300 ml van een 40-procents oplossing van methylamine in water wordt bij omgevingstemperatuur één nacht gerookt. De oplossing wordt 2 uren tot 50°C verwarmd, afgekoeld en met ether geëxtraheerd. De organische fase wordt gedroogd en onder verminderde druk ingedampt. Het residu wordt in 250 ml toluen opgenomen. De verkregen oplossing wordt één nacht tot koken verhit, afgekoeld, met 3N natriumhydroxide en met water gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en onder verminderde druk ingedampt. Een deel van de achterblijvende olie wordt in aceton opgelost en een oplossing van waterstofchloride in dioxan wordt toegevoegd. Men verkrijgt 1-(benzyloxy)-2-(2,6-dichloor-3-methoxyfenyl)imino-imidazolidinedihydrochloride met een smeltpunt van 222 - 223°C (methanol/acetonitrile).
- 25 g) Aan een oplossing van 20,14 g (50 mmol) 1-(benzyloxy)-2-(2,6-dichloor-3-methoxyfenyl)imino-imidazolidine in 100 ml ethanol worden 6,5 ml geconcentreerd zoutzuur en 1,0 g palladium/kool toegevoegd en er wordt bij omgevingstemperatuur gehydrogeneerd. Na 2 uren wordt de oplossing gefiltreerd en onder een verminderde druk ingedampt. Het achterblijvende produkt wordt in aceton opgenomen en onder terugvloeiing tot koken verhit. Men verkrijgt 2-[(2,6-dichloor-3-methoxyfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidine-hydrochloride met een smeltpunt van 215 - 217°C.
- h) 19,0 g (60,7 mmol) 2-[(2,6-dichloor-3-methoxyfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidine-hydrochloride worden in 160 ml toluen gesuspenderd. Daarna voegt men achtereenvolgens 40 ml van een 40-procents oplossing van tetra-n-butylammoniumhydroxide, 12,2 g (84,7 mmol) 2-chloormethyl-pyridine-N-oxide en 250 ml van een verzadigde oplossing van kaliumcarbonaat toe. Na 4 uren wordt het neergeslagen produkt afgefiltreerd, met water en vervolgens met ether gewassen
- 40

8103721

en uit chloroform en ethanol herkristalliseerd. Men verkrijgt 2-  
[[[2-[(2,6-dichloor-3-methoxyfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]-  
methyl]pyridine-1-oxide met een smeltpunt van 199 - 200°C. Het over-  
eenkomstige dihydrobromide smelt onder ontleding bij 192°C (metha-  
5 nol/acetonitrile).

Voorbeeld VI.

a) 57,6 g (0,3 mol) 2,6-dichloor-4-methoxy-aniline worden in ge-  
deelten in 10 minuten aan een geroerd, met ijs gekoeld mengsel van  
27,6 g (0,6 mol) mierzuur en 61,2 g (0,6 mol) azijnzuuranhydride  
10 toegevoegd. Het vaste reactiemengsel wordt met 50 ml mierzuur ver-  
dund en gefiltreerd. Het neerslag wordt in ethylacetaat opgenomen.  
De organische oplossing wordt achtereenvolgens met ijswater, 3N  
zoutzuur en een verzadigde oplossing van natriumcarbonaat gewassen,  
gedroogd en onder verminderde druk ingedampt. Na herkristalliseren  
15 van het residu uit ethylacetaat verkrijgt men 2,6-dichloor-4-methoxy-  
formanilide met een smeltpunt van 152 - 153°C.

b) Aan een oplossing van 59,3 g (0,27 mol) 2,6-dichloor-4-methoxy-  
formanilide in 600 ml absolute dichloormethaan worden 54,6 g (0,54  
mol) triëthylamine toegevoegd. Onder koelen worden bij 20°C, in 30  
20 minuten, 200 ml van een 20-procents fosgeenoplossing in toluen  
(0,405 mol) druppelsgewijze toegevoegd. Men roert nog 30 minuten  
bij omgevingstemperatuur, voegt aan de gele suspensie 600 ml abso-  
lute dichloormethaan toe en stelt onder koelen met gasvormige ammo-  
niak alkalisch. De suspensie wordt gefiltreerd en ingedampt. Aan  
25 het residu voegt men 300 ml absolute tetrahydrofuran toe, men fil-  
treert en dampst opnieuw in. Na herkristalliseren uit dichloormethaan/  
hexaan verkrijgt men 2,6-dichloor-4-methoxyfenylisocyanide met een  
smeltpunt van 110 - 112°C.

c) Aan een oplossing van 44 g (0,218 mol) 2,6-dichloor-4-methoxy-  
30 fenylisocyanide in 250 ml droge tetrahydrofuran wordt bij 20°C gedu-  
rende een tijdsperiode van 15 minuten een oplossing van 83 g (0,22  
mol) fenyltrimethylammoniumbromide-dibromide toegevoegd. Na het in-  
dampen van de geelrode oplossing verkrijgt men 2,6-dichloor-N-(di-  
broommethyleen)-p-anisidine als een roodbruine olie, die zonder ver-  
35 dere zuivering bij de volgende trap wordt gebruikt.

d) Aan een suspensie van 52,6 g (0,22 mol) N-(benzyloxy)ethyleen-  
diamine-dihydrochloride in 200 ml water worden in gedeelten 76 g  
(0,55 mol) kaliumcarbonaat toegevoegd. Onder koelen en goed roeren  
voegt men bij 15°C druppelsgewijze een oplossing van 80 g (0,22  
40 mol) 2,6-dichloor-N-(dibroommethyleen)-p-anisidine in 100 ml droge

8103721

tetrahydrofuran toe. Daarna wordt de suspensie op ijs gegoten en met ether geëxtraheerd. De organische fase wordt met een verzadigde keukenzoutoplossing gewassen, gedroogd en ingedampt. Door behandeling van de verkregen olie met ether verkrijgt men 1-(benzyloxy)-2-  
5 [(2,6-dichloor-4-methoxyfenyl)imino]imidazoline met een smeltpunt van 90 - 92°C.

e) 44,3 g (0,12 mol) 1-(benzyloxy)-2-[(2,6-dichloor-4-methoxyfenyl)imino]imidazoline worden in 350 ml ethanol en 350 ml azijnzuur opgelost en 13,8 ml (0,12 mol) benzylchloride worden toegevoegd. Bij  
10 aanwezigheid van 1 g platinaoxide wordt onder normale druk gehydrogeneerd. Na voltooide waterstofopname wordt de katalysator afgefiltreerd en wordt de oplossing ingedampt. Aan het residu wordt water toegevoegd en er wordt met ether gewassen. De waterige fase wordt alkalisch gesteld en met ethylacetaat uitgeschud. Na het drogen en  
15 indampen van de organische extracten en herkristallisatie van het residu uit ethylacetaat/methanol verkrijgt men 2-[(2,6-dichloor-4-methoxyfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidine met een smeltpunt van 199 - 201°C.

f) Uit 2-[(2,6-dichloor-4-methoxyfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidine en 2-chloormethylpyridine-N-oxide verkrijgt men, in analogie  
20 aan de gegevens in voorbeeld I, 2-[[[2-[(2,6-dichloor-4-methoxyfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]pyridine-1-oxide met een smeltpunt van 184 - 186°C (methanol).

