



Case M 52484

387399

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

P A T E N T E

D E

I N T R O D U C C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE IMIDAZOLINA" a favor de la firma alemana MERCK ANLAGEN GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG., residente en DARMSTADT (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

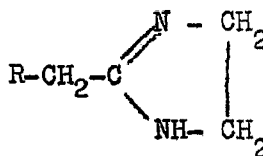
- Para la preparación previa de la piel para el rasurado, en especial para el rasurado en seco se utilizan recientemente agentes, que efectúan un enderezado y resaltado transitorio del pelo de la barba desde la superficie de la piel. Mediante la aplicación de estas sustancias de actividad pilomotora los pelos en el rasurado subsiguiente, en especial en el rasurado en seco son cogidos mejor por los dispositivos de corte, en especial por las cuchillas de corte de los aparatos rasuradores eléctricos y son seccionados inmediatamente en la superficie de
- 5.
 - 10.



la piel.

Se ha encontrado que los nuevos derivados de imidazolina de la fórmula I

5.



I

en la que

10. R significa 2,5-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxi-4,6 dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxi-3,4,6-trimetilfenilo o 2,5-dimetoxi-3,6-dimetilfenilo, así como sus sales de adición de ácido poseen propiedades pilomotoras así como también vasoconstrictoras y hipertensoras.

15.

El objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los derivados de imidazolina de la fórmula I citada o bien de sus sales de adición de ácido, caracterizado porque un ácido carboxílico de la fórmula RCH_2COOH (donde R tiene la significación indicada) o uno de sus

20.

derivados de ácido funcionales se hace reaccionar con etilendiamina. En calidad de derivados de ácido funcionales pueden utilizarse por ejemplo ésteres, ortoésteres, haluros de ácido, de preferencia cloruros de ácido, amidas, tioamidas, amidinas, iminoéteres, tioiminoéteres, haluros imínicos o los nitrilos de los ácidos carboxílicos de la fórmula RCH_2COOH . Las condiciones reaccionales pueden elegirse

25.

asimismo de forma que los derivados de ácido funcionales se formen primero durante la reacción.



- Junto a la propia etilendiamina se pueden también utilizar N-derivados de la etilendiamina, a partir de los cuales bajo las condiciones reaccionales se forma in situ la etilendiamina. Como tales pueden entrar en consideración
5. en especial derivados de la etilendiamina, que en la reacción con ácidos carboxílicos o bien sus derivados funcionales dan imidazolininas no substituidas en el nitrógeno. Los compuestos de este tipo son como por ejemplo las N-acil-etilendiaminas y las N,N'-diaciletalendiaminas, como etilenurea.
- 10.

Además, la etilendiamina puede formarse in situ a partir de amoniaco o bien de agentes que ceden amoniaco y un compuesto transformable en etilendiamina mediante tratamiento con amoniaco.

15. Compuestos transformables en etilendiamina in situ, mediante el tratamiento con amoniaco, son por ejemplo el aminoetanol y sus ésteres, las beta-halogenoetilaminas, como beta-cloroetilamina, los dihaluros etilénicos, como 1,2-dicloroetano, o la clorhidrina etilénica, la etilendiamina o bien sus derivados que pueden utilizarse o como bases libres o en forma de sus monosales o disales. Por ejemplo puede utilizarse la etilendiamina como mono-p-toluensulfonato.
- 20.

25. Si se utiliza en calidad de material de partida un nitrilo de la fórmula RCH_2CN y este se hace reaccionar con etilendiamina o sus derivados, es ventajoso realizar la reacción en presencia de ácido sulfídrico o bien agentes cesores de ácido sulfídrico, como sulfuro de carbono.



Los nuevos derivados de imidazolina se obtienen como bases libres o en forma de sus sales de adición de ácido.

A partir de las bases libres pueden prepararse las

5. sales de adición de ácido más diferentes mediante tratamiento con ácidos. Para la preparación de tales sales pueden entrar en consideración aquellos ácidos que dan sales de adición de ácido tolerables fisiológicamente, como hidrácidos, ácido sulfúrico, ácido ortofosfórico, ácidos alcan-
10. carboxílicos, como ácido acético, ácido propiónico, etc., ácidos polibásicos, como por ejemplo ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido cítrico, etc., ácidos sulfónicos, como ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico o ácido
15. p-toluensulfónico, ácidos carboxílicos aromáticos, como ácido benzoico, ácido salicílico o ácido p-aminosalicílico.

