



336066

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

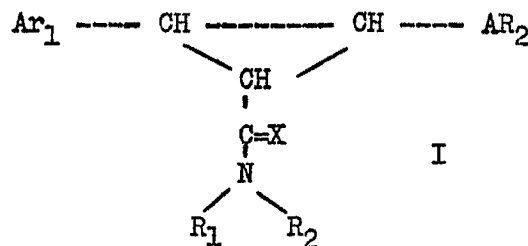
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE CICLO-PROPANO DIARILICO", a favor de la firma suiza WHITEFIN HOLDING S.A., residente en LUGANO (Suiza), Viale C. Cattaneo, 9.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de diarilciclopropano que tienen valiosa utilidad terapéutica.

Según este invento, se establece un procedimiento para la preparación de derivados de diarilciclopropano de la fórmula general:



336066



- donde Ar_1 y Ar_2 son iguales o diferentes y significan cada uno un radical arílico o arílico sustituido, siendo los substituyentes uno o más átomos de halógeno o radicales de alquilo (inferior), de alcoxilo (inferior), trifluorometilo, hidroxilo, nitro, amino, mono- o di-alquilamino (inferior); X representa O o H_2 ; R_1 es un átomo de hidrógeno, un radical alquílico de cadena lineal o ramificada o un radical hidroxí-alquílico (inferior), aminoalquílico, aminoalquílico N-mono-sustituido o aminoalquílico N,N-di-sustituido; R_2 es un radical alquílico de cadena lineal o ramificada, un radical cicloalquílico, aril-alquílico (inferior), arilcicloalquil-alquílico (inferior), hidroxí-alquílico (inferior), halogenalquílico, aminoalquílico, aminoalquílico N-monosustituido o aminoalquílico N,N-disustituido y, cuando X es H_2 , un átomo de hidrógeno o un radical acílico, que puede estar sustituido; o bien R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ligados, representan un anillo heterocíclico que puede contener otros eteroátomos,

5. y de sus sales con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, así como con haluros de alquilo inferior.

10.

15.

20.

25.

Los compuestos preparados según el procedimiento de

336066

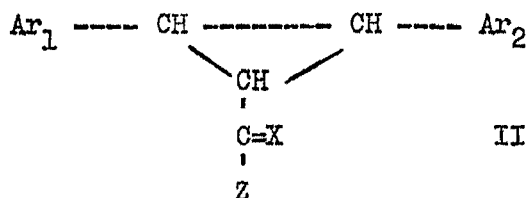


este invento pueden hallarse en forma de isómeros geométricos cis-cis, cis-trans y trans-trans, y asimismo como isómeros ópticos dextrógiros, levógiros y dextrolevógiros. A menos que se indique otra cosa, se entiende que se incluyen en este

5. invento todos los isómeros geométricos separados y sus isómeros ópticos resueltos, lo mismo que sus mezclas.

El método de este invento consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

10.

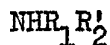


15.

donde Ar₁, Ar₂ y X tienen el mismo significado que antes, mientras que Z es un átomo de halógeno y, cuando X es O, puede ser también un radical O-alquílico (inferior) o un radical O-COO-alquílico (inferior),

20.

con una amina de la fórmula



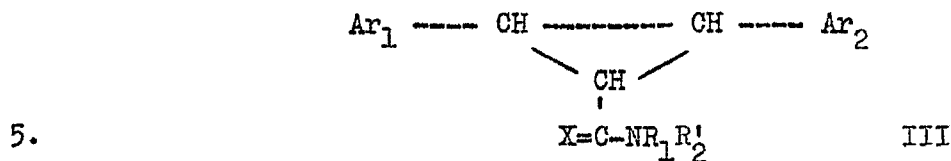
25.

donde R₁ tiene el mismo significado que antes y R'₂ tiene el mismo significado que R₂ con la salvedad de que no puede ser un radical acílico,

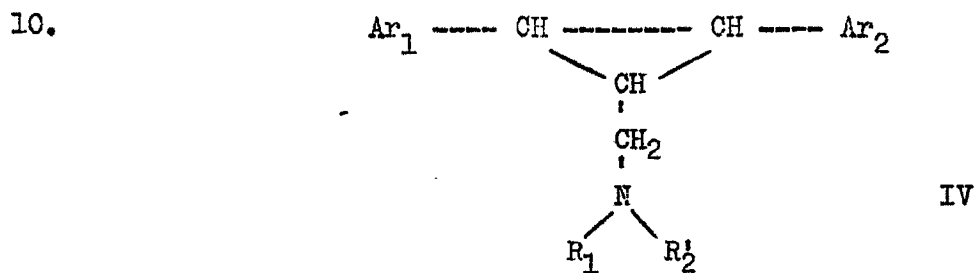
336066



para formar un compuesto de la fórmula



reducirse, si se desea, el compuesto de la fórmula III obtenido, cuando X es O, para formar un compuesto de la fórmula



15.

hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula IV en el que a lo menos R'₂ es hidrógeno, con un compuesto de la fórmula R₂Y, donde R₂ tiene el mismo significado que antes e Y es halógeno, y hacerse reaccionar el compuesto obtenido, si se quiere, con

20. un ácido o un haluro de alquilo, para formar la sal correspondiente.

La reacción entre un compuesto de la fórmula II en el que Y es halógeno y una amina de la fórmula NHR₁R'₂ se efectúa añadiendo el derivado de ciclopropano a la amina, o una sal de adición de ácido de ésta, en presencia de un agente
25. aceptor de ácido, tal como un exceso de la propia amina o



- piridina, una trialkilamina, una N,N-dialquilanilina o un carbonato o bicarbonato de metal alcalino, de preferencia a temperatura de 0° a 50°C. El derivado de ciclopropano y/o la amina pueden estar disueltos en un disolvente orgánico apropiado, tal como acetona, benceno, cloroformo, éter dietílico o sus mezclas. En alternativa, el derivado de ciclopropano puede añadirse a una solución acuosa concentrada de la amina. Después de juntar los reactivos, se completa la reacción agitando la mezcla reaccional a temperatura de 20° a 120°C por un período, por ejemplo, de 15 minutos a 24 horas.
- 5.
- 10.

