



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
C07D 233/50 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2017134255, 02.10.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
02.10.2017

Дата регистрации:  
25.04.2018

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 02.10.2017

(45) Опубликовано: 25.04.2018 Бюл. № 12

Адрес для переписки:  
659322, Алтайский край, г. Бийск, ул.  
Социалистическая, 1, АО "ФНПЦ "Алтай",  
патентно-лицензионный сектор

(72) Автор(ы):

Люкшенко Наталья Ивановна (RU),  
Сысолятин Сергей Викторович (RU),  
Вандель Александр Павлович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Акционерное общество "Федеральный  
научно-производственный центр "Алтай"  
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: SU 511000 A3, 15.04.1976. RU  
2133247 C1, 20.07.1999. US 3988345 A,  
26.10.1976, формула. JP 50101357 A, 11.08.1975,  
реферат.

(54) Способ получения 2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорида

(57) Реферат:

Изобретение относится к органической химии, а именно к способу получения 2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорида, который включает конденсацию в среде хлорокиси фосфора 2,6-дихлоранилина с 1-ацетилимидазолидоном-2, полученным посредством ацетилирования этиленмочевины ангидридом уксусной кислоты. Ацетилирование ведут при температуре 80-90°C и выдержке в течение 3-4 часов, конденсацию осуществляют в течение 3-4 часов при температуре 90-100°C. После завершения реакции конденсации из реакционной массы отгоняют избыточное количество хлорокиси фосфора, остаток смешивают с водой и льдом, образующийся

водный раствор диацетилируют или реакционную массу смешивают с водой и льдом, образующийся кислый раствор диацетилируют. Технический результат: разработан новый более технологичный и безопасный при использовании в промышленном масштабе способ, обеспечивающий одновременно повышение выхода и чистоты целевого продукта - 2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорида, который находит свое применение в медицине для снижения артериального давления, внутриглазного давления, частоты сердечных сокращений, оказывает седативное действие. 2 пр.

RU 2 652 125 C1

RU 2 652 125 C1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC  
*C07D 233/50* (2006.01)

(21)(22) Application: **2017134255, 02.10.2017**

(24) Effective date for property rights:  
**02.10.2017**

Registration date:  
**25.04.2018**

Priority:

(22) Date of filing: **02.10.2017**

(45) Date of publication: **25.04.2018** Bull. № 12

Mail address:

**659322, Altajskij kraj, g. Bijsk, ul.  
Sotsialisticheskaya, 1, AO "FNPTS "Altaj", patentno-  
litsenzionnyj sektor**

(72) Inventor(s):

**Lyukshenko Natalya Ivanovna (RU),  
Sysolyatin Sergej Viktorovich (RU),  
Vandel Aleksandr Pavlovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Aktsionernoe obshchestvo "Federalnyj  
nauchno-proizvodstvennyj tsentr "Altaj" (RU)**

(54) **METHOD OF PRODUCING 2-(2,6-DICHLOROPHENYLAMINO)-2-IMIDAZOLINE HYDROCHLORIDE**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to organic chemistry, specifically to a method of producing 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride, which includes condensation in the medium of phosphorus oxychloride of 2,6-dichloroaniline with 1-acetylimidazolidone-2, obtained by acetylation of ethylene urea with acetic anhydride. Acetylation is carried out at a temperature of 80–90 °C and holding for 3–4 hours, condensation is carried out for 3–4 hours at a temperature of 90–100 °C. After the condensation reaction, excess phosphorus oxychloride is distilled

from the reaction mass, the residue is mixed with water and ice, the resulting aqueous solution is diacetylated or the reaction mass is mixed with water and ice, the resulting acidic solution is diacetylated.

EFFECT: novel, advanced and safer method is developed for use on an industrial scale, which simultaneously increases the yield and purity of the desired product – 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride, which is used in medicine to reduce blood pressure, intraocular pressure, heart rate, and has a sedative effect.

1 cl, 2 ex

Изобретение относится к органической химии, а именно к способу получения 2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорида, который предназначен для снижения артериального давления, внутриглазного давления, частоты сердечных сокращений, оказывает седативное действие.

5 Из уровня техники известен принятый за прототип способ получения производных 2-ариламино-2-имидазолина по патенту СССР №511000 (опубл. 15.04.1976 г.), включающий конденсацию в среде хлорокси фосфора 2,6-дихлоранилина с 1-ацетилимидазолидоном-2, полученным посредством ацетилирования этиленмочевины ангидридом уксусной кислоты.

