

Int. Cl.: C07D // AB AK

51



417472

Como divisional de la solicitud de patente n.º
389.245 del 15 de Marzo de 1.971.

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MALESCI S.a.S. ISTITUTO FARMACOBIOLOGICO

RESIDENCIA: N.º 8-10, Via Paisiello, Firenze, Italia.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE DERIVADOS DE ETILENDIAMINA.

Prioridad: Patente n.º del

MGS.-



1

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de etilendiamina o de imidazolina.

5

El objeto de la presente invención es la síntesis de derivados de etilendiamina o de imidazolina que pueden ser utilizados como antifibrilantes.

10

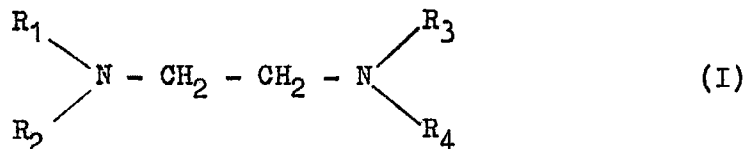
Es sabido que la fibrilación es una perturbación muy peligrosa del ritmo cardiaco; esta alteración del ritmo cardiaco se revela en alteraciones que aumentan y disminuyen la regularidad de la frecuencia de las pulsaciones cardiacas.

15

Ahora se ha encontrado, y esto forma el objeto de la presente invención, que algunos derivados de etilendiamina o de imidazolina pueden ser utilizados ventajosamente en el tratamiento terapéutico de dichas alteraciones.

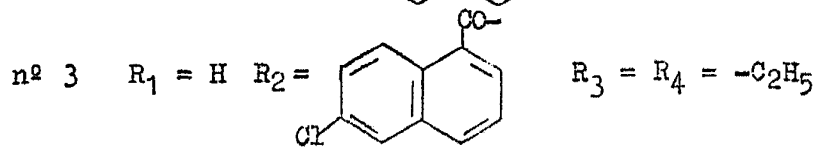
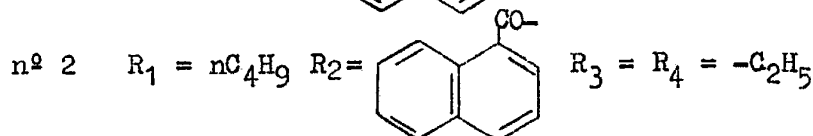
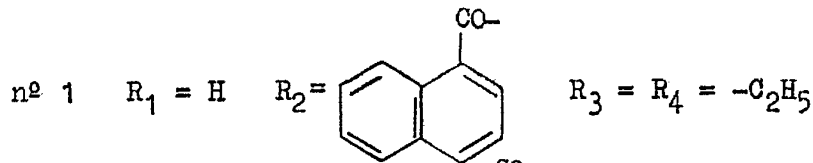
20

Los derivados de etilendiamina pueden ser representados por la siguiente fórmula general:

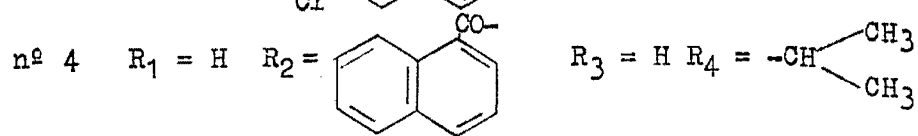


donde:

