

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES

11

NUMERO

470634

A1

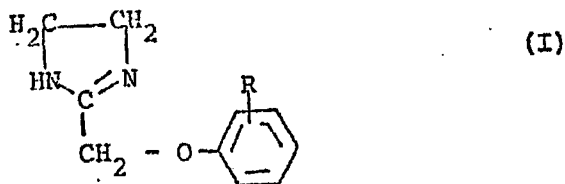
FECHA DE PRESENTACION

9-6-78

PATENTE DE INVENCION

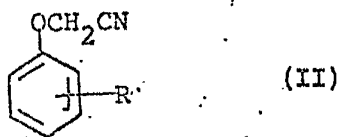
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
77/17989	13-6-77	Francia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/AG1K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE IMIDAZOLINA"		
71 SOLICITANTE (S)		
SYNTHELABO		(SET 12 bis)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1, Av. Villars, 75341 París Cedex 07, Francia		
72 INVENTOR (ES)		
Braham SHROOT y Michel, Henry, Maurice MANGANE		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 68.882)

1 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de derivados de imidazolina, que responden a la fórmula



10 en la cual R representa uno o varios radicales idénticos o diferentes, elegidos entre los radicales alcoholo o alcoxi, lineales o ramificados de 1 a 6 átomos de carbono, y los radicales cicloalcoholo de 3 a 6 átomos de carbono.

15 El procedimiento de la invención consiste en hacer reaccionar un fenoxiacetonitrilo sustituido (II)



20 con el monosilato de etilendiamina, para obtener el tosilato de la fenoximetil-2-imidazolina de la fórmula (I). El compuesto I se libera por alcalinización a partir del tosilato y se pueden obtener, a partir de la base, las diversas sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos (I).

25 El procedimiento según la invención se efectúa en un disolvente, tal como ortodichlorobenceno, bajo nitrógeno, a temperatura elevada (aproximadamente 180°C). El tosilato obtenido se alcaliniza mediante hidróxido amónico diluido.

30 El procedimiento de preparación de la invención permite obtener la estructura de imidazolina directamente a partir del fenoxiacetonitrilo y evitar la preparación del

1 compuesto intermedio iminoéter, delicado y frágil, del procedimiento anterior.

El procedimiento de la invención permite preparar las imidazolininas (I) con un mejor rendimiento.

5 Los compuestos (I) y sus sales son vasoconstrictores útiles para el tratamiento de las afecciones de las vías nasales que van acompañadas de congestión nasal (coriza, rinitis, sinusitis, etc.).

10 Algunos de estos compuestos han sido ya descritos por la sociedad solicitante, otros son nuevos (R = cicloalcohilo de 4 a 6 átomos de carbono).

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

EJEMPLO 1. (Ciclopropil-2-fenoxi)-metil-2-imidazolina y su clorhidrato.

15 Se calienta bajo nitrógeno, a 180°C, una suspensión de 9 g (0,0520 moles) de orto-ciclopropil-fenoxi-acetonitrilo y 12,5 g (0,053 moles) de monotosilato de etilendiamina, en 40 ml de ortodichlorobenceno. Al cabo de 3 horas, cuando ha cesado el desprendimiento de amoníaco, se enfría  
20 la mezcla de reacción y se diluye con 120 ml de éter anhidro.

El tosilato bruto se hidroliza con una solución diluida de hidróxido amónico y se extrae la base libre con 200 cm<sup>3</sup> de cloroformo. La capa orgánica se lava con agua, se  
25 seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a vacío hasta un volumen de 50 cm<sup>3</sup>.

Se introduce entonces clorhídrico gaseoso en la solución y se filtra el precipitado obtenido. Se obtienen 12 g (rendimiento 93%) del clorhidrato de (ciclopropil-2-fenoxi)-metil-2-imidazolina. Se recrystaliza la sal en una mez-  
30

1      cla de etanol y acetato de etilo 1/3. Se obtienen 9,5 g de producto (rendimiento 73%). Punto de fusión 185°C.

EJEMPLO 2. (Isopropil-2-fenoxi)-metil-2-imidazolina y su clorhidrato.


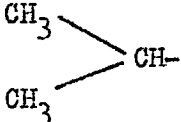


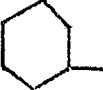
5            Si en el ejemplo 1 se reemplaza el orto-ciclopropil-fenoxi-acetonitrilo por orto-isopropil-fenoxi-acetonitrilo, se obtiene el clorhidrato de la (isopropil-2-fenoxi)-metil-2-imidazolina, que funde a 170°C.

10           El rendimiento es de 72% después de recristalización en isopropanol.

            Los compuestos preparados según el procedimiento de la invención a título de ejemplos, se representan en la Tabla siguiente.

Tabla

15

Compuesto Nº	R	Característica del clorhidrato, punto de fusión (°C).
1 (Ej.1)		185
2 (Ej.2)		170
3		204
4		167
5		252-254

20

25

30

080578

1

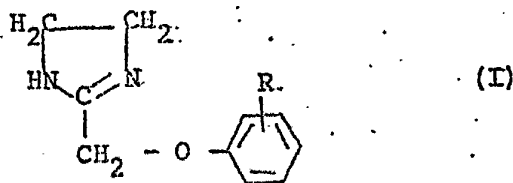
REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

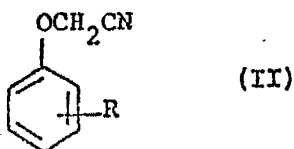
1ª.- Procedimiento de preparación de derivados de imidazolina, que responden a la fórmula



15

en la cual R representa uno o varios radicales idénticos o diferentes, elegidos entre los radicales alcohilo o alcoxi, lineales o ramificados de 1 a 6 átomos de carbono, y los radicales cicloalcohilo de 3 a 6 átomos de carbono, procedimiento caracterizado porque se hace reaccionar un fenoxiacetonitrilo sustituido (II)

20



25

con el monosilato de etilendianina, para obtener el tosilato de la fenoximetil-2-imidazolina, que se hidroliza para obtener la base (I).

30

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se efectúa en un disolvente, tal como ortodichlorobenceno, bajo nitrógeno, a una tempera-

1

tura elevada, y porque se hidroliza el tosilato obtenido, mediante hidróxido amónico diluido.

3ª.- Procedimiento de preparación de derivados de imidazolina.

5

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 09 JUN. 1978

10

P.A.

Fernando de Elizabury  
Por Poderes

15

20

25

30

080578

VAL