- La reacción de un compuesto de la fórmula II en el que X es O y Z es un radical OCOO-alquílico (inferior), con una amina de la fórmula $NHR_1R'_2$ se efectúa preferentemente por adición de la amina al derivado de ciclopropano, a temperatura de 0° a 30°C y en presencia de un disolvente orgánico apropiado, como acetona, benceno o una mezcla correspondiente.
- 15.

- La reacción entre un compuesto de la fórmula II en que X es O y Z es un radical O-alquílico (inferior) y la amina se efectúa de la mejor manera haciendo reaccionar el derivado de ciclopropano con la amina en presencia de un disolvente polar, como un alcohol inferior, en un tubo cerrado, a temperatura de 90° a 180°C.
- 20.

- La reducción del compuesto de la fórmula III puede llevarse a cabo ventajosamente con hidruro de litio-aluminio en un disolvente apropiado, como el éter dietílico, el éter
- 25.



336066

isopropílico, el tetrahidrofurano, el benceno o el tolueno, a temperatura de 35° a 110°C y por un período, por ejemplo, de 1 a 24 horas.

5. Cuando R_2 es un radical acílico, la reacción entre un compuesto de la fórmula IV y un compuesto de la fórmula R_2Y se efectúa preferentemente en presencia de un agente aceptor de ácido y de un disolvente apropiado, a temperatura entre 0 y 50°C. Cuando el derivado acílico es estable frente a los álcalis diluidos, la reacción puede efectuarse convenientemente por el método de Schotten-Baum.
- 10.

15. Cuando R_2 es un radical alquílico de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo, aril-alquilo(inferior), arilcicloalquil-alquilo(inferior), hidroxialquilo(inferior), aminoalquilo, aminoalquilo N-monosustituido o aminoalquilo N,N-disustituido, la reacción se efectúa preferentemente en tubo cerrado, a temperaturas superiores a 50°C y en presencia de un agente aceptor de ácido y de un disolvente apropiado.

20. Las sales de adición de ácido de este invento pueden prepararse de la manera ordinaria, o sea haciendo reaccionar la base, bien con la cantidad estequiométrica de ácido orgánico o inorgánico en un disolvente miscible en el agua, como la acetona o el etanol, con aislamiento de la sal por concentración y refrigeración, bien con un pequeño exceso del ácido en un disolvente inmiscible en el agua, como el éter etílico o el cloroformo, separando directamente la sal
- 25.

336066



deseada.

Estas sales pueden prepararse también por el método convencional de la doble descomposición de sales apropiadas, bien conocido en la práctica.

5. Los ácidos preferidos son los que forman sales atóxicas e incluyen, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido cítrico, el ácido acético, el ácido tartárico, el ácido maléico y el ácido toluensulfónico.
10. Las sales amónicas cuaternarias de este invento pueden prepararse también de manera convencional por reacción de la amina terciaria con un haluro de alquilo (inferior), como el bromuro de metilo o el yoduro de metilo, en tubo cerrado y en presencia o ausencia de un disolvente inerte.
15. Los nuevos derivados diarilciclopropánicos de este invento manifiestan importantes propiedades farmacológicas y toxicidad muy baja.

Los compuestos en los que X es O son agentes depresores del sistema nervioso y/o manifiestan actividad antihistamínica y antiserotonínica in vitro, así como actividad antiexudativa en vivo (edema plantar por ovalbúmina y pellas de algodón en las ratas).
20. La actividad depresora del sistema nervioso central se ha demostrado en las ratas y los ratones, bien por la inhibición de la respuesta del animal a los estímulos externos, bien por la potenciación de la duración del sueño provo-
- 25.

336066



cado por barbitúricos.

- Las actividades antihistamínica, antiseronínica y antiexudativa corresponden principalmente a los compuestos en los que R_1 es hidrógeno y R_2 es un radical N,N-dialquil-aminoalquílico, así como a los compuestos en los que R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un anillo heterocíclico que contiene otro átomo de nitrógeno. Más particularmente, la N-(2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carbonil)-N'-metil-piperacina posee propiedades antiinflamatorias y antiexudativas tanto en los animales normales como en los animales adrenalectomizados (relación de actividad respecto a la fenilbutazona, 1 a 2 aproximadamente). Tiene marcada actividad analgésica (5 a 10 veces la del ácido acetilsalicílico) y notable efecto antipirético, cuya relación de actividad respecto al ácido acetilsalicílico es de 1 a 2. Además, ejerce efecto antiespástico y es igualmente activa administrada por vía oral que por vía parenteral. Es bien tolerada, como se desprende de la prueba de toxicidad aguda y crónica y de los experimentos preliminares sobre el ciclo reproductor, por lo que atañe a las dosis farmacológicamente eficaces. A diferencia de muchos de los medicamentos antiinflamatorios conocidos, su administración crónica, aún a dosis elevadas, no produce ninguna lesión en la mucosa gástrica.
5. Más particularmente, la N-(2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carbonil)-N'-metil-piperacina posee propiedades antiinflamatorias y antiexudativas tanto en los animales normales como en los animales adrenalectomizados (relación de actividad respecto a la fenilbutazona, 1 a 2 aproximadamente). Tiene marcada actividad analgésica (5 a 10 veces la del ácido acetilsalicílico) y notable efecto antipirético, cuya relación de actividad respecto al ácido acetilsalicílico es de 1 a 2. Además, ejerce efecto antiespástico y es igualmente activa administrada por vía oral que por vía parenteral. Es bien tolerada, como se desprende de la prueba de toxicidad aguda y crónica y de los experimentos preliminares sobre el ciclo reproductor, por lo que atañe a las dosis farmacológicamente eficaces. A diferencia de muchos de los medicamentos antiinflamatorios conocidos, su administración crónica, aún a dosis elevadas, no produce ninguna lesión en la mucosa gástrica.
10. Los compuestos en los que X es H_2 son estimulantes del sistema nervioso central. Su actividad es muy elevada y
- 15.
- 20.
- 25.



336066

se ha demostrado en los ratones, las ratas y los conejos, tanto por la modificación del comportamiento del animal como, de manera indirecta, por la inversión de la acción depresora producida por la reserpina, la pargilina o los barbitúricos.