25

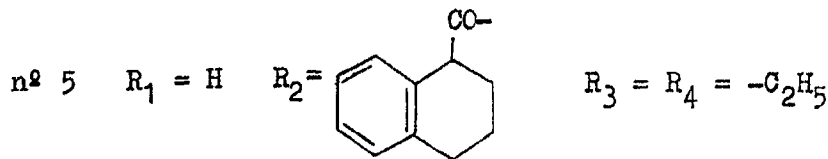


30

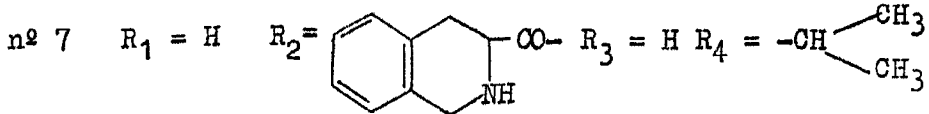
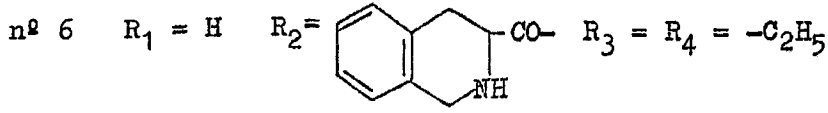




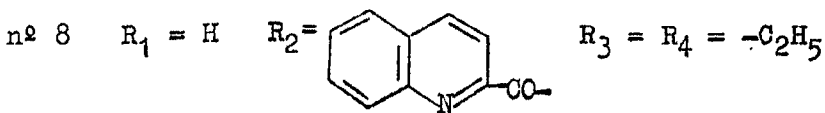
1



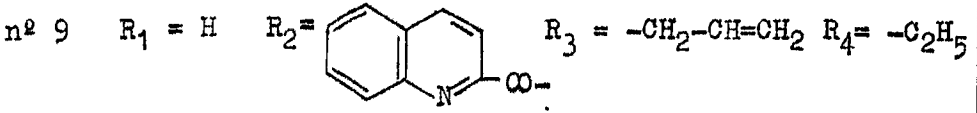
5



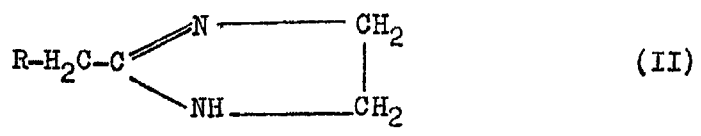
10



15

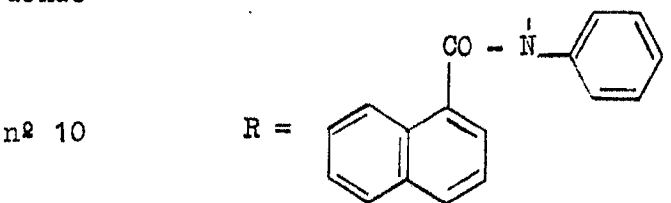


mientras que los derivados de imidazolina pueden ser representados por la siguiente fórmula general:



20

donde



25

Los compuestos descritos en los números 1, 2, 3, 5 y 8 de la fórmula general I se obtienen por reacción de los cloruros de los ácidos correspondientes con la amina apropiada, en benceno anhidro.

30

Los compuestos descritos en los números 6, 7 y 4 de la misma fórmula general I, por otra parte, se obtienen ha-



1 ciendo reaccionar con la amina apropiada, en ausencia de di-
solvente, los ésteres etílicos de los ácidos α -naftoico y
1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolil-3-carboxílico.

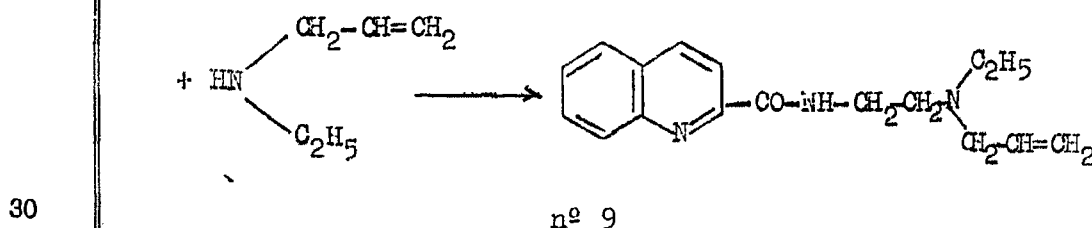
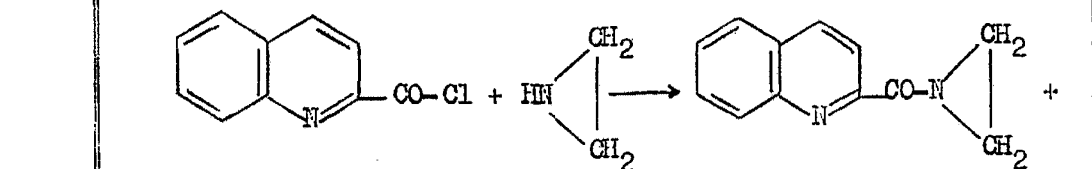
5 El aislamiento de los productos de reacción se reali-
za después extrayendo la solución bencénica o la mezcla de
reacción con ácido clorhídrico al 10 % y saturando la solu-
ción acuosa ácida con carbonato potásico.