Voorbeeld VII.

25 7,3 g (20,9 mmol) 2-[[[2-[(2-chloor-5-methoxyfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]pyridine-1-oxide worden in 150 ml 48-procents waterstofbromide opgelost en gedurende 2 uren onder terugvloeiing tot koken verhit. Na afkoelen tot omgevingstemperatuur wordt het neerslag afgezogen, met een kleine hoeveelheid ethanol  
30 gewassen en onder verminderde druk gedroogd. Het 4-chloor-3-[[1-(2'-pyridylmethoxy)-2-imidazolidinylideen]amino]fenol-1'-oxide-dihydrobromide smelt onder ontleding bij 214 - 216°C.

Voorbeeld VIII.

In analogie aan de opgaven in voorbeeld VII verkrijgt men uit  
35 2-[[[2-(2,6-dichloor-3-methoxyfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]pyridine-1-oxide en 48-procents waterstofbromide 2,4-dichloor-3-[[1-(2'-pyridylmethoxy)-2-imidazolidinylideen]imino]fenol-1'-oxide-dihydrobromide met een smeltpunt van 196 - 197°C (ontleding; methanol/aceton).

Voorbeeld IX.

Uit 2-[[[2-[(2,6-dichloor-4-methoxyfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]pyridine-1-oxide en 48-procents waterstofbromide verkrijgt men, in analogie aan de opgave in voorbeeld VII 3,5-di-  
5 chloor-4-[[1-(2'-pyridylmethoxy)-2-imidazolidinylideen]imino]fenol-1'-oxide-dehydrobromide met een smeltpunt van 208-210°C.

Voorbeeld X.

a) Een oplossing van 4,2 g (12,4 mmol) 2-[[[2-[(2,6-dichloor-  
10 fenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]pyridine in 25 ml azijnzuuranhydride wordt gedurende 2 uren tot 55°C verwarmd en aansluitend onder verminderde druk ingedampt. Het residu wordt in ether opgenomen. De ether bevattende fase wordt met een verzadigde oplossing van natriumwaterstofcarbonaat uitgeschud, gedroogd en onder  
15 verminderde druk ingedampt. Men verkrijgt 1-acetyl-2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-3-(2-pyridylmethoxy)imidazolidine met een smeltpunt van 104 - 105°C (isopropylether).

b) 2,0 g (5,2 mmol) van dit produkt worden in 20 ml chloroform opgelost en bij omgevingstemperatuur worden 1,3 g (6,7 mmol) m-chloor-  
20 perbenzoëzuur toegevoegd. Na 2 uren wordt de oplossing met een 5-procents oplossing van natriumcarbonaat gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en onder verminderde druk ingedampt. Het residu wordt uit acetonitrile/dichloormethaan herkristalliseerd. Men verkrijgt  
25 1-acetyl-2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-3-(2'-pyridylmethoxy)imidazolidine-1'-oxide met een smeltpunt van 200 - 202°C.

Voorbeeld XI.

705 mg (1,78 mmol) 1-acetyl-2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-3-(2'-  
pyridylmethoxy)imidazolidine-1'-oxide en 3 ml 3N zoutzuur worden gedurende 30 minuten tot 50°C verwarmd. De oplossing wordt met natronloog  
30 alkalisch gesteld en met ethylacetaat geëxtraheerd. De organische extrakten worden gedroogd en onder verminderde druk ingedampt. Het residu wordt uit acetonitrile herkristalliseerd. Het verkregen  
2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]pyridine-1-oxide smelt bij 185 - 186°C.

35 Voorbeeld XII.

a) 2,3 g (6,8 mmol) 2-[[[2-[(2,5-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]pyridine en 5,1 ml mierzuur worden tot 5°C  
40 koeld en 12,2 ml azijnzuuranhydride worden toegevoegd. De oplossing wordt tot omgevingstemperatuur verwarmd en onder verminderde druk ingedampt. Het residu wordt in ether opgenomen. De organische fase

wordt <sup>met</sup> een verzadigde oplossing van natriumwaterstofcarbonaat gewassen, gedroogd en onder verminderde druk ingedampt. De achterblijvende olie chromatografeert men met kiezelgel met een mengsel van 4 delen chloroform en 1 deel ethylacetaat als elueermiddel. Men verkrijgt kristallijn 2-[(2,5-dichloorfenyl)imino]-1-formyl-3-(2-pyridylmethoxy)imidazolidine met een smeltpunt van 91 - 92°C (isopropylether).

b) In analogie aan de gegevens in voorbeeld Xb verkrijgt men <sup>uit</sup> 2-[(2,5-dichloorfenyl)imino]-1-formyl-3-(2-pyridylmethoxy)imidazolidine en m-chloorperbenzoëzuur het 2-[(2,5-dichloorfenyl)imino]-1-formyl-3-(2'-pyridylmethoxy)imidazolidine-1'-oxide met een smeltpunt van 146 - 148°C (aceton).

Voorbeeld XIII.

Aan een oplossing van 0,4 g (1 mmol) 2-[(2,5-dichloorfenyl)imino]-1-formyl-3-(2'-pyridylmethoxy)imidazolidine-1'-oxide in 5 ml ethanol worden 3 ml 3N zwavelzuur toegevoegd, waarna 2 dagen bij omgevingstemperatuur wordt bewaard, met een verzadigde oplossing van natriumwaterstofcarbonaat alkalisch wordt gemaakt en met dichloormethaan wordt geëxtraheerd. De organische oplossing wordt gedroogd en onder verminderde druk ingedampt. Het door herkristalliseren van het residu uit acetonitrile verkregen 2-[[[2-[(2,5-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]pyridine-1-oxide smelt bij 167 - 168°C.

Voorbeeld XIV.

a) In analogie aan de opgaven in voorbeeld XIIIa verkrijgt men uit 2-[[[2-[(6-chloor-o-tolyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]pyridine, mierzuur en azijnzuuranhydride het 2-[(6-chloor-o-tolyl)imino]-3-(2-pyridylmethoxy)-1-imidazolidine-carboxaldehyd met een smeltpunt van 63 - 64°C (isopropylether).

b) Uit 2-[(6-chloor-o-tolyl)imino]-3-(2-pyridylmethoxy)-1-imidazolidine-carboxaldehyd en m-chloorperbenzoëzuur verkrijgt men, in analogie aan de gegevens in voorbeeld Xb, 2-[(6-chloor-o-tolyl)imino]-1-formyl-3-(2'-pyridylmethoxy)imidazolidine-1'-oxide met een smeltpunt van 166 - 167°C (aceton).

Voorbeeld XV.

Uit 2-[(6-chloor-o-tolyl)imino]-1-formyl-3-(2'-pyridylmethoxy)imidazolidine-1'-oxide verkrijgt men, in analogie aan de gegevens in voorbeeld XIII, 2-[(6-chloor-o-tolyl)imino]-3-(2'-pyridylmethoxy)imidazolidine-1'-oxide-dihydrochloride met een smeltpunt van 171 - 173°C (dioxan/aceton).

