

PATENTE DE INVENCION

CIBA. Case 2508/ 1 + 2.



86378

186378

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevas imidazolinas".

=====

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

=====

Forma objeto de la presente invención un procedimiento para la obtención de 2-[carbazolilo-(9')-alquilo]-imidazolinas y sus sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo, de los ácidos halogenohídricos, tal como ácido clorhídrico; asimismo del ácido sulfúrico, fosfórico, nítrico, metanosulfónico, oxietanosulfónico, toluolsulfónico, acético o tártrico. Los radicales de benzol del radical de carbazol pueden estar parcial o totalmente hidrogenados y/o sustituidos o no, por ejemplo, por grupos alquilo, como metilo o etilo; por grupos oxi, eterizados o esterificados, tales como grupos alcoxi, aralcoxi, o aciloxi, a saber: metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, benciloxi, acetoxi o benzoloxi; asimismo por grupos amino o nitro, o por átomos de halógeno.

1 86378



15. El radical de imidazolina, así como la cadena de alquileo, pueden también tener sustituyentes, por ejemplo, radicales de alquilo, tales como metilo, etilo o propilo.

20. Los nuevos compuestos, examinados farmacológicamente, muestran un efecto similar a la adrenalina. Así, por ejemplo, la 2-[1',2',3',4'-tetrahydrocarbazolil-(9')-metilo]-imidazolina, la 2-[3'-metilo-carbazolilo-(9')-metilo]-imidazolina y la 2-[3'-cloro-carbazolilo-(9')-metilo]-imidazolina, así como sus sales producen un aumento en la tensión de la sangre y un estrechamiento de los vasos periféricos, notablemente mayor que con adrenalina. Los productos pueden utilizarse como remedios curativos.

30. Se obtienen las nuevas imidazolininas, si se ponen en reacción ácidos carbazolilo-(9)-alcano-carboxílicos o bien sus derivados de ácido reactivos, con alquilenodiaminas N-no-sustituidas, que llevan los grupos amino en átomos de carbono contiguos, o haciéndolos reaccionar con sus N-derivados reactivos.

35. Pueden utilizarse como derivados de los ácidos, por ejemplo, éteres imídicos, halogenuros imídicos, tioamidas, éteres tioimídicos, amidas, ésteres, halogenuros, amidinas o nitrilos. En lugar de emplear los mismos derivados de ácidos como materias primas, podrá realizarse este procedimiento también en tales condiciones que dichos derivados se formen en el transcurso de la reacción. Si se pone directamente en reacción los nitrilos con las alquilenodiaminas o sus derivados, entonces se efectúa la reacción preferentemente en presencia de sulfhídrico o de agentes que lo forman, tal como sulfuro de carbono. La reacción de los nitrilos con las alquilenodiaminas puede también realizarse, empleando estas últimas en forma de sus monosales.

45. N-derivados de las alquilenodiaminas reactivos que



50. pueden emplearse de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, son aquellos que reaccionan formando imidazolinas. Si, por ejemplo, se realiza la reacción con urea etilénica, se obtienen compuestos que no están sustituidos en el nitrógeno del ciclo imidazolinico. Pero, también puede tener uno de los átomos de nitrógeno un sustituyente no desdoblable durante la reacción, por ejemplo, un radical de alquilo, tal como metilo, etilo o propilo.

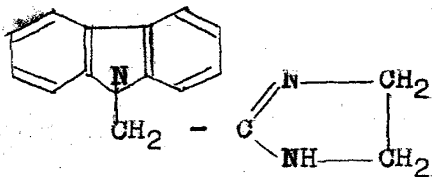
55. Las condiciones del ensayo pueden variar según las materias primas. Así, por ejemplo, se puede realizar la reacción en presencia o ausencia de diluyentes y/o agentes de condensación; a temperaturas más elevadas o más bajas y a distintas presiones. Asimismo puede utilizarse el componente de reacción en exceso. También puede efectuarse el procedimiento en forma escalonada, por ejemplo, formando primero los derivados acíclicos de las alquilenodiaminas, calentando después con agentes que desdoblan el agua, por ejemplo con óxido cálcico.

