

P.- 1258.
Nº. 2113

1 535 65

153565



30 JUN. 1941

**MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL**

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
e n
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de TEMMLER-WERKE VEREINIGTE CHEMISCHE FABRI-
KEN HERMANN TEMMLER, entidad alemana, establecida en
Berlín-Johannisthal, Alemania, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COM-
BINACIONES DE IMIDAZOL SUSTITUIDAS BASICA-
MENTE EN EL NUCLEO DE IMIDAZOL EN NITROGENO".

====O====O====O====O====O====O====O====O====O====O====O====O====O====

Es sabido que el imidohidrógeno del anillo de
la ~~primidina~~ puede ser sustituido por grupos aminoalkí-
licos (Patente alemana Nº. 343.523). También es conoci-

2
53565



5 do el procedimiento de alquilar imidazoles con imido-
hidrógeno libre mediante tratamiento con halogenuros
alkílicos. De los datos sobre ello contenidos en la
Literatura (véanse BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN
GESELLSCHAFT, Tomo 14, páginas 423 y 1845; Tomo 16, pá-
ginas 489, 539, 534, 645; Tomo 10, página 1368 y MONAT-
10 ~~SCHRIFT~~ FÜR CHEMIE, Tomo 9, página 606) resalta sin em-
bargo inequívocamente que en estas alquilaciones se
trata siempre de una formación, y no de una preparación
de productos de sustitución de imidazoles, siempre que
se proporcionan del todo datos sobre los rendimientos.
15 Constantemente se verifica, además de la formación de
aminas terciarias, también la formación de sales/cuater-
narias y, aun cuando se evita el exceso de medios de
alquilación, el rendimiento a obtener de imidazoles
terciarios resulta considerablemente disminuído por el
20 hecho de que una parte de las bases imidazólicas emplea-
das como materias iniciales es combinada en forma de sal
hidrohalogénica.

Es sabido, además, que la sal de plata de la
oxicafeína puede ser metilada con yoduro de metilo, pro-
25 duciéndose sin embargo en esta operación una mezcla de
oxicafeína N- y O-metilada (Meyer-Jacobson, LEHRBUCH
DER ORGANISCHEN CHEMIE, 2º Tomo, 3ª parte, (1920), Pági-
na 1319).

30 Por lo tanto, mientras en las simples alquili-
zaciones de imidazoles existen ya dificultades en lo re-
ferente a los rendimientos y a la homogeneidad de los
productos del procedimiento, esto se manifiesta aun más

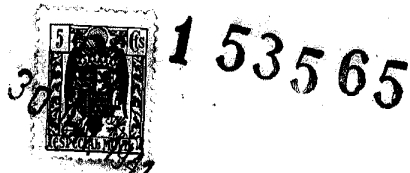


intensamente en la preparación de imidazoles terciarios
aminosustituídos cuando por ejemplo se hacen actuar de
5 manera conveniente halogenuros alquílicos básicos sobre
compuestos libres de imidazol. También la simple al-
quilización en presencia de álcalis acuosos no es prác-
ticamente adecuada sin más para la producción de imida-
zoles aminosustituídos a consecuencia de la gran sensi-
10 bilidad de los halogenuros alquílicos aminosustituídos.

Ahora bien, se encontró que las sales alcali-
nas anhidras de aquellos imidazoles que contienen imi-
dohidrógeno libre sólo en el anillo del imidazol hacen
posible la realización técnica de dichas aminoalquili-
15 zaciones en medios anhidros. Al mismo tiempo se con-
siguen rendimientos satisfactorios de imidazoles básic-
amente sustituídos también cuando se emplea un exceso
de medios de alquilización inevitable a consecuencia de
la inestabilidad de los halogenuros aminoalquílicos. La
20 formación de compuestos cuaternarios no pudo ser obser-
vada en ningún caso.

Estas comprobaciones eran del todo sorpren-
dentes e imprevisibles según los conocimientos de la
Técnica.

25 Los pocos datos de la Literatura sobre los com-
puestos imidazólicos básicamente sustituídos (véanse la
Patente alemana nº 630.771 y la Patente americana núme-
ro 2004864) dejan ver claramente que el fin técnico de
los procedimientos allí descritos es el de transformar,
30 mediante adición de un resto de elevado peso molecular,
una bien determinada clase de derivados imidazólicos y



más precisamente aquellos que se pueden derivar de las diaminas de la serie del bezol o de la naftalina - en productos que en forma de sales producen soluciones acuosas espumosas y que, por lo tanto, tienen que ser empleados en la industria textil como medios de lavado, igualadores, dispersivos, de humedecimiento y similares. Pero en ningún punto de la literatura puede verse que se conocía el procedimiento de obtener, haciendo actuar compuestos de halogenuros aminoalquílicos sobre las sales metálicas de compuestos imidazólicos, bases imidazólicas terciarias bien definidas que pueden ser consideradas productos homogéneos para utilizar como medicamentos.