- En comparación con el mejor pilomotor que se encuentra hasta el presente en el mercado, el clorhidrato de
20. 2-(3',4'-dihidroxifenil)-morfolina (llamado "A" a continuación), los compuestos poseen una acción pilomotora considerablemente elevada por ejemplo, la 2-(2',5'-dimetoxi-3',4',6'-trimetilbencil)-2-imidazolina posee 25 veces, la 2-(2',5'-dimetoxibencil)-2-imidazolina, 57 veces y la 2-(2',5'-dimetoxi-4',6'-dimetilbencil)-2-imidazolina, 133 veces la
25. acción pilomotora de la substancia A.

La actividad pilomotora de los nuevos compuestos se comprueba según el método siguiente:

Se esquilan ratas sobre la espalda. Las partes es-

387399



- quiladas se lavan a continuación con agua caliente y jabón y luego se secan. Aproximadamente media hora más tarde se aplica la solución de ensayo en la forma siguiente. Con un tampón de algodón del tamaño de un guisante, que se embe-
5. be con 0,2 cc de la solución de ensayo, se humedecen tres tiras paralelas (anchura y distancia de cada de 5 a 7 mm). Así se puede reconocer un enderezado del pelo en comparación a la superficie no humedecida. Todas las materias de ensayo se disuelven en agua y se regulan a un valor de pH
10. de 5 a 6 con ácido clorhídrico acuoso diluido. Este método de ensayo es nuevo y da valores mejor reproducibles y confirmados en la práctica que la llamada "prueba de cola de gato" utilizada usualmente para el ensayo de la actividad pilomotora de compuestos químicos.
15. Los compuestos de actividad pilomotora según la invención pueden utilizarse en forma libre o en forma de sus sales de adición de ácido tolerables fisiológicamente, por ejemplo en forma de sus clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, citratos o succinatos. Las nuevas sustancias se utilizan ventajosamente en forma de soluciones. En calidad de disolventes son apropiados por ejemplo las mezclas de agua con metanol o isopropanol. Además es ventajoso adicionar a las soluciones, ácidos tolerables fisiológicamente, como ácido adípico, ácido cítrico o ácido tartárico o también
20. sales ácidas hidrolizantes, como cloruro de cinc o cloruro de aluminio. Las sales citadas en último lugar actúan simultáneamente en forma astringente sobre la piel. Además es posible adicionar a los nuevos pilomotores, intermedia-
- 25.

387399



5. rios de solución, como por ejemplo dietilamida de ácido láctico o agentes para el cuidado de la piel o agentes para elevar la facultad de lubricación de la piel, como propilenglicol, miristato isopropílico o astringentes, como extracto de amamelis o metanol o antisépticos, como ácido bórico, alcanfor, sulfato de 8-hidroxiquinolina o ácido p-hidroxibenzoico, así como materias olorosas.

10. Una ventaja ulterior de los nuevos compuestos de actividad pilomotora consiste en que son asimismo resistentes en medio alcalino. Este hecho posibilita su utilización asimismo para el rasurado en húmedo, ya que los jabones de afeitarse usualmente utilizados muestran una reacción alcalina.

15. Los nuevos derivados de imidazolina obtenidos según la invención, así como sus sales de adición de ácido se pueden además elaborar para formar preparaciones farmacéuticas, en especial para formar sprays, eventualmente bajo utilización de materias auxiliares usuales.

20. Los nuevos derivados de imidazolina son en especial apropiados a causa de sus propiedades vasoconstrictoras como medicamento, con los cuales puede efectuarse un deshinchado de las mucosas, en especial de las mucosas de la nariz. Poseen frente a los compuestos ya conocidos de acción vasoconstrictora comparable, la ventaja de una fuerte acción considerablemente mayor y/o una duración de acción mayor en dosis de igual efecto. Por ejemplo la 2-(2',5'-dimetoxibencil)-2-imidazolina frente a la 2-(naftil-1'-metil)-2-imidazolina (A) conocida es 2,2 veces aproximadamente más activa en una duración de acción de aproximada-

25.



