


Int. Cl.: C07D 11A61K

404607

6



SECCION TECNICA
 CLASIFICACION I. P. C
 CLASE _____
 SUBCLASE _____

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

por VEINTE años

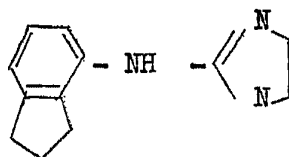
en España, a favor de la firma NORDMARK-WERKE GmbH, entidad alemana, establecida en Werk Hetersen (Holstein -Alemania), la cual se refiere a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-(INDANI-4'-AMINO)-²Δ-IMIDAZOLINA Y SUS SALES DE ADICION ACIDA"

...oOo...

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a la combinación de la fórmula 1



y sus sales de adición ácida fisiológicamente tolerables así como el procedimiento para su producción. Estas combinaciones son nuevas y se caracterizan por las propiedades farmacéuticas plenamente aprovechables. Por



404607

-2-

ello el invento se refiere también a medicamentos, que contienen estas combinaciones como sustancia activa.

- 5.- Se sabe ya que, ciertas 2-Arilamino- Δ^2 -imidazolininas son farmacológicamente activas. Así en la patente americana 2 899 426 en la columna -1- se puede observar que 2(Naftil-1'-amino) - Δ^2 -imidazolina y sus derivados sustituidos pueden ser efectivos tanto en su acción reductora de la presión sanguínea como también en su acción de elevación de la presión sanguínea. Por la memoria de la patente belga 623 305 se sabe además que entre otras la insustituida 2-(Naftil-1'-amino) - Δ^2 -imidazolina posee un efecto antiinflamatorio sobre la mucosa nasal y propiedades vasoconstrictoras.
- 10.-
- 15.- De esta serie de 2-Arilamino - Δ^2 -imidazolininas sustituidas por aromas bicíclicos como residuo arilo hasta ahora solo se ha conocido como derivado parcialmente hidratado el 2-(5', 6', 7', 8'-Tetrahidronaftil-1'-amino) - Δ^2 -imidazolina por las memorias de patentes alemanas 1 173 904, 1 191 381 y 1 195 323, que ha hallado entrada entre los medicamentos como único representante de la Arilaminoimidazolina en su calidad de medio antiinflamatorio de la mucosa (Helwig, Modernos medicamentos, 3ª edición., sociedad Editorial Científica, Stuttgart 1967, página 914).
- 20.-
- 25.-
- 30.- Se ha visto con sorpresa que el 2-(Indanil-4'-amino)- Δ^2 -imidazolina de la fórmula I hasta ahora no descrita se ha caracterizado en relación con el derivado más conocido de la Arilamino- Δ^2 -imidazolina, el 2-(5', 6', 7', 8' -tetrahidronaftil-1'-amino)- Δ^2 -imidazolina,



404607

-3-

5.- por una serie de propiedades superiores realmente sorprendentes. La combinación según el invento muestra una toxicidad más reducida que la sustancia comparable, una vasoconstricción se consigue regularmente con una dosis 10 veces menor y una prolongación triple de la duración del efecto y la influencia no deseada sobre la presión de la sangre se reduce drásticamente en su efecto secundario.

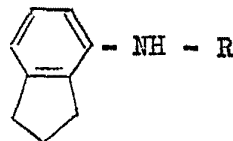
10.- Todos los resultados farmacológicos demuestran los efectos realmente valiosos y sorprendentes de 2-(Indanil-4'-amino)- Δ^2 -imidazolina en comparación con todas las Arilamino-imidazolininas conocidas hasta ahora. La combinación conforme al invento puede por tanto aplicarse preferentemente como terapéutico vasoconstrictor, especialmente como medio antiinflamatorio de la mucosa.

15.- El procedimiento conforme al invento para la confección del 2-(Indanil-4'-amino)- Δ^2 -imidazolina de la Fórmula I así como su sal de adición ácida se caracteriza por el hecho de que

20.- A) una sal de Indanil-4-isothiuronio o la base correspondiente libre, thioúrea, guanidina- nitroguanidina o cianimida de la Fórmula II