8103721



Voorbeeld XVI.

- a) Aan een oplossing van 16,8 g (50 mmol) 1-(benzyloxy)-2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]imidazolidine in 150 ml droge methanol worden 5,83 g (55 mmol) natriumcarbonaat en 7,81 g (55 mmol) methyl-  
5 jodide toegevoegd. Onder roeren wordt het mengsel gedurende 4 uren onder terugvloeiing verhit en vervolgens onder verminderde druk ingedampt. Het residu wordt tussen water en dichloormethaan verdeeld. De organische fase wordt gedroogd en ingedampt. De achterblijvende olie chromatografeert men aan kiezelgel onder elueren met een meng-  
10 sel van chloroform en ethanol in de verhouding 9 : 1. Men verkrijgt een olie, die in aceton wordt opgelost en met waterstofchloride in dioxan en vervolgens met ether tot troebeling behandeld wordt. Het verkregen 1-(benzyloxy)-2-(2,6-dichloor-N-methylanilino)-2-imidazoline-hydrochloride smelt bij 185 - 186°C.
- 15 b) 12,6 g (36 mmol) van de overeenkomstige vrije base worden gedurende één uur met 70 ml 48-procents waterstofbromide tot 150°C verhit. Aan de afgekoelde oplossing voegt men een kleine hoeveelheid ijs en een spatelpunt norit toe. De oplossing wordt gefiltreerd en met geconcentreerde ammoniak alkalisch gesteld. Het daarbij ontstaan-  
20 de neerslag wordt afgezogen, met water gewassen en uit methanol/-acetonitrile herkristalliseerd. Het 2-(2,6-dichloor-N-methylanilino)-1-hydroxy-2-imidazoline smelt bij 177 - 178°C onder ontleding.
- c) Uit 2-(2,6-dichloor-N-methylanilino-1-hydroxy-2-imidazoline en 2-chloormethyl-pyridine-N-oxide verkrijgt men, in analogie aan de  
25 gegevens in voorbeeld I, 2-[[[2-(2,6-dichloor-N-methylanilino)-2-imidazolin-1-yl]oxy]methyl]pyridine-1-oxide-dihydrochloride met een smeltpunt van 156 - 157°C.

Voorbeeld XVII.

- a) 9,9 g (29,4 mmol) 1-(benzyloxy)-2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-  
30 imidazolidine, 1,0 g tetra-n-butylammoniumsulfaat en 5,0 ml allylbromide worden met 35 ml water gedurende 20 minuten tot 100°C verhit. Aan het verkregen mengsel wordt een verzadigde oplossing van natriumcarbonaat toegevoegd en er wordt met ether geëxtraheerd. De organische fase wordt gedroogd en onder een verminderde druk ingedampt.  
35 Het achterblijvende olieachtige 2-(N-allyl-2,6-dichlooranilino)-1-(benzyloxy)-2-imidazoline wordt zonder verdere zuivering bij de volgende trap gebruikt.
- b) 9,0 g (24 mmol) 2-(N-allyl-2,6-dichlooranilino)-1-(benzyloxy)-2-imidazoline worden in 200 ml dichloormethaan opgelost en tot -40°C  
40 gekoeld. Daarna voegt men druppelsgewijze een oplossing van 14,5 g

boortrichloride in 200 ml dichloormethaan toe, laat men tot omgevingstemperatuur verwarmen en dampt men de oplossing onder verminderde druk in. Aan het residu worden een verzadigde oplossing van natriumcarbonaat en dichloormethaan toegevoegd. Het ontstaande  
5 neerslag wordt afgefiltreerd en uit methanol herkristalliseerd. Aldus verkrijgt men 2-(N-allyl-2,6-dichlooranilino)-1-hydroxy-2-imidazoline met een smeltpunt van 204°C (ontleding).

c) Uit 2-(N-allyl-2,6-dichlooranilino)-1-hydroxy-2-imidazoline en 2-chloormethyl-pyridine-N-oxide verkrijgt men, in analogie aan de  
10 opgaven in voorbeeld I, 2-[[[2-(N-allyl-2,6-dichlooranilino)-1-imidazolin-1-yl]oxy]methyl]pyridine-1-oxide met een smeltpunt van 116 - 117°C (isopropylether).

Voorbeeld XVIII.

a) 16,8 g (50 mmol) 1-(benzyloxy)-2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-  
15 imidazolidine worden in 80 ml dimethylformamide opgelost en onder roeren worden bij omgevingstemperatuur 1,44 g (60 mmol) natriumhydride toegevoegd. Na één uur voegt men druppelsgewijze een oplossing toe van 4 ml (60 mmol) methyljodide in 20 ml toluen, waarbij de temperatuur tot 48°C stijgt. Na 16 uren wordt het mengsel op ijs  
20 goten en met ether geëxtraheerd. De organische fase wordt achtereenvolgens met water, een 15-procents oplossing van wijnsteenzuur en water gewassen, boven magnesiumsulfaat gedroogd en onder verminderde druk ingedampt. Het verkregen 1-(benzyloxy)-2-[(2,6-dichloorfenyl)-imino]-3-methyl-imidazolidine wordt zonder verdere zuivering  
25 bij de volgende trap gebruikt.

b) 20,6 g (58,8 mmol) 1-(benzyloxy)-2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-  
3-methylimidazolidine worden met 100 ml 48-procents waterstofbromide tot 150°C verhit. Na één uur wordt de oplossing op ijs gegoten,  
wordt norit toegevoegd en wordt gefiltreerd. Het filtraat wordt met  
30 geconcentreerde ammoniak alkalisch gesteld. Het ontstaande neerslag wordt afgezogen, met water gewassen en gedroogd. Het 2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-hydroxy-3-methylimidazolidine smelt bij 187 - 189°C (ontleding).

c) Uit 2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-hydroxy-3-methylimidazolidine en 2-chloormethyl-pyridine-N-oxide verkrijgt men, in analogie  
35 aan de opgaven in voorbeeld I, 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-3-methyl-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]pyridine-1-oxide-dihydrochloride met een smeltpunt van 177 - 178°C (aceton/waterstofchloride in dioxan).

Voorbeeld XIX.

a) Aan een suspensie van 21,6 g (90 mmol) N-(benzyloxy)-ethyleen-  
diamine-dihydrochloride in 250 ml toluen worden 18,8 g (100 mmol)  
o-tolyl-imidocarbonylchloride, 3,4 g tetra-n-butylammoniumwater-  
5 stofsulfaat en, onder sterk roeren, druppelsgewijze 80 ml 28-pro-  
cents natronloog toegevoegd. De temperatuur stijgt daarbij tot 52°C.  
Het mengsel wordt één nacht geroerd en met ether verdund. De orga-  
nische fase wordt afgescheiden, met water gewassen en driemaal met  
3N zwavelzuur geëxtraheerd. De waterige zure fase wordt met gecon-  
10 centreerde natronloog alkalisch gesteld en met ether geëxtraheerd.  
De ether bevattende oplossing wordt gedroogd en onder verminderde  
druk ingedampt. Men verkrijgt 1-(benzyloxy)-2-[(o-tolyl)-imino]-  
imidazolidine als een dikvloeibare olie, die direkt bij de volgende  
trap gebruikt wordt.

