

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

86654

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07d 49/34

Zgłoszono: 20.01.72 (P. 176412)

Pierwszeństwo: 21.01.71 Republika Federalna
Niemiec

Int. Cl². C07D 233/00

Zgłoszenie ogłoszono: 15.04.73

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1976



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: C.H. Boehringer Sohn,
Ingelheim nad Renem (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych podstawionych 2-aryloaminoimidazolin-/2/

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, podstawionych 2-aryloaminoimidazolin-/2/ o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 stanowią różne lub jednakowe podstawniki i oznaczają atom wodoru, fluoru, chloru lub bromu, rodnik metylowy lub etylowy, R_4 oznacza grupę o wzorze 3 lub 4, przy czym R_5 oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, wykazujących cenne właściwości terapeutyczne.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez reakcję związku o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, a A oznacza grupę nitrylową lub grupę o wzorze 5, przy czym Y stanowi grupę alkoksylową lub alkilotio zawierającą do 4 atomów węgla, grupę merkaptanową lub aminową, z etylenodwuaminą lub z jej solą addycyjną z kwasem, a otrzymany związek o wzorze 1, ewentualnie przeprowadza się w jego sól addycyjną z kwasem.

Struktura produktu końcowego otrzymanego sposobem według wynalazku wynika z przeprowadzonej syntezy.

Reakcja prowadzona sposobem według wynalazku zachodzi skutecznie przez ogrzewanie reagentów, ewentualnie w obecności rozpuszczalnika organicznego, w temperaturze 50–150°C. Specjalnie dostosowane warunki reakcji zależą w znacznej mierze od reaktywności składników reakcji i zazwyczaj dokładnie ustala się je na podstawie wstępnych prób.

W reakcji korzystne jest stosowanie jako reagenta nadmiaru wprowadzonej do reakcji etylenodwuaminy lub jej soli addycyjnej z kwasem.

Wytworzone sposobem według wynalazku 2-aryloaminoimidazolin-/2/ o ogólnym wzorze 1 można w znany sposób przekształcać w ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami. W celu otrzymania soli odpowiednimi są np. następujące kwasy: kwas solny, bromowodorowy, jodowodorowy, fluorowodorowy, siarkowy, fosforowy, azotowy, octowy, propionowy, masłowy, walerianowy, kapronowy, kaprynowy, szczawioowy, malonowy, bursztynowy, glutarowy, maleinowy, fumarowy, mlekowy, winowy, cytrynowy, jabłkowy, glikonowy, galakturonowy, benzoesowy, p-hydroksybenzoesowy, ftalowy, cynamonowy, salicylowy, askorbinoowy lub 8-chloroteofilina itp.

Wytworzone sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 oraz ich sole addycyjne z kwasami posiadają cenne właściwości zarówno przeciwbólowe jak i obniżające ciśnienie krwi, stąd też mogą być stosowane np. do leczenia różnych postaci objawów stanów bólowych, takich jak migrena. Związki o ogólnym wzorze 1 lub ich sole addycyjne z kwasami można podawać doustnie, dojelitowo lub pozajelitowo. Doustnie podaje się 0,1–80 mg substancji czynnej, korzystnie 1–30 mg substancji czynnej. Związki o wzorze 1 lub ich sole addycyjne z kwasami można stosować łącznie z innymi środkami przeciwbólowymi lub łącznie z substancjami czynnymi innego rodzaju, takimi jak środki rozkurczowe, obniżające ciśnienie, uspokajające i tym podobne. Do odpowiednich postaci preparatów farmaceutycznych zaliczają się tabletki, kapsułki, czopki, roztwory, emulsje lub proszki, przy czym do wytwarzania tych form użytkowych stosuje się znane substancje pomocnicze takie jak nośniki, środki rozkruszające, poślizgowe lub środki powodujące efekt przedłużonego działania. Wytwarzanie tego rodzaju preparatów prowadzi się znanymi sposobami.

Przykład I. 2-[N-/2,6-dwuchlorofenylo/-N-/β-metyloallilo/-amino]-2-imidazolina.

a) Jodowoderek N-/β-metyloallilo/-N-/2,6-dwuchlorofenylo/-S-metylo-izotiouroniowy. 5,8 g (0,016 mola) jodowodoru N-/2,6-dwuchlorofenylo/-S-metylo-izotiouroniowego, 1,3 g węgla sodowego i 2,9 g 3-chloro-2-metylo-2-propenu ogrzewa się w 20 ml absolutnego metanolu podczas mieszania przez 6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po tym okresie następuje prawie całkowite zakończenie reakcji wytworzenia jodowodoru N-/β-metyloallilo/-N-/2,6-dwuchlorofenylo/-S-metylo-izotiouroniowego. Nieorganiczne sole odsąca się i przesącz zateża się w próżni do sucha. Surowy produkt otrzymany w postaci lepkiego oleju, przerabia się dalej.