25.-

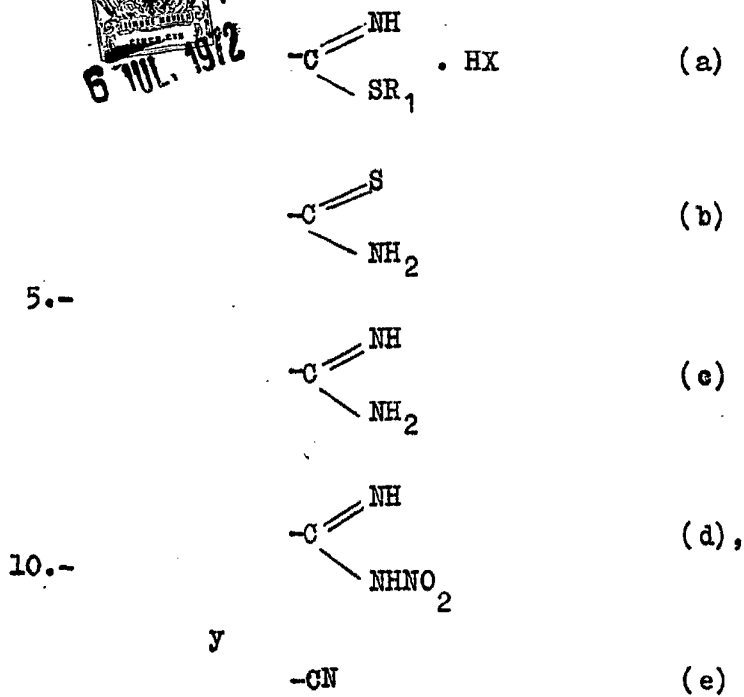
II



30.- donde R es uno de los grupos

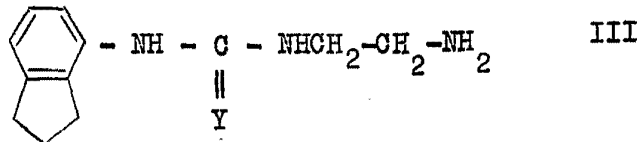


404607



15.- R_1 , significa un resto alquilo de peso molecular reducido y X un anión de ácido, preferentemente el de un ácido de hidrógeno halógeno, se transforma con Etilendiamina, y en caso necesario en forma de una de sus monosales, o

20.- B) un N-(4-Indanil)-N'-(β -aminoetil-úrea de la fórmula III

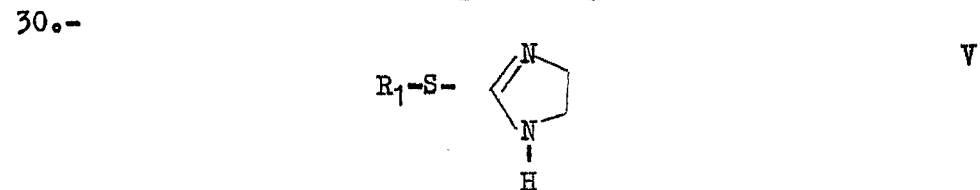


25.- en la que Y significa oxígeno o azufre, cierra en anillo o

C) 4-amino-indano de la fórmula IV



como ésta se transforma con 2-alquilmercapto Δ^2 -imidazolina de la fórmula V





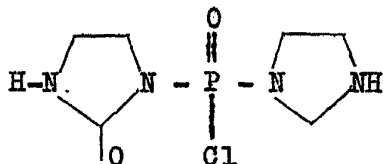
404607

-5-

donde R₁ tiene la misma significación que la Fórmula II, preferentemente en forma de sales, o

D) 4-amino-indano de la Fórmula IV con Bis-(2-oxo-1-imidazolidinil)-cloruro de fosfino de la Fórmula VI

5.-



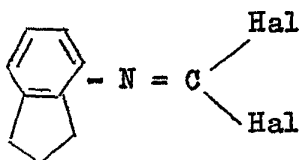
VI

o

E) en un Indanil-4-isocianuro-dihalogenuro de la Fórmula

10.-

VII

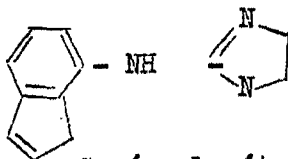


VII

donde Hal significa cloro o bromo, se transforma con -- etilendiamina o

15.-

F) 2-(Indenil-4' -amino) - Δ^2 -imidazolina de la fórmula VIII se hidrata parcialmente.



VIII

20.-

Según el método de elaboración se obtiene el nuevo derivado de Imidazolina como base libre o en forma de una sal suya de adición ácida, De la base libre se pueden confeccionar mediante tratamiento con ácido adecuado las sales de adición ácida fisiológicamente -- tolerables según los métodos habituales. De las sales -- de adición ácida se puede obtener por otra parte la base libre según los métodos corrientes.

25.-

La posición de la nueva combinación de la --

30.-

Fórmula I según la variante de procedimiento A) pueden --



1972

404607

-6-

- realizarse mediante simple calentamiento (1/2-3 horas) de la sal de Isothiuronio de la Fórmula IIa con Etilendiamina a las temperaturas que oscilan entre 80 y 200°C. La reacción se puede efectuar también en presencia de un disolvente a temperaturas comprendidas entre 60 y 140°C. Como disolventes pueden emplearse sobre todo -- aquellos que contienen grupos polares, como agua o alcohol bajo, por ejemplo metano, etanol, n- e iso-propanol. Sin embargo con la presencia de un disolvente --
- 5.- deben calentarse largo tiempo (5 - 20 horas) y preferentemente bajo presión. En ambos casos se emplea útil mente un excedente (110-150%) de etilendiamina.
- 10.-

- Es especialmente ventajosa la transformación de la base libre de Isotjuronio IIa con monosales de la etilendiamina, preferentemente en el excedente, a temperaturas comprendidas entre 80 y 200°C, preferentemente 110 - 150°C, y en caso necesario en presencia de un disolvente orgánico inerte, como alcoholes superiores de 3 a 8 átomos C o combinaciones de los mismos, etilenglicolmonoalquíteres con grupos alquilenos bajos, Nitrobenzol, etc. Para la transformación son adecuados todos las monosales suficientemente estables de la etilendiamina, por ejemplo como-p-toluolsulfanato o monohidroyoduro.
- 15.-
- 20.-

