

PATENTE DE INVENCION

CIBA. Case 2445.

178841

178841



MEMORIA DESCRIPTIVA

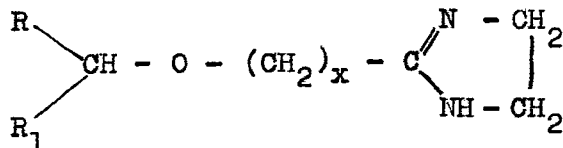
sobre:

"Procedimiento para la obtención de imidazolinas
"aralcoxialquíflicas".

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

La presente invención se refiere a un nuevo y valioso grupo de compuestos que podrán ser caracterizados como imidazolinas 2-aralcoxialquíflicas, describiéndose los métodos de su preparación.

5. Hemos descubierto que dichas imidazolinas 2-aralcoxi-
alquíflicas pueden prepararse de acuerdo con diferentes procedimientos, siendo su fórmula por ejemplo:



donde R representa un grupo de arilo, tal como fenilo y análogos, R₁ puede ser un átomo de hidrógeno, un grupo de arilo (tal como fenilo, fenilo sustituido, etc.) o un grupo aralquíflico (tal como bencilo, fenilo-etilo, etc) y donde

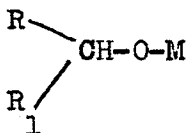
1 7 8 8 4 1



15. "x" representa un pequeño número entero.

Un primer procedimiento consiste en hacer reaccionar un éster reactivo, tal como un halogenuro, sulfonato, etc. de imidazolina 2-hidroxialquílica, con un alcoholato metálico de la estructura

20.



donde M representa un metal alcalino (por ejemplo sodio) o un metal alcalino-térreo (por ejemplo calcio) y donde R y R₁ tienen la significación antes citada.

25.

Como ejemplos de adecuados ésteres de imidazolinas 2-hidroxialquílicas, que podrán emplearse como reactivos de acuerdo con este primer procedimiento, son las imidazolinas 2-clorometílicas, 2-cloroetílicas, los correspondientes derivados de bromo, etc.

30.

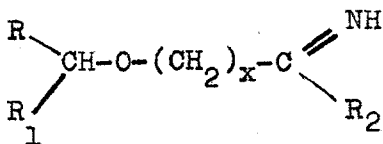
Adecuados alcoholatos metálicos son por ejemplo las sales de metal alcalino derivadas de alcohol bencílico, benzhidrol, fenilo bencílico carbinol, etc. Solventes anhidros tales como hidrocarburos, como por ejemplo, benzol, toluol, xilol, ciclohexano y dioxano, podrán emplearse

35.

ventajosamente como medios reactivos.

Alternativamente podrán prepararse los nuevos compuestos antes citados mediante reacción de un imido-éster o amidina, de la estructura

40.



donde R₁, R₂ y "x" tienen la significación antes citada, y donde R₂ es un grupo alcoxi o amino, con una 1,2-diamina alifática, tal como diamina etilénica, diamina N-metilo-etilénica, y similares.

45.

Los nuevos compuestos preparados según la presente



invención son aplicables a una gran variedad de fines. Así, por ejemplo, muchos de ellos son útiles para productos intermedios para la obtención de otros compuestos orgánicos que tienen aplicación terapéutica.

50. Entre los nuevos compuestos hay muchos que por si solos son terapéuticamente activos y que además están caracterizados por una actividad terapéutica diferente e insospechada, comparados con derivados conocidos de imidazolina, terapéuticamente activos.

55. Imidazolinas, sustituidas en posición "2", son conocidas. Entre ellas las que muestran un 2-sustituyente en forma de un grupo ariloxialquílico, se conocen como causantes de un aumento en la tensión arterial administradas al organismo animal. Las conocidas imidazolinas 2-sustituidas,

60. donde el 2-sustituyente es un grupo de hidrocarburo, son vasodilatadoras o vasoconstrictoras. También se conocen otras imidazolinas que tienen en posición "2" una cadena lateral que contiene nitrógeno. Contrariamente a estos compuestos conocidos, las imidazolinas 2-aralcoxialquílicas, terapéutica-

65. mente activas, según la presente invención, muestran caracter sorprendentemente activas por su fuerte acción antagónica contra histamina y acetilcolina. Algunas de ellas tienen un efecto parecido a la atropina sobre el ojo.