Se separa una capa oleosa que se extrae con éter, se
elimina el éter y el residuo oleoso se destila a vacío.

10 Los productos 9 y 10 de fórmulas generales I y II,
respectivamente, constituyen una excepción a estos métodos
generales de preparación.

15 El producto 9 se obtiene por condensación del cloru-
ro de ácido quinolil-2-carboxílico con etilenimina en ben-
ceno anhidro, obteniéndose así la etilenimida de ácido qui-
nolil-2-carboxílico (c), que se hace reaccionar con etil-
alilamina en acetona, obteniendo así el producto 9 que se
purifica por destilación a vacío.

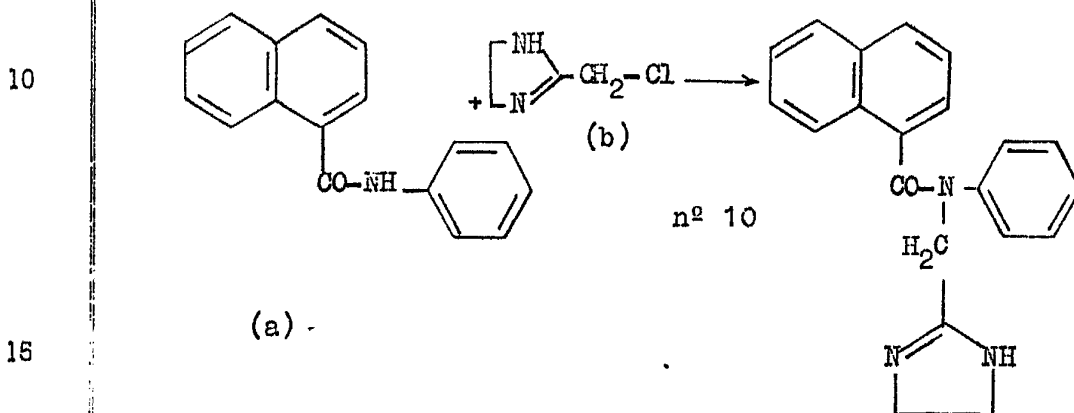
20 Este procedimiento puede ser representado esquemáti-
camente por las siguientes ecuaciones:





1 El hidrocioruro de dicho producto 9 puede ser aisla-
do de la base en solución etérea por adición de ácido clor-
hídrico gaseoso.

5 El producto 10 se prepara por reacción de α -naftil-
anilida (a) con clorometil-2-imidazolina (b) en dimetilfor-
mamida y en presencia de sodamida, de acuerdo con el si-
guiente esquema de reacción:



20 El producto 10 se aísla secando la mezcla de reac-
ción, diluyendo con acetato de etilo y precipitando el hi-
drocloruro por saturación con HCl gaseoso. De la solución
acuosa de hidrocioruro, después de alcalinización con amo-
niaco y extracción con acetato de etilo, se obtiene la base
25 que puede ser purificada de nuevo por cristalización en ace-
tato de etilo.

En los siguientes ejemplos se ilustran los procedi-
mientos que permiten la obtención de los productos 1 a 10
descritos en la presente invención.

