

335641 31



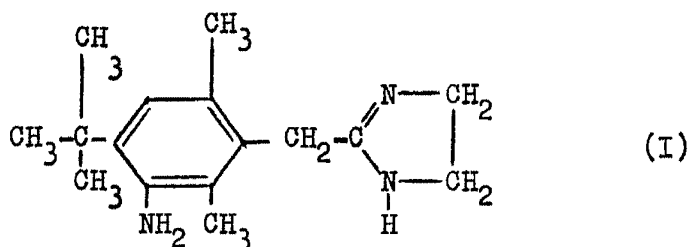
335641

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

a favor de INSTITUTO FARMACOLÓGICO EXPERIMENTAL, S.A., entidad española, domiciliada en Barcelona, calle Bruch, 49, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN DERIVADO DE IMIDAZOL".

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención consiste en un procedimiento para la obtención de un derivado del imidazol. Más concretamente se refiere a la obtención de la 6-tert-butil-3-(2-imidazolin-2-ilmetil)-2,4-dimetil-anilina, de fórmula:



335641

31



Las sales de dicha substancia con ácidos fisiológicamente tolerables poseen notables propiedades vasoconstrictoras que las hace sumamente aptas para la descongestión de la mucosa nasal.

5. Este procedimiento se basa en la preparación del 2,6-dimetil-3-nitro-4-tert-butil-bencil cianuro. A partir de esta substancia y mediante una reducción, se obtiene el 2,6-dimetil-4-tert-butil-3-amino-bencilcianuro, que se hace reaccionar con etilendiamina o con un derivado en el nitrógeno de la misma con formación del producto(I).

Para mejor comprender el espíritu de la invención y no como limitación vamos a exponer el siguiente ejemplo. Todas las temperaturas vienen indicadas en grados centígrados.

15. EJEMPLO

20. 1000 g de 1,3-dimetil-5-tert-butilbenceno se mezclan con 138,456 g de paraformaldehído y con 230,76 g de cloruro de zinc anhidro pulverizado. Se hace pasar ClH gas seco y la mezcla reaccionante se calienta por sí sola. Cuando la temperatura alcanza los 60° se mantiene la mezcla a esta temperatura enfriando con agua exteriormente. Cuando la temperatura empieza a descender se mantiene la mezcla 30 minutos a 50°. Se deja enfriar, se diluye con éter, se lava la capa etérea varias veces con agua, se seca con sulfato sódico y se elimina el disolvente. Se destila al vacío y se recoge el producto que a 0,9 mm Hg pasa a 89-90°. Se obtienen 715 g de derivado clormetilado. En el matraz de reacción queda el derivado diclormetilico. Rendimiento

335641

31



54,74%.

5. Se mezclan 421,3 ml de anhídrido acético, 1276 ml de ácido acético, 421,3 g de acetato potásico y 716 g de 2,6-dimetil-4-tert-butil-1-clormetilbenceno. Se mantiene la mezcla a reflujo con agitación durante siete horas, se deja reposar durante la noche y se vierte sobre 2000 ml de agua y hielo. Se extrae con éter tres veces y la porción etérea se lava dos veces con agua y hielo, con carbonato potásico diluido y con agua. Se seca con sulfato sódico,
10. se elimina el disolvente y se realiza una destilación fraccionada al vacío. Se recoge el producto que pasa a 110-111° a 1,2 mm Hg. Se obtienen 718 g del ester acético del alcohol 2,6-dimetil-4-tert-butil-bencílico. Rendimiento 90,18%.

15. Se mezclan 210,6 g del acetato del alcohol 2,6-dimetil-4-tert-butilbencílico y 148,5 ml de anhídrido acético. A 20° se añade gota a gota una mezcla nitrante formada por 52,2 ml de ácido acético, 50,4 ml de anhídrido acético y 56,7 ml de nítrico fumante. Durante la adición se mantienen la temperatura entre 20 y 25° enfriando exteriormente con agua y hielo. Finalizada la adición se agita durante una hora a temperatura ambiente y después se calienta durante seis horas a 60°. Se enfría y se vierte sobre agua. Se deja reposar durante la noche. Se extrae tres veces con éter. Se lava con carbonato sódico y agua. Se seca con sulfato sódico y se elimina el disolvente. Se destila al vacío y se recoge la fracción que pasa a 162° a 1 mm Hg. Se obtienen 203,2 g del acetato del alcohol 2,6-dimetil-4-tert-butil-3-nitrobencílico, que al dejarlo reposar solidifica. Recris
- 20.
- 25.

335641

31



talizado en éter de petróleo funde a 64-65°. Rendimiento 81%.

5. En un matraz se colocan 100 g del acetato del alcohol 2,6-dimetil-4-tert-butil-3-nitrobencílico, 215 ml de ácido acético concentrado y 715 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se tiene a reflujo durante 10 horas con buena agitación. Al dejar reposar la capa oleosa que se forma solidifica. Recristalizando en alcohol funde a 96-98°. Se obtienen 75,75 g. Rendimiento 82,73%. El producto obtenido es el cloruro de 2,6-dimetil-3-nitro-4-tert-butilbencilo.

10. Se mezclan 75 g de cianuro sódico y 492 ml de dimetilsulfóxido. Se calienta a 90° y se añade de una sola vez 320,3 g de cloruro de 2,6-dimetil-3-nitro-4-tert-butilbencilo. La temperatura se eleva espontáneamente a 120°. Se calienta en 15 minutos hasta 160° y se mantiene a esta temperatura durante 5 minutos. Se continúa la agitación sin calefacción durante una hora. Se vierte sobre agua, se extrae con éter. Se lava la disolución etérea con agua, se seca con sulfato sódico y se elimina el éter. Se destila al vacío y se recoge el producto que pasa a 153-156° a 1 mm Hg. Se obtienen 190,4 g de 2,6-dimetil-3-nitro-4-tert-butil-bencilcianuro. Rendimiento 61,74%. Punto de fusión 93-93,5°.

