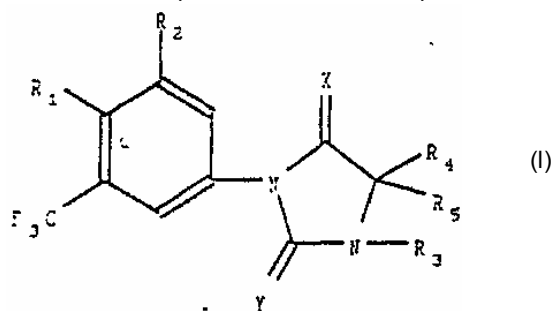


Настоящее изобретение относится к новому способу получения фенилимидазолидиновых производных.

Более конкретно, объектом изобретения является новый способ получения соединений формулы (I):



в которой:

R₁ и R₂, одинаковые или разные, означают атом водорода, атомы галогена, радикалы алкил, алкенил, алкинил, алкилокси, алкенилокси, алкинилокси, фенил, фенокси, нитро, трифторметил, ацил, циано, amino, моноалкиламино, диалкиламино, карбокси-радикал, свободный или превращенный в сложный эфир, амид или соль;

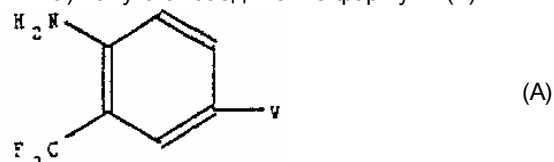
Из означает атом водорода или радикалы алкил, алкенил, алкинил, арил или арилалкил, причем все эти радикалы могут быть замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из атомов галогена, радикалов гидрокси, который может быть превращен в простой или сложный эфир или защищен алкокси, алкенилокси, алкинилокси, трифторметил, меркапто, циано, ацила, ацилокси, карбокси-радикала, свободного, превращенного в сложный эфир, амид или соль, amino, моно- и диалкиламино, арилтио-, или циклических радикалов, включающих от 3 до 6 звеньев, при этом алкильный, алкенильный или алкинильный радикалы могут быть прерваны одним или несколькими атомами кислорода, азота или серы, причем все атомы серы могут быть окислены до сульфоксида или сульфона, а радикалы

арил и арилалкил могут быть замещены алкилом, алкенилом или алкинилом;

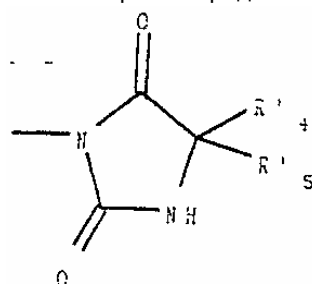
R₄ и R₅, либо одинаковые или разные, и означают атом водорода или алкил, который может быть замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из атомов галогена, гидроксильного радикала, который может быть превращен в простой или сложный эфир, или защищен, радикалов фенилтио и алкилтио, в которых атом серы может быть окислен до сульфоксида или сульфона и которые могут быть замещены одним или несколькими радикалами, выбранными из атомов галогена, или радикалов гидрокси, который может быть превращен в простой или сложный эфир или защищен, карбокси, свободного, превращенного в сложный эфир, амид или соль amino моно- и диалкиламино, либо образуют вместе гетероциклический радикал из 4-6 звеньев, содержащий атом кислорода или серы;

X и Y, одинаковые или разные, представляют собой атом кислорода или серы, при этом указанные соединения формулы (1) могут находиться во всех возможных изомерных рацемических, энантиомерных или диастереоизомерных формах, а также их солей присоединения с неорганическими или органическими кислотами, или с неорганическими или органическими основаниями, отличающийся тем, что:

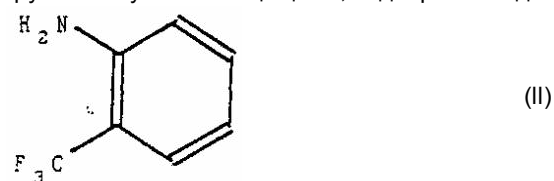
а) получают соединение формулы (A):



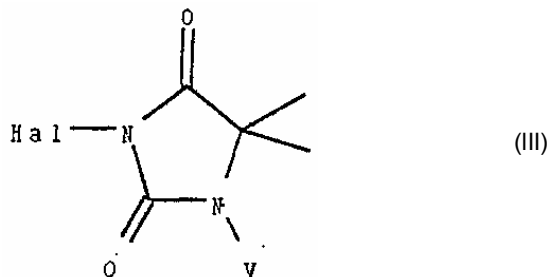
в которой W представляет собой атом галогена или радикал производного гидантоина формулы:



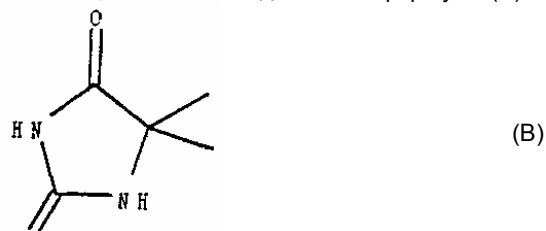
в которой R'₄ и R'₅ имеют значения, указанные выше для R₄ и R₅, в которых возможные реакционные группы могут быть защищены, подвергая соединение формулы (I):



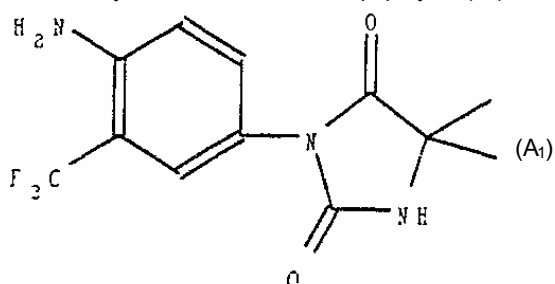
либо взаимодействию с соединением формулы (III):



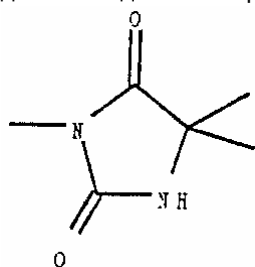
в которой Hal представляет собой атом галогена и V представляет собой атом водорода или атом галогена, а затем с соединением формулы (B):



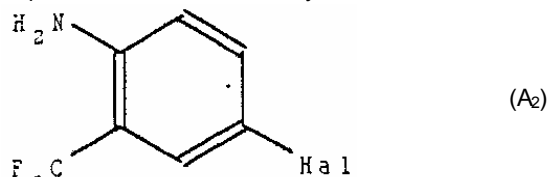
с получением соединения формулы (A₁):



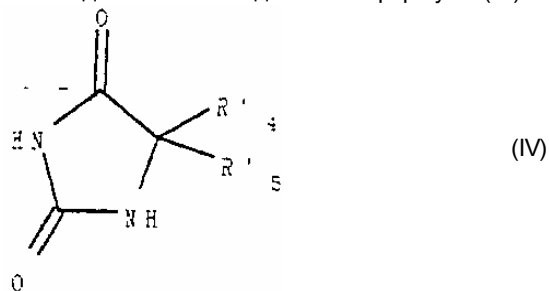
соответствующего соединению формулы (A), в которой W представляет собой радикал диметилгидантоина- формулы:



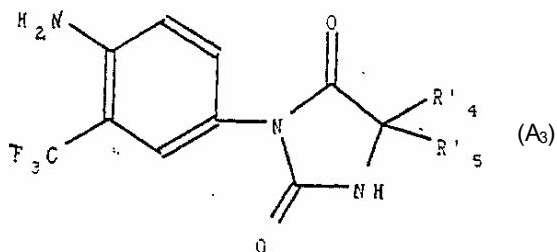
либо взаимодействию с N-бромсукцинимидом в диметилформамиде или с соединением формулы (III), определенной выше, с получением соединения формулы (A₂):



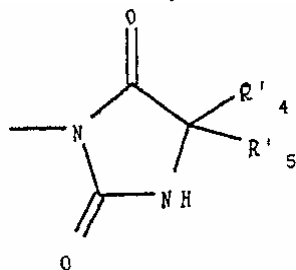
где Hal представляет собой атом брома или другой атом галогена, которое подвергают взаимодействию с соединением формулы (IV):



в которой R'₄ и R'₅ имеют значения, указанные выше, с получением соединения формулы (A₃):