5. Esta actividad antidepressora no se asocia con propiedades inhibitoras de la monoamino-oxidasa.

Más particularmente, el 1-(N-metil)-amino-metil-2,3-cis,trans-difenil-ciclopropano manifiesta actividad antidepressora, que se comprobó también midiendo los cambios

10. en el electroencefalograma de la reacción de despertamiento inducida con fisostigmina en los conejos concientes, con electrodos de implantación cortical y subcortical (hipocampo, tálamo), después de administración de 2 a 5 mg/kg del compuesto mencionado antes; la dosis letal en los ratones es mayor de 100 mg/kg per os, mientras que una administración diaria de 50 mg/kg por via oral durante 2 meses a las ratas resulta bien tolerada. Estos datos toxicológicos son muy favorables si se considera que la unidad de dosificación efectiva es de 10 a 50 mg aproximadamente en el hombre.

20. Los compuestos de este invento y sus sales farmacéuticamente aceptables con ácidos orgánicos e inorgánicos, así como con haluros de alquilo inferior, pueden administrarse por vía oral, parenteral o rectal y pueden asociarse con vehículos sólidos o líquidos en cualquiera de las formas farmacéuticas apropiadas, tales como pastillas, cápsulas, supositorios o ampollas.
- 25.



Algunas composiciones que pueden prepararse y usarse de acuerdo con este invento, sin limitarlo no obstante, son las siguientes:

5. 1) Composiciones para uso parenteral
- A - Clorhidrato de 1-(N-metil-)-aminometil-2,3-cis,trans-difenilciclopropano 25 mg
Agua destilada c.s. hasta 2 cc.
- Las ampollas se esterilizan luego a 110°C durante 40 minutos
10. B - Clorhidrato de N-(2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carbonil)-N'-metil-piperacina 100 mg
Agua destilada c.s. hasta 2 cc.
15. Las ampollas se esterilizan luego a 110°C durante 40 minutos.
- 2) Una pastilla apta para administración oral tiene la composición siguiente:
20. Clorhidrato de N-(2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carbonil)-N'-metil-piperacina 400 mg
Almidón 80 mg
Jalea 15 mg
Talco 2 mg
25. Estearato de magnesio 3 mg

Los ingredientes se mezclan, se granulan y se forman en



336066

pastillas de la manera conocida por los expertos en la práctica.

Los ejemplos que siguen se dan a título de ilustración para que pueda comprenderse más plenamente el invento.

5.

E J E M P L O 1

Acido 4'-metil-2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carboxílico

10. En un matraz de cuatro tubuladuras, provisto de condensador de reflujo y al que se aplicaron un embudo de goteo, un condensador de destilación con un dedo refrigerador lleno de alcohol etílico, un agitador mecánico y un termómetro, se depositaron 120 g (0,62 moles) de trans-4-metil-estilbeno,
15. 6,5 g de sulfato de cobre recién deshidratado y 250 cc de benceno y se calentó a 75°C, con agitación. Por el embudo de goteo se añadió una solución en cloruro de metileno de unos 200 g de diazoacetato de etilo (preparado según el procedimiento expuesto en Organic Synthesis 36, 26), en un período de 8 horas y media, y luego se dejó reposar durante la noche.
20. Mientras se añadía la solución, se extraía cloruro de metileno por destilación. Luego se filtró la mezcla reaccional y se concentró la solución bencénica por evaporación bajo presión reducida. Se fraccionó en vacío el residuo oleoso y se recogió la fracción hirviente a 115°C-120°C/0,3 mm. Se disolvió el producto, 4'-metil-2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-
- 25.

336066



- carboxilato de etilo, en 500 cc de etanol al 95%, se añadieron 60 g de hidróxido sódico y se sometió la mezcla a reflujo y agitación durante 6 horas. Se eliminó el disolvente por destilación bajo presión reducida, se disolvió el residuo con
5. 400 cc de agua, se decoloró con negro de humo y se filtró. Luego se acidificó a rojo congo la solución acuosa por medio de ácido clorhídrico al 36% y se la sacudió con éter etílico. Los extractos etéreos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron bajo presión reducida.
10. Luego se lavó el residuo sólido con éter de petrólec. se le filtró y se le secó en vacío. Rendimiento, 83 g. El producto puede purificarse por cristalización en éter isopropílico. Punto de fusión = 133°-135°C.
15. Análisis: calculado para $C_{17}H_{16}O_2$: C, 80.92; H, 6.39
hallado : C, 80.63; H, 6.42

De manera semejante se prepararon los compuestos siguientes:

20. ácido 2',4'-dicloro-2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carboxílico, de punto de fusión 133°-135°C (en éter isopropílico),
- ácido 3'-trifluorometil-2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carboxílico, de punto de fusión 158°-160°C (en alcohol etílico al 50%, y
25. ácido 2',4'-dicloro-2,3-trans,trans-difenilciclopropan-1-



336066

-carboxílico, de punto de fusión 138^o-140^oC (en alcohol etílico al 50%).

E J E M P L O 2

5.

Cloruro de 2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carbonilo

Se añadieron a una solución de 118 g (0,49 moles) de ácido 2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carboxílico en 650 cc de benceno 50 cc (0,69 moles) de cloruro de tionilo y se sometió la mezcla a reflujo durante 7 horas. Transcurrido este tiempo, se enfrió la mezcla y se la evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. Se fraccionó el residuo oleoso y se recogió la fracción hirviente a 165^o-170^oC/0,5 mm. Rendimiento, 120 g; punto de fusión = 61^o-63^oC.

10.

15.

De manera semejante se preparó el compuesto siguiente:
cloruro de 2,3-cis,trans-bis(4'-metoxifenil)-ciclopropan-1-carbonilo, de punto de fusión 80^o-82^oC.

20.

E J E M P L O 3

Cloruro de 2,3-trans,trans-difenilciclopropan-1-carbonilo

Se añadieron a una solución de 20 g (0,084 moles) de ácido 2,3-trans,trans-difenilciclopropan-1-carboxílico en 75 cc de benceno 15 cc (0,2 moles) de cloruro de tionilo y, una vez terminada la adición, se agitó la mezcla reaccional

25.