b) 2-[N-/2,6-dwuchlorofenylo/-N-/β-metyloallilo/-amino]-2-imidazolina. Otrzymany pod a) surowy jodowoderek N-/β-metyloallilo/-N-/2,6-dwuchlorofenylo/-S-metyloizotiouroniowy ogrzewa się z 1,8 g etylenodwuaminy w temperaturze 150°C przez 1/4 godziny. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną rozpuszcza się na ciepło w 1 n kwasie solnym i roztwór przy różnych wartościach pH (zobojętnianie lub alkalizowanie 2 n NaOH) ekstrahuje frakcyjnie eterem. Frakcje eterowe zawierające nowy związek imidazolinowy sprawdzone za pomocą chromatografii cienkowarstwowej, układ benzen : dioksan : stężony NaOH : etanol = 50 : 40 : 5 : 5 na żelu krzemionkowym, zabarwienie jodoplatynianem potasowym, po połączeniu suszy się nad MgSO₄ i odparowuje w próżni. Suchą pozostałość miesza się z eterem, odsąca i w suszarce próżniowej suszy. Otrzymuje się produkt identyczny z wytworzoną w przykładzie I 2-[N-/2,6-dwuchlorofenylo/-N-/β-metyloallilo/-amino]-2-imidazolinę. Wydajność: 0,8 g, co odpowiada 17,6% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia 111–112°C.

Przykład II. 2-[N-/2,6-dwuchlorofenylo/-N-/β-metyloallilo/-amino]-2-imidazolina-2.

a) N-/β-metyloallilo/-N-/2,6-dwuchlorofenylo/-guanidyna 4,1 g (0,02 mola) N-/2,6-dwuchlorofenylo/-guanidyny ogrzewa się z 2,9 g 3-chloro-2-metylo-2-propanu i 1,5 g Na₂CO₃ w 30 ml n-butanolu przez 6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po tym okresie czasu reakcja wytwarzania chlorowodoru N-/β-metyloallilo/-N-/2,6-dwuchlorofenylo/-guanidyny jest prawie całkowicie zakończona. Mieszaninę reakcyjną uwalnia się przez odsączenie do nieorganicznej soli i zateża w próżni do sucha. Otrzymuje się jeszcze zanieczyszczony chlorowodorem guanidyny, który oczyszcza się przeprowadzając w zasadę. Wydajność 2,3 g, co odpowiada 39,2% wydajności teoretycznej, w postaci krystalicznej.

b) 2-[N-/2,6-dwuchlorofenylo/-N-/β-metyloallilo/-amino]-2-imidazolina. 2,3 g zsyntetyzowanego chlorowodoru guanidyny i 0,5 g etylenodwuaminy w 5 ml alkoholu amylowego ogrzewa się podczas mieszania, pod chłodnicą zwrotną, przez 20 godzin. Po odsączeniu czysty roztwór zateża się w próżni do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 1 n kwasie solnym i przy różnych wartościach pH ekstrahuje frakcyjnym eterem (alkalizowanie 2 n NaOH).

Ekstrakty eterowe, zawierające pożądaną produkt łączy się, suszy nad MgSO₄ i uwalnia od eteru w próżni. Otrzymana pochodna imidazolininy jest identyczna z wytworzoną innym sposobem 2-[N-/2,6-dwuchlorofenylo/-N-/β-metyloallilo/-amino]-2-imidazoliną. Wydajność = 30% wydajności teoretycznej.

Sposobem opisanym w przykładzie I wytwarza się następujące związki o wzorze 1, w którym R₄ oznacza grupę o wzorze 3.

Przykład	R ₁	R ₂	R ₃	Temperatura topnienia °C
III	4-Cl	2-CH ₃	H	78-79
IV	2-Cl	6-CH ₃	H	96-97
V	2-Cl	4-CH ₃	H	88-89
VI	2-CH ₃	5-F	H	55-57
VII	2-Cl	3-CH ₃	H	59-62
VIII	2-C ₂ H ₅	6-C ₂ H ₅	H	olej
IX	2-Br	4-Br	6-Br	175-176
X	2-Br	4-Br	6-Br	175-176

Przykład XI. 2-[N-/2-chloro-4-metylofenylo/-N-/2-metylofurylo/-/3/-metylo/-amino]-2-imidazolina.

10,9 g (0,025 mola) jodku N'-/2-chloro-4-metylofenylo/-N'-/2-metylofurylo/-/3/-metylo/-S-metyloizotiuronioowego, otrzymanego przez działanie 2-metylo-3-chlorometylofuranu na jodek N-/2-chloro-4-metylofenylo/-5-/metyloizotiuronioowego, ogrzewa się z 2,5 ml 98% etylenodwuaminy (150%) przez 15 minut, mieszając do temperatury 165-170°C. Zpoddanej po oziębieniu mieszaniny reakcyjnej otrzymuje się pożądaną pochodną imidazoliny, z wydajnością 4,7 g, odpowiadającą 62,0% wydajności teoretycznej.

Pe chromatografii na Al₂O₃, za pomocą chloroformu, jako środka elnującego powoduje, że substancja o wysokim stopniu czystości, topnieje w temperaturze 65-87°C (badanie DC).