10 К недостаткам известного способа следует отнести длительность процесса и необходимость применения больших объемов органических растворителей и кислот для выделения целевого продукта. Выделение целевого продукта является трудоемкой процедурой, предусматривающей обработку продукта конденсации метанолом и последующую его отгонку. Для проведения конденсации используют большой избыток 15 хлорокси фосфора (около 10 моль на 1 моль 2,6-дихлоранилина), что увеличивает продолжительность отгонки ее избытка - опасной операции, одновременно уменьшая съем целевого продукта с единицы объема оборудования.

Кроме того, выход 2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорида, при осуществлении известного способа, не превышает в расчете на 2,6-дихлоранилин 20 (примеры 1-5 конкретного выполнения прототипа) 88,5% от теоретического. В описании декларируется, что получают аналитически чистое вещество. Но температура плавления полученного продукта находится в широком интервале (304-310)°С, что свидетельствует о достаточно большом количестве примесей.

Задачей заявляемого технического решения является разработка более 25 технологичного при использовании в промышленном масштабе с повышенной безопасностью осуществления способа получения 2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорида за счет создания условий, позволяющих одновременно повысить выход и чистоту целевого продукта, существенно сократить длительность процесса и минимизировать количество стадий процесса получения целевого продукта.

30 Кроме того, заявляемое техническое решение позволяет упростить аппаратное оформление заявляемого способа. В результате реализации данного способа снижены трудозатраты, существенно уменьшена себестоимость целевого продукта.

Поставленная задача решается предлагаемым способом получения 2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорида, включающим конденсацию в среде 35 хлорокси фосфора 2,6-дихлоранилина с 1-ацетилимидазолидоном-2, полученным посредством ацетилирования этиленмочевины ангидридом уксусной кислоты. Особенность заключается в том, что ацетилирование ведут при температуре 80-90°С и выдержке в течение 3-4 часов, конденсацию осуществляют в течение 3-4 часов при 40 температуре 90-100°С, после завершения реакции конденсации из реакционной массы отгоняют избыточное количество хлорокси фосфора, остаток смешивают с водой и льдом, образующийся водный раствор диацетилируют или реакционную массу смешивают с водой и льдом, образующийся кислый раствор диацетилируют.

Использование первой альтернативы действий после завершения реакции конденсации предпочтительно при больших объемах наработки целевого продукта в целях 45 безопасности, а второй альтернативы - при небольших до 2 кг наработки целевого продукта.

Проведенный сопоставительный анализ показывает, что заявляемый способ отличается от прототипа иной температурой ацетилирования при получении 1-

ацетилимидазолидона-2 - (80-90)°С (в прототипе температура кипения компонентов - 140°С) при отсутствии выдержки; иной, более высокой температурой конденсации, уменьшающей продолжительность реакции 2,6-дихлоранилина и 1-ацетилимидазолидона-2 до 3-4 часов (в прототипе конденсацию ведут не менее 15 часов),  
 5 исключением использования органических растворителей при диацетилировании (только водная среда); снижением мольного соотношения хлорокиси фосфора (4 моля) к 2,6-дихлоранилину (1 моль).

Из уровня техники неизвестно техническое решение поставленной задачи, в котором бы имело место предложенное сочетание признаков.

10 Заявляемые пределы температуры и пределы выдержки при ацетилировании и заявляемые пределы температуры конденсации и пределы времени, в течение которого осуществляют конденсацию, являются оптимальными.

Использование температуры ацетилирования ниже заявляемого предела при выдержке выше заявляемого предела реакция протекает не до конца, остаются исходные продукты.

15 Использование температуры ацетилирования выше заявляемого предела при выдержке ниже заявляемого предела нецелесообразно, так как процесс ацетилирования завершен с высоким выходом 1-ацетилимидазолидона-2.

Использование температуры конденсации ниже заявляемого предела в течение времени большего заявляемого предела снижает полноту реакции.

20 Использование температуры конденсации выше заявляемого предела в течение времени меньшего заявляемого предела требует использования дополнительного оборудования, снижает технологичность способа и безопасность.