336066

a la temperatura ambiente por 24 a 48 horas. Luego se evaporó la mezcla hasta sequedad bajo presión reducida y se fraccionó el residuo oleoso. Se recogió la fracción hirviente a 150^o-151^oC/1 mm. Punto de fusión = 68-70^oC.

5. De manera semejante se prepararon:

el cloruro de 2,3-cis,cis-difenilciclopropan-1-carbonilo, de punto de fusión 70^o-72^oC,

10. el cloruro de 2',4'-dicloro-2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carbonilo, de punto de ebullición 168^o-170^oC/0,05 mm,

el cloruro de 2',4'-dicloro-2,3-trans,trans-difenilciclopropan-1-carbonilo, de punto de ebullición 148^o-150^oC/0,025 mm, y

15. el cloruro de 4'-metil-2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carbonilo, de punto de ebullición 129-131^oC/0,1 mm.

E J E M P L O 4

N-metil-2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carbonamida

20. Agitando, se añadió a gotas una solución de 13 g (0,05 moles) de cloruro de cis,trans-2,3-difenilciclopropan-1-carbonilo en 10 cc de acetona anhidra a una solución de 45 cc (0,5 moles) de metilamina acuosa al 35% (peso/volumen) y 10 cc de acetona. Durante esta adición se mantuvo a 0^oC la temperatura de la mezcla reaccional. Una vez terminada la

25. adición, se agitó la mezcla durante una hora y media, manteniendo la temperatura a 0^oC, y una hora más dejando que la



336066

- temperatura subiera hasta la temperatura ambiente. Luego se concentró la mezcla bajo presión reducida y se extrajo el residuo con cloroformo. La capa cloroformica se secó con sulfato magnésico y se concentró hasta sequedad. Rendimiento, 5. 11,6 g; punto de fusión = 109°-110°C (en éter isopropílico).

Análisis: calculado para $C_{17}H_{17}NO$: C, 81.24; H, 6.82; N, 5.57
hallado : C, 80.89; H, 6.78; N, 5.59

10. Pico ultravioleta de la solución metanólica ($3,533 \cdot 10^{-5}$ M/l) a 221 milimicras ($\epsilon = 15,710$).

De manera semejante se prepararon los compuestos siguientes:

15. N,N-diethyl-2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carbonamida, de punto de fusión 113°-115°C (en éter isopropílico),

N-(2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carbonil)-morfolina, de punto de fusión 126-128°C (en alcohol etílico),

20. N-(2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carbonil)-pirrolidina, de punto de fusión 164°-166°C (en alcohol etílico),

clorhidrato de N-(2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carbonil)-N'-metil-piperacina, de punto de fusión 258°-260°C (en alcohol etílico),

25. N-(2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carbonil)-N'-metil-piperacina, de punto de fusión 106°-108°C (en éter isopropílico); su sal metoyoduro funde a 139°-141°C (en alcohol etílico),

336066



5. N-(2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carbonil)-piperidina,
de punto de fusión 136°-138°C (en alcohol etílico),
- N-isopropil-2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carbonamida,
de punto de fusión 129°-131°C (en alcohol etílico),
10. N-ciclohexil-2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carbonamida,
de punto de fusión 172°-174°C (en acetato de etilo),
- N-metil-2,3-trans,trans-difenilciclopropan-1-carbonamida, de
punto de fusión 174°-176°C (en acetato de etilo),
15. N-metil-2,3-cis,cis-difenilciclopropan-1-carbonamida, de punto
de fusión 124°-126°C (en acetato de etilo),
- 4'-metil-2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-(N-metil)carbona-
mida, de punto de fusión 93°-95°C (en éter isopropílico),
- 2,3-cis,trans-bis(p-metoxifenil)-ciclopropan-1-(N-metil)-
carbonamida, de punto de fusión 134°-136°C (en alcohol
etílico),
20. N-(4'-metil-2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carbonil)-
-N'-metilpiperacina, de punto de fusión 151°-153°C (en éter
isopropílico),
- N-[2,3-cis,trans-bis(p-metoxifenil)-ciclopropan-1-carbonil]N'-
-metil-piperacina, de punto de fusión 84-86°C (en éter iso-
propílico),
25. clorhidrato de N-[2,3-cis,trans-bis(p-metoxifenil)-ciclopro-

336066



- pan-1-carbonil]-N'-metil-piperacina, de punto de fusión 181-183°C (en alcohol etílico),
5. N-(2',4'-dicloro-2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carbonil)-N'-metil-piperacina, de punto de ebullición 218°C-220°C/0,03 mm y punto de fusión 39°C-40°C,
- N-(2',4'-dicloro-2,3-trans,trans-difenilciclopropan-1-carbonil)-N'-metil-piperacina, de punto de fusión 111°C-113°C (en alcohol etílico),
10. N-(3'-trifluorometil-2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carbonil)-N'-metil-piperacina, de punto de fusión 116°C-118°C (en éter isopropílico),
15. clorhidrato de N-(N'-metil-N'-bencil)-aminopropil-2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carbonamida, de punto de fusión 159°C-161°C (en acetona) y
- N-(gamma-cloro)-propil-2,3-cis,trans-difenilciclopropan-carbonamida, de punto de fusión 121-123°C.
20. E J E M P L O 5
- N-etil-N-(2',3'-cis,trans-difenilciclopropil-1'-metilén)-2,3-cis,trans-difenilciclopropan-carbonamida
25. 105 cc de NaOH y una solución de 13,5 g (0,05 moles) de cloruro de cis,trans-2,3-difenilciclopropan-1-carbonilo

336066



- en 110 cc de éter etílico se instilaron simultáneamente en una mezcla de 15 g (0,05 moles) de clorhidrato de 1-(N-etil)-aminometil-2,3-cis,trans-difenilciclopropano (preparado según el procedimiento expuesto en el Ejemplo 11), 150 cc de agua y 400 cc de éter etílico. Esta adición requirió una hora aproximadamente, y entretanto se mantuvo a 0°C la temperatura de la mezcla reaccional. Una vez terminada la adición, se dejó reposar la mezcla a la temperatura ambiente, se separó la capa etérea y se lavó con éter etílico la capa acuosa. Los extractos etéreos, combinados, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron por evaporación del disolvente bajo presión reducida. El residuo sólido, que pesaba 20,5 g y fundía a 45°-47°C, se fraccionó por destilación en vacío y se recogió la fracción hirviente alrededor de 135°-137° C/0,1 mm. Punto de fusión = 48°-50°C.