Przykład XII. 2-[N-/2-metylo-furylometylo-/3/-N-/2,6-dwuchlorofenyloamino]-2-imidazolina.

11,5 g (0,025 mola) jodku N'-/2,6-dwuchlorofenylo/-N'-[2-metylofurylometylo-/3/-]S-metylo-izotiuronioowego, wytworzonego przez działanie 2-metylo-3-chlorometylofuranu na jodek N-/2,6-dwuchlorofenylo/-S-metylo-izotiuronioowego, ogrzewa się z 2,25 g (150%) 98% etylenodwuaminy, podczas mieszania, do temperatury 165-170°C, przez 15 minut. Po obróbce po oziębieniu mieszaniny reakcyjnej otrzymuje się pożądaną imidazolinę z wydajnością 6 g, o temperaturze topnienia 99°C.

Temperatura topnienia mieszaniny z autentycznym produktem nie wykazuje depresji i wynosi 99°C. Bromowodorek topnieje w temperaturze 236-237°C.

W analogiczny sposób jak w poprzednich przykładach wytwarza się następujące związki o wzorze 1.

Przykład	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄ = grupa furylowa	Temperatura topnienia °C
XIII	2-Cl	6-CH ₃	H	wzór 6	74,5-76,5°
XIV	2-Cl	4-Br	6-Cl	wzór 6	181-183
XV	2-CH ₃ -O	5-CH ₃ -O	H	wzór 6	olej
XVI	2-F	5-F	H	wzór 6	olej
XVII	2-CF ₃	H	H	wzór 6	olej
XVIII	H	H	H	wzór 6	olej
XIX	4-CN	H	H	wzór 6	159-161°
XX	2-Cl	6-CH ₃	H	wzór 7	97-99°
XXI	2-C ₂ H ₅	6-C ₂ H ₅	H	wzór 6	79-82°
XXII	2-Cl	3-CH ₃	H	wzór 6	70-73°
XXIII	2-CH ₃	5-F	H	wzór 6	olej
XXIV	2-CH ₃	5-Cl	H	wzór 6	olej
XXV	2-Cl	H	H	wzór 7	olej
XXVI	2-Cl	4-Cl	H	wzór 7	97-99°
XXVII	2-Cl	3-CH ₃	H	wzór 7	107-110°
XXVIII	2-Cl	6-Cl	H	wzór 6	96-98°
XXIX	2-Cl	6-Cl		wzór 8	96-98°
XXX	2-Cl	6-Cl		wzór 7	126-127°
XXXI	2-Cl	6-Cl		wzór 7	116-118°
XXXII	2-Cl	4-CH ₃		wzór 7	108-110°

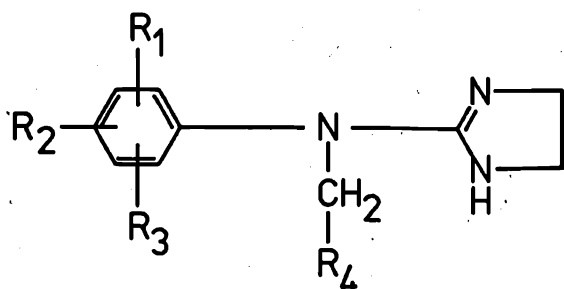
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych, podstawionych 2-aryloaminoimidazolin-/2/ o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 stanowią różne lub jednakowe podstawniki i oznaczają atomy wodoru, fluoru, chloru lub bromu, rodniki metylowe lub etylowe, R_4 oznacza grupę o wzorze 3 lub 4, przy czym R_5 oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy oraz ich soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, a A oznacza grupę nitrylową lub grupę o wzorze 5, przy czym Y stanowi grupę alkoksyłową lub alkilolio zawierającą do 4 atomów węgla, grupę merkaptanową lub aminową, poddaje się reakcji z etylenodwuaminą lub jej solą addycyjną z kwasem, a otrzymany związek o wzorze 1, ewentualnie przekształca się w jego sól addycyjną z kwasem.

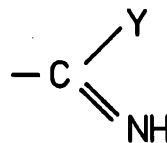
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w obecności rozpuszczalnika organicznego.

3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w temperaturze 50–150°C.

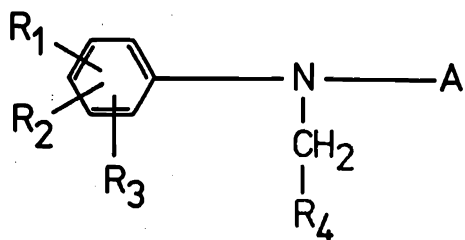
4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że etylenodwuaminę lub jej sól addycyjną z kwasem, stosuje się w nadmiarze.



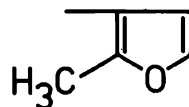
Wzór 1



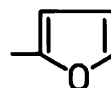
Wzór 5



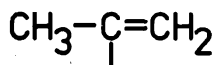
Wzór 2



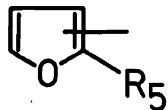
Wzór 6



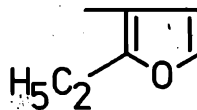
Wzór 7



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 8