65. Si las materias primas empleadas en la presente invención, no fuesen descritas en la literatura, se podrán obtener según métodos de por sí conocidos.

70. En los siguientes ejemplos se describe la invención con más detalle, sin limitar por ello el alcance de la misma en forma alguna. En dichos ejemplos, la relación entre parte en peso y parte volumétrica, es idéntica a la relación existente entre gramo y centímetro cúbico. Las temperaturas están indicadas en centígrados.

EJEMPLO 1.

2-[carbazolilo-(9')-metilo]-imidazolina.



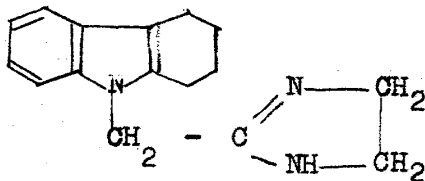
186378



80. A una solución caliente de 15 partes en peso de ácido carbazólilo-(9)-acético, 16 partes en peso de hidrato de etilendiamina y 300 partes en peso de alcohol, se mezclan, agitando, un equivalente de ácido clorhídrico alcohólico, calentando paulatinamente a unos 230° C. Después de separar el alcohol por destilación, se agita durante una media hora a esta temperatura, se agregan luego 28'4 partes en peso de pentóxido fosfórico a la fusión y se mantiene esta temperatura durante otra hora y media a unos 230° C.
85. Una vez enfriada, se pulveriza la masa oscura, extrayendo con agua caliente hasta el agotamiento. De la solución acuosa filtrada se puede precipitar con lejía de sosa cáustica concentrada, la 2-[carbazólilo-(9')-metilo]-imidazolina, en forma de un polvo cristalino blanco que funde, después de recrystalizar en alcohol, a 232-234° C. Forma un clorhidrato que funde a 270-272° C.

EJEMPLO 2.

2-[1',2',3',4'-tetrahidrocarbazólilo-(9')-metilo]-imidazolina.



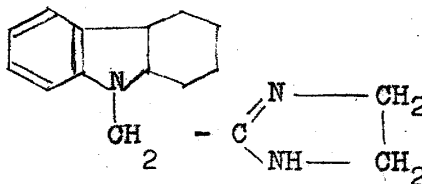
100. 25'73 partes en peso de éster 1,2,3,4-tetrahidrocarbazólilo-(9)-acético, 6'0 partes en peso de etilendiamina y 50 partes volumétricas de alcohol se calientan, agitando, durante una hora a 220-230° C. A esta temperatura se mezcla durante otra hora más, dejando entrar, a gotas, 40 partes en peso de etilendiamina. Después se agregan 14'2 partes en peso de pentóxido fosfórico a la masa de reacción y se agita todavía durante una hora a 230° C. Después de enfriar se elabora el producto de reacción en la forma



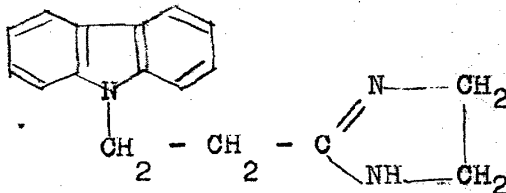
105. descrita en el ejemplo 1. La 2-[1',2',3',4'-tetrahydro-carbazolilo-(9')-metilo]-imidazolina cristaliza en agujas incoloras y funde a 180-181° C. El punto de descomposición del clorhidrato es de 275-277'5° C.

EJEMPLO 3.

110. 2-[carbazolinilo-(9')-metilo]-imidazolina.



- Una solución compuesta de 20'7 partes en peso de 9-cianometilo-carbazolina (que hierve a 139-140° C. a una presión de 0'1 mm. y se obtiene mediante reacción de carbazolina con trioximetileno y solución acuosa de cianuro potásico en ácido acético glacial, entre 5 y 10° C. y agitando durante 20 horas a la temperatura del ambiente); 6'9 partes en peso de etilendiamina y 60 partes vol. de toluol, se hierve al reflujo haciendo pasar sulfhídrico. Después de separar el disolvente mediante destilación, al final a presión reducida, se disuelve el residuo en 125 partes vol. de cloruro de metileno, Agitando, se introduce la solución en 200 partes vol. de ácido clorhídrico 0'5 veces normal, separando el cloruro de metileno. De la solución acuosa se precipita con lejía de sosa cáustica la 2-[carbazolinilo-(9')-metilo]-imidazolina en forma de un polvo cristalino blanco que funde, después de recrystalizar en alcohol diluido, a 132-133° C. El punto de fusión, después de recrystalizar por dos veces en metanol-éster, es de 210-211° C. descomponiéndose.

