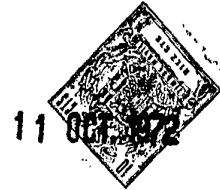


PATENTE DE INVENCION

9254/24.

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



4 049 27

Memoria Descriptiva

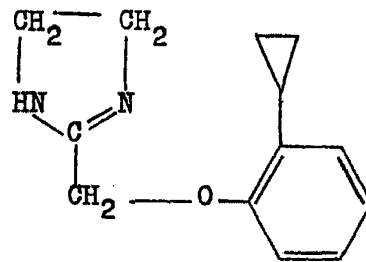
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE (CICLOPROPII-2'FENOXI)-
METIL-2 IMIDAZOLINA.

Int. Cl. ² .	CO7D
-------------------------	------

Solicitante: SYNTHELABO, entidad francesa, residente en 1 Avenue
de Villars, París, Francia.

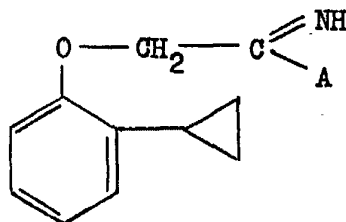
=====
La presente invención tiene por objeto un pro-
cedimiento para la obtención de la (ciclopropil-2'fenoxi)-
metil-2 imidazolina de fórmula (I)



(I)

- así como las sales de adición formadas por esta base con los ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables, entre las cuales algunos, como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, nítrico, acético, tartárico, cítrico, etc...,
5. están desprovistos de propiedades farmacológicas propias, mientras que otros aportan una actividad terapéutica complementaria a la del compuesto (I), tales como los ácidos siguientes: ácido preznisolona benzoilmetasulfónico-21,
10. ácido fluor-9 α -metil-16 β trihidroxi-11 β , 17 α , 21 pregnadieno-1,4 diona-3,20 ortofosfórico-21, ácido trihidroxi-11 β , 17 α , 21 pregnadieno-1,4 diona-3,20 ortofosfórico-21; ácido trihidroxi-11 β , 17 α , 21 pregneno-4 diona-3,20 ortofosfórico-21; ácido trihidroxi-11 β , 17 α , 21 pregneno-4
15. diona-3,20 ortofosfórico-21; ácido trihidroxi-11 β , 17 α , 21 pregneno-4 diona-3,20 succínico-21, no siendo limitativa esta enumeración.

- La invención tiene igualmente por objeto un procedimiento para preparar el compuesto (I). Este procedimiento consiste en hacer reaccionar la etilen diamina con un
20. imino-éter o una amidina de fórmula general (II)



(II)

404927

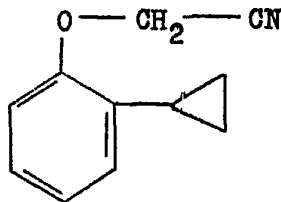
- 3 -



5. en la que A representa bien un agrupamiento alcoxi, bien un agrupamiento amino. La reacción se efectúa en general en el seno de un alcohol de bajo peso molecular, preferentemente en el alcohol etílico y a la temperatura del reflujo de este disolvente. La duración del calentamiento es de algunas horas, preferentemente de cuatro a seis horas.

El imino-éter o la amidina de fórmula general (II) se prepara condensando el (ciclopropil-2 fenoxi)acetonitrilo (III)

10.



15. con una cantidad equimolecular de, bien un alcohol, bien de una amina en el seno de un disolvente inerte, preferentemente el cloroformo, y haciendo pasar en la solución una corriente de ácido clorhídrico hasta saturación. Esta condensación se opera a baja temperatura, preferentemente entre 0 y 10°, y se recupera el imino-éter (II), o la amidina (II) en forma de clorhidrato, evaporando el disolvente a baja temperatura, preferentemente por debajo de 40°, bajo vacío.

20. Se prepara el (ciclopropil-2 fenoxi)acetonitrilo (III) calentando cantidades equimoleculares de o-ciclopropilfenol y de cloroacetonitrilo en el seno de un disolvente inerte, preferentemente la metiletilcetona, y en presencia de un aceptor de ácido clorhídrico, preferentemente un carbonato alcalino tal como el carbonato potásico. La temperatura de calentamiento es la del reflujo del disolvente y su duración es de algunas horas, preferentemente una decena de
- 25.



horas.

5. Igualmente se puede preparar la (ciclopropil-2' fenoxi)metil-2 imidazolona (I) haciendo reaccionar un éster de la hidroximetil-2 imidazolona, por ejemplo un halogenuro o un sulfonato, con un o-ciclopropilfenolato metálico, preferentemente alcalino, sódico por ejemplo. Esta condensación se opera en general en el seno de un alcohol, preferentemente en el alcohol etílico, y a la temperatura de reflujo del citado disolvente.

