

175130

PATENTE DE INVENCION

Ciba. Case 2310/E

175130



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevas imidazolinás"

=====

Solicitantes: C I B A, Société Anonyme, domiciliada en
Basilea, Suiza.

=====

El objeto del presente invento es la obtención de 2,2'-difenileno-bis-imidazolinás. Estos compuestos son nuevos. Pos en especialmente la 2,2'- ζ -difencil-(4,4') $\bar{\eta}$ -bis-imidazolina, en aplicación parenteral y peroral, una buena eficacia tripanocida. Además, su toxicidad es exigua, especialmente en la aplicación peroral.

Las nuevas imidazolinás se obtienen poniendo en reacción ácidos difenilo-carboxilicos o sus derivados funcionales, con  lquileno-1,2-diamidas. Especialmente se parte del ácido difenilo-4,4'-dicarboxilico y sus derivados funcionales. Como derivados de los ácidos difenilo-dicarboxilicos pueden emplearse, por ejemplo, sus nitrilos, imido ter, amidas, tioamidas, imidotio ter, halogenuros, imidohalogenuros, éster o amidinas.

175130

-2-



Siempre que estos compuestos no estén descritos en la literatura,

15. pueden obtenerse con arreglo a métodos en sí conocidos. En lugar de utilizar como materias de partida los propios derivados de los ácidos, el procedimiento también puede efectuarse en tales condiciones que se formen en el curso de la reacción.
20. Así, en lugar de las tioamidas, es posible poner en reacción los correspondientes nitrilos en presencia de ácido sulfhídrico. El ácido sulfhídrico puede formarse también en el curso de la reacción de medios productores de ácido sulfhídrico como sulfuro de carbono, pentasulfuro fosfórico, sulfuros alcalinos, sulfuros amónicos, sulfuro férrico o sulfuro de aluminio, eventualmente en presencia de pequeñas cantidades de agua. Como alquileno-1,2-diaminas se citarán, por ejemplo: etileno-1,2-diaminas, propileno-1,2-diaminas y butileno-1,2-diaminas. Estas diaminas también
25. pueden obtenerse de correspondientes derivados en el curso de la reacción. La reacción puede realizarse, según los componentes de la reacción empleados, en presencia o ausencia de agua o medios diluyentes orgánicos y/o medios de condensación y catalizadores. También puede emplearse en
30. exceso uno de los componentes de la reacción como la alquileno-1,2-diamina.
- 35.

Los productos finales obtenidos con arreglo al procedimiento tratan de emplearse como medicamentos o como productos intermedios.

40. El invento se describirá más detalladamente en los ejemplos siguientes, existiendo entre partes de peso y partes de volumen la misma relación que entre el gramo y el centímetro cúbico.

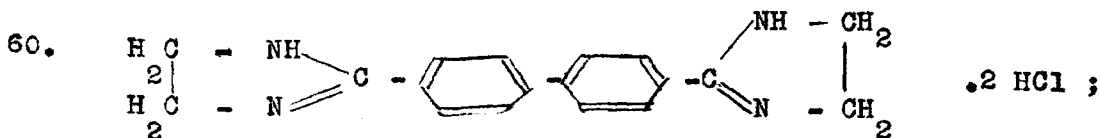
175150

- 3 -



EJEMPLO 1.

45. 189 partes de peso de etileno-1,2-diamina al 95% y 369 partes de peso de dihidrocloruro de éter iminoetilico del ácido difenil-4,4'-dicarboxílico (F.352-354° C., obtenido dejando en reposo durante uno ó dos días una suspensión de cloroformo-etanol de nitrilo del ácido difenilo-4,4'-dicarboxí-
50. lico saturada a 0° C. con gas de ácido clorhídrico) se hierven durante algun tiempo con 6000 partes de volumen de etanol absoluto en el refrigerador de reflujo agitando constantemente. Cuando ya no se desprenda amoniaco, el etanol se elimina por destilación, el residuo se mezcla con
55. unas 4000 partes de volumen de ácido 2n-clorhídrico, añadiendo algo de carbón animal, se le hace hervir y se filtra en caliente. De la disolución clara se obtienen, al enfriarse, 313 partes de peso de dihidrocloruro de 2,2'-[difenileno-(4,4)]-bis-imidazolina de la siguiente fórmula:



esto corresponde a un rendimiento del 86% de la teoría.

Forma cristales blancos con un punto de fusión superior a 360° C.

65. En lugar del dihidrocloruro de éter iminoetilico del ácido difenil-4,4'-dicarboxílico tambien puede emplearse el dihidrocloruro de tioéter iminoetilico del ácido difenil-4,4'-dicarboxílico o el imidocloruro del ácido difenil-4,4'-dicarboxílico, que se obtienen segun métodos habituales.

70.

EJEMPLO 2.

Una mezcla de 242 partes de peso de ácido difenil-

175150



- 4 -

75. 4,4'-dicarboxílico, 189 partes de peso de etileno-1,2-diamina al 95% y 300 partes de volumen de ácido clorhídrico concentrado (26,5% de volumen, se calientan lentamente en la corriente de nitrógeno a una temperatura del baño de aceite de 270° C., dejándolos a esta temperatura durante dos o tres horas. Después del enfriamiento se disuelve en caliente en ácido 2n-clorhídrico, se trata durante breve tiempo con poco carbón animal y se filtra. Del producto claro de la filtración cristaliza dihidrocloruro de 2,2'-[difencileno-(4,4')]bisimidazolina. El rendimiento es de 302 partes de peso, correspondiente al 83% de la teoría.

- 8b. En este método de trabajo, el ácido difencil-4,4'-dicarboxílico puede sustituirse por su sal disódica, empleando dihidrocloruro de etileno-1,2-diamina en lugar de etileno-1,2-diamina y ácido clorhídrico.