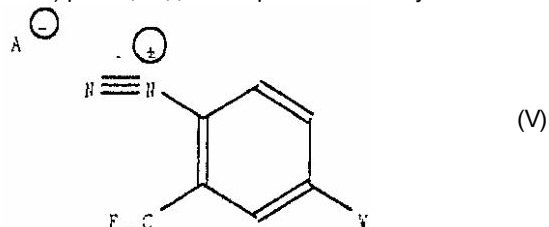
соответствующего соединению формулы (A), в котором W представляет собой радикал;



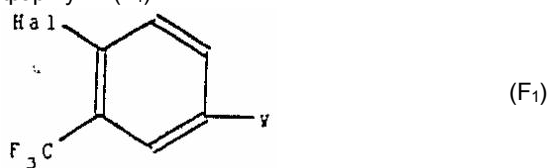
где R'4 и R'5 имеют значения, приведенные выше; затем

б) в случае необходимости и при желании, полученное соединение формулы (A) подвергают одной или нескольким нижеследующим реакциям в любом порядке:

I) реакции диазотирования с получением соединения формулы (V):



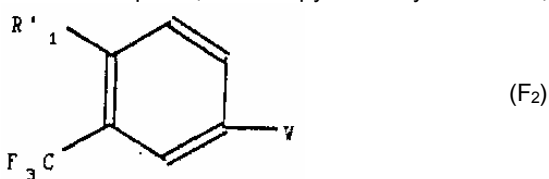
в которой A[⊖] представляет собой анион атома галогена или галогенсодержащего производного, а W имеет значение, указанное выше, которое подвергают реакции галогенирования с получением соединения формулы (F1):



в которой Hal и W имеют значения, указанные выше, которое можно подвергнуть реакции замещения по атому галогена с металлопроизводным формулы (VI):

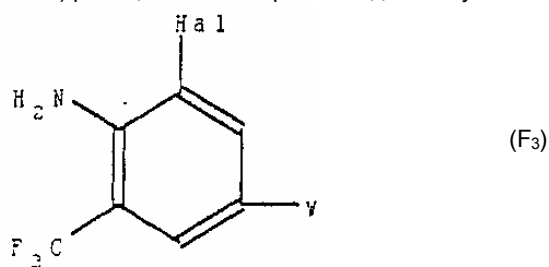
R'1 - M

в которой M представляет собой металл, а R'1 имеет значение, указанное выше для R1, в котором возможные реакционные группы могут быть защищены для получения соединения формулы (F2);



в которой R'1 и W имеют значения, указанные выше,

II) реакции галогенирования для получения соединения формулы (F3):

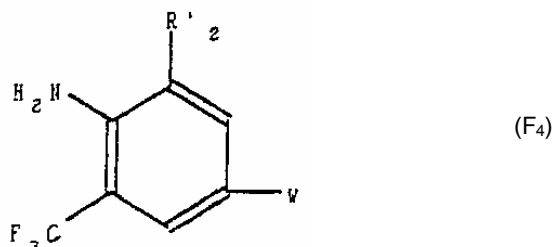


в которой Hal представляет собой атом галогена, а W имеет значение, указанное выше, которое можно:

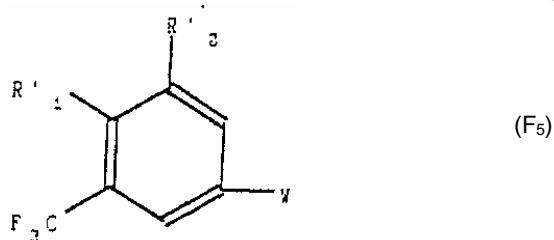
или подвергнуть реакции замещения по атому галогена с металлическим производным формулы (VII):

R'2 - M

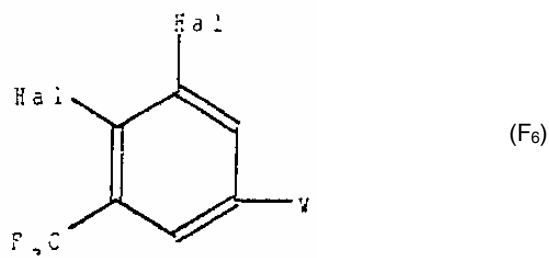
в которой M представляет собой металл, а R'2 имеет значение, указанное выше для R2, в котором возможные реакционные группы могут быть защищены, с получением соединения формулы (F4):



в которой R'₂ и W имеют значения, указанные выше, которое последовательно подвергают реакциям, определенным выше в пункте i); диазотированию аминорадикала с последующим галогенированием и затем реакции замещения с соединением формулы (VI) для получения соединения формулы (F₅):

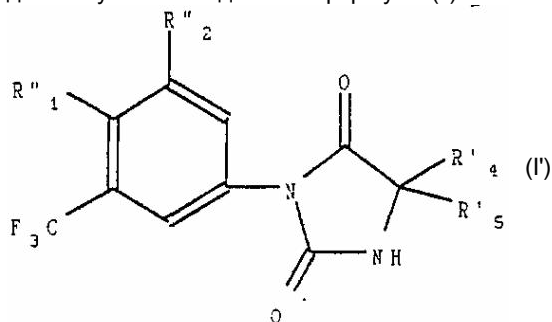


в которой R'₁ и R'₂ и W имеют значения, указанные выше;
или подвергнуть реакции диазотирования - галогенирования, для получения соединения формулы (F₆):



в которой оба атома галогена, обозначенные Hal, могут быть одинаковыми или разными, а W имеет значение, указанное выше, которое можно подвергнуть реакции замещения по атомам галогена с соединением "формулы (VI) или (VII) определенным выше с получением соединения формулы (F₅), определенной выше, в которой R'₁ и R'₂ являются одинаковыми,

соединения формул (F₁), (F₂), (F₃), (F₄), (F₅) и (F₆), в которых W представляет собой атом галогена, при необходимости и при желании, подвергают взаимодействию с соединением формулы (IV), указанной выше, для получения соединения формулы (I'):



в которой R''₁ и R''₂ такие, что:

или R''₂ представляет собой атом водорода,

а R''₁ представляет собой атом галогена или R' имеет определенные выше значения;

или R''₂ представляет собой атом галогена, а

R''₁ представляет собой аминорадикал или атом галогена;

или R''₂ представляет собой R'₂, определенный выше,

а R''₁ представляет собой аминорадикал или R'₁ имеет определенные выше значения;

соединения формул (A₁), (A₃) и (1'), при необходимости или при желании, подвергают одной или несколькими следующим реакциям в любом порядке:

а) реакции элиминирования защитных групп, которые могут присутствовать в R''₁, R''₂, R'₄ и R'₅;

б) реакции преобразования группы >C=O в группу >C=S;

в) обработка реактивом формулы Pal - R'₃, в которой R'₃ имеет значения, определенные выше для R₃, за исключением водорода, и где возможные реакционные группы могут быть защищены, а Hal представляет собой атом галогена, для получения соединения формулы (I), определенной выше, затем, при желании, эти соединения подвергают действию агента удаления защитных групп, который может иметь R'₃ или, при необходимости, действию этерифицирующего агента, агента амидирования или солеобразующего агента;

г) реакции преобразования аминорадикала в нитрорадикал.

В качестве заместителей, указанных выше и ниже указанными значениями могут быть следующие значения:

Под галогенами подразумевают атомы фтора, хлора, брома или йода.

Термин алкил означает линейный или разветвленный алкильный радикал, имеющий не более 12 атомов углерода, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор.бутил, трет.бутил, пентил, изоэтил, втор.пентил, трет.пентил, неопентил, гексил, изогексил, втор.гексил, трет.-гексил, гептил, октил, децил, ундецил, додецил.

Предпочтительно, алкилы содержат не больше 6 атомов углерода, такие как метил, этил, пропил, изопропил, пентил или гексил.

Термин алкенил означает линейный или разветвленный алкенильный радикал, содержащий не более 12 атомов углерода, например, винил, аллил, 1-пропенил, бутенил, пентенил, гексенил.

Среди алкенилов, предпочтительными являются те, которые содержат до 6 атомов углерода, такие как аллил, пропенил, бутенил, пентенил или гексенил.

Термин алкинил означает линейный или разветвленный алкинильный радикал, содержащий не больше 12 атомов углерода, например, этинил, пропаргил, бутинил, пентинил или гексинил.