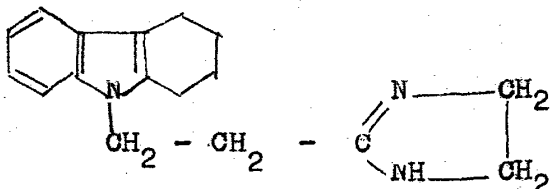
EJEMPLO 4.2-[carbazolilo-(9')-etilo]-imidazolina.

135.

140.

Una solución de 22 partes en peso de 9-(β-cianetilo)-carbazol, 6'6 partes en peso de etilenodiamina y 150 partes vol. de xilol, se calienta durante 4 horas en el tubo de bomba a 110-120° C., después de hacer pasar 1 parte en peso de sulfhídrico. Después de enfriar se vierte el contenido del tubo, parcialmente cristalizado, en 250 partes vol. de ácido clorhídrico 0'5 veces normal. Después de separar el xilol, se puede aislar la 2-[carbazolilo-(9')-etilo]-imidazolina, en la forma descrita en el Ejemplo 1. Su clorhidrato funde, después de recrystalizar en alcohol, a 253° C.

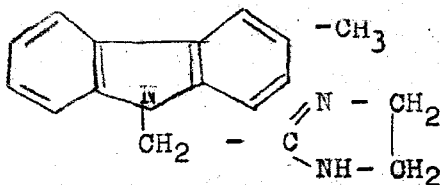
145.

EJEMPLO 5.2-[1',2',3',4'-tetrahydrocarbazolilo-(9')-etilo]-imidazolina.

150.

Esta imidazolina se obtiene partiendo de 22'4 partes en peso de 9-(β-cianetilo)-tetrahydrocarbazol, según el método descrito en el Ejemplo 1. El punto de fusión del clorhidrato, después de recrystalizar dos veces, es de 213-215° C.

155.

EJEMPLO 6.2-[3'-metilo-carbazolilo-(9')-metilo]-imidazolina.

186378

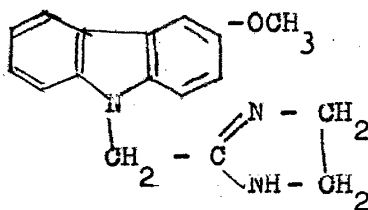
- 7 -



160. 22'0 partes en peso de 3-metilo-9-cianometilo-carbazol (punto de fusión a 141-142° C.) y 6'6 partes en peso de etilenodiamina seca, se calienta al reflujo, con una temperatura del baño de unos 150° C. durante 50 minutos, haciendo pasar una corriente de sulfhídrico. El producto de reacción que cristaliza al enfriarse, se disuelve, en 150 partes vol. de cloruro de metileno, se extrae la solución con 350 partes vol. de ácido clorhídrico 0'5 veces normal y se separa el cloruro de metileno. Al poner el extracto alcalino mediante amoniaco concentrado, se precipita la 2- $\bar{3}$ '-metilo-carbazolilo-(9')-metilo $\bar{7}$ -imidazolina en forma de un polvo cristalino blanco. Después de repetida recristalización en alcohol y éster acético-esencia de petróleo y sublimación en el alto vacío, el producto funde a 171-172'5° C. El punto de fusión del clorhidrato, después de recristalizar, en metanol-acetona-éter, es de 271-273° C.
165. 170. 175.

EJEMPLO 7.

2- $\bar{3}$ '-metoxi-carbazolilo-(9')-metilo $\bar{7}$ -imidazolina.