90. En lugar de etileno-1,2-diamina al 95% también puede emplearse una solución acuosa más diluida. También puede trabajarse en ausencia de ácido clorhídrico, eventualmente con más adiciones de etilendiamina.

En el ejemplo anterior es además posible sustituir el ácido difencil-4,4'-dicarboxílico libre por un éster o una amida.

95. EJEMPLO 3.

100. A 204 partes de peso de nitrilo del ácido difencil-4,4'-dicarboxílico, 139 partes de peso de etilendiamina y 4000 partes de volumen de etanol absoluto se añaden, bajo refrigeración por hielo, 80 partes de peso de gas clorhídrico seco y se satura después a la misma temperatura con ácido sulfhídrico. Después se calienta muy lentamente, en el recipiente cerrado, a 90-95° C., se deja durante 2 horas a

170100



esta temperatura, se elimina luego el etanol por destilación y el residuo se echa en ácido 2n-clorhídrico caliente, se
 105. agita con carbón animal y se filtra. De la disolución clara cristaliza el dihidrocloruro de 2,2'-[$\bar{\bar{L}}$ difenilo-(4,4')] $\bar{\bar{J}}$ -bisimidazolina. Se absorbe y se seca.

En esta reacción la presencia de ácido clorhídrico no es imprescindiblemente necesaria.

110. La etilenodiamina también se puede poner en reacción con la amida del ácido difenil-4,4'-ditiocarboxílico que se obtiene de modo habitual del nitrilo por tratamiento con ácido sulfhídrico.

EJEMPLO 4.

115. 238 partes de peso de difenilo-4,4'-diamidina de F. 255-256° C., 189 partes de peso de etilenodiamina y 6000 partes de volumen de etanol absoluto se hierven durante varias horas en el refrigerador de reflujo. Tras la terminación del desarrollo del amoniaco se trabaja según el ejemplo 1. Así
 120. se obtiene el dihidrocloruro de 2,2'-[$\bar{\bar{L}}$ difenileno-(4,4')] $\bar{\bar{J}}$ -bisimidazolina con un rendimiento casi total.

EJEMPLO 5.

A 189 partes de peso de etilenodiamina al 95% se añaden, agitando, 279 partes de peso de cloruro del ácido
 125. difenil-4,4'-dicarboxílico. Se calienta después lentamente en la corriente de nitrógeno a una temperatura del baño de aceite de 270° C. manteniendo esta temperatura durante algunas horas. Después se procede con arreglo al ejemplo 2 y se obtiene así el dihidrocloruro de 2,2'-[$\bar{\bar{L}}$ difenileno-(4,4')] $\bar{\bar{J}}$ -
 130. bisimidazolina.

EJEMPLO 6.

285 partes de peso de sodio del ácido difenil-4,4'-

175150



- 6 -

- dicarboxílico y 294 partes de peso de dihidrocloruro de propileno-1,2-diamina se mezclan íntimamente y se calientan lentamente a una temperatura del baño de aceite de 270° C. Sin dejar de agitar se mantiene esta temperatura durante algunas horas. Cuando ya no se desprenda agua se deja enfriar, se pulveriza la masa solidificada, se mezcla con 3000 partes de volumen de ácido n-clorhídrico y se hace disolver mediante calentamiento, teniendo que prevalecer constantemente una reacción congo ácida. Tras breve ebullición con carbón animal se filtra y el producto de la filtración se evapora a 12 mm. hasta que quede seco. El residuo seco se pone en etanol absoluto, se le separa por filtración la sal común y el producto de la filtración se concentra fuertemente, después de lo cual, tras el enfriamiento, cristaliza el dihidrocloruro de 2,2'-[difenileno-(4,4')]-(5,5' respectivamente)-dimetilo-bis-imidazolina. Se trata de un polvo de cristal con un punto de fusión superior a 360° C. La base libre, recristalizada de xilol, funde a 277-278° C.

EJEMPLO 7.

- 286 partes de peso de sodio del ácido difenil-4,4'-dicarboxílico y 322 partes de peso de dihidrocloruro de butileno-2,3-diamina se calientan durante algunas horas a 270° C. El producto obtenido de la fusión, tras su enfriamiento, se disuelve en caliente en ácido n-clorhídrico en reacción congo-ácida. Se trata la disolución con carbón animal, se mezcla, bajo agitación a 2-5° C. con un pequeño exceso de lejía n-sódica, se absorbe inmediatamente el sedimento y se le seca sobre sosa cáustica a 0,05 mm. La 2,2'-[difenileno-(4,4')]-(4,5,4',5'-tetrametil-bis-imidazolina representa, recristalizada en toluol, cristales blancos de

175150



- 7 -

F.325-326º C. El dihidrocloruro blanco funde a más de 360º C.

165.

N O T A

Deserita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no altere su principio fundamental. También se hace constar que dicho invento corresponde a una patente presentada en Suiza con fecha 2 de noviembre de 1945, nº 6350, acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención, por veinte años en España:

"Procedimiento para la obtención de nuevas imidazolinás"; caracterizándose por lo siguiente:

1º.- Procedimiento para la obtención de nuevas imidazolinás, caracterizado porque ácidos difenilo-dicarboxílicos o sus derivados funcionales se ponen en reacción con alquileno-1,2-diaminas.

2º.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1º caracterizado porque ácido difenil-4,4'-dicarboxílico o sus derivados funcionales se ponen en reacción con etileno-1,2-diamina.

3º.- Procedimiento para la obtención de nuevas imidazolinás; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de siete hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 28 de septiembre de 1946

C I B A, Sté-Anne.

Por Poder de J. GÓMEZ ACEBO