Среди алкинилов, предпочтительными являются те, которые содержат до 4 атомов углерода, такие как пропаргил.

Термин алкокси означает линейный или разветвленный радикал, содержащий не более 12 атомов углерода, предпочтительно не более 6, такие как, предпочтительно, метокси, этокси, пропокси или изопропокси, а также линейный, вторичный или третичный буюкси, пентилокси или гексилокси.

Термин алкенилоксирадикал означает линейный или разветвленный радикал, содержащий не более 12 атомов углерода, предпочтительно, не более 6, например, аллилокси, 1-бутенилокси или пентенилокси.

Термин алкинилоксирадикал означает линейный или разветвленный радикал, содержащий не более 12 атомов углерода, предпочтительно, не более 5, например, пропаргилокси, бутинилокси или пентинилокси.

Под ацилом понимают, предпочтительно, радикал, содержащий не более 7 атомов углерода, например, формил, ацетил, пропионил, бутирил или бензоил, а также валерил, гексаноил, акрилоил, кротоноил или карбамоил.

Под моноалкиламинорадикалом понимают, предпочтительно, радикалы, в которых алкил включает не более 4 атомов углерода. Можно назвать такие радикалы, как метиламино, этиламино, пропиламино или бутил (линейный или разветвленный) - амина.

Точно так же, под диалкиламинорадикалом понимают, предпочтительно, радикалы, в которых алкил включает не более 4 атомов углерода. Можно назвать, например, диметиламино, диэтиламино, метилэтиламино.

Карбоксирадикал(ы) соединений формулы (1) могут быть переведены в соль, амид или сложный эфир с помощью различных групп, известных специалисту.

Под этерифицированной карбокси группой понимают, например, алкилоксикарбонильные радикалы, такие как метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, н-бутил, трет.бутилоксикарбонил или бензилоксикарбонил, причем эти радикалы могут быть замещены одним или несколькими радикалами, выбранными из, например, атомов галогенов, радикалов гидроксидов, алкокси, ацила, ацилокси, алкилтил, амина или арила, как например, хлорометильная, гидроксипропиловая, пропионилоксиметильная, метилтиометильная, диметиламиноэтильная, бензильная или фенетильная группа.

Можно назвать радикалы, образованные с легкорасщепляемыми сложноэфирными остатками, например, метоксиметил, этоксиметил; ацилоксиалкильные радикалы, такие как пивалоилоксиметил, пивалоилоксиэтил, ацетоксиметил или ацетоксиэтил; алкилоксикарбонилоксиалкильные радикалы, например, метоксикарбонилоксиметил или - этил, изопропилоксикарбонилоксиметил или - этил.

Список таких сложноэфирных радикалов можно найти, например, в европейском патенте EP 0034536.

Под амидированным карбокси радикалом понимают группы типа $-CON(R_6)(R_7)$, в которых радикалы R_6 и R_7 , одинаковые или разные, представляют собой атом водорода или алкил, включающий от 1 до 4 атомов углерода, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор.бутил или трет.бутил.

В определенных выше группах группа $-N(R_6)(R_7)$ представляет собой аминорадикал или моноалкиламино- или диэтиламинорадикал, определенные выше, но может означать также гетероцикл, образованный радикалами R_6 и R_7 с атомом азота, с которым они связаны; этот гетероцикл может содержать один дополнительный гетероатом. Можно назвать пирролил, имидазолил, индолил, пиперидино, морфолино или пиперазинил. Предпочтительны радикалы пиперидино, морфолино или пиперазинил, которые могут быть замещены на втором атоме азота, как например, в метилпиперазиниле, фторометилпиперазиниле, этилпиперазиниле, пропилпиперазиниле, фенилпиперазиниле или бензилпиперазиниле; в двух последних радикалах, фенил и бензил могут быть замещены, как например, в хлорфениле или трифторофениле.

Под солевой формой карбоксирадикала понимают соли, образованные, например, с одним эквивалентом натрия, калия, лития, кальция, магния или аммония. Можно также назвать соли, образованные с органическими основаниями, такими как метиламин, пропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, N,N-диметиламиноламин, трис(гидроксиметил)-аминометан, этаноламин, пиридин, пиколлин, дициклогексиламин, морфолин, бензиламин, прокаин, лизин, аргинин, гистидин, N-метилглутамин. Предпочтительно получают соль натрия.

Под арилом понимают карбоциклические арильные радикалы, такие как фенил или нафтил, или моноциклические, гетероциклические арилы, содержащие 5-6 звеньев или состоящие из конденсированных циклов, содержащих один или несколько гетероатомов, выбранных, преимущественно, из кислорода, серы или азота. Среди гетероциклических арилов с 5 звеньями можно назвать фурил, тиенил, пирролил, тиазолил, оксазолил, имидазолил, тиадиазолил, пиазолил, изоксазолил, тетразолил.

Среди гетероциклических арилов с 6 звеньями можно назвать пиридил, пиримидинил, пиридазинил, пиазинил.

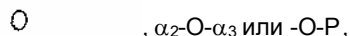
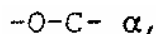
Среди конденсированных арилов можно назвать индолил, бензофураннил, бензотиенил, хинолинил.

Предпочтительными радикалами являются фенил, тетразолил и пиридил.

Под арилалкилом понимают радикалы, образованные комбинацией вышеуказанных арилов и алкилов.

Предпочтительно выбирают бензил, фенилэтил, пиридилметил, пиридилэтил или тетразолилметил.

Под сложно эфирным, эфирным или защищенным гидроксильным радикалом понимают, соответственно, радикалы:

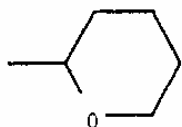


образованные из гидроксильного радикала -ОН с помощью обычных и известных специалистам методов, и в которых Р представляет собой защитную группу, а α_1 , α_2 и α_3 представляют собой, в частности, алкил, алкенил, алкинил, арил или арилалкид, содержащие не больше 12 атомов углерода, и которые могут быть замещены вышеописанным образом.

Примеры защитных групп Р, а также образование защищенного гидроксильного радикала, описано, в частности, в известной специалистам книге: Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene, Harvard University, изданной в 1981 году Wiley-Interscience Publishers, John Wiley & Sons.

Защитная группа гидроксильного радикала, которая обозначена символом Р, может быть выбрана, например, из следующего списка: формил, ацетил, хлорацетил, бромацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, трифторацетил, метоксиацетил, феноксиацетил, бензоил, бензоилформил, р-нитробензоил. Также можно называть такие группы как: этоксикарбонил, метоксикарбонил, пропоксикарбонил, β , β , β -трихлорэтоксикарбонил, бензилоксикарбонил, трет.-бутоксикарбонил, 1-циклопропилэтоксикарбонил, тетрагидропиранил, тетрагидротиипиранил, метокситетрагидропиранил, тритил, бензил, 4-метоксибензил, бензгидрил, трихлорэтил; 1-метил-1-метоксизтил; фталоил, пропионил, бутирил, изобутирил, валерил, изовалерил, оксалил, сукцинил и пивалоил, фенилацетил, фенилпропионил, мезил, хлорбензоил, пара-нитробензоил, пара-трет.бутилбензоил, каприлил, акрилоил, метилкарбамоил, фенилкарбамоил, нафтилкарбамоил.

Р может представлять собой, в частности, радикал



или производное кремния, например, триметилсилил.

Под ацилоксирадикалом понимают такие радикалы, в которых ацилы имеют значения, определенные выше, например, формилокси, ацетокси, пропионилокси, бутирилокс или бензоилокси.

14

Под арилтиорадикалом понимают предпочтительно радикалы, в которых арил означает указанные выше радикалы, например, фенилтио, пиридилтио, пиримидилтио, имидазолтио или N-метилимидазолтио.

Термин алкилтиорадикал означает, преимущественно, радикалы, в которых алкил имеет значения, определенные выше, например, метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, втор.-бутилтио, трет.-бутилтио, изопентилтио или изогексилтио; алкилтиорадикал может быть замещен как, например, в гидроксиметилтио, аминоктилтио, галогеналкилтио, предпочтительно, бромэтилтио, трифторометилтио, трифторэтилтио, пентафторэтилтио; арилалкилтио, например, бензилтио или фенетилтио.