15 b) 22,5 g (80 mmol) 1-(benzyloxy)-2-[(o-tolyl)imino]imidazolidine  
worden gedurende 30 minuten met 150 ml 48-procents waterstofbromide  
tot 150°C verhit. Het reactiemengsel wordt onder verminderde druk  
ingedampt. Uit het residu verkrijgt men 1-hydroxy-2-(o-tolylimino)-  
imidazolidine-hydrobromide met een smeltpunt van 176 - 187°C (ace-  
20 ton).

c) Uit 1-hydroxy-2-(o-tolylimino)imidazolidine en 2-chloormethyl-  
pyridine-N-oxide verkrijgt men, in analogie aan de opgaven in voor-  
beeld I, 2-[[[2-(o-tolylimino)-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]pyridine-  
1-oxide-dihydrobromide met een smeltpunt van 195 - 195°C (methanol/  
25 aceton).

Voorbeeld XX.

a) In analogie aan de opgaven in voorbeeld XIXa verkrijgt men uit  
(2,6-diëthylfenyl)imidocarbonyl-chloride en N-(benzyloxy)ethyleen-  
diamine-dihydrochloride het 1-(benzyloxy)-2-[(2,6-diëthylfenyl)-  
30 imino]imidazolidine als olie.

b) In analogie aan de opgaven in voorbeeld XIXb verkrijgt men uit  
1-(benzyloxy)-2-[(2,6-diëthylfenyl)imino]imidazolidine en waterstof-  
bromide het 2-[(2,6-diëthylfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidine-hy-  
drobromide met een smeltpunt van 129 - 130°C (acetonitrile/ether).

35 c) Uit 2-[(2,6-diëthylfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidine en 2-  
chloormethyl-pyridine-N-oxide verkrijgt men, in analogie aan de op-  
gaven in voorbeeld I, 2-[[[2-[(2,6-diëthylfenyl)imino]-1-imidazoli-  
dinyl]oxy]methyl]pyridine-1-oxide met een smeltpunt van 124 - 125°C  
(acetonitrile).

Voorbeeld XXI.

a) Uit 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]-methyl]-6-methylpyridine, mierzuur en azijnzuuranhydride verkrijgt men, in analogie aan de opgaven in voorbeeld XIIa, 2-[(2,6-dichloor-  
5 fenyl)imino]-3-[(6-methyl-2-pyridyl)methoxy]-1-imidazolidinecarboxaldehyd met een smeltpunt van 85 - 86°C (isopropylether).

b) Uit 2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-3-[(6-methyl-2-pyridyl)methoxy]-1-imidazolidinecarboxaldehyd en m-chloorperbenzoëzuur verkrijgt men, in analogie met de opgaven in voorbeeld Xb, 2-[(2,6-dichloor-  
10 fenyl)imino]-3-[(6'-methyl-2'-pyridyl)methoxy]-1-imidazolidinecarboxaldehyd-1'-oxide met een smeltpunt van 159 - 160°C (aceton).

Voorbeeld XXII.

Uit 2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-formyl-3-[2'-(6'-methyl)-pyridylmethoxy]imidazolidine-1'-oxide verkrijgt men, in analogie  
15 aan de opgaven in voorbeeld XIII, 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-6-methylpyridine-1-oxide met een smeltpunt van 196 - 197°C (methanol/aceton).

Voorbeeld XXIII.

Een suspensie van 3,5 g (10 mmol) 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)-  
20 imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]pyridine-1-oxide en 20 ml azijnzuuranhydride wordt gedurende 10 uren bij 55°C geroerd. Na het afkoelen worden de neergeslagen kristallen afgezogen en met cyclohexaan gewassen. Men verkrijgt 1-acetyl-2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-3-[2'-pyridylmethoxy]imidazolidine-1'-oxide met een smeltpunt  
25 van 200 - 202°C (dichloormethaan/acetonitrile).

Voorbeeld XXIV.

Uit 2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidine en 2-(chloromethyl)-6-methoxypyridine-1-oxide verkrijgt men, in analogie met de opgaven in voorbeeld I, 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-  
30 imidazolidinyl]oxy]methyl]-6-methoxypyridine-1-oxide met een smeltpunt van 184 - 185°C (acetonitrile/isopropylether).

Voorbeeld XXV.

Uit 2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidine en 2-(chloromethyl)-3-methoxypyridine-1-oxide-hydrochloride verkrijgt men,  
35 in analogie aan de opgaven in voorbeeld I, 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-3-methoxypyridine-1-oxide-dihydrobromide met een smeltpunt van 156 - 157°C (ontleding: methanol/aceton).

Voorbeeld XXVI.

40 a) In analogie aan de opgaven in voorbeeld I verkrijgt men uit 2-

[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidine en 2-(chloor-methyl)-4-methoxypyridine-hydrochloride het 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-4-methoxypyridine met een smeltpunt van 127 - 128°C (acetonitrile).

5 b) In analogie aan de opgaven in voorbeeld XIIIa verkrijgt men uit 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-4-methoxypyridine, mierzuur en azijnzuuranhydride het 2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-3-[(4-methoxy-2-pyridyl)methoxy]-1-imidazolidine-carboxaldehyd met een smeltpunt van 134 - 135°C (dichloormethaan/10 isopropylether).

c) In analogie aan de opgaven in voorbeeld Xb verkrijgt men uit 2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-3-[(4-methoxy-2-pyridyl)methoxy]-1-imidazolidine-carboxaldehyd en m-chloorperbenzoëzuur het 2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-3-[(4'-methoxy-2'-pyridyl)methoxy]-1-imidazoli-15 dine-carboxaldehyd-1'-oxide met een smeltpunt van 175 - 176°C (dichloormethaan/acetonitrile).

Voorbeeld XXVII.

In analogie aan de opgaven in voorbeeld XIII verkrijgt men uit 2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-3-[(4'-methoxy-2-pyridyl)methoxy]-1-20 imidazolidine-carboxaldehyd-1'-oxide en 3N zwavelzuur het 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-4-methoxypyridine-1-oxide met een smeltpunt van 155 - 157°C (dichloormethaan/acetonitrile).

Voorbeeld XXVIII.

25 In analogie aan de opgaven in voorbeeld VII verkrijgt men uit 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-4-methoxypyridine-1-oxide en 48-procents waterstofbromide het 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-4-pyridinol-1-oxide-dihydrochloride met een smeltpunt van 182°C (ontleding;30 aceton/dioxan/waterstofchloride).

Voorbeeld XXIX.

In analogie aan de opgaven in voorbeeld VII verkrijgt men uit 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-6-35 methoxypyridine-1-oxide en 48-procents waterstofbromide het 6-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-2-pyridinol-1-oxide-hydrobromide met een smeltpunt van 156 - 158°C (48-procents waterstofbromide).