Los siguientes ejemplos sirven además para caracterizar la naturaleza de la presente invención. Sin embargo, estos ejemplos solo tienen caracter ilustrativo, no quedando por ello limitado el objeto de la invención.

70. En dichos ejemplos, las partes en peso tienen la misma relación con las partes volumétricas, como los gramos con los cm. cúbicos. Las temperaturas se refieren todas a centí-
75. grados.

EJEMPLO 1.

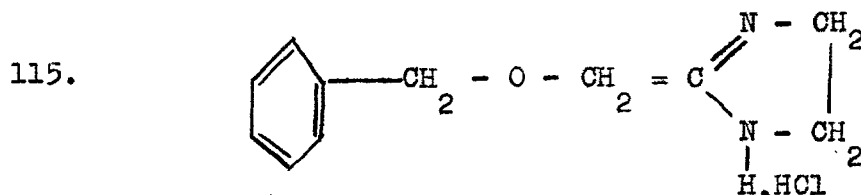
Una suspensión de 10'4 partes en peso de bencilato



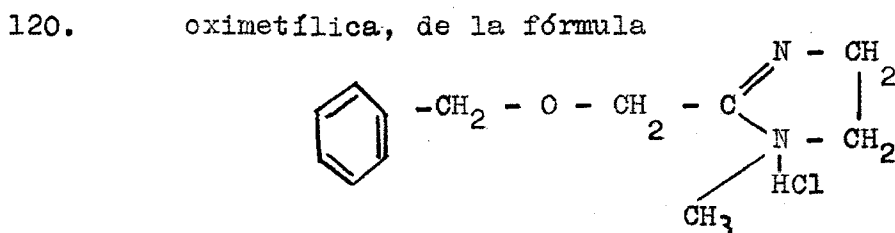
- sódico seco y 6'2 partes en peso de clorhidrato de imidazolina 2-clorometílica en 60 partes volumétricas de toluol seco, se reflujan durante 23 horas. Después de acidular la mezcla de reacción y extraer con éter para eliminar material ácido y neutro, se vuelve la solución acuosa alcalina, se extrae con éter, se lava el extracto con solución acuosa de cloruro sódico, se seca sobre carbonato potásico anhidro y se evapora. Tratando este residuo con ácido pícrico etanólico, se obtiene el picrato de imidazolina 2-benciloximetílica que funde a 149-152° C (corr.) en forma de agujas largas de color amarillo.
- 80.
- 85.
90. A una suspensión de dicho picrato en cloroformo se adiciona solución acuosa de hidróxido sódico, seguida por suficiente hidróxido amónico para obtener, al agitar, dos capas claras. Mediante evaporación de la capa clorofórmica seca y tratamiento con solución de cloruro de hidrógeno metanólico, seguida por recristalización en etilometilacetona-etanol, se obtienen agujas de clorhidrato de imidazolina 2-benciloximetílica que funde a 149-151° C. (turbio, clareando a 161° C.).
- 95.
- EJEMPLO 2.
100. Una solución de 4'13 partes en peso de benciloxiacetonitrilo (que hierve a 136-139° C.) y 14 mm. de presión y que se obtiene partiendo de cloroacetoneitrilo y alcohol bencílico, en presencia de un agente que enlaza ácido, tal como sodio) y 1'7 partes volumétricas de etanol abs. en cloroformo seco, se trata con gas de cloruro de hidrógeno a 0° C. Después de reposar durante 72 horas en un refrigerador, se evapora la solución hasta secarla a presión reducida, y se refluja el clorhidrato higroscópico de éter benciloxiacetimidico, con una solución etanólica de 1'8 partes en peso de diamina etilénica. Después de filtración y concentración la adición de éter causa una precipitación de
- 1051
- 110.



clorhidrato de imidazolina 2-benciloximetílica que funde a 149-151° C. idéntico con el del ejemplo 1 y mostrando la estructura



En lugar de diamina etilénica, se podrá utilizar una diamina etilénica N-monoalquilada. De esta manera se podrá obtener el clorhidrato de imidazolina N-metilo-2-benciloximetílica, de la fórmula