20. En un matraz provisto de refrigerante de reflujo, embudo de decantación, agitación mecánica y termómetro, se colocan 161,9 g de 2,6-dimetil-3-nitro-4-tert-butil-bencilcianuro y 1280 ml de etanol de 96°. Se calienta suavemente para que el producto se disuelva y se añaden 160 g de zinc

335641 31



- en polvo. Se añaden gota a gota 320 ml de ácido acético al 75% manteniendo la temperatura a 40°. Se mantiene a esta temperatura durante una hora después de finalizada la adición. Se añaden 640 ml de acético concentrado y se mantiene durante una hora a 80°. Se vierte sobre agua fría, se deja cristalizar, se filtra y se lava con agua. Se seca y se recrystaliza en benceno. Punto de fusión 106-107°. Gramos obtenidos 139,0. Rendimiento 98,19%. El producto obtenido es el 2,6-dimetil-3-amino-4-tert-butyl-bencil-cianuro.
- 5.
10. Se mezclan 19,2 g de 2,6-dimetil-3-amino-4-tert-butyl-bencilcianuro con 20,62 g de mono-p-toluensulfonato de etilendiamina. Se mantienen el matraz durante 90 minutos en un baño de aceite a 235°. Se deja enfriar. Se disuelve la substancia en agua y se alcaliniza muy cuidadosamente con hidróxido sódico. Se deja enfriar, se filtra, lava con agua y se seca. Se digiere en éter. Punto de fusión 151,0-152,5°. Se obtienen 19,77 g. Rendimiento 85,48%. Realizamos un análisis elemental y los resultados confirman que se trata de la substancia (I). También se comprueba por espectroscopía infrarroja.
- 15.
20. Para aumentar la solubilidad en agua de la substancia (I), puede formarse su hidrocloreuro. Para ello se suspenden 0,5 g de (I) en 40 ml de éter absoluto y se calienta a reflujo. Se añade alcohol absoluto gota a gota hasta lograr justamente la disolución de la substancia. Se hace pasar un exceso de ClH gas seco. Se deja enfriar, filtra, lava con éter y se deseca sobre NaOH y parafina. Se obtienen 0,43 g del dihidrocloreuro de 6-tert-butyl-3-
- 25.

335641

31



(2-imidazolin-2-ilmetil)-2,4-dimetilanilina. Punto de fusión con descomposición 310° C.

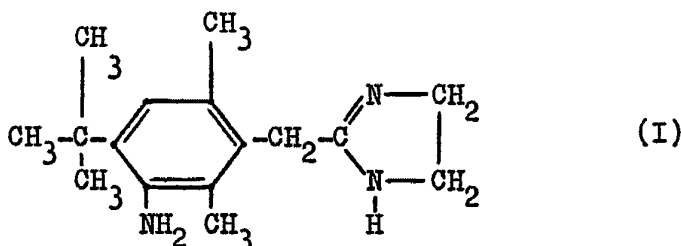
5. Serán independientes del alcance de la invención los detalles accesorios y demás características que no alteren su esencialidad, utilizadas en la puesta en práctica de la misma, tales como los medios y aparatos utilizados para ello, por quedar todo comprendido dentro del espíritu de las siguientes reivindicaciones.

- . -

N O T A

10. Se reivindica como objeto de la presente patente de invención :

1. Procedimiento para la obtención de un derivado de imidazol, de nombre: 6-tert-butil-3-(2-imidazolin-2-ilmetil)-2,4-dimetilanilina, y fórmula:



15. caracterizado por el hecho de hacer reaccionar el nitrilo del ácido 2,6-dimetil-4-tert-butil-3-aminofenilacético u otro derivado ácido funcional de dicho ácido con etilendiamina o con un derivado en el nitrógeno de dicha substancia con o sin formación intermedia del 2,6-dimetil-4-tert-butil-



-3-aminofenilacetimidoeetiléter dihidrocloruro.

5. 2. Procedimiento para la obtención de un derivado de imidazol, de acuerdo con la primera reivindicación, caracterizado por el hecho de que el citado nitrilo del ácido 2,6-dimetil-4-tert-butil-3-aminofenilacético se obtiene por reducción del nitrocompuesto correspondiente, el cual se obtiene por nitración del acetato del alcohol 2,6-dimetil-4-tert-butilbencílico seguida de un tratamiento con clorhídrico con formación del cloruro de 2,6-dimetil-3-nitro-4-tert-butilbencilo, que es sometido a reacción con un cianuro alcalino en un disolvente apropiado, de modo que se obtiene el citado nitrilo del ácido 2,6-dimetil-4-tert-butil-3-nitrofenilacético.
- 10.

15. 3. Procedimiento para la obtención de un derivado de imidazol, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de obtener el acetato del alcohol citado por tratamiento del 1,3-dimetil-5-tert-butilbenceno con formaldehído y clorhídrico, seguido de la acetilación del clorometilcompuesto formado con ácido acético y/o anhídrido acético.
- 20.

4. Procedimiento para la obtención de un derivado de imidazol.

Todo ello según queda escrito y reivindicado en

335641

31



la presente memoria descriptiva que consta de ocho hojas
foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 31 de diciembre de 1966.

INSTITUTO FARMACOLOGICO EXPERIMENTAL, S.A.

p.a.