Voorbeeld XXX.

a) In analogie aan de opgaven in voorbeeld I verkrijgt men uit 2-40 [(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-hydroxyimidazolidine en 2-(chloormethyl)-

5-methoxy-pyridine-hydrochloride het 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)-imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-5-methoxy-pyridine-dihydrochloride met een smeltpunt van 107 - 108°C (acetonitrile/isopropyl-ether).

5 b) In analogie aan de opgaven in voorbeeld XIIIa verkrijgt men uit 2-[[[2-(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-5-methoxy-pyridine, mierzuur en azijnzuuranhydride het 2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-3-[(5-methoxy-2-pyridyl)methoxy]-1-imidazolidine-carboxaldehyd met een smeltpunt van 126 - 127°C (acetonitrile).

10 c) In analogie aan de opgaven in voorbeeld Xb verkrijgt men uit 2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-3-[(5-methoxy-2-pyridyl)methoxy]-1-imidazolidine-carboxaldehyd en m-chloorperbenzoëzuur het 2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-3-[(5'-methoxy-2'-pyridyl)methoxy]-1-imidazolidine-carboxaldehyd-1'-oxide met een smeltpunt van 148 - 149°C  
15 (acetonitrile).

Voorbeeld XXXI.

In analogie aan de opgaven in voorbeeld XIII verkrijgt men uit 2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-3-[(5'-methoxy-2'-pyridyl)methoxy]-1-imidazolidine-carboxaldehyd-1'-oxide en 3N zwavelzuur het 2-[[[2-  
20 [(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-5-methoxy-pyridine-1-oxide-dihydrochloride met een smeltpunt van 171 - 172°C (ontleding; acetonitrile).

Voorbeeld XXXII.

In analogie aan de opgaven in voorbeeld VII verkrijgt men uit  
25 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-5-methoxy-pyridine-1-oxide-dihydrochloride en 48-procents waterstofbromide het 6-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]-methyl]-3-pyridinol-1-oxide-dihydrobromide met een smeltpunt van 232°C (ontleding; ethanol/acetone).

30 Voorbeeld XXXIII.

In analogie aan de opgaven in voorbeeld VII verkrijgt men uit  
2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-3-methoxy-pyridine-dihydrobromide en 48-procents waterstofbromide het  
2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]methyl]-3-  
35 pyridinol-1-oxide-dihydrobromide met een smeltpunt van 193 - 195°C (ontleding; acetone).

Voorbeeld A.

Bereiding van laktabletten met de hierna volgende samenstelling:

8103721

2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]-oxy]methyl]pyridine-1-oxide-N-cyclohexylsulfamaat		5,32 mg
melksuiker-poeder		34,68 mg
witte maiszetmeel		59,0 mg
5 talk		0,5 mg
magnesiumstearaat		<u>0,5 mg</u>
	Kerngewicht	100,0 mg
droge stof van de lak	ca	<u>7,0 mg</u>
	Laktablettengewicht	ca <u>107,0 mg.</u>
		=====

10

Het mengsel van de werkzame stof met het melksuikerpoeder en een deel van de maiszetmeel wordt met een plaksel uit een ander deel van de maiszetmeel en water bevochtigd, gekneed, gegranuleerd, gedroogd en gezeefd. Dit granulaat wordt met de resterende hoeveelheid maiszetmeel, de talk en het magnesiumstearaat gemengd en tot kernen van 100 mg geperst. De kernen worden door middel van één van de gebruikelijke methoden met ongeveer 7,0 mg droge stof van de lak gelakt.

C O N C L U S I E S

1. Imidazoolderivaten met de algemene formule 1, waarin  $R^1$ ,  $R^2$  en  $R^3$  onafhankelijk van elkaar waterstof, halogeen, trifluormethyl, nitro, alkyl met een klein aantal koolstofatomen of alkylthio met een klein aantal koolstofatomen, één van de resten  $R^4$  en  $R^5$  waterstof en de andere waterstof, halogeen, hydroxy of alkoxy met een klein aantal koolstofatomen,  $R^6$  waterstof of alkyl met een klein aantal koolstofatomen en  $R^7$  waterstof, hydroxy, alkyl met een klein aantal koolstofatomen of alkoxy met een klein aantal koolstofatomen voorstellen, en hetzij  $R^8$  waterstof, alkyl met een klein aantal koolstofatomen, alkenyl met een klein aantal koolstofatomen, arylalkyl met een klein aantal koolstofatomen in de alkylgroep of acyl en  $R^9$  tezamen met R een extra binding voorstellen, hetzij  $R^9$  alkyl met een klein aantal koolstofatomen, alkenyl met een klein aantal koolstofatomen of arylalkyl met een klein aantal koolstofatomen in de alkylgroep en  $R^8$  tezamen met R een extra binding voorstellen, met dien verstande, dat  $R^4$  of  $R^5$  geen hydroxy voorstelt, wanneer  $R^7$  alkoxy met een klein aantal koolstofatomen en/of  $R^8$  acyl voorstellen, en dat  $R^7$  geen hydroxy voorstelt, wanneer  $R^4$  of  $R^5$  alkoxy met een klein aantal koolstofatomen en/of  $R^8$  acyl voorstellen, en farmaceutisch aanvaardbare zuuradditieozouten ervan.

2. Verbindingen volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat  $R^7$  waterstof, alkyl met een klein aantal koolstofatomen of alkoxy met een klein aantal koolstofatomen voorstelt.

3. Verbindingen volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat  $R^1$ ,  $R^2$  en  $R^3$  onafhankelijk van elkaar waterstof, fluor, chloor, broom, trifluormethyl, methyl, ethyl of isopropyl voorstellen.

4. Verbindingen volgens conclusies 1 - 3, met het kenmerk, dat één van de resten  $R^4$  en  $R^5$  waterstof en de andere waterstof, chloor, hydroxy of methoxy voorstellen.

5. Verbindingen volgens conclusies 1 - 4, met het kenmerk, dat  $R^6$  waterstof of methyl voorstelt.

6. Verbindingen volgens conclusies 1 en 3 - 5, met het kenmerk, dat  $R^7$  waterstof, hydroxy, methyl of methoxy voorstelt.

7. Verbindingen volgens conclusies 1 - 6, met het kenmerk, dat  $R^8$  waterstof en  $R^9$  tezamen met R een extra binding voorstellen.

8. Verbindingen volgens conclusies 1 - 7, met het kenmerk,

8103721



m e r k , dat  $R^1$  of  $R^3$  waterstof voorstelt en  $R^2$  en  $R^3$  respectievelijk  $R^1$  en  $R^2$  gelijke betekenissen bezitten.

9. Verbindingen volgens conclusie 8, m e t h e t k e n -  
m e r k , dat  $R^2$  en  $R^3$  respectievelijk  $R^1$  en  $R^2$  halogeen voorstel-  
5 len.