- Es especialmente preferible la transformación de 4-indanil-S-alquil-iso-thioúreas IIa como base libre con monosales de etilendiamina en exceso preferentemente 2 a 3 mol de la monosal de la etilendiamina por mol de 4-indanil-S-alquil-tioúrea aplicada en presencia de disolventes, preferentemente en alcoholes superiores con 4 a 7 C-átomos, una combinación de los
- 25.-
- 30.-



1972

404607

-7-

- mismos o etilenglicolmonoalquiléteres con 1 a 4 C-átomos en el residuo alquilo. La reacción se efectúa mediante agitación efectuada durante varias horas de la combinación a temperaturas de 80 - 200°C, preferentemente 110 - 150°C valiéndose de la agitación efectuada de 3 a 5 horas. La forma de realización permite la confección especialmente pura de la combinación de la fórmula I conforme al invento con buen rendimiento y con fácil separación de los productos secundarios.
- 5.-
- 10.- Las sales de isotiuronio de la Fórmula IIa se presentan en la forma ya conocida mediante calentamiento de las correspondientes tioúreas de la fórmula IIb con un halogenuro alquilo bajo o un dialquilsulfato en un disolvente, por ejemplo un alcohol inferior.
- 15.- Las tioúreas se pueden confeccionar igualmente según métodos conocidos ya por la literatura (ver Houben-Weyl, Tomo 9, página 887 ss.) a partir de 4-aminoindano. En lugar de las sales de isotiuronio se pueden calentar también directamente las úreas de la fórmula IIb juntamente con etilendiamina, preferentemente al vacío, a temperaturas comprendidas entre 100 y 200°C. En este caso se aplica preferentemente un excedente de etilendiamina.
- 20.-
- 25.- Asimismo se pueden obtener el producto del procedimiento mediante intervención de la etilendiamina o de su monosal sobre Indanil-4-guanidina de la fórmula IIc ó sus sales con ácidos anorgánicos u orgánicos. También en este caso la transformación se puede realizar tanto con como sin disolvente. Las temperaturas requeridas oscilan entre 100 y 200°C, preferente-
- 30.-



1972

404607

-8-

5.- mente entre 130 y 150°C. Como disolventes se emplean alcoholes superiores, nitrobenzol, etc.. Ejemplos de sales anorgánicas son los hidrocioruros, hidrobromuros, hidroyoduros, sulfatos y nitratos; para las sales orgánicas son adecuados los benzol- o toluolsulfonatos.

10.- En lugar de la indanil-4-guanidina se pueden aplicar también las correspondientes nitroguanidinas de la fórmula IIId como productos de partida y calentarlos con etilendiamina en disolventes adecuados, como por ejemplo etanol, propanol, butanol o amilalcohol. Los productos de partida pueden obtenerse mediante reacción de 4-Aminoindano con N-Metil-N-nitroso-N'-nitroguanidina según el Journal of the American Chemical Society, Volumen 69, página 3028 (1947).

15.- La transformación de la Indanil-4-cianamida de la Fórmula IIe con etilendiamina o sus monosales se realiza preferentemente a temperaturas comprendidas entre 50 y 200°C, especialmente 100 a 150°, en presencia o ausencia de un disolvente.

20.- En este caso es ventajoso trabajar con un excedente de etilendiamina o sus sales y elegir el disolvente de manera que la transformación pueda tener lugar en fase homogénea. Como disolvente pueden emplearse alcoholes superiores, como butanol, amilalcohol o hexanol; sales adecuadas de etilendiamina son por ejemplo el monohidroyoduro o mono-p-toluol-sulfonato. Las indanil-4-cianamidas se pueden producir a partir de las correspondientes indanil-4-tioúreas y sulfato de cobre en solución alcalina.

25.-

30.-



404607

-9-

- La N-(4'-indanil)-N'-(aminoetil)-tióúrea o -
úrea de la Fórmula III, que sirve como producto de par-
tida para la variante del procedimiento B, se obtiene
análogamente a lo que se dispone en el Journal of Orga-
nic Chemistry, Volumen 24, página 818 (1959) por la -
5.- transformación de Indanil-4-isocianato o isotiocianato
con etilendiamina. La conclusión del anillo se efectúa
entonces mediante calentamiento a temperaturas entre -
130 y 200°C en presencia o ausencia de un disolvente:
10.- preferentemente se trabaja en este caso con la aplica-
ción de una atmósfera de gas protector por ejemplo ní-
trogeno.
- La transformación de 4-aminoindano de la fórmu-
15.- la IV con alquilmercapto Δ^2 -imidazolina de la fórmu-
la V según la variante C) del procedimiento conforme al
invento se puede efectuar igualmente en presencia o --
ausencia de un disolvente. Sin embargo debe elegirse --
una temperatura suficientemente elevada, para eliminar
el alquilmercaptano de la combinación reactiva. En ge-
20.- neral se trabajará a temperaturas comprendidas entre -
70 y 200°C. Como disolvente pueden considerarse: ver -
ebullición superior, alcoholes, como por ejemplo meta-
nol, etanol, propanol, hidrocarburos cíclicos saturados
como ciclohexano y metilciclohexano, hidrocarburos aro-
25.- máticos como benzol, toluol, xilol, e hidrocarburos --
clorizados como cloro-y diclorobenzol.
- Las necesarias 2-alquilmercapto- Δ^2 -imidazo-
linas de la fórmula general I, que se emplean en forma
de sus sales, por ejemplo hidroyoduros, se pueden pro-
ducir en la forma conocida mediante alcoholado de las -
30.-



404607

-10-

correspondientes alquilentioúreas según Organic Syntheses III, página 394.