Под циклическим радикалом, содержащим 3-6 звеньев, понимают карбоциклический или гетероциклический радикал, который может содержать один или несколько гетероатомов, выбранных из атомов серы, кислорода или азота. Под карбоциклическим радикалом понимают, в частности, циклоалкил, предпочтительно, циклопропил, циклобутил и, особенно, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

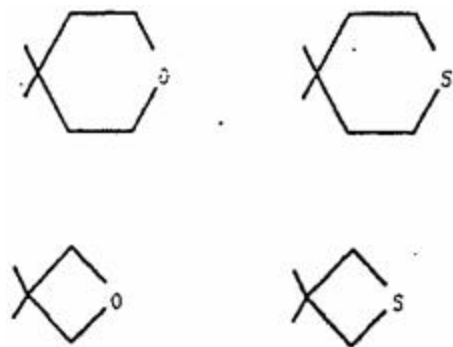
Под гетероциклическим радикалом, включающим один или несколько гетероатомов, понимают, предпочтительно, моноциклические, гетероциклические насыщенные радикалы, например, оксираннл, оксоланнл, диоксоланнл, пирролидиннл, имидазолидиннл, пиразолидиннл, пиперидил, пиперазиннл или морфолиннл.

Под алкилом, алкенилом или алкинилом, которые могут быть прерваны гетероатомом, выбранным из атомов серы, кислорода или азота. Понимают радикалы, включающие один или несколько из этих атомов, одинаковые или разные по своей структуре, причем эти гетероатомы не могут находиться на конце радикала. Можно назвать, например, алкоксиалкильные радикалы, такие как метоксиметильный, метоксиэтильный или пропилоксипропильный; алкоксиалкоксиалкильные радикалы, такие как метоксизетоксиметил, или алкилтиоалкильные радикалы, такие как, например, пропилиопропил, пропилиозтил, метилтиометил или N-метил-N-пропиламинопропил.

Во всех этих радикалах, атомы серы могут быть не окислены как, например, в алкилтио, арилтио, или, наоборот, окислены, с образованием алкилсульфинила, арилсульфинила, алкилсульфонила или арилсульфонила; алкилсульфинил и алкилсульфонил означая радикалы, в которых алкил выбран, например, из значений, приведенных выше для алкила, например, метилсульфинил, этилсульфинил, метилсульфонил или этилсульфонил;

арилсульфинил и арилсульфонил означают арилтиорадикалы, в которых арил выбран, например, из значений, приведенных выше для арила, такие как фенилсульфинил или -сульфонил, пиридилсульфинил или -сульфонил, пиримидилсульфинил или -сульфонил, имидазолилсульфинил или -сульфонил, или N-метилимидазолилсульфинил или -сульфонил.

R₄ и R₅ могут вместе образовывать, в частности, следующие гетероциклы:



В качестве конкретных примеров алкильных радикалов, замещенных одним или несколькими галогенами или галоалкилами, можно назвать монофтор, хлор, бром или подметил или - этил, дифторо, дихлоро или дибромометил, трифторометил или пентафторэтил.

В качестве конкретных примеров алкоксирадикалов, замещенных одним или несколькими галогенами или галоалкокси, можно назвать радикалы бромэтокс, трифторметокс, трифторэтокс или пентафторэтокс.

В качестве конкретных примеров замещенных арильных или аралкильных радикалов можно назвать такие, в которых фенил замещен одним или несколькими радикалами, выбранными из атомов иода, хлора или брома радикалов метокс, трифторметил, циано- или аминорадикалов.

Если соединение формулы (I), определенной выше, содержит аминорадикал, который может образовывать соли с кислотами, то эти кислотные соли также входят в объем изобретения.

Солями присоединения с неорганическими и органическими кислотами, являются соли соединений формулы (I), например, полученные с такими кислотами как соляная, бромистоводородная, иодистоводородная, азотная, серная, фосфорная, пропионовая, уксусная, муравьиная, бензойная, малеиновая, фумаровая, янтарная, винная, лимонная, щавелевая, глиоксалева, аспарагиновая, аскорбиновая, алкилмоносulьфоновые кислоты, например, метансульфоновая, этансульфоновая, пропансульфоновая; алкилдисульфоновые кислоты, например, метандисульфоновая, альфа, бета-этандисульфоновая; арилмоносulьфоновые кислоты, такие как бензолсульфоновая, и арилдисульфоновые кислоты.

В частности, можно назвать соли, образованные с соляной или метансульфоновой кислотами.

Более конкретно, объектом изобретения является способ получения, который определен выше, соединений формулы (I), охарактеризованной выше, в которой:

R_1 и R_5 , одинаковые или разные, выбирают из атома водорода, атомов галогенов, радикалов алкил, алкенил, алкинил, циано, трифторометил, амина, моноалкиламина и диалкиламина;

R_3 представляет собой атом водорода, алкил, который может быть прерван одним или несколькими атомами кислорода или серы, фенил или пиридил, причем эти радикалы могут быть замещены одним или несколькими радикалами, выбранными из атомов галогенов, фенила, гидроксила, который может быть превращен в эфир, сложный эфир или защищен, алкокси, циано, трифторометил, гидроксилалкила, карбоксы свободного, превращенного в сложный эфир, амид или соль, амина, моно- или диалкиламина, при этом атом азота в пиридиле может быть окислен;

R_4 и R_5 ,

или одинаковые или разные, представляют собой алкил, который может быть замещен одним или несколькими радикалами, выбранными из гидроксила, который может быть превращен в эфир, сложный эфир или защищен, атомов галогенов и радикалов алкилтио и фенилтио, которые сами могут быть замещены одним или несколькими радикалами, выбранными из атомов галогенов и гидроксила,

или вместе образуют радикал



в котором Т представляет собой атом кислорода или серы, X и Y, одинаковые или разные, представляют собой атом кислорода или серы.

Более конкретно, изобретение касается способа получения соединений формулы (I), охарактеризованной выше, в которой;

R_1 и R_2 , одинаковые или разные, такие, что один представляет собой атом водорода или цианорадикал, а другой выбран из атомов галогенов и циано или аминорадикалов;

R_3 представляет собой атом водорода или алкил, который может быть замещен гидроксидом, который может быть превращен в эфир, сложный эфир или защищен;

R_4 и R_5 , одинаковые или разные, представляют собой линейные или разветвленный алкил, включающий не более 6 атомов углерода, который может быть замещен одним или несколькими радикалами, выбранными из радикалов гидроксид, который может быть превращен в эфир, сложный эфир или защищен, и атомов галогенов, а X и Y представляют собой атом кислорода.

Еще более конкретно изобретение относится к вышеуказанному способу получения следующих соединений:

- 3-[4-амино-3-(трифторометил)фенил]5,5-диметил-2,4-имидазолидиндион,
- 5,5-диметил-3-(4-иод-3-(трифторометил)фенил)2,4-имидазолидиндион,
- 4-(4,4-диметил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)-2-(трифторометил)бензонитрил,
- 4-(4,4-диметил-2,5-диоксо-3-(4-гидроксипропил)-1-имидазолидинил)-2-(трифторометил)-бензонитрил,
- 4-(2,4-диоксо-1-(4-гидроксипропил)-8-окса-1,3-дизаспиро(4,5)декан-3-ил)-2-(трифторометил)бензонитрил,

-5,5-диметил-3-(4,5-дициано-3-(трифторометил)фенил)-2,4-имидазолидиндион, причем эти продукты могут находиться во всех возможных изомерных рацемических, энантиомерных или диастереоизомерных формах, а также их солей присоединения с неорганическими и органическими кислотами, или с неорганическими и органическими основаниями, которые пригодны для использования в фармации.

Для осуществления вышеуказанного способа работают, предпочтительно, в условиях, указанных ниже.

Чтобы получить соединение формулы (A₁), предпочитают использовать 0,5 моль соединения формулы (III) на 1 моль соединения формулы (II) в диметилформамиде или, предпочтительно, диметилацетамиде при температуре, примерно 0°C.

Соединением формулы (III) предпочтительно является, диметилдибромидантоин, используемый в виде раствора в диметилацетамиде и вводится в ортотрифторметиланилин формулы (II), который сам находится в виде раствора в диметилацетамиде, при температуре около 0°C.