Análisis: calculado para $C_{34}H_{33}NO$: C, 86.59; H, 7.05; N, 2.97
hallado : C, 86,51; H, 7.03; N, 2.99

- De manera semejante se prepararon los compuestos siguientes:
- N-(2',3'-cis,trans-difenilciclopropil)-2,3-cis,trans-difenilciclopropancarbonamida, de punto de fusión 124°-126°C (en alcohol etílico),
- N-(2,3-trans,trans-difenilciclopropan-1-carbonil)-N'-metil-piperacina, de punto de fusión 130°-132°C (en alcohol etílico),

336066



- clorhidrato de N-(2,3-trans,trans-difenilciclopropan-1-carbonil)-N'-metil-piperacina, de punto de fusión 261,2-263,0 (en alcohol etílico),
5. N-(2,3-cis,cis-difenilciclopropan-1-carbonil)-N'-metil-piperacina, de punto de fusión 139,2-141,0 (en alcohol etílico), y
- clorhidrato de N-(2,3-cis,cis-difenilciclopropan-1-carbonil)-N'-metil-piperacina, de punto de fusión 201,2-203,0 (en alcohol etílico).
- 10.

E J E M P L O 6

N-etil-2,3-cis,trans-difenilciclopropancarbonamida

15. Agitando y mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10°C, se instiló en una solución de 6,3 g (0,140 moles) de etilamina en 50 cc de benceno anhidro una solución de 14,4 g (0,056 moles) de cloruro de cis,trans-2,3-difenilciclopropan-1-carbonilo en 50 cc de benceno anhidro. Terminada la adición, se prosiguió la agitación por dos horas mientras se dejaba remontar la temperatura hasta la ambiente. Transcurrido dicho tiempo, se separó el precipitado filtrando por succión y se le lavó con benceno. El filtrado y las lavazas, combinados, se lavaron sucesivamente con agua, con ácido clorhídrico diluido y con agua, hasta que las lavazas finales no dieron ningún signo de iones de cloruro. Se secó la solu-
- 20.
- 25.

336066



ción bencénica por reposo sobre sulfato sódico anhidro y luego se la evaporó hasta sequedad. Rendimiento, 14,5 g. El producto se purificó por cristalización en éter isopropílico. Punto de fusión = 100°-101°C.

5. De manera semejante se preparó el compuesto siguiente:

N,N-dimetil-2,3-cis,trans-difenilciclopropancarbonamida, de punto de fusión 97°-99°C.

10. EJEMPLO 7

N-(beta-dimetilamino)-etil-2,3-cis,trans-difenil-ciclopropan-carbonamida

- Agitando y mientras se mantenía la temperatura a 0°C, se instiló en una solución de 10 cc (0,08 moles) de N,N-dimetil-1,2-etilendiamina en 50 cc de benceno anhidro una solución de 10 g (0,030 moles) de cloruro de cis, trans-2,3-difenilciclopropan-1-carbonilo en 60 cc de benceno anhidro. Luego se sometió la mezcla reaccional a reflujo por unas dos horas y, después del enfriamiento, se separó el precipitado por filtración y se evaporó la solución bajo presión reducida. Se disolvió el producto residual oleoso (13,6 g) en 50 cc de ácido clorhídrico diluido, se decoloró esta solución con negro de humo, se la saturó con carbonato potásico y se la extrajo con éter etílico. El extracto etéreo se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó bajo presión redu-

336006



cida. Luego se fraccionó el residuo oleoso en un evaporador de película giratorio y se recogió la fracción hirviente alrededor de 175°-180°C/0,1 mm.

5. El producto puede purificarse todavía por cristalización en ligroina o en una mezcla de éter de petróleo y heptano 4:0,7. Punto de fusión = 80°-81,5°C.

Análisis: Calculado para $C_{20}H_{24}N_2O$: C, 77.89; H, 7.84; N, 9.08
Hallado : C, 77.14; H, 7.92; N, 9.04

10. Pico ultravioleta de la solución metanólica (3793.10^{-5} M/l) a 22 milimicras ($\epsilon = 20,107$). Mínimo en 215 milimicras (HCl 0,1-n).

E J E M P L O 8

15. N-(gamma-dimetilamino)-propil-2,3-cis,trans-difenilciclopropancarbonamida

20. Agitando y mientras se mantenía la temperatura a 40°C se instiló en una solución de 92 g (0,9 moles) de gamma-dimetilaminopropilamina en 310 cc de cloroformo una solución de 79,8 g (0,31 moles) de cloruro de cis,trans-2,3-difenilciclopropan-1-carbonilo en 310 cc de cloroformo anhidro. Terminada la adición, se sometió la mezcla reaccional a reflujo durante 4 horas y, después del enfriamiento, se
25. lavó la mezcla sucesivamente con agua, con una solución acuosa de bicarbonato sódico y otra vez con agua. Se secó



- la solución clorofórmica sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente por evaporación bajo presión reducida. Se disolvió el residuo oleoso con ácido diluido y luego se decoloró la solución con negro de humo, se la saturó con carbonato potásico y se la extrajo con cloroformo. La solución clorofórmica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después de evaporar el cloroformo, se destiló el residuo oleoso en un evaporador de película giratorio y se recogió la fracción hirviente alrededor de 200^o-205^oC/0,3 mm. Punto de fusión =
5. 44^o-46^oC.
- 10.