30 Los productos individuales están agrupados en los



1 diversos ejemplos de preparación teniendo en cuenta las ana-
logías en su preparación como se ha indicado antes.

EJEMPLO 1

N-(2-dietilaminoetil)- α -naftilamida (Producto nº 1)

5 A una solución de 19 g (0,1 moles) de cloruro de áci-
do α -naftoico en 100 ml de benceno se añaden gota a gota,
con agitación y enfriando durante media hora, 50 ml de una
solución en benceno de 23,2 g (0,2 moles) de dietilamino-
etilamina. Una vez terminada la adición, la solución se con-
10 tinúa agitando en un baño de agua durante 3 horas.

Después de enfriar, la solución bencénica se extrae
con 200 ml de ácido clorhídrico al 10 %; a continuación la
solución acuosa se satura con carbonato potásico. El aceite
que se separa se extrae con éter y, después de secar sobre
15 sulfato sódico, se elimina el disolvente y el residuo se
destila a vacío. Rendimiento: 85 %. P.e. 182°C a 0,2 mm/Hg.

Análisis para $C_{17}H_{22}N_2O$ (P.M. = 270,36):

Calculado: C, 75,53; H, 8,20; N, 10,36 %

Encontrado: C, 75,33; H, 8,27; N, 10,36 %

20 De forma análoga se preparan los siguientes compues-
tos:

N-(2-dietilaminoetil)-N-(n-butil)- α -naftilamida (Producto
nº 2)

P.e. 178°C a 0,1 mm/Hg

25 Análisis para $C_{21}H_{30}N_2O$ (P.M. = 326,46):

Calculado: C, 77,25; H, 9,26; N, 8,58 %

Encontrado: C, 77,22; H, 9,65; N, 8,62 %

Rendimiento: 90 %.

30



1 N-(2-dietilaminoetil)-6-cloro- α -naftilamida (Producto nº 3)

P.e. 210°C a 0,4 mm/Hg

Análisis para $C_{17}H_{21}ClN_2O$ (P.M. = 304,86):

Calculado: C, 66,98; H, 6,94; N, 9,18 %

5 Encontrado: C, 67,16; H, 7,30; N, 9,35 %

Rendimiento: 90 %.

N-(2-dietilaminoetil)-quinolil-2-carboxiamida (Producto nº 8)

P.e. 185°C a 0,3 mm/Hg

Análisis para $C_{16}H_{21}N_3O$ (P.M. = 271,35):

10 Calculado: C, 70,81; H, 7,80; N, 15,49 %

Encontrado: C, 70,33; H, 8,13; N, 15,73 %

Rendimiento: 80 %.

N-(2-dietilaminoetil)-1,2,3,4-tetrahidro- α -naftilamida (Producto nº 5)

15 P.e. 171°C a 0,02 mm/Hg

Análisis para $C_{17}H_{26}N_2O$ (P.M. = 274,38):

Calculado: C, 74,45; H, 9,54; N, 10,20 %

Encontrado: C, 74,48; H, 9,28; N, 10,40 %

EJEMPLO 2

20 N-(2-dietilaminoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil-3-carboxiamida (Producto nº 6)

25 Se mantienen en un baño de aceite a 130°C, durante 6 horas, 20,6 g (0,1 moles) del éster etílico de ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil-3-carboxílico y 23,2 g (0,2 moles) de dietilaminoetilamina. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vierte en agua saturada de carbonato potásico y se extrae con cloroformo. P.e. 205-210°C a 0,1 mm/Hg.