- mente 2,2 veces y frente a la 2-(2',6'-dimetil-4'-tercibutibencil)-2-imidazolina (B) aproximadamente 6,4 veces más activa y en una duración de acción aproximadamente de 1,6 veces. La 2-(2',5'-dimetoxi-3',6'-dimetilbencil)-2-imidazolina tiene aproximadamente la misma fuerza de acción que la 2-(2',5'-dimetoxibencil)-2-imidazolina previamente citada en duración de acción más escasa; posee frente a A 1,5 veces de duración de acción, y frente a B 1,1 veces de duración de acción. Además la 2-(2',5'-dimetoxi-4',6'-dimetilbencil)-2-imidazolina es 3 veces aproximadamente más activa que A y con una duración de acción de 1,4 veces y unas 9,8 veces más activa que B y con una duración de acción de 1,1 veces.

15. A partir de los números comparativos indicados en la patente alemana número 1.117.588 se observa que los nuevos derivados de imidazolina previamente citados poseen de 1 a 1,5 veces la acción de la 2-(2',6'-dimetil-3'-hidroxi-4'-tercibutil-bencil)-2-imidazolina.

20. Además la 2-(2',5'-dimetoxi-3',4',6'-trimetilbencil)-2-imidazolina tiene precisamente solo un 1/10 de la intensidad de acción de A y solo aproximadamente 1/3 de intensidad de acción B, sin embargo en dosis de igual acción la duración de la acción vasoconstrictora frente a A es 2,1 veces más duradera y frente a B, 1,6 veces más duradera.

387399



EJEMPLO 1

13,3 gramos de cianuro 2,5-dimetoxibencílico, 5 gramos de etilendiamina a aproximadamente el 95%, y 0,38 gramos de sulfuro de carbono se calientan en baño de aceite durante 48 horas a una temperatura de baño de 100-100°. El residuo oleoso se destila y la fracción que pasa en la destilación a $K_{p,0,01}$ 143-145° recristaliza en acetona o acetona-éter de petróleo. Se obtienen 8,5 gramos de 2-(2',5'-dime-

10. EJEMPLO 2

11,5 gramos de cianuro 2,5-dimetoxibencílico y 22,6 gramos de mono-p-toluensulfonato de etilendiamina se calientan juntos en baño de aceite durante 2 horas a una temperatura de baño de unos 200°C. El producto reaccional se trata tras el enfriado con aproximadamente 50 cc de lejía de sosa al 16%; con lo que se separa por cristalización en forma oleosa la base de imidazolina. La base se fija en aproximadamente 50 cc de cloroformo y la solución acuosa tras la separación de fases se extrae todavía tres veces con 50 cc de cloroformo cada vez. Los extractos de cloroformo se reúnen, se lava una vez más con aproximadamente 100 cc de agua y luego se concentra. El residuo resinoso se destila al alto vacío y se obtiene como en el ejemplo 1 la base de imidazolina de $K_{p,0,01}$ 142-145° de punto de fusión 96°. Mediante tratamiento de la base con ácido clorhídrico alcohólico y recristalización de la sal en alcohol-



éter se obtiene el clorhidrato de punto de fusión 165°.

EJEMPLO 3

- 10,3 gramos de cianuro 2,5-dimetoxi-3,6-dimetilbencílico (preparado mediante clorometilación de éter 2,5-dimetilhidroquinondimetílico y reacción subsiguiente con NaCN; $Kp_{0,01}$ 120-125°; punto de fusión 84°) y 17,5 gramos de mono-p-toluensulfonato de etilendiamina se calientan juntos en baño de aceite durante una 3 horas a una temperatura de baño de 200 a 210°C, hasta que termina el desarrollo de amoniaco. El producto reaccional se disuelve en unos 50 cc de agua y se trata con 50 cc de lejía de sosa al 16%. La base de imidazolina se separa por precipitación en forma cristalina y se succiona. Tras el recristalizado en ciclohexano se obtienen 6,5 gramos de 2-(2',5'-dimetoxi-3',6'-dimetilbencil)-2-imidazolina de punto de fusión 152°.