- 5.- Otra variante D) del procedimiento según invento para la producción de la combinación de la Fór mula I consiste en el calentamiento de Bis-(2-oxo-imidazolidinil)-fosfincloruro de la fórmula VI con 4-Aminoindano de la fórmula IV en un disolvente orgánico - inerte, como por ejemplo xilol o mesitileno, a temperaturas comprendidas entre 100 y 180°C. Los productos
- 10.- de partida de la fórmula VI pueden obtenerse en la forma conocida mediante reacción de imidazolidinon-2 con fosforpentacloruro en cloroformo a temperaturas comprendidas entre 20 y 40°C (Cfr. vgl. Bull. Soc. Chim. Fran ce, 1961, página 2114).
- 15.- También los indanil-4-isocianuro-dihalógenuros de la fórmula VII son adecuados para la producción del producto conforme al invento. La transformación según la variante E) del procedimiento conforme al invento con etilendiamina se efectúa en este caso en la mejor forma con un disolvente orgánico a temperaturas comprendidas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente empleado. Como disolventes pueden emplearse: Dioxan, alcoholes, como por ejemplo metanol, etanol, propanol o butanol, cetonas, hidrocarburos aromáticos como
- 20.- por ejemplo benzol, toluol, xilol e hidrocarburos halogenizados alifáticos o aromáticos. En esta reacción se originan por Mol isocianuro dihalogenuro 2 Mol ácido -halógeno, que bien pueden enlazarse o bien mediante etilen diamina excedente, mediante carbonato potásico o sódico
- 25.- o mediante aminas terciarias, como trimetrilamina, trie
- 30.-



404607

-11-

tilamina, tributilamina, N,N-dimetilciclohexil-amina.

- Otra variante F) del procedimiento según invento consiste en la hidrogenación de 2-(Indenil-4'-amino) $-\Delta^2$ -imidazolina, preferentemente como sal de un hidrácido, con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación a presiones y temperaturas elevadas. Como catalizador de hidrogenación resulta preferible el Raney-níquel. La hidrogenación se efectúa preferentemente a una presión de 50 a 150 at. rel. y a temperaturas superiores a 80°C, convenientemente en presencia de un disolvente polar, por ejemplo en un alcohol alifático inferior, como metanol, etanol, n- e iso-propanol, etc..
- 5.-
- 10.-

- La hidrogenación parcial se efectúa también en ausencia de un catalizador mediante hidrógeno producido in situ, preferentemente mediante amalgama de sodio en presencia de los mismo disolventes polares y en caso necesario en presencia de un ácido orgánico, como por ejemplo ácido acético. Aquí la reacción discurre preferentemente a la temperatura ambiente evitando las presiones elevadas.
- 15.-
- 20.-

- Según sea la variante del procedimiento conforme al invento, se obtienen el nuevo derivado de imidazolina como base libre o en forma de una sal suya de adición ácida. De la base libre se pueden producir mediante tratamiento con ácidos las más diferentes sales de adición ácida según los métodos habituales. Para la producción de estas sales pueden emplearse los ácidos, que proporcionan sales de adición ácida fisiológicamente tolerables, como por ejemplo hidrácidos, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido ortofosfórico, ácido alcaorgánico, aci
- 25.-
- 30.-



404607

-12-

do acético o ácido propiónico, ácidos polibásicos, como por ejemplo ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascorbínico, o ácido cítrico, ácidos sulfónicos, como ácido metálsulfónico, ácido etal sulfónico, ácido benzolsulfónico o ácido p-toluolsulfónico así como ácidos orgánicos aromáticos, como ácidos benzoicos, ácidos salicílicos o ácido p-amino-salicílico.

5.- El derivado nuevo de imidazolina obtenido según el invento así como sus sales de adición ácida se --
10.- pueden elaborar en todas las formas de preparación farmacéutica, en caso necesario bajo el empleo de las sustancias auxiliares corrientes. Los siguientes ejemplos explicarán la producción de la nueva combinación de la fórmula general I.

