



УКРАЇНА

(19) UA (11) 39128 (13) C2

(51) 7 C07D233/46

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 2-(2,6-ДИХЛОРФЕНІЛАМІНО)-2-ІМІДАЗОЛІНУ ГІДРОХЛОРИДУ

(21) 96062286

(22) 11.06.1996

(24) 15.06.2001

(46) 15.06.2001, Бюл. № 5, 2001 р.

(72) Лук'яненко Микола Григорович, Кіріченко Тетяна Іванівна, Варава Тетяна Андріївна, Єрко Олександр Костянтинович, Мальцев Георгій Володимирович

(73) СПІЛЬНЕ УКРАЇНСЬКО-БЕЛЬГІЙСЬКЕ ХІМІЧНЕ ПІДПРИЄМСТВО "ІНТЕРХІМ"

(56) 1. SU, 999966, 1983.

2. UA, 5557, 1996.

3. UA, 19310, 1997.

4. SU, 997607, 1983.

(57) Способ получения 2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорида взаимодействием 2,6-дихлоранилина с 1-ацетил-2-имидазolidоном в среде хлорокиси фосфора с последующей обработкой образующегося производного 2-имидазолина метанолом и выделением целевого продукта известным путем, **отличающийся** тем, что взаимодействие 2, 6-дихлоранилина с 1-ацетил-2-имидазolidоном осуществляют при 75-80°C в течение 7,5-8 часов, а образующийся при этом гидрохлорид 1-ацетил-2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина обрабатывают метанолом.

Изобретение относится к способу получения 2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорида, известного в отечественной фармакологии под названием "клофелин". Клофелин является антигипертензивным средством и широко применяется для купирования гипертонических кризов и в офтальмологической практике для консервативного лечения открытоугольной глаукомы.

Известен способ получения клофелина (Р.Г. Глушков, Л.Н. Дронова, Л.А. Николаева, М.Д. Машковский и др. Авт. свид. СССР № 509589, 05.04.76) хлорированием тетраметилтиурамдисульфида с образованием хлорида N,N-диметилфосгенимина, который в результате взаимодействия с 2,6-дихлоранилином превращается с выходом 84% в гидрохлорид N,N-диметил-N'-(2,6-дихлорфенил)-α-хлорформамидин. Последний выделяют, очищают и подвергают взаимодействию с избытком этилендиамина в среде этиленгликоля в течение 3 ч при 20–25°C и 1,5 ч при 145–150°C. После реакции избыток этилендиамина и этиленгликоль отгоняют в вакууме. Остаток обрабатывают водой, соляной кислотой, фильтруют. Осадок дважды промывают водой и ацетоном и получают клофелин с выходом 55% в расчете на исходный 2,6-дихлоранилин.

Однако способ сложен, что объясняется многостадийностью и необходимостью применения газообразного хлора. Выход целевого продукта относительно небольшой.

Ряд способов получения клофелина основан на взаимодействии 2-имидазolidона или его производных с 2,6-дихлоранилином и хлорокисью фосфора. Например, клофелин получают с выходом 44% при взаимодействии 2,6-дихлоранилина с 2-имидазolidоном и хлорокисью фосфора при кипячении их в толуоле в течение 15 ч с последующей обработкой водой и щелочью (Н. Nurpponen, S.-E. Masar. Пат. Финляндии № 1433/72; РЖХ, 1977, 3075П).

С выходом 78,6% клофелин получают при взаимодействии 1-карбэтоксид-2-имидазolidона с 2,6-дихлоранилином в избытке хлорокиси фосфора при 50°C в течение 60 ч (Пат. СССР № 511000, 15.04.76, Б.И. № 14). После окончания реакции избыток хлорокиси фосфора отгоняют в вакууме, остаток переносят в смесь льда и раствора гидроксида натрия и экстрагируют продукт смесью диэтилового эфира с уксусной кислотой. Экстракт промывают водой до нейтральной реакции, сушат и отгоняют растворители. Остаток растворяют в метаноле и кипятят 6 ч. Отгоняют метанол, остаток растворяют в спирте, прибавляют раствор хлористого водорода в спирте и осаждают целевой продукт избытком эфира.