125. EJEMPLO 3.

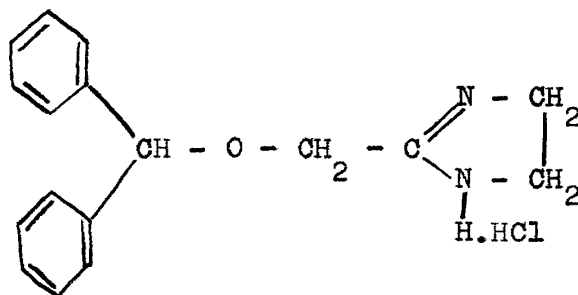
Una suspensión de 16'5 partes en peso de benzhidrolato sódico seco y 6'2 partes en peso de clorhidrato de imidazolina 2-clorometílica en 50 partes volumétricas de dioxano seco, es refluada durante 5 horas y media. Después

130. de evaporación del disolvente, se elabora el residuo tal como se describe en el ejemplo 1. Mediante tratamiento con ácido pícrico etanólico y recristalización en acetona, se obtiene picrato de imidazolina 2-benzhidrilo-oximetílica que funde a 203-205° C. Cuando se trata con álcali-cloroformo

135. en la manera usual, se convierte el picrato en la base libre, la imidazolina 2-benzhidrilo-oximetílica que cristaliza en petróleo éter-acetona en forma de agujas incoloras que funden a 102-103° C. Tratada con cloruro de hidrógeno metanólico y recristalizada en etanol-cetona etilo metílica, se obtiene

140. el clorhidrato de imidazolina 2-benzhidrilo-oximetílica que funde a 205'5 - 207° C.

- 178841

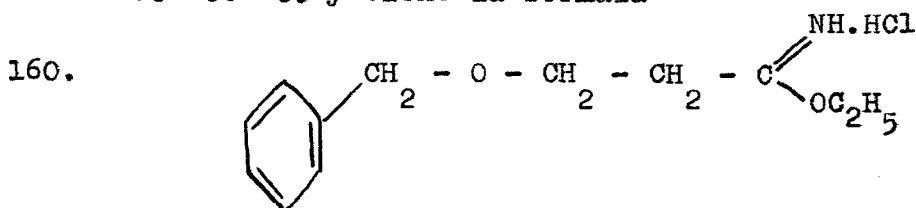


145. Este compuesto que tambien se obtiene por el procedimiento empleado en el ejemplo 2 (por el nitrilo e imidoéter), se caracteriza particularmente por su excelente efecto antihistamínico.

EJEMPLO 4.

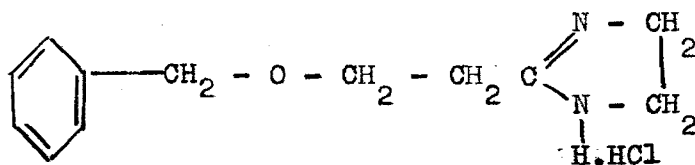
150. Una solución de 6 partes en peso de β -bencilo-oxipropionitrilo (que hierve a 154-160° C. a una presión de 12 mm. y se obtiene mediante reacción de cantidades equimoleculares de alcohol bencílico y acrilonitrilo en presencia de una cantidad catalítica de sodio), en 2'9 partes vol. de etanol abs. se trata a 0° C. con 1'9 partes en peso de gas

155. de cloruro de hidrógeno. Después de permanecer durante 3 días a 0° C. se precipita con éter el clorhidrato higroscópico de imidoéter β -bencilo-oxipropiónico, que funde a 80 -86° C. y tiene la fórmula



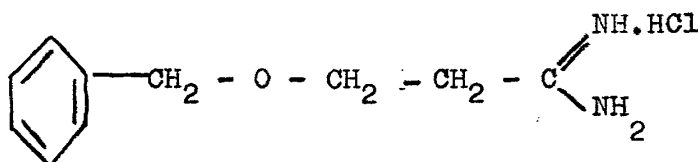
160. Una solución de 1'22 partes en peso del hidrocloreto de imidoéter antes citado, y 0'33 partes en peso de diamina etilénica en 15 partes vol. de etanol abs. es refluja-da durante 6 horas. Después de elaborar segun ejemplo 2, se

165. obtiene el clorhidrato higroscópico de imidazolina benciloxi-etílico, de la fórmula





170. 2'43 partes en peso de clorhidrato de imidoéter, agitadas con 2'5 partes vol. de amonio etanólico, que contienen 0'204 partes en peso de amonio, durante 42 horas, diluidas con éter y recristalizadas en éter-etanol, dan el clorhidrato de β -bencilo-oxipropionamidina, de la fórmula



175. Cuando este clorhidrato de amidina es reflujaado con una cantidad equimolecular de diamina etilénica en solución de etanol, se obtiene el clorhidrato de la imidazolina β -benziloxietilica.