15.- Ejemplo I:

a) N-4-Indanil-tioúrea

A una solución de benzolisotiocianato producida con 0,2 Mol. de aminotiocianato y 0,2 Mol de benzoil-cloruro según Houben-Weyl, métodos de química orgánica, -
20.- volumen 9, página 879, se añade mientras se agita lentamente una solución caliente de 26,6 g (0 2 Mol.) 4-amino-indano en 50 ml. de acetona. Después de concluir la adición se mantiene todavía durante 30 minutos en ebullición, se deja entonces enfriar y se derrama la mezcla reactiva
25.- en 300 ml. de agua helada. La precipitación que resulta - en un rendimiento cuantitativamente práctico de N-4-in--danil-N'-benzoil-tioúrea (punto de fusión 161 - 163°C) se aspira fuertemente, a continuación se añade a 200 ml. al 10% de NaOH y se hierven bajo agitación al reflujo -
30.- para el desprendimiento del grupo protector de benzoilo



404607

-13-

- 5.- durante 5 minutos. Se pone la solución enfriada en HCl en pH 5 y se la hace a continuación débilmente alcalina con solución de hidróxido de amonio. Después de una intensa aspiración y lavado con agua de N-4-Indanil-tioúrea precipitada ésta se recristaliza en estado húmedo a partir de metanol bajo la adición del 10 % de carbón activo. Se obtiene 32,2 g (84% de la teoría) N-4-Indanil-tioúrea del punto de fusión 178 - 180°C.
- b) N-4-Indanil-S-metil-isotiuroneohidroyoduro
- 10.- 38,5 g (0,2 Mol) N-4-Indaniltioúrea se disuelven en 250 ml. de metanol, 43,6 g (0,3 Mol) yoduro metílico se añaden y se hierven al reflujo durante 2½. Después de enfriar y tomar con la pipeta el disolvente en el evaporador de rotación al vacío quedan 57,5 g (86% de Teoría) N-4-Indanil-S-metil-isotiuroniohidroyoduro de punto de fusión 144 - 146°C.
- 15.- c) 2-(Indanil-4'-amino)-Δ²-imidazolina
- 20.- 33,4 g (0,1 Mol) N-4-Indanil-S-metil-isotiuroniohidroyoduro se adicionan con 9,0 g (0,15 Mol) de etilendiamina absoluta, se calienta lentamente a 80°C y se mantiene hasta temperatura hasta concluir el desarrollo de metilmercaptano (unas 4 horas). Después de enfriar se el residuo se disuelve en 2 nHCl, se extrae con cloroformo, el extracto se echa y la fase acuosa se hace alcalina con NaOH al 10%. Después de sacudir con cloroformo, lavar con agua, secar sobre Na₂SO₄ y tomar con la pipeta el disolvente queda un residuo oleoso, que pronto se precipita en forma de cristales. Después de la recristalización a partir de bencina de petróleo 100/140 en presencia de carbón activo se obtiene 11,1 g (55% de la
- 25.-
- 30.-



404607

-14-

teoría) 2-(indanil-4'-amino)- Δ^2 -imidazolina como base libre del punto de fusión 109-113°C.

Ejemplo 2:

a) N-4-Indanil-S-metil-isotioúrea

- 5.- 334,2 g (1 Mol) producido según ejemplo 1 b) de N-4-indanil-S-metil-isotiuroniohidroyoduro se agitan con 1 litro, de solución Na_2CO_3 -saturada, se adiciona con 1 litro de éter y se vuelve agitar hasta que se ha disuelto completamente el aceite precipitado. La fase acuosa se extrae nuevamente con éter, las fases unidas de éter se lavan con agua neutral y se secan por medio de Na_2SO_4 . Después de tomar el éter en frío quedan --
- 10.- 183,0 gramos (88% de la teoría) del N-4-indanil-S-metil-isotioúrea del punto de fusión 51-52°C.

15.- b) 2-(Indanil-4'-amino)- Δ^2 -imidazolina-hidrocloreuro

- 155 g (0,75 Mol.) N-4-Indanil-S-metil-isotioúrea se disuelven en 400 ml. de etilenglicolmonoetiléter y se añaden a una solución caliente de 398 g (1,5 Mol) etilendiamin-mono-p-toluol-sulfonato en 800 ml. de etilenglicolmono-etiléter. Agitando se caliente la mezcla --
- 20.- durante 5 horas a 130-135°C. Una vez enfriada se toma -- la mitad del disolvente en el evaporador de rotación al vacío y el residuo se deja estar durante la noche. El -- etilendiamin-di-p-toluolsulfonato precipitado se filtra
- 25.- a la trompa y el producto filtrado se libera totalmente del disolvente. El residuo oleoso se adiciona con 500 ml. de HCl 1:1 y se hierve brevemente y acto seguido se reduce en el evaporador de rotación al vacío secándolo. El residuo se adiciona tres veces con 100 ml. de benzol y acto seguido se vuelve a destilar y el residuo se re-
- 30.-



404607

-15-

- 5.- cristaliza a partir de isopropanol. Se obtienen 135,5 g (76% de teoría) 2-(Indanil-4'-amino)- Δ^2 -imidazolinhidrocloruro del punto de fusión 183-185°C. Mediante la liberación de la base se obtiene 104 g (69% de teoría) 2-(Indanil-4'-amino)- Δ^2 -imidazolina del punto de fusión 114-116°C.

