



352 647

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

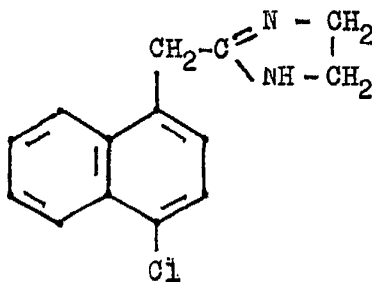
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LA 2-(4'-CLORO-
-NAFTIL-(1')-METIL)-IMIDAZOLINA" a favor de la firma suiza
SOCIETE D'EXPLOITATIONS CHIMIQUES ET PHARMACEUTIQUES SECEPH
S.A., residente en LUGANO (Suiza), Via Berna, 2.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento tiene por objeto un nuevo compuesto
químico de actividad terapéutica, a saber, la 2-(4'-cloro-
-naftil-(1')-metil)-imidazolina, de la fórmula:

5.



10.

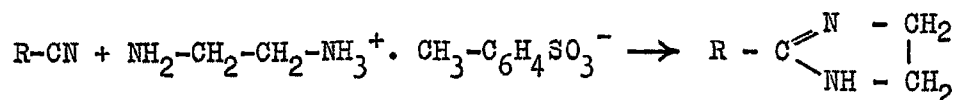
asi como sus sales de adición de ácido y sus sales amónicas



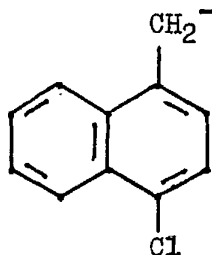
cuaternarias.

Este nuevo derivado de la imidazolina presenta actividad vasoconstrictora sorprendente, unas cuatro veces más intensa que la del compuesto conocido 2-(naftil-(1')-metil)-imidazolina, como se desprende de ensayos comparativos realizados conforme al método de Burn (Practical Pharmacology, editado por Blackwell Scient., Publ., Oxford), por perfusión de la oreja aislada del cobayo. Como medio de perfusión se ha utilizado el líquido Ringer-Locke, y las mediciones se efectuaron a temperatura de 37°C y bajo presión de 60 cm de agua. A base de los resultados, se ha calculado que la dosis capaz de reducir en el 50% el flujo del líquido es de 0,00019 γ /cc para la 2-(4'-cloro-naftil-(1')-metil)-imidazolina y de 0,00082 γ /cc para la 2-(naftil-(1')-metil)-imidazolina.

El procedimiento preferido para preparar la 2-(4'-cloro-naftil-(1')-metil)-imidazolina consiste en hacer reaccionar 4-cloro-naftil-(1)-acetonitrilo con etilendiamina o una sal de ésta (de preferencia, con p-toluensulfonato de 2-amino-etilamonio, según el esquema siguiente:



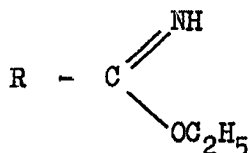
En la fórmula anterior y en la exposición que sigue, R designa el radical 4-cloro-naftil-(1)-metílico de la fórmula:





El 4-cloro-naftil-(1)-acetonitrilo puede prepararse por reacción de un 4-cloro-1-halometil-naftaleno con un cianuro de metal alcalino.

- Como otros procedimientos utilizables para la preparación de la 2-(4'-cloro-naftil-(1')-metil)-imidazolina cabe señalar los siguientes:
- 5. - Reacción del 4-cloro-naftil-(1)-acetonitrilo con un haluro de etileno (de preferencia, bromuro de etileno) y amoníaco.
 - 10. - Reacción del 4-cloro-naftil-(1)-acetonitrilo con un 1-amino-2-halo-etano (de preferencia, 1-amino-2-cloro-etano) o una sal de éste.
 - Reacción del 4-cloro-naftil-(1)-acetonitrilo con monoetanolamina o una sal de ésta.
 - 15. - Reacción de 4-cloro-naftil-(1)-acetamida o 4-cloro-naftil-(1)-tioacetamida con un 1-amino-2-halo-etano (de preferencia, 1-amino-2-bromo-etano) o una sal de éste.
 - Reacción del ácido 4-cloro-naftil-(1)-acético con etilendiamina o una sal de ésta.
 - 20. - Reacción de éter 4-cloro-naftil-(1)-acetiminoetílico, o una sal de éste, de fórmula



- 25. con etilendiamina o una sal de ésta. El éter 4-cloro-naftil-(1)-acetiminoetílico puede prepararse por alcoholísis del 4-cloro-naftil-(1)-acetonitrilo en presencia de un ácido



mineral.

- Reacción de 1-(4'-cloro-naftil-1')-2-etoxi-acetileno con etilendiamina.

5. - Ciclización de la mono-(4-cloro-naftil-1)-acetil-etilendiamina de la fórmula:



La mono-(4-cloro-naftil-1)-acetil-etilendiamina puede prepararse por hidrogenación de N-(4-cloro-naftil-1)-acetil/-aminoacetonitrilo.

10. Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento preferido para la preparación de la 2-(4'-cloro-naftil-(1')-metil)-imidazolina.