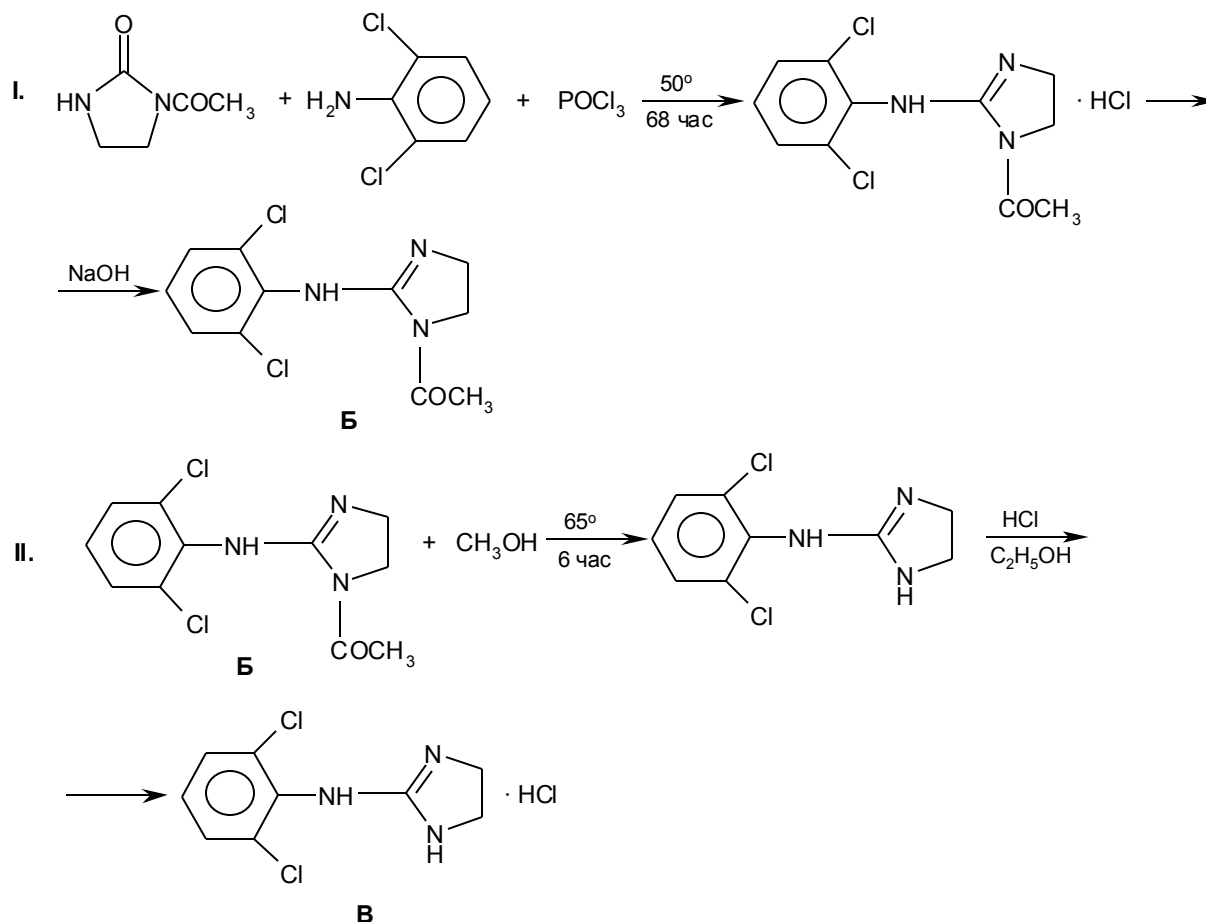
Сложность данного способа определяет необходимость выделения промежуточного продукта.

Наиболее близким к заявляемому является способ получения клофелина взаимодействием 2,6-дихлоранилина с 1-ацетил-2-имидазolidоном в среде хлорокиси фосфора (Пат. ФРГ №

2316377, 1974). Этот способ выбран в качестве прототипа заявляемого.

В способе-прототипе клофелин получают в две стадии по схеме 1.