Ejemplo 3:

2-(Indanil-4'-amino)- Δ^2 -imidazolina-sulfato

- 10.- 19,2 g (0,1 Mol - 4-Indaniltiourrea y 12,0 g (0,2 Mol.) de etilendiamina absoluta se calientan agitando lentamente a 140°C y se mantiene durante 1 hora a 130-135°C después de la iniciación del desarrollo del sulfuro de hidrógeno. Una vez enfriado la mezcla reactiva se libera de todas las partes volátiles en el evaporador -
- 15.- de rotación al vacío. El residuo se extrae con cloroformo una vez hecho neutral con 1 NHCl, se arroja el extracto de cloroformo, se pone a pH 12 la fase acuosa con el 10% de NaOH y nuevamente se agita con cloroformo. Después de lavar con agua, secar por medio de Na₂SO₄ y tomar el
- 20.- disolvente se absorbe el residuo con etanol absoluto, - se adiciona con H₂SO₄ concentrado en forma de gotas hasta la región neutral y se extrae el alcohol. Después de la recristalización a partir del isopropanol se obtienen -
- 25.- 7,3 g (29% de la teoría) 2-(Indanil-4'-amino)- Δ^2 -imidazolina-sulfato de punto de fusión 204-205°C.

Ejemplo 4:

a) 4-indanil-isotiocianato

- 30.- 39,9 g (0,3 Mol) 4-aminoindano se disuelven en 100 ml 1,2-Dicloroetano y mientras se agita dentro de 2 horas se va derramando gota a gota en una mezcla de 45,0



404607

g (0,39 Mol) tiofosgeno 100 ml. 1.2-Dicloroetano y 200 ml. de agua y se mantiene la temperatura de 18 - 20°C mediante enfriamiento. Después de haber concluido la adición se prosigue la agitación durante 4 horas a una temperatura ambiente. La fase acuosa se separa, se extrae con 100 ml. 1.2-dicloroetano, se lavan las fases unidas orgánicas en porciones con 1 litro de agua en total, se seca por medio de Na_2SO_4 , se extrae el disolvente al vacío y se destila el residuo. Se obtienen 47,3 g (90 % de la teoría) 4-Indanil-isotiocianato del punto de fusión 0.04 84°C, $n_D^{20} = 1.6486$.

b) N-(4Indanil-N'-(β-aminoetil)-tioúrea

En una solución de 17, 5 g (0,1 Mol) 4-indanil-isotiocianato 25 ml. de benzol se echa gota a gota mientras se agita a la temperatura ambiente dentro de 40 min. una solución de 6,0 g. de tilendiamina absoluta en 150 ml. de benzol. Después de 6 horas se añaden 400 ml. de agua y 9 ml. de HCl concentrados y se reduce la mezcla reactiva en el evaporador de rotación al vacío al seco. El residuo se adiciona con 150 ml. de agua, se calienta a 50°C y se aspiran del producto insoluble, que se arroja. El producto filtrado se hace alcalino después de ser enfriado con NaOH al 10%, la precipitación se filtra a la trompa y se recristaliza a partir de un poco de metanol bajo la adición de carbón activo. Se obtiene 9,2 g (39% de la teoría) N-(4-Indanil)-N'-(β-aminóetil)-tioúrea del punto de fusión 161 - 163°C.

c) 2-(Indanil-4'-amino -Δ²-imidazolina

5,9 g (0,025 Mol) N-(4-Indanil)-N'-(β-aminoé



404607

-17-

til)-tioúrea se calienta lentamente bajo hidrógeno en un baño de aceite a 140°C y se mantienen durante 1½ horas a esta temperatura. Una vez finalizado este tiempo se concluye el desprendimiento de sulfuro de hidrógeno y se acidifica el residuo de la reacción, una vez enfriado con 1 nHCl, se filtra separando las sustancias insolubles, se vuelve alcalino con 10% de NaOH, se extrae con cloroformo, se lava la fase de cloroformo con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se extrae el disolvente.

5.-

El residuo se recristaliza a partir de bencina de petróleo 100/140 añadiendo carbón activo. Se obtiene 3,3 g (65% de la teoría) 2-(Indan-4'-amino) - Δ^2 -imidazolina como base libre del punto de inflamación a 110 - 1123°C.

10.-

Ejemplo 5:
2-(Indanil-4'-amino)- Δ^2 -imidazolina-hidroyoduro

15.-

Se calientan lentamente en atmósfera de nitrógeno hasta alcanzar los 140°C 6,6 g (0,05 Mol) de 4-Aminoindano y 9,3 g (0,038 Mol) de 2-Metilmercapto- Δ^2 -imidazolina-hidroyoduro y se mantiene a 100°C durante 1 hora una vez iniciado el desarrollo del metilmercapto.

20.-

Una vez enfriado el residuo se tritura con acetona y se aspira el precipitado blanco. Se obtienen 5,5 g (45% de la teoría) 2-(Indanil-4'-amino)- Δ^2 -imidazolín-hidroyoduro del punto de fusión 121 - 123°C.

25.-

Mediante la liberación de la base se obtienen 2,7 g 2-(Indanil-4'-amino)- Δ^2 -imidazolina del punto de fusión 110 - 112°C.

Ejemplo 6:

30.-

a) N-(4-Indanil)-formamida



404607

-18-

39,9 g (0,3 Mol) 4-amino-indano y 100 ml. de ácido fórmico 98-100 por ciento, se hierven excluyendo la humedad durante 5 horas al reflujo y después de enfriarse el conjunto en 1000 ml de agua)hielo se agita. El precipitado cristalino se aspira y después de secarlo se recristaliza a partir de éter de petróleo 100/140. Se obtienen 35,8 g (74% de la teoría) N-(4-Indanil)-formamida del punto de fusión 103-104°C.