180,

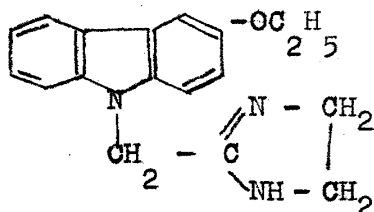
- 17,0 partes en peso de 3-metoxi-9-cianometilo-carbazol (punto de fusión a 116-117° C) y 16'3 partes en peso de sulfonato 2-aminoetiloamonio-p-toluólico, se calientan al reflujo durante una hora a una temperatura de baño de 220° C.
185. Se disuelve el producto cristalizado de reacción en alcohol diluido, se pone la solución mediante lejía de sosa cáustica 5 veces normal alcalina hacia la fenolftaleina y se disuelve el polvo cristalino que se precipita en cloruro de metileno.



190. Después de secar la solución sobre potasa, evaporando el cloruro de metileno, se obtienen 17'85 partes en peso (es decir el 91'3% teóricas) de la 2-[3'-metoxi-carbazolilo-(9')-metilo]-imidazolina bruta que, después de destilarlo en el alto vacío y recrystalizar en alcohol, funde a 182-183° C. El clorhidrato, después de recrystalizar en metanol-acetona-éter, funde a 227-228° C.
- 195.

EJEMPLO 8.

2-[3'-etoxi-carbazolilo-(9')-metilo]-imidazolina.



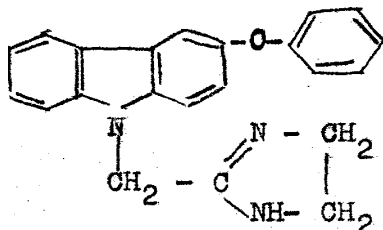
200.

- 25'0 partes en peso de 3-etoxi-9-cianometilo-carbazol (funde a 95-97° C.) y 23'2 partes en peso de sulfonato 2-aminoetilamonio-p-toluóico, se calientan durante una hora al reflujo a 180-200° C. Se elabora el producto de reacción según ejemplo 7.
- 205.

- La 2-[3'-etoxi-carbazolilo-(9')-metilo]-imidazolina, obtenida con un excelente rendimiento, funde, después de destilarlo en el alto vacío y recrystalizarlo en éster acético, a 164-165° C. Su clorhidrato, después de volver a precipitarlo en acetona-éter, funde a 242-242'5° C.
- 210.

EJEMPLO 9.

2-[3'-fenoxi-carbazolilo-(9')-metilo]-imidazolina.



215.

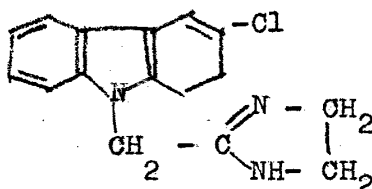
186378 -



220. 13'5 partes en peso de 3-fenoxi-9-cianometilo-carbazol (punto de fusión a 105-106° C.) se calientan con 10'5 partes en peso de sulfonato 2-amino-etilamonio-p-toluóico durante 50 minutos a 170° C. Segun ejemplo 7 se puede aislar la 2-[3'-fenoxi-carbazolilo-(9')-metilo]-imidazolina. Funde, después de destilarlo en el alto vacío y recrystalizar en éster acético-esencia de petróleo, a 172'5-173'5° C. Después de recrystalizar en metanol-éter, el punto de fusión del clorhidrato es de 271-272° C.

225. EJEMPLO 10.

2-[3'-cloro-carbazolilo-(9')-metilo]-imidazolina.



230. 12'0 partes en peso de 3-cloro-9-cianometilo-carbazol (funde a 150-150'5° C.) y 12'0 partes en peso de sulfonato 2-amino-etilamonio-p-toluóico, se calientan durante 45 minutos a 180-200° C. La 2-[3'-cloro-carbazolilo-(9')-metilo]-imidazolina, aislada segun se describe en el ejemplo 7, funde, después de recrystalizar en éster acético-esencia de petróleo y sublimación en el alto vacío, a 213-215° C. Su clorhidrato funde, después de recrystalizar en metanol-éter, a 263-265° C.