Análisis para $C_{16}H_{25}N_3O$ (P.M. = 275,39):

30 -----



1 Calculado: C, 69,75; H, 9,15; N, 15,27 %
 Encontrado: C, 69,75; H, 9,20; N, 15,28 %
 Rendimiento: 30 %.

5 N-(2-isopropilaminoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil-3-
carboxiamida (Producto nº 7)

P.e. 198-200°C a 0,5 mm/Hg

Análisis para $C_{15}H_{23}N_3O$ (P.M. = 261,36):

Calculado: C, 68,95; H, 8,87; N, 16,08 %

Encontrado: C, 69,11; H, 9,16; N, 16,05 %

10 Rendimiento: 35 %.

Hidrocloruro de N-(2-isopropilaminoetil)- α -naftilamida (Pro-
ducto nº 4)

P.e. 195-200°C a 0,1 mm/Hg

P.f. del hidrocloruro: 206-208°C (de alcohol)

15 Análisis para $C_{16}H_{20}N_2O.HCl$ (P.M. = 292,79):

Calculado: C, 65,63; H, 7,23; N, 9,56 %

Encontrado: C, 65,61; H, 7,55; N, 9,75 %

Rendimiento: 30 %.

EJEMPLO 3

20 Etilenimida de ácido quinolil-2-carboxílico (Compues-
to C)

25 A una solución de 8,6 g (0,2 moles) de etilenimina
en 120 ml de benceno se añaden, agitando y enfriando,
19,1 g (0,1 moles) de cloruro de ácido quinolil-2-carboxí-
lico en 500 ml de benceno anhidro.

30 Una vez terminada la adición, la solución se mantie-
ne a la temperatura ambiente durante hora y media y después
durante media hora a 60°C. Se filtra la solución, se trata
con carbón y se concentra hasta pequeño volumen; el pro-
ducto C cristaliza de ligroina con un p.f. de 98-99°C.



1 Análisis para $C_{12}H_{10}N_2O$ (P.M. = 198,21):
 Calculado: C, 72,72; H, 5,09; N, 14,14 %
 Encontrado: C, 72,77; H, 5,42; N, 14,25 %
 Rendimiento: 80 %.

5 N-(etilalil- β -etilamino)-quinolil-2-carboxiamida (Produc-
 to nº 9)

 A una solución de 19,8 g (0,1 moles) de etilenimida
de ácido quinolil-2-carboxílico en 200 ml de acetona, se
añaden 9,35 g (0,11 moles) de etilalilamina.

10 La solución se calienta a reflujo durante 9 horas.
El disolvente se separa a vacío y la masa alquitranosa re-
sidual se recoge en éter. La solución se seca y el aceite
residual se solubiliza en agua acidulando con ácido clor-
hídrico hasta pH 5. La solución acuosa se decolora con car-
15 bón, se filtra y se alcaliniza con carbonato potásico. El
aceite que se separa se extrae con éter. La solución etérea
se destila a vacío. P.e. $182^{\circ}C$ a 0,05 mm/Hg.

 Agregando ácido clorhídrico gaseoso a una solución
etérea de la base, se separa el hidrocioruro: p.f. $178^{\circ}C$
20 (de alcohol isopropílico).

 Análisis para $C_{17}H_{21}N_3O.HCl$ (P.M. = 319,81):
 Calculado: C, 63,84; H, 6,93; N, 13,14 %
 Encontrado: C, 63,42; H, 7,32; N, 13,18 %
 Rendimiento: 65 %.

25 EJEMPLO 4

N-fenil-N-(2-imidazolinilmetil)- γ -naftilamida (Producto nº10)

 Se disuelven 24,70 g (0,1 moles) de naftilanilida
en 140 ml de dimetilformamida; a esta solución se añaden,
con agitación, 3,9 g (0,1 moles) de sodamida. Se prosigue
30 la agitación durante 2 horas a la temperatura ambiente y