Que en el caso de los halogenuros alquílicos básicos la transformación de las sales metálicas imidazólicas ofrece especiales ventajas sobre la transformación de las bases libres resulta de una comparación de los rendimientos obtenidos según los ejemplos 1 y 2 y respectivamente según los correspondientes procedimientos sin empleo de sales metálicas, es decir también empleando las bases imidazólicas libres. Mientras según el ejemplo 1 se obtienen aproximadamente 20 g de 1-N- β -diethylaminoethyl-2-methylimidazol, haciendo actuar β -chloroethyldiethylamine sobre la base metilimidazólica libre se obtienen sólo 10 g de la base imidazólica sustituida básicamente. Aún mayor es la diferencia en la reacción según el ejemplo 2. Aquí se obtienen, empleando la sal de sodio de 40 g de dimethylxantina, 30 g de la 1,3-dimethyl-7-diethylaminoethylxantina, mientras que de la base



53565

libre de exantina se obtuvieron, con una correspondiente adición, solamente 12 g.

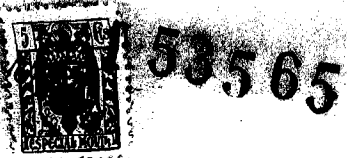
Los compuestos imidazólicos básicamente sustituidos, ya fácilmente accesibles según el presente procedimiento, tienen que ser empleados para fines terapéuticos.

Ejemplo 1.

Se disuelven en 250 cmc. de benzol pesado caliente 16 g de 2-metilimidazol; para eliminar los eventuales restos de humedad se destila benzol pesado (aproximadamente 40 cmc.) hasta que el producto de la destilación se ponga claro. A la solución caliente se le añaden 4 g de sodio. Luego se calienta en el refrigerador de reflujo hasta que todo el sodio se haya transformado. Después de añadir 40 partes aproximadamente de base cloretildietilamínica se calienta durante 4 horas hasta la ebullición con reflujo. De la solución filtrada del cloruro de sodio precipitado se obtienen 20 g aproximadamente de una base de P_{11} 147 a 148°. Mediante titulación con 0,1 de ácido sulfúrico y análisis elemental se demostró que la base obtenida representa el 1-N- β -dietilamino-etil-2-metilimidazol.

Ejemplo 2.

Se hacen transformar en caliente, en una cantidad 10 veces superior de benzol pesado con 5 g de sodio metálico, 40 g de 1,3-dimetilxantina (teofilina). Después de añadirse 40 partes aproximadamente de cloretildietilamina, disueltas en una cantidad unas 10 veces superior de benzol pesado, se calienta ulteriormente du-



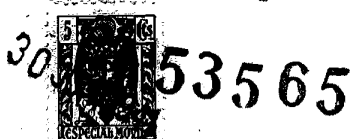
5 rante varias horas en el refrigerador de reflujo has-
ta la ebullición. Del extracto acuoso-clorhídrico de
la mezcla de transformación se obtiene mediante sobre-
saturación con carbonato de potasio un aceite básico
que se solidifica rápidamente cristalizando y que, vuel-
to a disolver de éter de petróleo, funde a 76°. El a-
10 nálisis demostró la presencia de 1,3-dimetil-7-~~etil~~-
aminoetilxantina.

Ejemplo 3.

15 Se tratan, previa suspensión en 100 cmc. de
benzol pesado con partes iguales de ~~2~~-brometildietil-
amina, 20 g de sodio 4-metil-5-yodimidazólico y se ca-
lientan durante varias horas en el refrigerador de re-
flujo. Se decanta en caliente la solución benzólica
roja, se separa por destilación el benzol pesado y se
20 destila en vacío el residuo. A una presión de 8 mm. el
N-dietil-aminoetil-4-metil-5-yodimidazol se transforma
a una temperatura de 130-131°.

Ejemplo 4.

25 Se suspenden en 150 cmc. de benzol pesado 11
g de la sal de sodio de la 1,3,7-trimetil-2,6,8-triosi-
purina. Previa adición de 10 g de cloretildietilamina
se calienta durante varias horas hasta la ebullición,
disolviéndose el producto de la reacción. Después del
enfriamiento se agita la solución de benzol separada por
30 decentación con ácido clorhídrico-n.3. De la solución
clorhídrica se precipita la base obtenida con amoníaco
acuoso y se absorbe con éter. La base que queda después
de secar y evaporar el disolvente, la 9-dietilamino-etil-



5 1,3,7-trimetil-2,6,8-trioxipurina funde, después de re-
cristalización de éter de petróleo, a 94°.

Esta solicitud, que corresponde a la presen-
tada en Alemania, el 15 de Septiembre de 1936, bajo el
número D. 73.500 IVc/12p, se acoge a los beneficios del
artículo 51 del Estatuto vigente sobre Propiedad Indus-
10 trial.

=====

===== N O T A =====

=====

Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta Patente de Inven-
ción en España, son los siguientes:

15 1º. Un procedimiento para la obtención de
compuestos imidazólicos con núcleo imidazólico de nitró-
geno sustituido básicamente, caracterizado por hacerse
actuar - sobre las sales alcalinas anhidras de compues-
tos que, fuera del núcleo imidazólico, no poseen otro
20 imidohidrógeno libre - halogenuros amino-alkílicos en
medios anhidros.

2º. Un procedimiento para la obtencion de com-
binaciones de imidazol sustituidas básicamente en el nú-
cleo de imidazol en nitrógeno.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede y para los fines que se han especificado.

=====

Esta Memoria cons-

30 JUN

153.865

- 8 -



ta de siete hojas y la presente escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a 30 JUN. 1941

P. A.
Alberto de Elzaburu
Por P. A.

1 535 65

153565

M/L/L.