EJEMPLO 1

15. Se calienta a 190°C y con agitación una mezcla de 2,01 g (0,01 mol) de 4-cloro-naftil-(1)-acetonitrilo, 2,32 g (0,01 mol) de p-toluensulfonato de 2-amino-etilamonio y 3 cc de etilenglicol, durante 4 horas, en el curso de las cuales se desprende amoníaco. Se vierte la mezcla reaccional, todavía caliente, en 150 cc de una solución de carbonato sódico al 20%, lo que hace que se separe una masa oleosa, que se extrae con cloruro de metileno. Se seca el extracto sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente. Se obtienen así 1,46 g (59% de la teoría) de 2-(4'-cloro-naftil-(1')-metil)-imidazolina, de punto de fusión

20. 130-132°C. Después de cristalización en una mezcla de etanol y agua, el punto de fusión se remonta a 142-143°C y el

25. producto destila a 197°C/0,4 mm de Hg. Se puede transfor-



mar directamente en clorhidrato la base bruta tratando esta última, en solución etanólica, con gas clorhídrico. Por adición de éter anhidro, se obtienen 1,55 g de clorhidrato cristalino, con punto de fusión de 256-257°C.

5. Análisis: $C_{14}H_{13}N_2Cl.HCl$ -

Calculado C 59,80; H 5,02; N 9,96; Cl 25,22%

Hallado C 59,84; H 5,25; N 9,89; Cl 25,32%

Por acidificación de una solución alcohólica de la base con ácido nítrico concentrado, se obtiene el nitrato, que funde a 193-194°C.

10.

Análisis: $C_{14}H_{13}N_2Cl.HNO_3$ -

Calculado C 54,64; H 4,59; Cl 11,52; N 13,66%

Hallado C 54,36; H 4,82; Cl 11,78; N 13,82%

El 4-cloro-naftil-(1)-acetonitrilo de partida puede prepararse así:

15.

Se calienta en reflujo, durante 6 horas, una mezcla de 21,10 g (0,1 mol) de 4-cloro-1-clorometil-naftaleno, 6,2 g (0,095 moles) de cianuro potásico, 0,3 g de yoduro potásico, 50 cc de etanol al 95% y 5 cc de agua. A continuación

20.

se expulsa el disolvente por evaporación en vacío, se recoge con agua el residuo y se extrae con éter. Se lava el extracto con una solución de tiosulfato y luego con agua, se le seca sobre sulfato sódico y se le concentra. El 4-cloro-naftil-(1)-acetonitrilo destila a 150-154°C/0,8 mm de Hg en

25.

cantidad de 19,1 g. Punto de fusión, 77-78°C después de cristalización en etanol al 95%.



Análisis: $C_{12}H_8NCl$ -

Calculado C 71,47; H 3,99; N 6,94; Cl 17,58%

Hallado C 71,38; H 4,28; N 7,25; Cl 17,30%

EJEMPLO 2

5. Se calienta a 180-185°C, durante 1.1/4 horas, una mezcla de 2,01 g de 4-cloro-naftil-(1)-acetonitrilo y 0,6 g de clorhidrato de etilendiamina. Se vierte la mezcla reaccional, todavía caliente, en 150 cc de una solución de carbonato sódico al 20%, con lo que se separa una masa oleosa, que se extrae con cloruro de metileno. Se seca el extracto sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente. lo que da 1,81 g (71% de la teoría) de un producto idéntico al obtenido en el Ejemplo 1.
- 10.

= . =



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad solicitud de patente suiza nº 7415/67 del 25 de mayo de 1967.

5. 1.- Procedimiento para la preparación de la 2-(4'-cloro-naftil-(1'))-metil-imidazolina y sus sales de adición de ácido y sales amónicas cuaternarias, caracterizado por hacerse reaccionar 4-cloro-naftil-(1)-acetonitrilo con etilendiamina o una sal de ésta.
10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por utilizarse p-toluensulfonato de 2-amino-etilamonio.
3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar 4-cloro-naftil-(1)-acetonitrilo con un haluro de etileno (de preferencia, bromuro de etileno) y amoníaco.
15. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar 4-cloro-naftil-(1)-acetonitrilo con un 1-amino-2-haloetano (de preferencia, 1-amino-2-cloro-etano) o una sal de éste.
20. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar 4-cloro-naftil-(1)-acetonitrilo con mono-etanolamina o una sal de ésta.
6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 3,



4 o 5, caracterizado por prepararse el 4-cloro-naftil-(1)-acetoni-trilo por reacción de un 4-cloro-1-halometil-naftaleno con un cianuro de metal alcalino.

5. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar 4-cloro-naftil-(1)-acetamida o 4-cloro-naftil-(1)-tioacetamida con un 1-amino-2-halo-etano (de preferencia, 1-amino-2-bromo-etano) o una sal de éste.

10. 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar ácido 4-cloro-naftil-(1)-acético con etilendiamina o una sal de ésta.

9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar éter 4-cloro-naftil-(1)-acetimino-etílico, o una sal de éste, con etilendiamina o una sal de ésta.

15. 10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar 1-(4'-cloro-naftil-1')-2-etoxi-acetileno con etilendiamina.

20. 11.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por ciclizarse la mono-(4-cloro-naftil-1)-acetil-etilendiamina.

12.- Procedimiento para la preparación de la 2-(4'-cloro-naftil-(1')-metil)-imidazolina.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de ocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 10 de abril de 1968

p.a.

JAIMESERRE