E J E M P L O 9

N-(gamma-hidroxi)-propil-2,3-cis,trans-difenilciclopropancar-
bonamida

- 15.
- Agitando y mientras se mantenía la temperatura al nivel de la ambiente, se instiló en una solución de 20 g (0,26 moles) de gamma-hidroxipropilamina en 100 cc de benceno una solución de 20 g (0,077 moles) de cloruro de cis,trans-
20. -2,3-difenilciclopropan-1-carbonilo en 75 cc de benceno anhidro. Terminada la adición, se prosiguió la agitación por una hora a la temperatura ambiente y por dos horas y media a la temperatura de ebullición. Después del enfriamiento, se lavó la mezcla reaccional sucesivamente con agua, con ácido
25. clorhídrico diluido, con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y otra vez con agua, se secó la capa bencé-



nica sobre sulfato magnésico anhidro y se la concentró evaporando el disolvente bajo presión reducida.

- El residuo oleoso se destiló en un evaporador de película giratorio y se recogió la fracción hirviente alrededor de 205^o-210^oC/0,1 mm. El producto se purificó por cristalización en benceno. Punto de fusión = 83^o-85^oC.
- 5.

Análisis: Calculado para C₁₉H₂₁NO₂ : C, 77.26; H, 7.16; N, 4.74
hallado : C, 76.91; H, 7.21; N, 4.75

10. Picos ultravioleta de una solución de metanol (3.4.10⁻⁵ M/l) a 211 milimicras (épsilon = 2,530) y milimicras (épsilon = 21,175).

De manera semejante se preparó el compuesto siguiente:

15. N,N-di-secubutil-2,3-cis,trans-difenilciclopropancarbonamida, de punto de ebullición = 204^o-205^o/0,5 mm y punto de fusión = 86^o-88^oC.

E J E M P L O 10

20. N-metil-2,3-cis,trans-difenilciclopropancarbonamida

- En una suspensión de 10 g (0,03 moles) de ácido 2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carboxílico en 75 cc de acetona se instilaron, agitando y mientras se mantenía la temperatura de la mezcla reaccional a 0^oC, 4,50 g (0,04 moles) de trietilamina. Se prosiguió la adición por 10 minutos más
- 25.

336066



- y, transcurrido este tiempo y mientras se mantenía la temperatura a 0°C con agitación constante, se añadieron 4,75 g (0,04 moles) de clorocarbonato de etilo. Transcurridos 10 minutos se instilaron 15 cc de una solución al 15% (peso/volumen) de metilamina en benceno mientras se dejaba que la temperatura de la mezcla reaccional se remontara al nivel de la ambiente. Luego se vertió la mezcla reaccional en 300 cc de agua y se la extrajo con benceno. Los extractos bencénicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron hasta sequedad por evaporación del disolvente bajo presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo, se filtró y se secó en vacío a 50°C. Rendimiento, 8,70 g. Después de cristalización en éter isopropílico, el producto funde a 108-110°C.

15.

E J E M P L O 11

1-(N-metil-)-aminometil-2,3-cis,trans-difenilciclopropano

- Agitando y mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30°C, se instiló en una suspensión de 3 g de LiAlH_4 en 10 cc de tetrahidrofurano anhidro una solución de 15 g (0,059 moles) de N-metil-2,3-cis,trans-difenilciclopropanocarbonamida (preparada según el procedimiento expuesto en el Ejemplo 4) en 70 cc de tetrahidrofurano anhidro.

25.

Terminada la adición, se sometió la mezcla reaccional a reflujo durante 16 a 24 horas. Transcurrido este tiempo, se añadió a la mezcla reaccional, enfriada a 10°C,



una solución de 5 cc de agua en 5 cc de tetrahydrofurano. Durante esta adición se mantuvo la temperatura de la mezcla reaccional por debajo de 25°C y luego se separó el precipitado por filtración y se le lavó con tetrahydrofurano. El fil-

5. trado y las lavazas, combinados, se neutralizaron hasta rojo congo, se decoloraron con negro de humo, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad a 50°C bajo presión reducida. Rendimiento, 12,3 g de clorhidrato de 1-(N-metil)-aminometil-2,3-cis,trans-difenilciclopropano, que funde a 168°-170°C.
10. Este producto puede cristalizarse en etanol.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{20}ClN$: C, 74.57; H, 7.36; N, 5.12; Cl, 12.95

Hallado : C, 74.81; H, 7.29; N, 5.13; Cl, 12.99

15. Valor titrimétrico = 100,58% ; $pK_{a_{23,5^{\circ}C}} = 8,61$.

- La base se separó del modo siguiente: después de disolver en agua la sal clorhidrato, se alcalinizó con carbonato potásico la solución acuosa y se la sacudió con éter. Se separó la capa etérea, se secó sobre sulfato potásico y se evaporó bajo presión reducida. Luego se fraccionó el residuo oleoso y se recogió el producto hirviendo a 135°-140°C/0,8-1 mm.
- 20.

De manera semejante se prepararon los compuestos siguientes:

25. Clorhidrato de 1-aminometil-2,3-cis,trans-difenilciclopropano

Punto de fusión = 260°-262°C (en alcohol etílico).



Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{18}ClN$: C, 73.97; H, 6.98; N, 5.39; Cl, 13.65

Hallado : C, 73.59; H, 7.04; N, 5.40; Cl, 13.71

5. 1-(N-etil)-aminometil-2,3-cis,trans-difenilciclopropano

Punto de ebullición = 120°-130°/0,1 mm; valor acidimétrico = 99,24%; $pK_{b26^{\circ}C} = 4,245$; $n_D^{20} = 1,5753$.

Análisis:

10. Calculado para $C_{18}H_{21}N$: C, 86.01; H, 8.42; N, 5.57

Hallado : C, 85.95; H, 8.27; N, 5.72

Su sal clorhidrato funde a 134°-135°C (en alcohol etílico).

15. 1-(N,N-dimetil)-aminometil-2,3-cis,trans-difenilciclopropano

Punto de ebullición = 147°-150°C/1 mm; índice acidimétrico = 99,43%; $pK_{a26,5^{\circ}C} = 8,00$; $n_D^{20} = 1,5768$.

Pico ultravioleta de una solución de metanol ($3.06 \cdot 10^{-5}$ M/l) a 223 milimicras ($\epsilon = 19,620$).

20. Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{21}N$: C, 86.01; H, 8.42; N, 5.57

Hallado : C, 85.77; H, 8.48; N, 5.61

Su sal clorhidrato funde a 190°-192°C (en alcohol etílico).