10. Verbindingen volgens conclusie 9, m e t h e t k e n -  
m e r k , dat  $R^2$  en  $R^3$  respectievelijk  $R^1$  en  $R^2$  chloor voorstellen.

11. Verbindingen volgens conclusie 10, m e t h e t k e n -  
m e r k , dat  $R^4$ ,  $R^5$  en  $R^8$  alle waterstof en  $R^9$  tezamen met R een  
10 extra binding voorstellen.

12. 2-[[[2-[(2,6-Dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]-  
methyl]pyridine-1-oxide.

13. 2-[[[2-[(2,3-Dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]-  
methyl]pyridine-1-oxide.

15 14. 2-[[[2-(2,6-Dichloor-N-methylanilino)-2-imidazolin-1-yl]-  
oxy]methyl]pyridine-1-oxide.

15. 2-[[[2-[(2,6-Dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]-  
methyl]-4-methylpyridine-1-oxide.

20 16. 4-[1-[[2-[(2,6-Dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]-oxy]-  
ethyl]pyridine-1-oxide.

17. 2-[[[2-[(2,6-Dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]-  
methyl]-5-methylpyridine-1-oxide.

18. 2-[[[2-[(2,6-Dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]-  
methyl]-6-methylpyridine-1-oxide.

25 19. 2-[[[2-[(2,6-Dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]-  
methyl]-4-pyridinol-1-oxide.

20. Verbindingen met de algemene formule 2b, waarin  $R^1$ ,  $R^2$  en  
 $R^3$  onafhankelijk van elkaar waterstof, halogeen, trifluormethyl, ni-  
tro, alkyl met een klein aantal koolstofatomen of alkylthio met een  
30 klein aantal koolstofatomen, één van de resten  $R^{41}$  en  $R^{51}$  water-  
stof en de andere waterstof, halogeen of alkoxy met een klein aantal  
koolstofatomen, en hetzij  $R^{81}$  alkyl met een klein aantal koolstofa-  
tomen, alkenyl met een klein aantal koolstofatomen, arylalkyl met  
een klein aantal koolstofatomen in de alkylgroep of acyl en  $R^9$  teza-  
35 men met R een extra binding, hetzij  $R^9$  alkyl met een klein aantal  
koolstofatomen, alkenyl met een klein aantal koolstofatomen of aryl-  
alkyl met een klein aantal koolstofatomen in de alkylgroep en  $R^{81}$   
tezamen met R een extra binding voorstellen.

21. Verbindingen met de algemene formule 4, waarin  $R^1$ ,  $R^2$  en  
40  $R^3$  onafhankelijk van elkaar waterstof, halogeen, trifluormethyl, ni-

8103721

tro, alkyl met een klein aantal koolstofatomen of alkylthio met een klein aantal koolstofatomen, één van de resten  $R^4$  en  $R^5$  waterstof en de andere waterstof, halogeen, hydroxy of alkoxy met een klein aantal koolstofatomen,  $R^6$  waterstof of alkyl met een klein aantal koolstofatomen en  $R^7$  waterstof, hydroxy, alkyl met een klein aantal koolstofatomen of alkoxy met een klein aantal koolstofatomen, en hetzij  $R^{81}$  alkyl met een klein aantal koolstofatomen, alkenyl met een klein aantal koolstofatomen, arylalkyl met een klein aantal koolstofatomen in de alkylgroep of acyl en  $R^9$  tezamen met R een extra binding, hetzij  $R^9$  alkyl met een klein aantal koolstofatomen, alkenyl met een klein aantal koolstofatomen of arylalkyl met een klein aantal koolstofatomen in de alkylgroep en  $R^{81}$  tezamen met R een extra binding voorstellen, met dien verstande, dat  $R^4$  of  $R^5$  geen hydroxy voorstelt, wanneer  $R^7$  alkoxy met een klein aantal koolstofatomen en/of  $R^8$  acyl voorstellen, en dat  $R^7$  geen hydroxy voorstelt, wanneer  $R^4$  of  $R^5$  alkoxy met een klein aantal koolstofatomen en/of  $R^8$  acyl voorstellen.

22. Verbindingen volgens één van de conclusies 1 - 11 en 13 - 19 als farmaceutisch werkzame stoffen.

23. Verbindingen volgens één van de conclusies 1 - 11 en 13 - 19 als analgetisch werkzame stoffen.

24. 2-[[[2-[(2,6-Dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl)oxy]-methyl]pyridine-1-oxide als farmaceutisch werkzame stof.

25. 2-[[[2-[(2,6-Dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy]-methyl]pyridine-1-oxide als analgetisch werkzame stof.

26. Werkwijze ter bereiding van verbindingen met in conclusie 1 gedefinieerde algemene formule 1 en hun farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten, met het kenmerk, dat men

a) een verbinding met de algemene formule 2, waarin één van de resten  $R^{41}$  en  $R^{51}$  waterstof en de andere waterstof, halogeen of alkoxy met een klein aantal koolstofatomen voorstelt, en  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  en R de in conclusie 1 aangegeven betekenissen bezitten, met een verbinding met de algemene formule 3, waarin X een afsplitsbare groep en  $R^{71}$  waterstof, alkyl met een klein aantal koolstofatomen of alkoxy met een klein aantal koolstofatomen voorstellen, en  $R^6$  de in conclusie 1 aangegeven betekenissen bezit, omzet, of

b) een verbinding met de algemene formule 1a, waarin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  en  $R^6$  de in conclusie 1 aangegeven en  $R^{41}$ ,  $R^{51}$  en  $R^{71}$  de hiervoor aangegeven betekenissen bezitten, aan het secundaire stikstofatoom acyleert, of

8103721

c) een verbinding met de algemene formule 1b, waarin één van de resten  $R^{42}$  en  $R^{52}$  waterstof en de andere alkoxy met een klein aantal koolstofatomen en  $R^{72}$  waterstof, alkyl met een klein aantal koolstofatomen of alkoxy met een klein aantal koolstofatomen voorstellen, of  $R^{72}$  alkoxy met een klein aantal koolstofatomen en één van de resten  $R^{42}$  en  $R^{52}$  waterstof en de andere waterstof, halogeen of alkoxy met een klein aantal koolstofatomen voorstellen, en  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  en R de in conclusie 1 aangegeven betekenissen bezitten, <sup>aan</sup>voor de ethersplitsing geschikte omstandigheden on-  
10 derwerpt, of

d) een verbinding met de algemene formule 4, waarin hetzij  $R^{81}$  alkyl met een klein aantal koolstofatomen, alkenyl met een klein aantal koolstofatomen, arylalkyl met een klein aantal koolstofatomen in de alkylgroep of acyl en  $R^9$  tezamen met R een extra binding  
15 voorstellen, hetzij  $R^9$  alkyl met een klein aantal koolstofatomen, alkenyl met een klein aantal koolstofatomen of arylalkyl met een klein aantal koolstofatomen in de alkylgroep en  $R^{81}$  tezamen met R een extra binding voorstellen en  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  en  $R^7$  de in conclusie 1 aangegeven betekenissen bezitten, met dien verstande,  
20 dat  $R^4$  of  $R^5$  geen hydroxy voorstelt, wanneer  $R^7$  alkoxy met een klein aantal koolstofatomen en/of  $R^{81}$  acyl voorstellen, en dat  $R^7$  geen hydroxy voorstelt, wanneer  $R^4$  of  $R^5$  alkoxy met een klein aantal koolstofatomen en/of  $R^{81}$  acyl voorstellen, aan het pyridine-stikstofatoom oxydeert, of

25 e) in een verbinding met de algemene formule 1c, waarin  $R^{82}$  acyl voorstelt, en  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  en  $R^6$  de in conclusie 1 aangegeven en  $R^{41}$ ,  $R^{51}$  en  $R^{71}$  de hiervoor aangegeven betekenissen bezitten, de acylgroep verwijdert, en

f) desgewenst een verkregen mengsel van de optische antipoden  
30 scheidt, en

g) desgewenst een verkregen verbinding met de algemene formule 1 in een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout omzet.