10. Las sales del compuesto (I) se obtienen por cualquier procedimiento conocido de preparación de las sales de adición.

15. La invención comprende finalmente las aplicaciones industriales del compuesto (I) y de las sales, y más particularmente su empleo como medicamentos. El compuesto (I) posee, en efecto, propiedades farmacológicas que le hacen precioso para la terapéutica.

20. A continuación damos los resultados de algunos ensayos farmacológicos comparativos efectuados por medio del clorhidrato del compuesto de la invención (compuesto A) y de los clorhidratos de cuatro derivados de la imidazolona considerados como los más potentes vasoconectores actualmente conocidos: la oximetazolina ó (t-butil-4' dimetil-2', 6'hidroxi-3'fenil)metil-2 imidazolona (compuesto B), la xilometazolina ó (t-butil-4'dimetil-2',6'fenil-3')metil-2
25. imidazolona (compuesto C), la fenoxazolina ó (isopropil-2' fenoxi)metil-2 imidazolona (compuesto D) y la naftazolina o naftilmetil-2 imidazolona (compuesto E).

1/ - Propiedades vasoconectoras.

30. Se han explorado:

404927

- 5 -



a) por el método de Binet y Burstein (Bull. Acad. Med., París, 1948, 132, p. 154).

- En el caso de los perros cloralosados, se instala un circuito extracorporal que permita derivar la sangre arterial femoral derecha a la arteria femoral izquierda. Este circuito comprende un tubo de caucho sobre el cual se inserta, aguas arriba y aguas abajo, un aparato de perfusión de L. Henry y P. Jouvelet (Simal, París, constructor) y una célula de presión que registra las variaciones de presión en la pata perfusada.

Se regla el montaje de forma que la sangre enviada a la pata izquierda circule por allí, antes de cualquier inyección medicamentosa, bajo presión constante e igual a la presión carotidiana registrada simultáneamente.

- La inyección del compuesto a estudiar se hace en el caucho aguas arriba de la bomba. En cada experiencia, la dosis administrada es la misma para todos los compuestos inyectados. Se miden las superficies de las hipertensiones que provocan en la pata izquierda los diferentes compuestos inyectados a dosis iguales y sucesivamente y se las compara. Los resultados están reflejados en la tabla siguiente.

Perro nº	dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	relación de las superficies de hipertensión en la pata			
		$\frac{A}{B}$	$\frac{A}{C}$	$\frac{A}{D}$	$\frac{A}{E}$
1	0,1	1,6	2,3	2,1	3,2
2	0,1	1	2,5	2,4	3,1
3	0,1	2,3	2,5	2,3	4,5
4	0,05	2,3	2,3	1,8	2
Promedios ...		1,8	2,4	2,15	3,2



b) por oncografía renal

La inyección intravenosa de los vasoconectores provoca no solamente una hipertensión general sino igualmente una elevada disminución del volumen del riñón. Se han registrado por tanto las variaciones de volumen de este órgano tras inyección de los compuestos A, B, C, D, E y se han comparado entre sí las superficies del gráfico correspondiente a la vasoconstricción renal. Los resultados figuran a continuación.

10.

Perro nº	dosis (µg/kg)	relación de las superficies de vasoconstricción renal			
		$\frac{A}{B}$	$\frac{A}{C}$	$\frac{A}{D}$	$\frac{A}{E}$
1	4	1,65	3,5	2,6	3,1
2	2	1,5	2,9	3,2	3,4
3	2	1,8	2,6	2,8	2,9
promedios.....		1,65	3	2,9	3,1

El compuesto A según la invención es por tanto más activo que los vasoconectores más potentes actualmente conocidos.

2/ - Propiedades anestésicas locales

15. El compuesto A es un anestésico local de superficie, de actividad igual a la de la fenoxazolina (compuesto D), a su vez tan activo como el clorhidrato de cocaína.

20. El compuesto A se distingue así ventajosamente de los compuestos B, C y E totalmente desprovistos de esta propiedad y por tanto frecuentemente útil en el tratamiento de las renitis agudas.

404927

- 7 -



Las aplicaciones terapéuticas del compuesto (I) y de sus sales comprenden principalmente su empleo en el tratamiento sintomático de las afecciones renológicas que van acompañadas de congestión nasal y principalmente: coriza

5. banal, rinitis agudas y crónicas, sinusitis, etc...

La invención comprende como consecuencia todas las composiciones farmacéuticas que contengan como principio activo el compuesto (I) y sus sales, en asociación con cualquier excipiente apropiado para su administración por vía nasal, bien en forma de soluciones preparadas de antemano, bien en cualquier forma que permita de forma extemporánea la disolución de los compuestos de la invención. Estas composiciones farmacéuticas pueden contener igualmente otras sustancias medicamentosas con las cuales los compuestos (I) sean farmacéuticamente compatibles.