25.

Clorhidrato de 1-(N,N-dietyl)-aminometil-2,3-cis,trans-difenilciclopropano



Punto de fusión: 175°-177°C (en alcohol isopropílico); índice acidimétrico = 99,7%; $pK_{a_{24,5}} = 8,65$.

Análisis:

5. Calculado para $C_{20}H_{26}ClN$: C, 76.05; H, 8.30; N, 4.43; Cl, 11.23
Hallado : C, 75,73; H, 8.33; N, 4.44; Cl, 11.25

1-[N-(beta-dimetilamino)etil]-aminometil-2,3-cis,trans-
-difencilciclopropano

10. Punto de ebullición: 155°-160°C/0,3 mm. Su sal diclorhidrato funde a 221°-223°C (en alcohol etílico).

Análisis:

15. Calculado para $C_{20}H_{28}Cl_2N_2$: C, 65.39; H, 7.68; N, 7.63; Cl, 19.30
Hallado : C, 65.02; H, 7.72; N, 7.63; Cl, 19.26

Clorhidrato de 1-[N-(gamma-dimetilamino)-propil]aminometil-
-2,3-cis,trans-difencilciclopropano

Punto de fusión: 215°-217°C (en alcohol isopropílico).

20. Análisis:
Calculado para $C_{21}H_{30}Cl_2N_2$: C, 66.14; H, 7.93; N, 7.34; Cl, 18.59
Hallado : C, 65.78; H, 8.20; N, 7.37; Cl, 18.72

N-(2,3-cis,trans-difencilciclopropan-1-metilen)-pirrolidina

25. Punto de ebullición: 145°-146°C/0,4 mm. Su sal clorhidrato funde a 198°-200°C (en alcohol etílico).



Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{24}ClN$: C,76.53; H,7.71; N,4.46; Cl,11.30

Hallado : C,76.44; H,7.73; N,4.46; Cl,11,32

5. N-(2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-metilen)-morfolina

Punto de ebullición: 165^o-166^oC/0,65 mm; punto de fusión de su sal clorhídrica, 210^o-212^oC (en alcohol etílico).

Análisis:

10. Calculado para $C_{20}H_{24}ClNO$: C,71.82; H,7.33; N,4.25; Cl,10.75

Hallado : C,72,75; H,7.37; N,4.24; Cl,10.79

N-(2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-metilen)-piperidina

15. Punto de ebullición: 143^o-144^oC/0,35 mm y punto de fusión 48^o-50^oC; punto de fusión de su sal clorhídrica, 186^o-188^oC (en alcohol etílico).

Análisis:

Calculado para $C_{21}H_{26}ClN$: C,76.93; H,7.99; N,4.27; Cl,10.81

20. Hallado : C,76.86; H,8.02; N,4.28; Cl,10.84

Diclorhidrato de N-(2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-metilen)-N'-metil-piperacina

25. Punto de fusión: 273^o-274^oC (descomposición; en alcohol etílico).

36066



Análisis:

Calculado para $C_{21}H_{28}Cl_2N_2$: C,66.49; H,7.44; N,7.38; Cl,18.69

Hallado : C,66.44; H,7.47; N,7.40; Cl,18.71

5. 1-(N-isopropil)-aminometil-2,3-cis,trans-difenilciclopropano

Punto de ebullición: 141º-143ºC/0,3 mm; índice acidimétrico = 99,62%.

Su sal clorhidrato funde a 156º-158ºC (en alcohol isopropílico)

10. Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{24}ClN$: C,75.60; H,8.01; N,4.64; Cl,11.75

Hallado : C,75.74; H,8.08; N,4.67; Cl,11.71

15. 1-(N,N-di-secubutil)-aminometil-2,3-cis,trans-difenilciclopropano

Punto de ebullición: 180º-182ºC/1,5 mm; índice acidimétrico = 98,60%.

Su sal clorhidrato funde a 190º-192ºC (en alcohol etílico).

20. Análisis:

Calculado para $C_{24}H_{34}ClN$: C,77.49; H,9.21; N,3.77; Cl,9.53

Hallado : C,77.25; H,9.44; N,3.78; Cl,9.53

25. Clorhidrato de N,N-bis-(2',3'-cis,trans-difenilciclopropano-1'-metilen)-etilamina

Punto de fusión: 190º-192ºC (en alcohol etílico).

36066



Análisis:

Calculado para $C_{34}H_{36}ClN$: C,82.65; H,7.34; N,2.83; Cl,7.18

Hallado : C,82.63; H,7.39; N,2.80; Cl,7.16

5. Clorhidrato de 1-(N-ciclohexil)-aminometil-2,3-cis,trans-
-difenilciclopropano

Punto de fusión: 172°-174°C (en acetato de etilo).

Análisis:

10. Calculado para $C_{22}H_{28}ClN$: C,77.28; H,8.25; N,4.10; Cl,10.37

Hallado : C,77.48; H,8.30; N,4.11; Cl,10.48

1-(N-metil)-aminometil-2,3-cis,cis-difenilciclopropano

15. Punto de ebullición: 120°-122°C/0,4 mm.

Su sal clorhidrato funde a 210°-212°C (en alcohol etílico).

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{20}ClN$: C,74.57; H,7.36; N,5.12; Cl,12.95

Hallado : C,73.89; H,7.44; N,5.10; Cl,12.80

20.

1-(N-metil)-aminometil-2,3-trans,trans-difenilciclopropano

Punto de ebullición: 125°-127°C/0,7 mm.

Su sal clorhidrato funde a 146°-148°C (en acetato de etilo).

Análisis:

25.

Calculado para $C_{17}H_{20}ClN$: C,74.57; H,7.36; N,5.12; Cl,12.95

Hallado : C,74.56; H,7.44; N,5.10; Cl,12.96

336066



1-(N-metil)-aminometil-2-p-metilfenil-3-fenil-ciclopropano

Punto de ebullición: 133^a-135^aC/0,4 mm; índice acidimétrico = 98,61%.

Análisis:

5.