Соединение формулы (A₂), которое образуется *in situ* в качестве промежуточного продукта, и которое не выделяют, представляет собой продукт селективного бромирования, которое осуществляется в параположении к аминорадикалу.

Таким образом, добавляют *in situ* 0,5 моль соединения B, т.е. диметилгидантоина, предпочтительно, в присутствии оксида меди (I) при температуре, примерно 155°C и получают, таким образом, с большим выходом соединение формулы (A₁).

Чтобы выделить соединение формулы (A₂), реакцию соединения формулы (II) с соединением формулы (III) можно проводить в диметилацетамиде, предпочтительно, при температуре 0°C.

Соединение формулы (A₂) может также быть получено селективным бромированием с помощью N-бромсукцинимид в твердой форме или в растворе, где в качестве растворителя используют диметилформамид или диметилацетамид, которые предпочтительнее таких растворителей как вода, ацетон или другие, обычно используемые полярные растворители.

Неожиданным образом, в этих условиях наблюдается высокая избирательность положения бромирования.

Также желательно работать, в данных условиях, при температуре от 0° до 20°C.

Соединение формулы (A₂), полученное таким образом, можно подвергнуть взаимодействию с производным гидантоина, т.е. с соединением формулы IV, чтобы получить соединение формулы (A₃); работают в растворителе, таком как триглим, диметилсульфоксид, оксид дифенила, диметилформамид или, предпочтительно, диметилацетамид.

Предпочтительно, работают в присутствии катализатора, такого как медь в самородном виде или в форме закиси или окиси меди.

Желательно проводить реакцию в диметилацетамиде в присутствии закиси меди (I) при температуре порядка 165°C.

Соединение формулы (A) можно подвергнуть реакции диазотирования, например, с образованием хлоргидрата: таким образом, образуют соль диазония ($N\equiv N^{\oplus}$, Cl^{\ominus}), осуществляя реакцию с нитритом натрия в соляной кислоте.

Получаемая таким образом соль диазония может быть, при желании, выделена в форме нерастворимой в воде соли тетрафторбората (BF_4^{\ominus}) посредством воздействия тетрафторборатом натрия ($NaBF_4$).

Полученная соль диазония, т.е. соединение формулы (V), можно подвергнуть затем реакции галогенирования, чтобы получить соединение формулы (F₁).

Реакция галогенирования может являться бромированием, осуществляемым взаимодействием, например, бромида натрия или лития в таком растворителе как, например, смесь вода/метиленхлорид, или предпочтительно, иодированием, осуществляемым действием иодида натрия в смеси вода/метиленхлорид.

Можно также получить соединение формулы (F₁), в котором атом галогена является фтором, нагревая соль диазония, выделенную выше в форме тетрафторбората при температуре порядка от 60°C до 80°C.

Таким образом, полученное соединение формулы (F₁) можно подвергнуть в реакции замещения по атому галогена, который является, преимущественно, атомом иода, чтобы ввести радикал R'₁ и получить, таким образом, соединение формулы (F₂). Реакцию проводят в таком растворителе как, например, диметилформамид, в соединениях формул (VI) и (VII), M представляет собой металл, такой как медь или никель, или, в частности, палладий, чтобы ввести ацетиленовый радикал. Соединениями формул (VI) и (VII) могут, таким образом, являться цианид меди или трифторометилкупрат (CF_3Cu), полученный взаимодействием триметил (трифторметил) силана с фторидом калия и с йодидом меди в диметилформамиде.

Реакция галогенирования соединения формулы (A) для получения соединения формулы (F₃) может быть осуществлена в обычных условиях, например, бромированием с помощью N-бромсукцинимид в таком растворителе как, например, диметилформамид при температуре порядка от 20° до 30°C: атом галогена становится, таким образом, в положение орто к аминорадикалу.

Соединение формулы (F₃) можно для того, чтобы получить соединение формулы (F₄), подвергнуть реакции замещения атома галогена радикалом R'₂ в обычных условиях, известных специалисту, в частности, в таких, которые определены выше, чтобы ввести радикал R'₁ в соединение формулы (F₁).

Таким образом, полученный амин формулы (F₄) может быть преобразован в соль диазония, которую галогенируют и затем замещают на атоме галогена радикалом R'₁ в тех же условиях, которые определены выше, чтобы получить соединение формулы (F₅).

Реакция галогенирования соединения формулы (F₃) до получения соединения формулы (F₆) может быть осуществлена в обычных условиях, в частности, образованием соли диазония на аминорадикале, затем галогенированием в условиях, описанных выше.

Соединение формулы (F₆) может быть в свою очередь, замещено на обоих атомах галогена, в частности, одним и тем же цианорадикалом, например, посредством действия цианида меди в диметилформамиде.

Соединение формул (F₁), (F₂), (F₃), (F₄), (F₅) или (F₆) можно подвергнуть обработке соединением формулы (IV), чтобы получить соответствующее соединение формулы (I) в условиях, описанных выше для реакции соединения формулы (A₂) с соединением формулы (IV) для получения соединения формулы (I').

Полученные таким образом соединения формул (A₁), (A₃) и (I') можно, при необходимости и при желании, подвергнуть реакции замещения с помощью галогенированного производного формулы R'₃-Hal, в которой R'₃ может представлять собой, в частности, ацилированное производное, в частности, соединение ZO-alk-Hal, в котором alk представляет собой алкил, Z представляет собой ацил, такой как, в частности, ацетил или силил, а Hal представляет собой атом галогена предпочтительно, атом брома, иода или хлора, которые предпочтительнее фтора.

Реакцию осуществляют в растворителе, например и в частности, в диметилформамиде или диметилацетамиде, в присутствии сильного основания, такого как гидроксид натрия, гидрид натрия или калия. Можно осуществить реакцию переноса фазы в присутствии четвертичных солей аммония, таких как трет.-бутиламмоний.

Таким образом, получают, в частности, соединения формулы (I), в которой R₃ представляет собой алкил, замещенный гидроксилом, свободным, переведенным в сложный эфир, простой эфир или защищенным, например, ацилированным или силилированным.

Возможные реакционные группы, которые могут иметь или представлять собой R'₁, R'₂, R'₃, R'₄ или R'₅ и которые могут быть защищены, могут, в частности, представлять собой гидроксильные или аминные группы. Для защиты этих групп используют обычные защитные группы. Можно привести примеры следующих защитных групп аминорадикала: трет.-бутил, трет.-амил, трихлорацетил, хлорацетил, бензгидрил, тритил, формил, бензилоксикарбонил.

В качестве защитной группы гидроксирадикала можно назвать такие радикалы как формил, хлорацетил, тетрагидропиранил, триметилсилил, трет.-бутил-диметилсилил.

Разумеется, приведенный список не является ограничивающим, и другие защитные группы, известные, например, в химии пептидов, могут быть также использованы. Список таких групп содержится, в частности, во французском патенте BF2.499.995, содержание которого включено здесь в качестве ссылки.

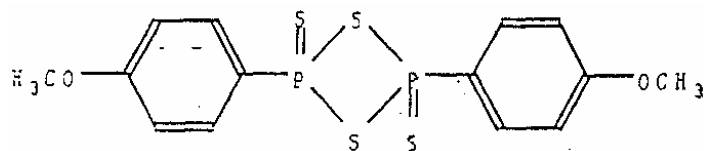
Возможные реакции элиминирования защитных групп осуществляются так, как указано в упомянутом патенте BF2.499.995. Наилучшим способом элиминирования является кислый гидролиз с помощью кислот, выбранных из соляной, бензолсульфоновой или паратолуолсульфоновой, муравьиной или трифтороуксусной кислот. Предпочтительна соляная кислота.

Возможная этерификация соединений, в которых R'₃ содержит свободный радикал OH, может быть осуществлена в классических условиях. Можно использовать, например, кислоту или ее функциональное производное, например ангидрид, такой как уксусный ангидрид в присутствии основания, такого как пиридин.

Возможна этерификация или возможное образование солей соединений, в которых R'₃ содержит группу COOH, осуществляют в известных специалисту классических условиях.

Возможное амидирование соединений, в которых R'₃ содержит радикал COOH, осуществляется в классических условиях. Можно использовать реакцию первичного или вторичного амина с функциональным производным кислоты, например, с симметричным или смешанным ангидридом.