Схема 1



На первой стадии осуществляется взаимодействие 2,6-дихлоранилина с 1-ацетил-2-имидазолидом в избытке хлорокиси фосфора при 50°C в течение 68 ч. После отгонки избытка хлорокиси фосфора в вакууме к остатку, содержащему хлоргидрат 1-ацетил-2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина (вещество "А" на схеме 1) прибавляют большое количество льда и 25%-ный раствор едкого натра. Образующийся при этом 1-ацетил-2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолин (вещество "Б", схема 1) экстрагируют хлористым метиленом, экстракт промывают раствором щелочи и дважды водой и отгоняют растворитель в вакууме досуха и получают с выходом 80,3% промежуточный продукт "Б", который используют в качестве исходного для синтеза клофелина на второй стадии процесса. Полученный 1-ацетил-2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолин ("Б") растворяют в избытке метанола и кипятят 6 ч. Отгоняют растворитель в вакууме, остаток растворяют в этаноле, обрабатывают раствор активированным углем и фильтруют. Фильтрат охлаждают до 0°, прикапывают спиртовый раствор хлористого водорода и осаждают клофелин ("В") прибавлением избытка эфира. После фильтрования выделяют целевой продукт с выходом 76%.

Недостатками прототипа следует считать:

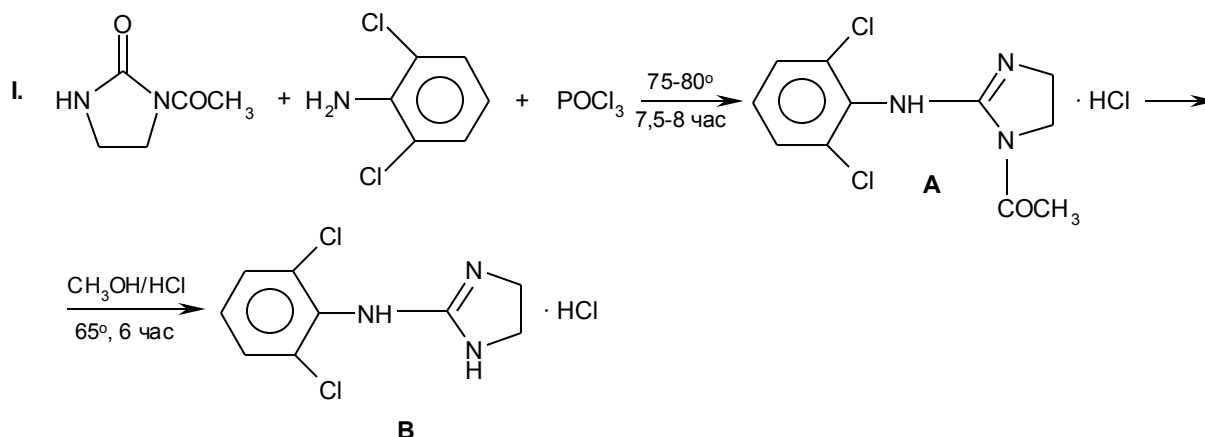
1. Длительность процесса (68 ч) получения гидрохлорида 1-ацетил-2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина ("А", схема 1).

2. Необходимость выделения промежуточного продукта ("Б") путем обработки вещества "А" щелочью с последующей экстракцией и отгонкой растворителя, что усложняет процесс и неизбежно связано с потерями продукта.

В основу изобретения поставлена задача достичь в способе упрощения и ускорения процесса получения клофелина путем изменения режима взаимодействия исходных соединений и обработки метанолом другого производного 2-имидазолина.

Поставленная задача решается тем, что в способе получения 2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорида, включающем взаимодействие 2,6-дихлоранилина с 1-ацетил-2-имидазолидом в среде хлорокиси фосфора, обработке метанолом производного 2-имидазолина и выделение целевого продукта известным путем в отличие от прототипа взаимодействие 2,6-дихлоранилина с 2-имидазолидом осуществляют при 75–80°C в течение 7,5–8 ч и обрабатывают метанолом образующийся при этом гидрохлорид 1-ацетил-2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина ("А", схема 2).

Схема 2



Новыми в заявляемом изобретении являются:

1. Режим взаимодействия 2,6-дихлоранилина с 2-имидазолидоном (время и температура);

2. Производное 2-имидазолина, подвергнутое обработке метанолом:

а) по прототипу метанолом обрабатывают 1-ацетил-2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолин ("Б" схема 1);

б) по заявляемому изобретению метанолом обрабатывают гидрохлорид 1-ацетил-2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина ("А", схемы 1 и 2).