5.-

b) 4-Indanil-isocianidicloruro

10.-

En una mezcla de 6,2 ml (77 mMol) de sulfurilcloruro y 23 ml de Tionilcloruro se agrega a 15 - 20°C en porciones 11,3 g (70mMol) N-(4-Indanil)-formamida -- mientras se agita. Acto seguido se agita durante dos horas a la temperatura ambiente, durante 1 hora a 40°C y -- durante 3 horas a 70°C. Una vez enfriado se reduce en el evaporador de rotación y el residuo se extrae tres veces con benzol seco. Después de extraer el disolvente permanecen 14,2 g (98,6% de la teoría) 4-Indanil-isocianidicloruro crudo, que se transforma sin más purificación.

15.-

20.-

c) 2-(Indanil-4'-amino)- Δ^2 -imidazolina.

25.-

3,2 g (15 mMol) 4-Indanil-isocianidicloruro se disuelven en 20 ml. de etanol abs., se enfría a 0°C y se añade gota a gota enfriando ulteriormente hasta una temperatura propia del hielo una solución de 1,0 ml. (15 mMol) de etilendiamina sin agua en el 10 ml. de etanol abs.

30.-

A continuación se puede llegar a la temperatura ambiente y se sigue agitando durante la noche. Acto -- seguido se destila el disolvente, el residuo se suspende en agua, se hace alcalino con el 10% de sosa caústica y se agita tres veces con cloroformo. Las fases de cloro-



1972

404607

- 19 -

- 5.- formo unidas se lavan neutralmente con agua, se secan por medio de sulfato sódico y se reduce el disolvente en el evaporador de rotación. El residuo se recristaliza a partir de éter de petróleo 100/140 bajo la adición de carbón activo. Se obtienen 0,8 g (26,5% de la teoría) 2-(Indanil-4'-amino)- Δ^2 -imidazolina del punto de ebullición 109-112°C.

Ejemplo 7:

a) 4-Indanil-isocianidicloruro

- 10.- En una solución de 17,5 g (0,1 Mol) (producidos según ejemplo 4a) se introducen 4-Indanil-isotiocianato en 230 ml de tetracloruro de carbono, se introduce gas de cloro mientras se agita a 5 - 15°C, hasta que el aumento de peso llega a 14,2 g (0,4 Mol). Acto seguido se deja estar durante la noche, se extrae el disolvente al vacío en el evaporador de rotación, después de lo cual permanecen como residuo 19 g (88,7% de teoría) de 4-Indanil-isocianidicloruro crudo, que se pueden transformar inmediatamente sin purificación.

20.- b) 2-(Indanil-4'-amino)- Δ^2 -imidazolina

- 25.- 6 g (28 mMol) 4-Indanil-isocianidicloruro se disuelven en 40 ml. de alcohol abs. y se transforman como en el ejemplo 6c) con 1,88 ml (28 mMol) de etilendiamina sin agua en 20 ml de etanol abs. y se elabora. Se obtiene 1,9 g (33,7 % de la teoría) 2-(Indanil-4'-amino)- Δ^2 -imidazolina del punto de fusión 109 - 112°C.

Ejemplo 8:

30.- 2-(Indanil-4'-amino)- Δ^2 -imidazolina-nitrato

20,1 g (0,1 Mol) de las bases obtenidas se-



gún los ejemplos 1 - 7 del 3-(Indanil-4'-amino)- Δ^2 -imidazolina se suspenden en 100 ml. de agua y gota a gota se adicionan con JNO_3 al 15% hasta que queda una reacción neutral. Entonces se calienta brevemente hasta la ebullición después de plena solución, se adiciona con 5 g de carbón activo cada vez y Al_2O_3 y se filtran en caliente. Una vez enfriado se precipitan 24,8 g (94% de la teoría) 2-(Indanil-4'-amino)- Δ^2 -imidazolina-nitrato del punto de fusión 142-143°C ab.

5.-

10.-

Empleando etanol como disolvente y la cantidad molar de los ácidos correspondientes se pueden producir las siguientes sales de adición ácida del 2-(Indanil-4'-amino)- Δ^2 -imidazolina:

15.-

- Tatrato: Punto de fusión 209 - 210°C (Isopropanol)
- Succinato: (Isopropanol)
- Meleinato: (")
- Citrato: (Zers.) (Isopropanol/éter)
- Malato: (Isopropanol/éter)
- Mesilato: (Isopropanol)
- Tosilato: (Isopropanol)éter).