27. Werkwijze volgens conclusie 26, m e t h e t k e n -  
m e r k , dat men 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidi-  
35 nyl)oxy]methyl]pyridine-1-oxide bereidt.

28. Geneesmiddel, dat een verbinding volgens één van de conclusies 1 - 11 en 13 - 19 bevat.

29. Analgetica, die een verbinding volgens één van de conclusies 1 - 11 en 13 en 19 bevatten.

40 30. Geneesmiddel, dat 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-

8103721

imidazolidinyl)oxy)methyl]pyridine-1-oxide, bevat.

31. Analgetica, die 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl)oxy)methyl]pyridine-1-oxide bevatten.

32. Toepassing van verbindingen volgens één van de conclusies 5 1 - 11 en 13 - 19 bij de bestrijding respectievelijk het voorkomen van ziekten.

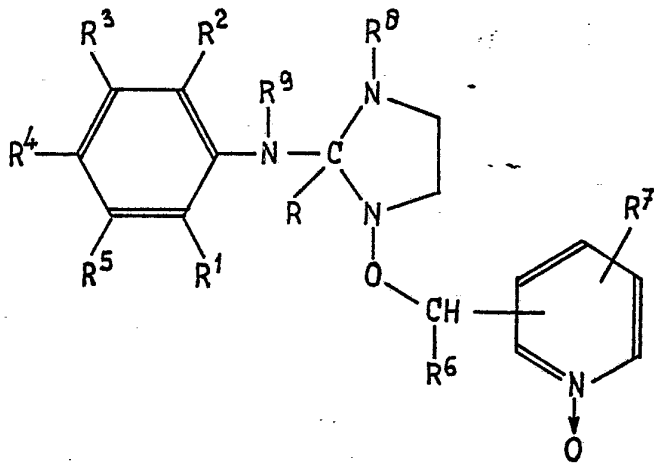
33. Toepassing van verbindingen volgens één van de conclusies 1 - 11 en 13 - 19 bij de bestrijding respectievelijk het voorkomen van pijnen.

10 34. Toepassing van 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl)oxy)methyl]pyridine-1-oxide bij de bestrijding respectievelijk het voorkomen van ziekten.

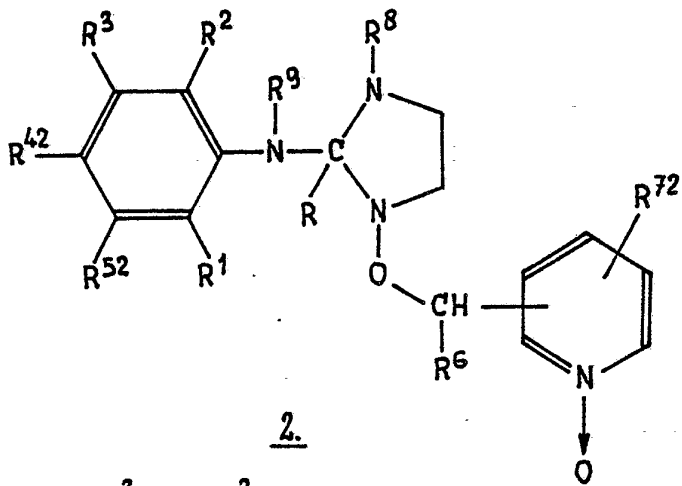
35. Toepassing van 2-[[[2-[(2,6-dichloorfenyl)imino]-1-imidazolidinyl]oxy)methyl]pyridine-1-oxide bij de bestrijding respectie-  
15 velijk het voorkomen van pijnen.

=====

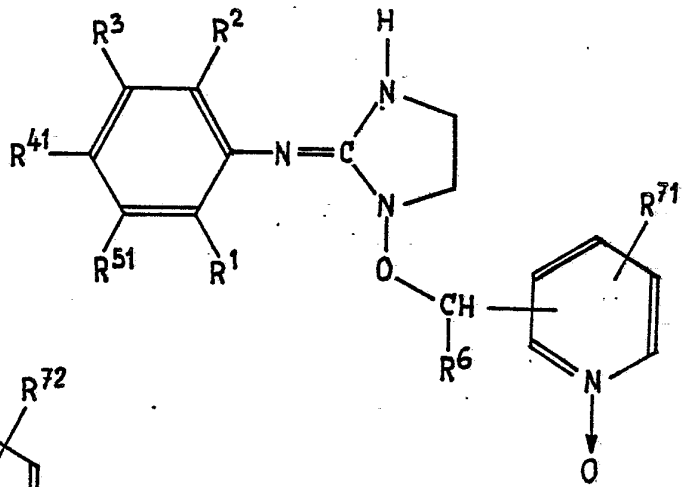
1.



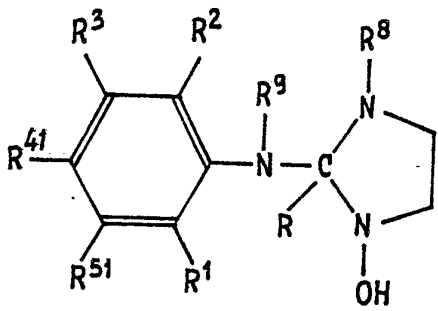
1b.



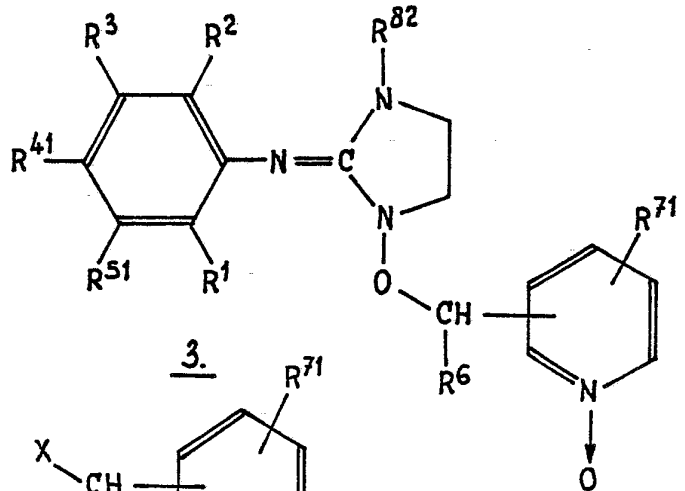
1a.