Реакция преобразования группы (групп) >C=O в группу >C=S проводится с использованием так называемого реактива Лавессона формулы:



который является торговым продуктом, выпускаемым, например, фирмой FLUKA, использование которого описано, например, в публикации: Bull. Soc. Chim. Belg. vol 87, N 3, 1987, стр. 229.

Когда хотят преобразовать две группы >C=O в две группы >C=S, тогда используют избыток реактива Лавессона. То же самое относится и к случаю, если исходная молекула содержит одну группу >C=S и одну группу >C=O, и если хотят преобразовать указанную группу >C=O в группу >C=S.

И наоборот, если исходная молекула содержит две группы >C=O и нужно получить соединение, содержащее только одну группу >C=S, реакцию проводят при недостатке реактива Лавессона. В этом случае получают, как правило, смесь трех продуктов: два продукта, содержащих одну группу >C=O и одну группу >C=S, и один продукт, содержащий две группы >C=S. Эти продукты могут потом быть разделены такими обычными методами, например, хроматографией.

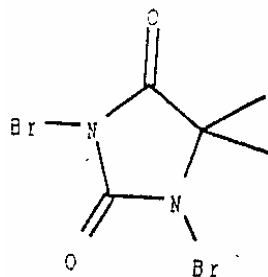
Реакция преобразования аминорадикала в нитрорадикал может быть проведена в обычных и известных специалисту условиях, которые, в частности, описаны в следующих источниках:

- Emmons W.D., J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 5528;
- Holmes RR and Bayer Rp, J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 3454.

Способ получения некоторых соединений формулы (I), описанной выше, приведен во французском патенте №2693461.

Настоящее изобретение касается более конкретно, способа получения соединений формулы (I), определенной выше, отличающегося тем, что для получения соединения формулы (A₁) из соединений формул (II), (III) и В определенных выше, работают в растворителе, выбранном из диметилсульфоксида, триглицеридов диметилацетамида или диметилформамида, предпочтительно, диметилацетамида.

Еще более конкретно способ получения соединений формулы (I), определенной выше, отличается тем, что соединение формулы (III) является дибромированным производным формулы:



и что используют 0,5моль этого соединения и 0,5моль соединения формулы В на 1моль соединения формулы (II).

Наконец, еще более конкретно способа получения соединений формулы (I), определенной выше, отличается тем, что реакцию проводят при температуре от 130°C до 160°C, предпочтительно, при 155°C.

Исходные соединения формулы (II), (III), (B), (IV), (VI) и (VII), с которыми осуществляется способ по изобретению для получения соединений формулы (I), известны и продаются или могут быть получены известными специалистами методами.

Соединения формулы (IV), являющиеся производными гидантоина, широко используются и упомянуты в литературе, например, в следующих документах:

- J. Pharm. Pharmacol., 67, Vol. 19(4), стр. 209-16 (1967)
- J. Chem. Soc. 74, (2), стр. 219-21 (1972)
- Khim. Farm. Zh., 67 Vol 1 (5) стр. 51-2
- Патент Германии 2.217.914.
- Европейский патент 0.091.596.

- J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, 74(2) стр. 48, стр. 219-21. Объектом настоящего изобретения являются также новые промышленные продукты, которые соответствуют следующим соединениям:

- 3-[4-амино-3-(трифторметил)фенил]-5,5-диметил-2,4-имидазолидиндион,
- 5,5-диметил-3-(4-иод-3-(трифторметил)фенил)-2,4-имидазолидиндион,
- 5,5-диметил-3-(4,5-дициано-3-(трифторметил)фенил)-2,4-имидазолидиндион.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют изобретение, не ограничивая его объем.

ПРИМЕР 1: 3-[4-амино-3-(трифторметил)фенил]-5,5-диметил-2,4-имидазолидиндион.

При 20°C±2°C вводят 100г О-трифторометиланилина, затем, поддерживая ту же температуру, добавляют 100мл диметилацетамида. При взбалтывании охлаждают до 0°C±2°C и добавляют в течение около 30 минут раствор 88,8г дибромдиметилгидантоина и 100мл диметилацетамида, поддерживая температуру при 0°C±2°C. Продолжают взбалтывание в течение 30 минут, затем нагревают до 20°C±2°C и добавляют 40г диметилгидантоина, затем 50г оксида меди. Нагревают с обратным холодильником в течение, примерно, 18 часов, затем охлаждают до 20°C±2°C, взбалтывают 30 минут, после чего фильтруют, центрифугируют и промывают 4х25мл диметилацетамидом. Затем, при взбалтывании, вливают в течение 1 часа при 20°C±2°C, 300мл чистого гидрата окиси аммония с 22° Боме и 300мл деминерализованной воды, взбалтывают 1 час при 20°C±2°C, затем охлаждают до 0°C±5°C и поддерживают взбалтывание еще 1 час. Потом центрифугируют, промывают при 20°C±2°C с помощью 100мл чистого гидрата окиси аммония с 22° Боме, потом 4х100мл деминерализованной водой и высушивают. Таким образом, получают 155,8г целевого продукта.

Анализ: ИК CHCl₃ (см⁻¹)

NH/NH ₂	=C-NH ₂	3510
	=C-NH	3449
	-C-NH ₂	3429
	$\gamma = 0$	1781-1719

Ароматика +NH₂ изг. 1637-1585-1516-1511

ПРИМЕР 2: 5,5-диметил-3-(4-иод-3-(трифторметил)фенил)-2,4-имидазолидиндион.

При 20°C±2°C вводят 140г продукта примера 1 и 210мл деминерализованной воды, начинают взбалтывание и вводят в течение около 5 минут, 210мл чистой соляной кислоты с 22° Боме. Продолжают взбалтывание 30 минут при 35°C-40°C, затем, также при взбалтывании, охлаждают до 0°C±5°C. Добавляют затем 28мл метиленхлорида, затем, в течение около 30 минут при 0°C±5°C, раствор 43,7г нитрита натрия в 70мл деминерализованной воды. Еще 1 час продолжают взбалтывание при 0°C±5°C, добавляют в течение 45 минут раствор 87,7г иодида натрия в 140мл деминерализованной воды. Взбалтывание продолжают еще 1 час и добавляют 700мл метиленхлорида. Взбалтывают 15 минут при 0°C±5°C, добавляют за 1 прием 28г метабисульфита натрия и взбалтывают еще 30 минут, давая температуре подняться до 20°C. Выливают, декантируют органическую фазу, снова экстрагируют водную фазу с помощью 280мл метиленхлорида, затем органические фазы промывают 3х140мл насыщенным водным раствором NaCl. Высушивают соединенные хлорометиленовые фазы. Фильтруют и промывают 3х70мл метиленхлорида и получают 184,5г требуемого продукта (белые кристаллы). Т.пл. = 164°-165°C.

ПРИМЕР 3 4-(4,4-диметил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)-2-(трифторометил)-бензонитрил.

Вводят 184г продукта примера 2 при 20°C±2°C и, при взбалтывании, добавляют 66,15г цианида меди и 420мл диметилформамида, затем нагревают, отгоняя при этом метиленхлорид, пока не достигают температуры 130°C реакционной среды и поддерживают затем взбалтывание 5 часов при этой температуре. Охлаждают при взбалтывании до 20°C±2°C, выдерживают 1 час в данных условиях, затем центрифугируют и промывают 3х0,3об.диметилформамида. Затем добавляют во взбалтываемую смесь при 20°C±2°C 700мл чистого гидрата окиси аммония с 22° Боме с 700мл деминерализованной воды. Взбалтывают 1 час при 20°C±2°C, затем охлаждают до 0°C±5°C, продолжают взбалтывание 1 час при 0°C±5°C, центрифугируют и промывают 2х140мл чистого гидрата окиси аммония 22° Боме при 20°C±2°C, затем 4х140мл деминерализованной воды, после чего высушивают. Очищают, добавляя 1105мл

этилацетата, затем кипятят с обратным холодильником при перемешивании и добавляют 12,3г активированного угля СХ. Продолжают кипятить с обратным холодильником при взбалтывании в течение 30 минут, затем фильтруют, промывают 3х61мл кипящим этилацетатом, концентрируют при взбалтывании, охлаждают, не прекращая взбалтывания, до $0^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ и выдерживают в этих условиях в течение 2 часов. Центрифугируют и промывают 3х37мл этилацетатом при $0^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, и высушивают. Таким образом, получают 103,7г требуемого продукта (светлобежевый порошок).