20.-

25.-

La presente solicitud, que corresponde a la depositada en Alemania, bajo el número P 21 36 325.7, de fecha 21 de julio de 1971, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

Se declara como de propiedad y novedad para todo el territorio español, el contenido de las siguientes:

30.-



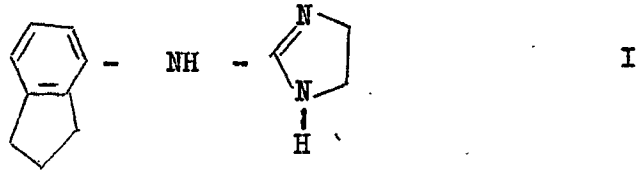
404607

-21-

REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la preparación de 2-(Indani-4'-amino)- Δ^2 -imidazolina y sus sales de adición ácida, cuyo 2-(indani-4'-amino) Δ^2 -imidazolina y sus sales de adición ácida corresponde a la fórmula I

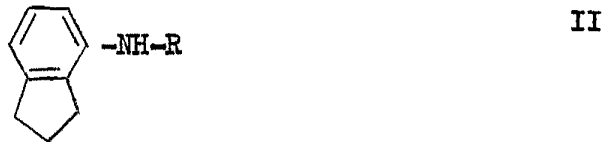
5.-



que se caracteriza por el hecho de que:

10.-

A) una sal de indanil-4-isotiauronio, o la correspondiente base libre, -tioúrea, -guanidin, -nitroguanidin o -cianimida de la fórmula II



15.-

donde R es una de los grupos



20.-



25.-



y



R₁ significa un resto alquilo de peso molecular bajo y X un anión ácido, que se transforma con etilendiamina,

30.-

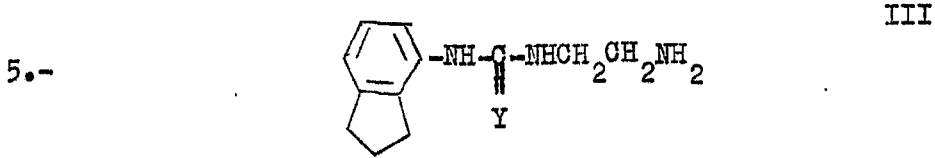


404607

y facultativamente en forma de una de sus monosales , o

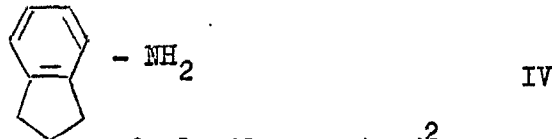
B) una N-(4-Indanil)-N'-(β-aminoétil)-úrea

de la fórmula III

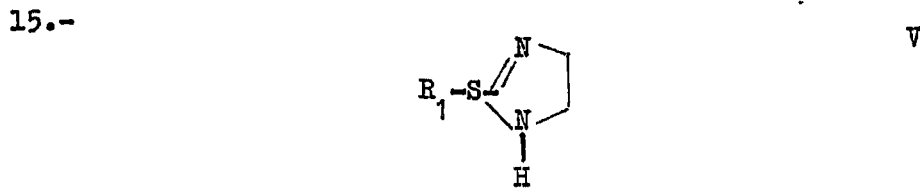


en la que Y significa oxígeno o azufre, cierra en anillo o

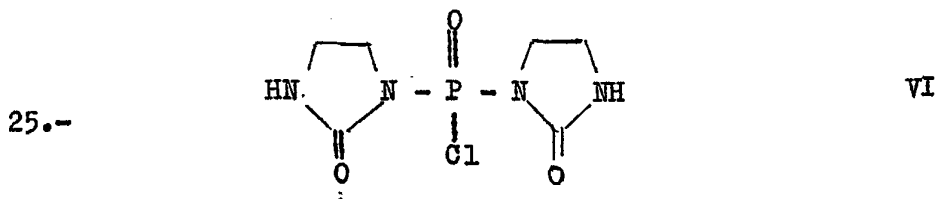
10.- c) 4-amino-indano de la fórmula IV



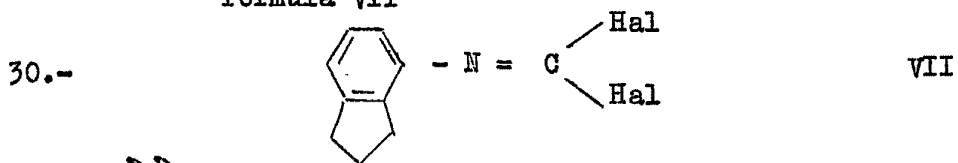
se transforma con 2-alkilmercapto-Δ²-imidazolina de la fórmula V



20.- D) 4-amino-indano de la fórmula IV se transforma con Bis-(2-oxo-1-imidazolidinilo)-cloruro fosfinoso de la fórmula VI



30.- E) un Indanil-4-isocianidó-dihalogenuro de la fórmula VII



6 JUL 1972

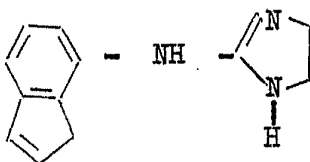
404607

donde Hal significa cloro o bromo, se transforma con etilendiamina o

F) 2-(Indenil-4'-amino)- Δ^2 -imidazolina de la

fórmula VIII

5.-



VIII

se hidrogena parcialmente, y en caso necesario las sales obtenidas se transforman en bases libres o las bases libres se transforman en sales.

10.-

2ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-(INDANI-4'-AMINO)- Δ^2 -IMIDAZOLINA Y SUS SALES DE ADICION ACIDA.

Todo ello, conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de VEINTITRES hojas, escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 6 de julio de 1972

E. GONZALEZ VACAS
P. P.