EJEMPLO 5.

180. A una solución de 5'75 partes en peso de sodio en 100 partes vol. de metanol, se adicionan 49'5 partes en peso de fenilo-bencilo-carbinol y se elimina el disolvente a presión reducida. Se pulveriza la torta blanca, manteniendo el producto a 130-140° C y a una presión de 0'1 mm. durante
185. 16 horas, almacenándolo luego en una botella taponada, dentro de un desecador. Se introduce una muestra en agua durante aproximadamente una hora, triturrándola después con ácido estandarizado, empleando fenolftaleina como indicador.
- Una suspensión de 17'60 partes en peso del alcoholato sódico así obtenido y 6'20 partes en peso de clorhidrato
190. de imidazolina 2-clorometilica en 70 partes vol. de dioxano, es reflujaada agitando vigorosamente durante 7 horas. La mayor parte del dioxano destila, se adiciona benzol y se repite la destilación. Se acidula la solución, separando las capas haciendo alcalina la solución acuosa de la imidazolina; luego
195. se extrae el producto con cloroformo, se lava con solución de cloruro sódico, se seca y se evapora. El residuo se trata con solución de ácido pícrico etanólico, convirtiendo el picrato precipitado en la base libre de acuerdo con lo antes descrito,



200. y la imidazolina resultante es tratada con solución metanó-
lica de cloruro de hidrógeno, con objeto de obtener el
clorhidrato de imidazolina. Este cristaliza en forma de
cristales incoloros, desde metilacetona-etanol y funde a
172-174º C.

205.

N O T A

Descrita 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

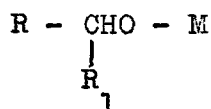
210.

altere su principio fundamental. También se hace constar que
este invento corresponde a una patente norteamericana nº
683.410 de fecha 13 de julio de 1946, acogiéndose, por lo
tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Interna-
cionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del

215.

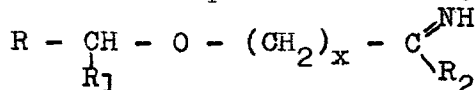
referido invento y por lo que se solicita patente de
invención, por 20 años en España: "Procedimiento para la
obtención de imidazolinas aralcoxialquílicas"; caracterizán-
dose por lo siguiente:

1º.=Procedimiento para la obtención de imidazolinas
220. aralcoxialquílicas, caracterizándose porque se trata un éster
reactivo de imidazolina 2-hidroxiaralquílica con un alcoholato
metálico de la fórmula



225.

donde M representa un metal alcalino o alcalino-térreo, R un
grupo de arilo y R₁ un grupo arilo o aralquilo, o hidrógeno,
o porque se trata un compuesto de la fórmula



230. donde R y R₁ tienen la significación antes citada, R₂
es un grupo alcoxi o amino, y "x" es un pequeño entero,
con 1,2-diamina alifática.

2º.= Procedimiento según reivindicación 1ª,



235. caracterizado porque se prepara una imidazolina ~~trata~~ do una imidazolina 2-halogeno metflica con un benzhidrato de metal alcalino.

3º.= Procedimiento segun reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara una imidazolina tratando una imidazolina 2-clorometflica con benzhidrolato sódico.

240. 4º.= Procedimiento segun reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara una imidazolina tratando una benzhidriloxi-acetamidina con diamina etilénica.

5º.= Procedimiento segun reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara una imidazolina tratando un benzhidriloxi-acetimidóeter con diamina etilénica.

245. 6º.= Procedimiento para la obtención de imidazolinas aralcoxialquílicas; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 9 de julio de 1947.

C I B A, Société Anonyme.

Por Poder de J. GOMEZ ACEBU