Т.пл. = 210°C .

Анализ: ИК nujol (cm^{-1})
область ОН/НН макс. 3340

-C \equiv N 2245

\backslash = 0 1789-1720

Ароматика 1612-1575-1505

ПРИМЕР 4: 4-(4,4-диметил-2,5-диоксо-3-(4-гидроксипентил)-1-имидазолидинил)-2-(трифторометил)-бензонитрил.

При $20-22^{\circ}\text{C}$ вводят 300мл диметилформамида и 100г продукта из примера 3 и взбалтывают около 5 минут при этой температуре, затем добавляют 98,5г 4-бромбутилацетата, затем 20г гидроксида натрия и продолжают взбалтывание в атмосфере азота при $20-22^{\circ}\text{C}$ в течение, примерно, 22 часов. Продолжая взбалтывание, добавляют при данной температуре 20г гидроксида натрия, потом в течение 5 минут примерно 400мл метанола и выдерживают в заданных условиях в течение 1 часа. При самопроизвольном изменении температуры вводят при взбалтывании 500мл деминерализованной воды с температурой 20°C , взбалтывают, добавляют 500мл деминерализованной воды с температурой 20°C и взбалтывают 1 час при $25-30^{\circ}\text{C}$, затем, все время взбалтывая охлаждают до $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ и оставляют на 2 часа. Центрифугируют, промывают 4х100мл деминерализованной водой и высушивают. Очищают добавлением, при $20-22^{\circ}\text{C}$, 696мл метилхлорида и промывают 3х232мл деминерализованной водой, затем высушивают, добавляют 5,8г сажи супра, выдерживают, взбалтывая при $20^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ в течение 2 часов, затем фильтруют и прополаскивают 2х116мл метилхлоридом. Концентрируют при взбалтывании, добавляют 116мл этанол-денатурированный толуол с 20°C , затем 174мл деминерализованной воды. При взбалтывании охлаждают до $20-22^{\circ}\text{C}$, оставляют, не прекращая взбалтывания, на 2 часа при этой же температуре, затем охлаждают до $0^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ и оставляют в этих условиях на 1 час. Центрифугируют, промывают 2х58мл этанолом, содержащим 50% воды, при $0^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ и высушивают. Таким образом, получают 111,5г требуемого продукта (белого порошка).

Т.пл. = 102°C .

ПРИМЕР 5: 4-(4,4-диметил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)-2-(трифторометил)бензонитрил

Стадия 1: пара-бром-орто-трифторометиланилин

1-й метод:

Вводят 100г орто-трифторометиланилина и 200мл диметилацетамида и охлаждают до $0^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$. В течение 30 минут добавляют, при $0^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, 88,8г дибромодиметилгидантоина и взбалтывают 15 минут, поддерживая температуру $0^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$. Затем дают температуре подняться до 20°C и выливают в 200мл деминерализованной воды при $20^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$. Взбалтывают 15 минут, добавляют 400мл изопропилового эфира, отстаивают для отделения водной фазы и промывают органическую фазу 2х100мл деминерализованной воды, водные фазы извлекают 100мл изопропилового эфира, а объединенные органические фазы высушивают, фильтруют и промывают 2х20мл изопропиловым эфиром. Концентрируют при температуре $30-40^{\circ}\text{C}$ и получают 149г требуемого продукта (оранжево-коричневое масло).

2-й метод:

Вводят 100г орто-трифторометиланилина и 200мл диметилацетамида и добавляют за примерно 30 минут при $20^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 107,3г N-бромосукцинимид в виде порошка. Поддерживают температуру $20^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ и проводят взбалтывание в атмосфере азота при $20^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ в течение 15 минут, затем выливают в 200мл деминерализованной воды с температурой $20^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, взбалтывают 15 минут и добавляют 400мл изопропилового эфира. Отстаивают до отделения водной фазы, промывают органическую фазу 2х100мл деминерализованной водой, реэкстрагируют водные фазы с помощью 100мл изопропилового эфира и высушивают объединенные органические фазы. Фильтруют, промывают 2х20мл изопропиловым эфиром, концентрируют и получают 149г требуемого продукта.

Анализ: ИК на CHCl_3 (cm^{-1})

=C-NH₂ 3520-3430

NH₂ изг. + ароматика 1634-1610-1581-1492

Стадия 2: фтороборат парабром-ортотрифторометилдiazония

При 20°C вводят 120г продукта, полученного на стадии 1, и 240мл деминерализованной воды, затем, примерно за 15 минут температура поднимается до $35-40^{\circ}\text{C}$ и вводят 375мл концентрированной чистой соляной кислоты с 22° Боме. Взбалтывают 30 минут, опуская температуру до 20°C , охлаждают до $0^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ и в течение примерно 30 минут вводят, поддерживая температуру $0^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, раствор 240мл деминерализованной воды и 72,5г нитрита натрия и взбалтывают при этой температуре в течение 1 часа. При этой же температуре добавляют 140г тетрафторобората натрия, взбалтывают 1 час при $0^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ и фильтруют, прополаскивают 2х50мл ледяной деминерализованной водой и получают 194,14г требуемого продукта.

Стадия 3: пара-бром-орто-трифторометилбензонитрил.

При 20°C вводят 13,5г цианида меди и 400мл деминерализованной воды, поддерживают температуру $20^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, взбалтывают в течение около 5 минут раствор 41,6г цианида натрия и 100мл деминерализованной воды, охлаждают до $0^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ и, поддерживая эту температуру, вводят, за примерно 10 минут, 194г полученной на стадии 2 соли diazonия. Продолжают взбалтывание при $0^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа, затем повышают температуру до 20°C и добавляют 50мл концентрированного гидроксида аммония и 1л метилхлорида. Отстаивают, промывают, высушивают, концентрируют, поглощают в 160мл гептана, фильтруют, высушивают и очищают кремниевой хроматографией, используя гептан-этилацетат (9-1) в

качестве элюента и получают 86г требуемого продукта (белые кристаллы)/

Т.пл. = 30°C.

Анализы: ИК CHCl_3 (cm^{-1})

-C=N -2240

Ароматика 1598-1570-1488

Стадия 4: 4-(4,4-диметил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)-2-(трифторометил)бензонитрил.

При 20°C вводят 110г продукта, полученного на стадии 3, и 275мл диметилацетамида. При взбалтывании при 20°C добавляют 31,7г оксида меди Cu_2O и 67,7г диметилгидантоина. В течение примерно, 5 часов, нагревают при 165°C, охлаждают до 20°C, затем фильтруют и прополаскивают 3х55мл диметилацетамидом. Готовят раствор 550мл концентрированного чистого гидроксида аммония 22° Боме и 550мл ледяной воды и вводят его при 0°C в течение примерно 15 минут оставляют на примерно 1 час при 0°C, затем центрифугируют, промывают 110мл 50%-го водного раствора гидроксида аммония, затем 4х110мл деминерализованной водой. Высушивают и очищают добавлением 125мл толуола и 125мл ацетонитрила, затем нагревают при 80°C в течение 1 часа и дают охладиться. Затем взбалтывают 1 час при 0°C, фильтруют, центрифугируют и промывают 2х25мл ледяным раствором (ацетонитрил/толуол (1:1)). Высушивают и получают 104,4г требуемого продукта.

Т.пл. = 210°C.

ПРИМЕР 6: 4-(4,4-диметил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)-2-(трифторометил)бензонитрил.

Стадия 1: 3-(трифторометил)-4-цианохлоробензол.

При 20°C вводят 100г 2-трифторометила-4-хлоридбензола, 200мл диметилформамида и 58,7г цианида меди, нагревают в течение 3 часов при 140°C, дают остыть до 20°C, затем вливают в 600мл ледяной деминерализованной воды. Фильтруют, промывают 3х200мл изопропиловым эфиром, отстаивают до отделения водной фазы и извлекают ее 3х200мл изопропиловым эфиром. Объединяют органические фазы и промывают их 200мл деминерализованной воды, после чего высушивают. Получают 66,64г требуемого продукта.

Анализы: ИК на CHCl_3 (cm^{-1})

C≡N ~2238

Ароматика 1601-1570

Стадия 2: 4-(4,4-диметил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)-2-(трифторометил)-бензонитрил.