A continuación indicamos el modo de llegar a los 9-cianometilo-carbazoles, sustituidos en posición "3", que se citan como materias primas en los ejemplos 6 - 10:

240. Mediante condensación de 2-cloro-ciclohexanones con anilinas, sustituidas en posición "4", se obtienen los tetrahydrocarbazoles sustituidos en posición "3". No se describe en la literatura el 3-fenoxi-tetrahydrocarbazol; hierve, con una presión de 0'1 mm. mercurio, a 209-210° C. y funde a 141-143° C.

245. De los tetrahydrocarbazoles se forman, por ejemplo,

1 8 6 3 7 8 . -



mediante reducción con estaño y ácido clorhídrico concentrado en solución alcohólica, las carbazolininas, sustituidas en posición "3":

250.	3-metilo-carbazolina	hierve con 0,5 presión, a 114-115° C.
	3-metoxi-carbazolina	hierve con 0,4 presión, a 128-129° C.
	3-etoxi-carbazolina	hierve con 0,18 presión, a 132-134° C.
255.	3-fenoxi-carbazolina	hierve con 0,2 presión, a 196-198° C.
	3-cloro-carbazolina	hierve con 0,38 presión, a 134° C. y funde a 62-64° C.

Mediante reacción de estas carbazolininas con trioximetileno y solución acuosa de cianuro potásico en ácido acético glacial entre 5 y 10° C., y mezclar agitando después durante 20 horas a la temperatura del ambiente, se pueden obtener las 9-cianometilo-carbazolininas sustituidas:

265.	3-metilo-9-cianometilo-carbazolina	hierve con 0,32 presión a 157-158° C.
	3-metoxi-9-cianometilo-carbazolina	funde a 107-108° C.
	3-etoxi-9-cianometilo-carbazolina	" " 102,5-103,5° C.
	3-fenoxi-9-cianometilo-carbazolina	" " 119,5-120,5° C.
	3-cloro-9-cianometilo-carbazolina	" " 81-82° C.

270. Deshidrogenando con cloranilo en xilol hirviendo, las 9-cianometilo-carbazolininas sustituidas, se convierten en los 9-cianometilo-carbazoles empleados en los ejemplos mencionados.

N O T A

275. 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 altere su principio fundamental. También se hace constar

280. que el invento corresponde a una patente presentada en Suiza,

10-378



con fecha 24 de diciembre de 1947, nº 30.115, acogién-
dose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los
Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que consti-
tuye la esencia del referido invento y por lo que se solicita
285. patente de invención, por 20 años en España: "Procedimiento
para la obtención de nuevas imidazolininas"; caracterizándose
por lo siguiente:

1º.= Procedimiento para la obtención de nuevas
imidazolininas, caracterizado porque se ponen en reacción ácidos
290. carbazolilo-(9)-alcano-carboxílicos o sus derivados de ácido
reactivos, con alquilenodiaminas N-no-sustituídas, que
llevan los grupos amino en átomos de carbono contiguos, o
bien haciéndolos reaccionar con sus derivados reactivos.

2º.= Procedimiento según reivindicación 1ª,
295. caracterizándose porque se emplean como materias primas,
el ácido 1,2,3,4-tetrahidrocarbazolilo-(9)-acético o sus
derivados de ácido reactivos.

3º.= Procedimiento según reivindicación 1ª, carac-
terizándose porque se utilizan como materias primas el ácido
300. 3-metilo-carbazolilo-(9)-acético, o sus derivados de ácido
reactivos.

4º.= Procedimiento según reivindicación 1ª,
caracterizándose porque se emplean como materias primas,
el ácido 3-cloro-carbazolilo-(9)-acético, o bien sus deri-
305. vados de ácido reactivos.

5º.= Procedimiento, según reivindicaciones 1ª a 4ª,
caracterizado porque se realiza la reacción con etileno-1,2-
diamina, o bien con sus N-derivados reactivos.

6º.= Procedimiento para la obtención de nuevas
310. imidazolininas; tal y como queda substancialmente descrito
en la presente memoria, que consta de once hojas escritas
por una sola cara.

Madrid, 23 de diciembre de 1947.
C I B A, Société Anonyme
Por Poder de J. GOMEZ ACEBO