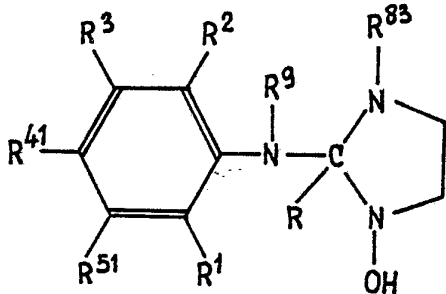
2.



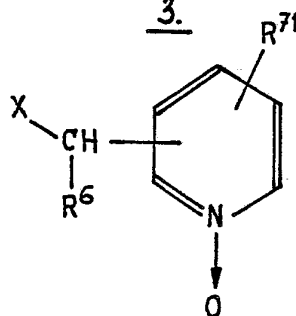
1c.



2a.

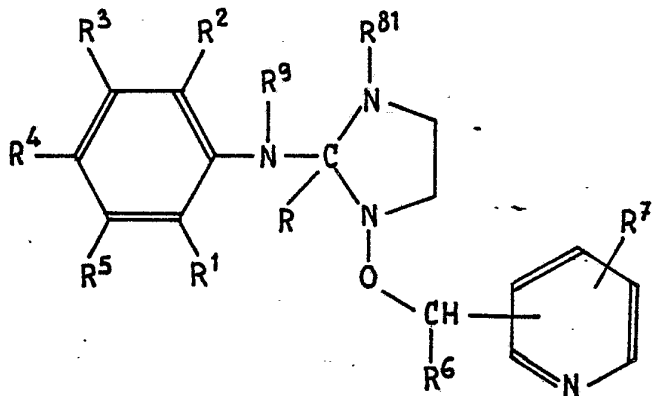


3.

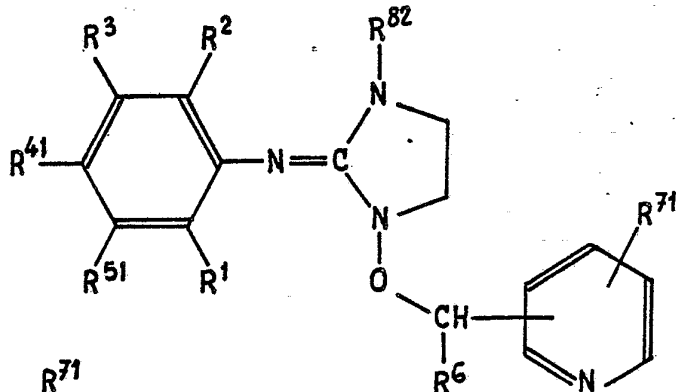


8103721

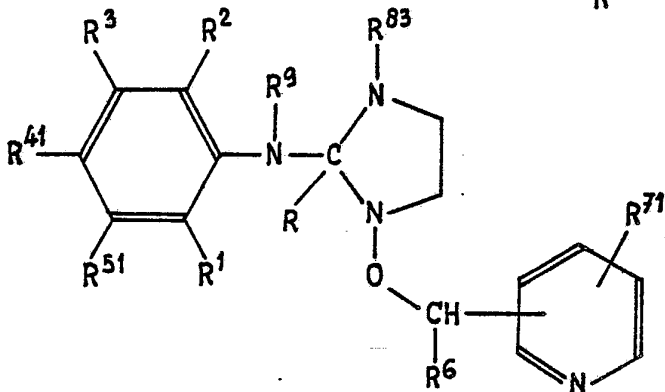
4.



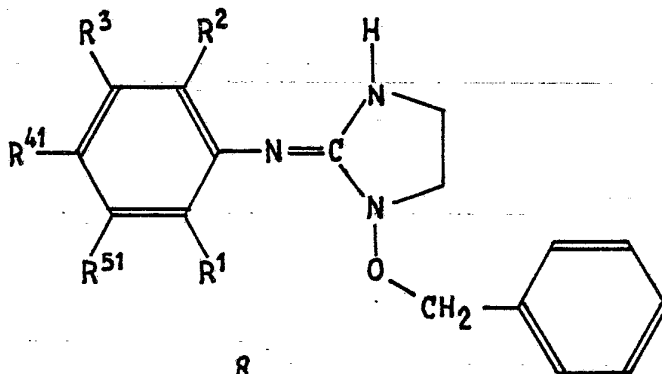
4a.



4b.



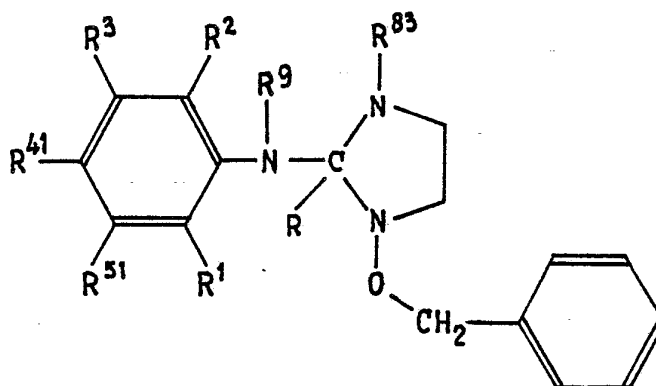
5.



6.

R<sup>9</sup>-X

8.

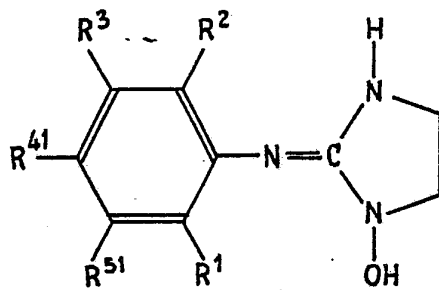


7.

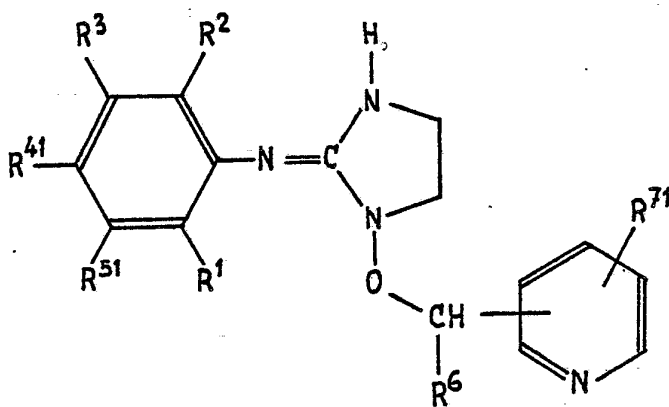
R<sup>83</sup>-X

8103721

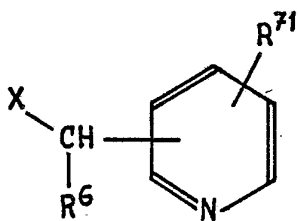
9.



10.



11.



8103721