Вводят 4,47г продукта, полученного на стадии 1, 11,2мл триглица, 2,78г 5,5-диметилгидантоина и 1,34г оксида меди (1), суспензию взбалтывают и нагревают при 215°C в течение 4 часов. Затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют, промывают с помощью 4,5мл триглица и взбалтывают, при температуре, не превышающей 25°C, 4,5мл концентрированного гидроксида аммония 22° Боме, 26мл воды и 4,5мл толуола. Взбалтывают 15 минут при 20°C, затем охлаждают до -10°C, взбалтывают 1 час, центрифугируют, промывают 2,2мл толуола, затем 4,5мл воды и высушивают. Получают 1,98г требуемого продукта (бурые кристаллы).

Т.пл. = 210°C.

Анализы: ИК nujol (cm^{-1})

Абсорбция OH/NH ~3340

C=N ~2240

$\begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} = 0$ 1788-1721

Ароматика 1610-1572-1504

ПРИМЕР 7: 5,5-Диметил-3-(4,5-дициано-3-(трифторометил)фенил)-2,4-имидазолидиндион

Стадия 1: 3-(5,5-диметил-2,4-имидазолидин)-2-амино-3-(трифторометил)бромбензол.

При 20°C±2°C вводят 20г продукта из примера 1 и 40мл диметилацетамида, охлаждают до 10°C±2°C, взбалтывая в атмосфере азота, добавляют в течение примерно 30 минут при 10°C±2°C 12,5г N-бромсукцинимид в виде порошка. Поддерживают температуру 10°C±2°C, взбалтывают 15 минут, температуру повышают до 20°C, затем взбалтывают еще 1 час. Выливают в 200мл метиленхлорида, вводят 100мл деминерализованной воды при температуре 20°C±2°C, отстаивают, промывают органическую фазу 2х50мл деминерализованной водой с температурой 20°C±2°C, высушивают и концентрируют. Получают 22г требуемого продукта.

Стадия 2: 4-(5,5-диметил-2,4-имидазолидиндион)-2-бром-5-(трифторометил)иодбензол.

При 20°C вводят 20г продукта, полученного на стадии 1, и 30мл деминерализованной воды, и, поднимая температуру до 35-40°C вводят в течение 15 минут 30мл соляной кислоты 22° Боме. Взбалтывают 30 минут, снижая температуру до 20°C, охлаждают до 0°C±2°C и вводят в течение 30 минут при этой температуре раствор 12мл деминерализованной воды и 4,9г нитрита натрия. Взбалтывают при этой температуре в течение 1 часа и добавляют, не прекращая взбалтывания, 100мл метиленхлорида, затем в течение 30 минут раствор 9,83г иодида натрия и 10мл деминерализованной воды, оставляют при взбалтывании при 0°C±2°C на 1 час, затем температуру поднимают до 10°C. Добавляют 4г метабисульфита натрия, отстаивают, промывают в воде метиленхлоридные фазы, высушивают и концентрируют. Получают 18,5г требуемого продукта.

Анализы: CHCl_3 (cm^{-1})

=C-NH 3446

$\begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} = 0$ 1790-1730

Ароматика 1597-1560

Стадия 3: 5,5-даметил-3-(4,5-дициано-3-(трифторометил)фенил)-2,4-имидазолидиндион.

При 20°C вводят 13г продукта, полученного на стадии 2, 26мл диметилформамида, 2,7г цианида меди и 1,47г цианида натрия и нагревают при 150°C в течение 20 часов. Затем охлаждают до 20°C, вливают в смесь 50мл деминерализованной воды и 50мл гидроксида аммония 22° Боме, фильтруют, промывают 3х50мл метиленхлоридом, декантируют водную фазу и рекстрагируют 3х50мл метиленхлоридом. Органические фазы объединяют и промывают 50мл деминерализованной воды, затем высушивают.

Метиленхлоридную фазу взбалтывают 1 час при 20°C с 1,5г активированного угля и выпаривают метиленхлорид, заменяя его 30мл изопропилового эфира. Центрифугируют при 20°C, промывают 3x10мл изопропиловым эфиром и высушивают. Очищают кремниевой хроматографией, используя в качестве элюента метиленхлорид - этилацетат (95-5), затем растворением в изопропанол при температуре кипения с обратным холодильником, фильтруют, промывают в изопропанол, концентрируют, охлаждают 1 час, центрифугируют и высушивают. Получают 3,1г требуемого продукта (белые кристаллы).

Т.пл. = 159-160°C.

Анализ:	ИК
ОН/НН	3403-3388
C≡N	2236
$\lambda = 0$	1776-1738-1729
Ароматика	1606-1575-1502

ПРИМЕР 8: 4-(2,4-диоксо-8-окса-1,3-дiazаспиро[4,5]декан, 3-ил)2-трифторметил)аминобензил

Взбалтывают в течение 18 часов при 150-155°C смесь 7г пара-бром-ортотрифторометиланилина, полученного на стадии 1 примера 5, 15мл диметилацетамида, 2,33г оксида меди (I) и 6г 5-[спиро(4-пиран)]2,4-имидазолидиндиона (получение которого описано ниже). Охлаждают до 20-22°C, фильтруют, промывают 2x7мл диметилацетамидом и вводят в 200мл воды. Взбалтывают 1 час при комнатной температуре, центрифугируют и промывают смесью воды и 20%-го гидроксида аммония (50/50), затем водой. После высушивания при 40°C, получают 9,1г требуемого продукта.

ПОЛУЧЕНИЕ 5[спиро(4-пиран)]2,4-имидазолидиндиона, используемого в примере 8.

Нагревают в течение 4 часов при 45-50°C 5г тетрагидро-4h-пиран-4-она, 25мл деминерализованной воды, 25мл этанола, 7,2г цианида калия и 57г карбоната аммония. При пониженном давлении концентрируют до сухого состояния. Поглощают сухой экстракт 50мл воды, центрифугируют, промывают и высушивают при 40°C. Получают 7,2г требуемого продукта.

Спектр ЯМР (ДМСО) 1,47-1,84; CH₂-C; 3,59-3,81: CH₂O; 8,57-10,67: NH-C=O

ПРИМЕР 9: 4-(2,4-диоксо-8-окса-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)2-трифторометил)иодобензил.

Действуют как в примере 2, исходя из 8г продукта, полученного в примере 8, используя 10мл соляной кислоты 22° Боме, 2,18г нитрита натрия и 5,5г иодида натрия. Получают 8,9г требуемого продукта.

ПРИМЕР 10: 4-(2,4-диоксо-8-окса-1,3-дiazаспиро[4,5]декан, 3-ил)2-трифторометил)бензонитрил.

Действуют как в примере 3, используя 3,2г цианида меди. После перекристаллизации в изопропанол, получают 1,8г требуемого продукта.

Спектр ЯМР: CDCl₃ 1,78 (m), 2,55 (m): C-CH₂; 3,70 (m), 4,13 (m): CHO; 6,21 (s): CONH; 7,95 (m), 8,11 (m): H ароматические

ПРИМЕР 11: 4-(2,4-диоксо-1-(4-гидроксibuтил)8 окса-1,3-дiazаспиро [4,5]декан-3-ил)2-трифторометил)бензонитрил

55г 50%-го гидрида натрия вводят в масло и добавляют в течение 25 минут, 340мг продукта, полученного в примере 10, растворенного в 25мл диметилформамида, через 20 минут после полного выделения водорода, добавляют 0,41г 4-иодобутокситриметилсилана и взбалтывают 18 часов при комнатной температуре. Выливают в 10мл воды, экстрагируют этиловым эфиром, промывают водой, затем соленой водой, высушивают и добавляют 10мл метанола и 1мл 2N соляной кислоты, взбалтывают 30 минут и вливают в 20мл насыщенной NaCl воды, экстрагируют хлороформом, высушивают, выпаривают насухо и хроматографируют остаток на двуокиси кремния используя смесь метиленхлорид - ацетон (8-2) в качестве элюента.

Получают 369мг требуемого продукта.

Спектр ИК (CHCl₃) см⁻¹

ОН	3626-3485
C≡N	2235
C=O	1775-1721
ароматика	1615-1602-1575-1505