Причинно-следственная связь между совокупностью заявляемых признаков и достигаемым результатом (ускорение и упрощение процесса) объясняется следующим:

1. Изменен путь синтеза клофелина – в качестве его предшественника используется гидрохлорид 1-ацетил-2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина ("А", схема 2), а не 1-ацетил-2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолин, как в прототипе ("Б", схема 1).

Основанием для выбранной схемы синтеза явилось предположение, в последующем подтвержденное экспериментально, что клофелин можно получать непосредственно из гидрохлорида 1-ацетил-2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина (вещество "А" на схемах 1 и 2) действием на него метанола в присутствии кислоты. При этом отпадает необходимость выделения промежуточного продукта "Б" (схема 1), что упрощает процесс, позволяет осуществить его в одну стадию и в одном реакционном сосуде. Это, в свою очередь, уменьшает потери целевого продукта.

2. Увеличение температуры реакции 2,6-дихлоранилина с 2-имидазолидоном до 75–80°C приводит к уменьшению времени их превращения до 7,5–8 ч. Наблюдаемый при этом выход клофелина составляет 76–81%.

Способ осуществляется следующим образом.

В реактор загружают 1-ацетил-2-имидазолидон, 2,6-дихлоранилин и хлорокись фосфора. Смесь нагревают до 75–80°C и при перемешивании выдерживают при этой температуре 7,5–8 ч. Затем отгоняют хлорокись фосфора, охлаждают до 10–15°C, добавляют метанол и кипятят полу-

ченную смесь 6 ч. После чего охлаждают смесь до комнатной температуры, добавляют к ней концентрированную соляную кислоту и отгоняют метанол при пониженном давлении. Остаток охлаждают до 5–10°C. Выпавший продукт отделяют фильтрованием, промывают этанолом и сушат.

Примеры синтеза 2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорида.

Пример 1. Смесь 144,3 г 1-ацетил-2-имидазолидона и 165,9 г 2,6-дихлоранилина и 1450 мл хлороксида фосфора нагревают до $79 \pm 1^\circ\text{C}$ и выдерживают при этой температуре и перемешивании 8 ч. Отгоняют из реакционной колбы хлорокись фосфора (1300 мл), охлаждают остаток до 10–15°C и прибавляют к нему 1400 мл метанола. Полученный раствор кипятят в течение 6 ч, охлаждают до комнатной температуры и прибавляют к нему 100 мл концентрированной (33–36%) соляной кислоты. Отгоняют при пониженном давлении 800 мл метанола и охлаждают остаток до 5–10°C. Через 1,5–2 ч отделяют выпавший продукт фильтрованием, промывают его на фильтре этанолом (2x60 мл), сушат. Выход 2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорида 221,5 г (81%).

Примеры 2–10 иллюстрируют получение 2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорида при различных температурных и временных параметрах взаимодействия 1-ацетил-2-имидазолидона с 2,6-дихлоранилином. Количество загружаемых исходных соединений и все другие операции осуществляют в строгом соответствии с примером 1.

Результаты указаны в таблице.

Как видно из таблицы, снижение температуры взаимодействия 1-ацетил-2-имидазолидона с 2,6-дихлоранилином ниже 75°C приводит к уменьшению выхода целевого продукта (примеры 3, 4, 5). Увеличение температуры процесса до 90°C также снижает выход (пример 6).

Уменьшение времени взаимодействия (примеры 9 и 10) приводит к снижению выхода целевого продукта. Увеличение времени взаимодействия (пример 8) не влияет на выход продукта, однако не рационально, т.к. хорошие результаты достигаются в течение 7,5–8 ч. Заявляемый способ апробирован СП "ИНТЕРХИМ", которое будет выпускать субстанцию клофелина с 1996 года.

Пример	Температура реакции, °С	Время, ч	Выход целевого продукта, %
1	79	8	81
2	75	8	76
3	70	8	54
4	65	8	21
5	50	8	14
6	90	8	73
7	79	7,5	76
8	79	9,5	77
9	79	7	71
10	79	6	65

Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03