10.

15.

Las soluciones preparadas de antemano, o extemporáneamente, se administran bien por instilación de gotas, bien por nebulización. La concentración de estas soluciones está comprendida entre 0,1 por mil y 5 por mil. Se las administra en dos a cuatro tomas (5 a 6 gotas en cada nariz o una pulverización) diarias.

20.

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención.

EJEMPLO 1

25.

(Ciclopropil-2 fenoxi)acetoni-trilo

En un matraz de 500 ml con dos tubuladuras, provisto de un agitador mecánico y de un refrigerante coronado por un tubo con cloruro cálcico, se introducen 23,2 g (0,172 mol/g) de o-ciclopropilfenol, 13 g (0,172 mol/g) de cloracetoni-trilo, 23,8 g (0,172 mol/g) de carbonato potásico

30.



- anhidro y 70 ml de metiletilcetona. Se calienta esta mezcla, agitándola, durante quince horas a la temperatura del reflujo. Se escurren las sales minerales, se las lava copiosamente con metiletilcetona, se evapora el disolvente del filtrado al baño-maría bajo vacío, se disuelve el residuo en 100 ml de éter, se extrae la solución etérea por dos veces 70 ml de sosa al 5 por ciento, se reúnen los extractos alcalinos y se les lava cuatro veces sucesivamente por medio de 50 ml de éter, se reúnen a continuación todas las fases etéreas, se las lava con cuatro veces 50 ml de agua, se las seca sobre sulfato sódico. Se filtra, se elimina el éter del filtrado al baño-maría bajo vacío y se rectifica dos veces bajo vacío.

- Se recogen así 15,8 g (rendimiento = 53 %) de (ciclopropil-2 fenoxi)-acetonitrilo, en forma de un líquido incoloro que hierve a 148-150° bajo 10 mm.

$$n_D^{26,5} = 1,5402$$

Análisis: $C_{11}H_{11}NO$ (173):

20.	Calc. %	C 76,27	H 6,40	N 8,08
	Enctr. %	76,02	6,55	8,31
		76,02	6,57	8,15

EJEMPLO 2

Clorhidrato de 1'imino-éter etílico del ácido (ciclopropil-2 fenoxi)acético.

- En un matraz de 250 ml con tres tubuladuras provisto de un refrigerante coronado por una trampa de cloruro cálcico, de un termómetro sumergido de alcohol y de un tubo de borboteo de gas, se introducen 15,3 g (0,088 mol/g) de (ciclopropil-2 fenoxi) acetonitrilo, 4,1 g (0,088 mol/g) de alcohol etílico y 70 ml de cloroformo anhidro. Se hace bor-

404927

- 9 -



- botear una corriente de ácido clorhídrico anhidro durante 1 h 30 en esta solución refrigerada a 0° que se abandona a continuación durante una noche a la temperatura ambiente. Se escurre un pequeño precipitado que se lava con éter anhidro y se eliminan los disolventes del filtrado al baño-maría bajo vacío evitando que la temperatura del baño sobrepase los 40°. Se deja digerir el residuo sólido en 50 ml de éter anhidro, se escurre, se lava el compuesto sobre el filtro varias veces con éter anhidro, y se le seca bajo vacío sobre potasa y anhídrido fosfórico.

5. Se recogen así 18,5 g (rendimiento = 82 %) de clorhidrato del imino-éter etílico del ácido (ciclopropil-2 fenoxi)acético, en forma de un compuesto cristalizado blanco que funde instantaneamente a 130-137°.

15. EJEMPLO 3

Clorhidrato de (ciclopropil-2'fenoxi)metil-2 imidazolina

- En un matraz de 150 ml con tres tubuladuras provisto de un agitador mecánico y de un refrigerante coronado por una trampa con cloruro cálcico, se introducen 8,95 g (0,035 mol/g) de clorhidrato del imino-éter etílico del ácido (ciclopropil-2 fenoxi)acético, 1,9 g (0,032 mol/g) de etilendiamina anhidra y 35 ml de alcohol etílico anhidro y se calienta esta mezcla a la temperatura del reflujo durante seis horas. Se deja refrigerar, se filtra un ligero insoluble, se le lava con alcohol y se evapora el alcohol del filtrado al baño-maría bajo vacío. Se tritura el residuo sólido en 30 ml de acetona, se le escurre, se le lava con 20 ml de acetona y se le recrystaliza dos veces sucesivamente en una mezcla acetato de etilo-alcohol etílico 3:1.

20. Se recogen así 4,3 g (rendimiento = 48,5 %) de
- 25.
- 30.



clorhidrato de (ciclopropil-2'fenoxi)metil-2 imidazolina en forma de un compuesto cristalizado blanco, soluble en agua y los alcoholes, que funde a 187°.