Конденсацию проводят при максимально возможной, технологически оправданной температуре, выбирая время ( $\tau$ ) ее осуществления в зависимости от температуры по  
 25 уравнению:

$$\tau = \exp\left(\frac{E^*}{RT} - 19,6\right) \pm 1 \text{ ч,}$$

где

30  $E^*$  - энергия активации, равная 64,1 кДж/моль;

R - универсальная газовая постоянная, равная 8,31 Дж/моль·К;

T - абсолютная температура, К.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления заявляемого способа

Пример 1. Навеску этиленмочевины массой 100 г загружают в трехгорлую  
 35 круглодонную колбу, снабженную мешалкой, термометром, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой. Приливают 236 мл уксусного ангидрида, подают воду в обратный холодильник, герметизируют установку, включают перемешивание.

Реакционную массу нагревают до температуры 90°С и выдерживают при этой температуре в течение 3 часов. По окончании выдержки реакционную массу охлаждают  
 40 до комнатной температуры.

Выпавший кристаллический осадок 1-ацетилимидазолидона-2 фильтруют на вакуум-воронке. Осадок на фильтре отжимают, промывают 2 раза холодной очищенной водой. Промытый осадок сушат на воздухе.

Определяют температуру плавления полученного 1-ацетилимидазолидона-2, которая  
 45 должна составлять 180-184°С. Выход составляет 70%.

Затем 14,2 г 1-ацетилимидазолидона-2, 16,2 г 2,6-дихлоранилина и 37 мл хлорокиси фосфора (4 моль хлорокиси фосфора на 1 моль дихлоранилина) перемешивают при температуре 90°С в течение 4 часов. После этого реакционную массу медленно

охлаждают до комнатной температуры. После завершения реакции конденсации избыточное количество хлорокиси фосфора отгоняют. Образовавшийся кристаллический осадок (соль 1-ацетил-2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина) смешивают с водой и льдом (50 мл) при охлаждении. Затем смесь диацетилируют путем нагревания при перемешивании и температуре 80°C, выдерживают при этой температуре 4 часа. Образовавшийся 2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорид отделяют фильтрованием, промывают водой и сушат.

Выход 2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорида 23,57 г (90%),  $T_{пл}=308-310^{\circ}\text{C}$ , т.е. примеси фактически отсутствуют.

Пример 2. Навеску этиленмочевины массой 100 г и загружают в трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, термометром, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой. Приливают 236 мл уксусного ангидрида, подают воду в обратный холодильник, герметизируют установку, включают перемешивание.

Реакционную массу нагревают до 80°C и выдерживают при этой температуре в течение 4 часов. По окончании выдержки реакционную массу охлаждают до комнатной температуры.

Выпавший кристаллический осадок 1-ацетилимидазолидона-2 фильтруют на вакуум-воронке. Осадок на фильтре отжимают, промывают 2 раза холодной очищенной водой. Промытый осадок сушат на воздухе.

Определяют температуру плавления полученного 1-ацетилимидазолидона-2, которая должна составлять 180-184°C. Выход составляет 70%.

Затем 14,2 г 1-ацетилимидазолидона-2, 16,2 г 2,6-дихлоранилина и 37 мл хлорокиси фосфора перемешивают при температуре 100°C в течение 3 часов. После этого реакционную массу медленно охлаждают до комнатной температуры. После завершения реакции конденсации реакционную массу смешивают с водой и льдом (50 мл) при охлаждении. Полученную смесь диацетилируют путем нагревания при перемешивании и температуре 90°C, выдерживают при этой температуре 2 часа. Образовавшийся 2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорид отделяют фильтрованием, промывают водой и сушат.

Выход 2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорида 23,84 г (90%),  $T_{пл}=308-310^{\circ}\text{C}$ , т.е. примеси фактически отсутствуют.

Таким образом, предлагаемое техническое решение практически реализуемо, заявляемый способ обладает комплексом преимуществ по сравнению с прототипом и позволяет удовлетворить давно существующую потребность в решении поставленной задачи.

#### (57) Формула изобретения

Способ получения 2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорида, включающий конденсацию в среде хлорокиси фосфора 2,6-дихлоранилина с 1-ацетилимидазолидоном-2, полученным посредством ацетилирования этиленмочевины ангидридом уксусной кислоты, отличающийся тем, что ацетилирование ведут при температуре 80-90°C и выдержке в течение 3-4 часов, конденсацию осуществляют в течение 3-4 часов при температуре 90-100°C, после завершения реакции конденсации из реакционной массы отгоняют избыточное количество хлорокиси фосфора, остаток смешивают с водой и льдом, образующийся водный раствор диацетилируют или реакционную массу смешивают с водой и льдом, образующийся кислый раствор диацетилируют.