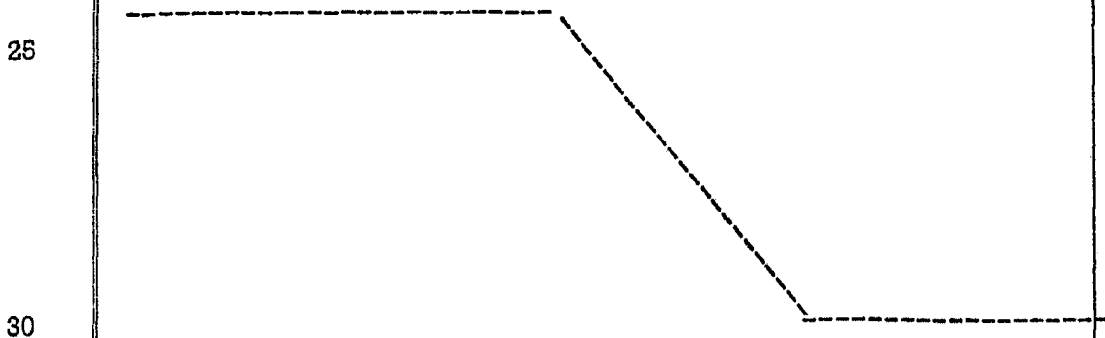


1 después se añaden 11,80 g (0,1 moles) de 2-clorometilimidazolina disuelta en 140 ml de benceno anhidro y la solución se mantiene con agitación durante 3 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantiene en un refrigerador durante 12 horas y después el disolvente se elimina a vacío. El aceite residual se disuelve en acetato de etilo y el hidrocloreuro del producto nº 10 se precipita con ácido clorhídrico gaseoso. Se filtra, lavando con acetato de etilo y después con alcohol isopropílico. P.f. 329°C (de alcohol etílico anhidro). Rendimiento: 30 %. A partir del hidrocloreuro se puede obtener la base libre (Producto nº 10) alcalinizando la solución acuosa de hidrocloreuro con amoníaco y extrayendo con acetato de etilo. P.f. 146°C de acetato de etilo.

15 Análisis para $C_{21}H_{19}N_3O$ (P.M. = 329,37):
 Calculado: C, 76,57; H, 5,81; N, 12,76 %
 Encontrado: C, 76,30; H, 6,19; N, 12,62 %.

20 Los productos obtenidos por los procedimientos de la presente invención, que son utilizables como antifibrilantes, pueden ser administrados por vía oral y parenteral, a dosis diarias totales de 0,6 a 1,2 g por boca y 0,05 a 0,4 g parenteralmente.

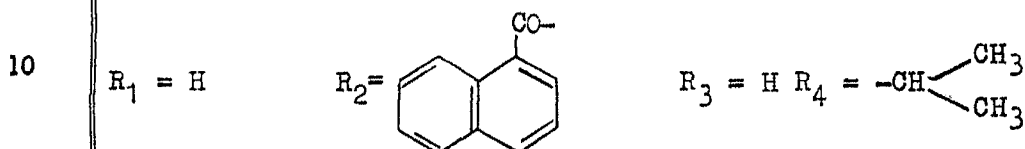
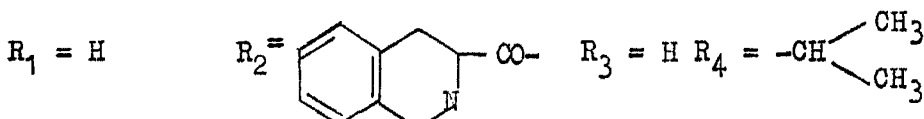
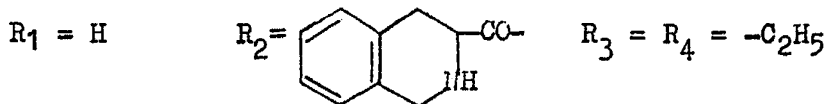
 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:





REIVINDICACIONES

1
1a.- Un procedimiento para la preparación de derivados de etilendiamina de la fórmula general, donde:



15
en cuyo procedimiento se hacen reaccionar con la amina apropiada, en ausencia de disolvente, el éster metílico del ácido α -naftoico y el éster etílico de ácido 1,2,3,4-tetraisoquinolil-3-carboxílico.

20
2a.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ETILEN-
DIAMINA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de once páginas mecanografiadas.

Madrid, 1 de Agosto de 1.973

BERNARDO UNGRIA

P.P.