Análisis: $C_{13}H_{17}ClN_2O$ (252,5):

5.	Calc. %	C 61,78	H 6,78	N 11,08	Cl 14,03
	Enctr. %	61,37	7,27	10,80	13,80
		61,37	7,49	10,89	13,70

EJEMPLO 4

Clorhidrato de (ciclopropil-2'fenoxi)metil-2 imidazolina

10. En un matraz de un litro con tres tubuladuras, provisto de un agitador mecánico y de un refrigerante al reflujo coronado por una trampa de cloruro cálcico, se disuelven 4,6 g (0,2 at/g) de sodio metálico en 200 ml de alcohol absoluto. Se añaden 13,6 g (0,1 mol/g) de o-ciclopropil-
15. fenol y 15,1 g (0,1 mol/g) de clorhidrato de clorometil-2 imidazolina y se lleva la mezcla a la temperatura del reflujo bajo agitación durante una hora. Se deja refrigerar, se escurre el cloruro de sodio precipitado, se le lava con alcohol y se elimina el alcohol del filtrado al baño-maría
20. bajo vacío. Se disuelve el residuo en 200 ml de éter anhidro, se filtra un ligero insoluble y se hace pasar por el filtrado etéreo una corriente de ácido clorhídrico seco hasta el final de la precipitación. Se escurre el clorhidrato de (ciclopropil-2'fenoxi)metil-2 imidazolina formado y se le
25. identifica como el mismo compuesto preparado según el ejemplo 3 por un punto de fusión mezclado y por sus espectros infra-rojo y ultra-violeta.

N O T A

=====

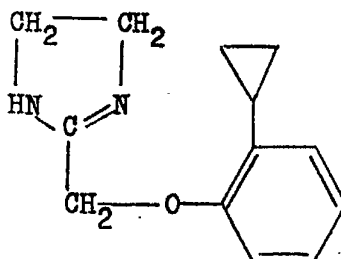
30. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse

[Handwritten signature]

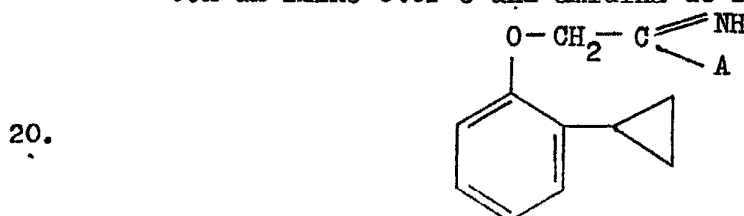


- constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Francia con el nº 71 25858 de 15 de julio de 1971, accogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años, en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE (CICLOPROPIL-2'FENOXI)METIL-2 IMIDAZOLINA; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de (ciclopropil-2'fenoxi)metil-2 imidazolina, de fórmula (I):



15. así como sus sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque se hace reaccionar, en el seno de un alcohol de bajo peso molecular, preferentemente alcohol etílico, la etilen diamina con un imino-éter o una amidina de fórmula general (II):



en la que A representa bien un agrupamiento alcoxi, bien un agrupamiento amino.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa a la temperatura del

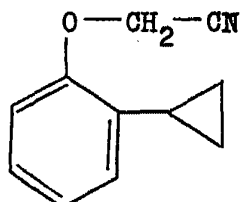
Handwritten signature or initials.



reflujo del disolvente mantenida durante 4 a 6 horas.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el imino-éter o la amidina se preparan en estado de clorhidrato condensado a una temperatura comprendida entre 0 y 10° el (ciclopropil-2 fenoxi)acetonitrilo (III):

5.



10. con una cantidad equimolecular bien de un alcohol, bien de una amina, en el seno de un disolvente inerte, preferentemente cloroformo, haciendo pasar en la solución una corriente de ácido clorhídrico hasta saturación, y a continuación evaporación del disolvente bajo vacío a una temperatura inferior a 40°C.

15. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el (ciclopropil-2 fenoxi)acetonitrilo se prepara calentando durante una decena de horas cantidades equimoleculares de o-ciclopropilfenol y de cloroacetonitrilo en el seno de un disolvente inerte, preferentemente la metil etilcetona, y en presencia de un aceptor de ácido clorhídrico, preferentemente el carbonato potásico, siendo la temperatura de la reacción la del reflujo del disolvente.

20. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar en el seno de un alcohol, tal como el alcohol etílico preferentemente, y a la temperatura del reflujo de este disolvente, un éster de la hidroximetil-2 imidazolina con un o-ciclopropilfenolato metálico preferentemente alcalino.

25.

404927

- 13 -

11 OCT. 1972



6.- Procedimiento para la obtención de (ciclopropil-2'fenoxi)metil-2 imidazolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

11 OCT. 1972

SYNTHELABO.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY
Ingeniero de Farmacia