EJEMPLO 4

- 21,8 gramos de cianuro 2,5-dimetoxi-4,6-dimetilbencílico (a partir de éter 2,6-dimetilhidroquinondimetílico mediante clorometilación y reacción con NaCN; punto de fusión 58°), 7 gramos de etilendiamina a aproximadamente 95% y 0,53 cc de sulfuro de carbono se hacen reaccionar como en el ejemplo 1. El producto reaccional se destila en vacío y la fracción $Kp_{0,1}$ 175-180°, que cristaliza tras el enfriado, recristaliza en acetona-éter de petróleo. Se obtiene 14 gramos de 2-(2',5'-dimetoxi-4',6'-dimetilbencil)-2-imidazolina de punto de fusión 120-121°.



EJEMPLO 5

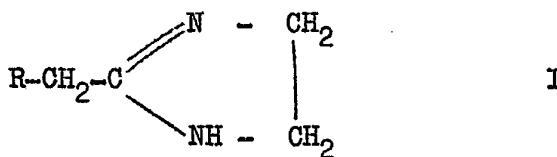
11,0 gramos de cianuro 2,5-dimetoxi-3,4,6-trimetilbencílico (a partir de éter trimetilhidroquinondimetílico mediante clorometilación y reacción con NaCN; punto de fusión 84º) y 17,4 gramos de mono-p-toluensulfonato de etilendiamina se calientan durante una y media horas en baño de aceite a una temperatura de baño de 230º. La elaboración se efectúa como en el ejemplo 2, pero se deja cristalizar ya la base de imidazolina bruta. Al recristalizar en benceno se obtienen 7,5 gramos de 2-(2',5'-dimetoxi-3',4',6'-trimetil-bencil)-2-imidazolina de punto de fusión 185-186º.

- . -

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran como no divulgadas ni practicadas en España las siguientes reivindicaciones:

1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de imidazolina de la fórmula I



en la que

R significa 2,5-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxi-4,6-dimetilfenilo, 2,5-dimetoxi-3,4,6-trimetilfenilo, o 2,5-dimetoxi-3,6-dimetilfenilo,



- así como sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar en caliente un ácido carboxílico de la fórmula $R-CH_2-COOH$, en la que R tiene el mismo significado ya expresado para la fórmula (I), o uno de sus derivados funcionales, con etilendiamina y, opcionalmente, su mono-p-toluensulfonato; cuya reacción, eventualmente, se conduce en forma tal que los derivados funcionales de ácido se forman durante la reacción, así como, se prevé, eventualmente, la formación "in situ" de la etilendiamina a partir de sus N-derivados, bajo las mismas condiciones reaccionales de condensación con el ácido, o bien, se prevé la formación "in situ" de etilendiamina por reacción de amoníaco, o agentes que lo cedan, con un compuesto transformable por él en etilendiamina.
- 5.
- 10.
15. 2.- Procedimiento, según la reivindicación anterior, caracterizado porque en calidad de derivados ácidos funcionales se utilizan preferentemente ésteres ortoésteres, haluros de ácido, amidas, tioamidas, amidinas, iminoéteres, tioiminoéteres, haluros imínicos ó nitrilos de los ácidos carboxílicos $R-CH_2-COOH$ según la reivindicación 1.
- 20.
25. 3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de N-derivados de etilendiamina, eventualmente formadores "in situ" de la etilendiamina reaccionante, se eligen las N-aciletildiamina, y N, N'-diaciletildiaminas y, en especial, la etilenurea; y, como generadores de etilendiamina "in situ" por tratamiento con amoníaco se seleccionan el aminoetanol y sus ésteres las beta-halogenetilaminas los etilendihalogenuros y la etilen-clorhidrina.

387399



4.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de imidazolina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva compuesta de 12 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 19 de Enero 1971

P.a. JAIME ISERN
P. p.



Firmado: JOSE F. NIETO

mlm.