Calculado para C₁₈H₂₁N : C,86.01; H,8.42; N,5.57

Hallado : C,85.47; H,8.30; N,5.61

1-(N-metil)-aminometil-2,3-cis,trans-bis(p-metoxifenil)-
-ciclopropano

10.

Punto de ebullición: 174^a-175^aC/0,6 mm; índice acidimétrico = 98,8%.

Su sal clorhidrato funde a 168^a-170^aC (en alcohol etílico)

Análisis:

15.

Calculado para C₁₉H₂₄ClNO₂: C,68.35; H,7.25; N,4.19; Cl,10.62

Hallado : C,68,62; H,7.29; N,4.16; Cl,10.62

E J E M P L O 12

20. N-(2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-metilen)-pirrolidina

Agitando, se instiló en una suspensión de 12 g de LiAlH₄ en 200 cc de tetrahidrofurano anhidro hirviente con suave reflujo una solución de 36 g (0,15 moles) de ácido 2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carboxílico en 200 cc de tetrahidrofurano anhidro. Una vez terminada la adición, se sometió la mezcla reaccional a reflujo durante 2 horas y,

25.



336065

- transcurrido este tiempo, y mientras se la mantenía por debajo de 25°C con un baño de hielo, se le añadió una solución de 50 cc de agua en 50 cc de tetrahidrofurano. Luego se separó por filtración el precipitado y se le lavó con tetrahidrofurano.
5. Se evaporaron hasta sequedad, bajo presión reducida, el filtrado y las lavazas combinados y se destiló el residuo oleoso. Se recogió la fracción hirviente a 142°-144°C/0,4 mm.
- Los 26 g de 2,3-cis,trans-difenilciclopropan-1-carbinol así obtenidos se disolvieron en 100 cc de benceno y
10. se instiló esta solución, agitando, en una solución de 20 cc de cloruro de tionilo en 100 cc de benceno. Después de reposo durante la noche, se eliminaron por destilación el disolvente y el cloruro de tionilo que no había reaccionado. Luego se fraccionó el residuo en vacío y se recogió el producto hirviente a 120°-123°C/0,1 mm.
15. Los 4,8 g (0,02 moles) de 1-clorometil-2,3-cis,trans-difenilciclopropano así obtenidos, más 4,8 g (0,67 moles) de pirrolidina y 50 cc de alcohol etílico anhidro, se depositaron en un tubo cerrado y se calentaron a 120°C durante 24 horas.
20. Luego se enfrió la mezcla reaccional y se la concentró hasta sequedad. Se suspendió el residuo en agua y se le disolvió por acidificación hasta rojo congo con ácido clorhídrico. Después de lavar con éter etílico, se saturó la solución acuosa con bicarbonato potásico, se sacudió la mezcla con
25. éter etílico y los extractos etéreos se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato magnésico. Después de la evapora-

336066



ción del disolvente, se destiló el residuo oleoso bajo presión reducida y se recogió la fracción hirviente a 145^o-146^oC/0,4 mm.

5. Su sal metoyoduro funde a 174^o/176^oC (en alcohol etílico).

E J E M P L O 13

1-(Cloroacetil)-aminometil-2,3-cis,trans-difenilciclopropano

10. Se añadieron 750 cc de éter etílico a 86,50 g (0,33 moles) de clorhidrato de 1-aminometil-2,3-cis,trans-difenilciclopropano disueltos en 900 cc de agua. En esta mezcla, enfriada a 5^oC y mantenida bajo agitación, se instalaron simultáneamente una solución de 27 g (0,675 moles) de
15. hidróxido sódico en 200 cc de agua y una solución de 40 g (0,35 moles) de cloruro de cloroacetilo en 173 cc de éter etílico anhidro. Se agitó la mezcla por una hora más, dejando que la temperatura ascendiera hasta el nivel de la temperatura ambiente, se separó la capa etérea y se lavó la solución
20. acuosa con éter etílico. El extracto etéreo y las lavazas etéreas, combinados, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron en vacío. Rendimiento, 46,10 g. El producto se purificó por cristalización en éter isopropílico. Punto de fusión = 93^o-95^oC.
25. De manera semejante se preparó:



1-(beta-cloropropionil)-aminometil-2,3-cis,trans-difenilci-
clopropano

Punto de fusión: 79°-81°C (en éter isopropílico).

5. Utilizando cloroformo en lugar de éter etílico se pre-
pararon:

1-(dimetilaminoacetil)-aminometil-2,3-cis,trans-difenilciclo-
propano

10. Punto de fusión: 110°-112°C (en éter isopropílico)

1-(dietilaminoacetil)-aminometil-2,3-cis,trans-difenilciclo-
propano

Punto de fusión: 95°-97°C (en éter isopropílico).

15. Análisis:

Calculado para $C_{22}H_{28}NO_2$: C,78.53; H,8.39; N,8.32

Hallado : C,78.50; H,8.37; N,8.31

1-(metilaminoacetil)-aminometil-2,3-cis,trans-difenilciclopro-
pano

- 20.

Punto de fusión: 88°-91°C (en éter isopropílico).

Su sal clorhidrato funde a 195°-197°C (en alcohol etílico
anhidro).

25. Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{23}ClN_2O$: C,68.97; H,7.00; N,8.47; Cl,10.72

Hallado : C,68.98; H,6.92; N,8.48; Cl,10.75



336066

1-(etilaminoacetil)-aminometil-2,3-cis,trans-difenilciclopropano

Punto de fusión: 95°-97°C (en éter isopropílico)

Su sal clorhidrato funde a 195°-197°C.

5.

Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{24}N_2O$: C,77.88; H,7.84; N,9.08

Hallado : C,77.37; H,7.88; N,9.08

10. 1-(beta-metilaminopropionil)-aminometil-2,3-cis,trans-difenilciclopropano

Punto de ebullición: 200°-220°C/0,1 mm.

15. Diclorhidrato de 1-(gamma-metilaminopropil)-aminometil-2,3-cis,trans-difenilciclopropano

Punto de ebullición: 246°-248°C (en alcohol etílico).

Análisis:

20. Calculado para $C_{20}H_{28}Cl_2N_2$: C,65.39; H,7.68; N,7.63; Cl,19.30

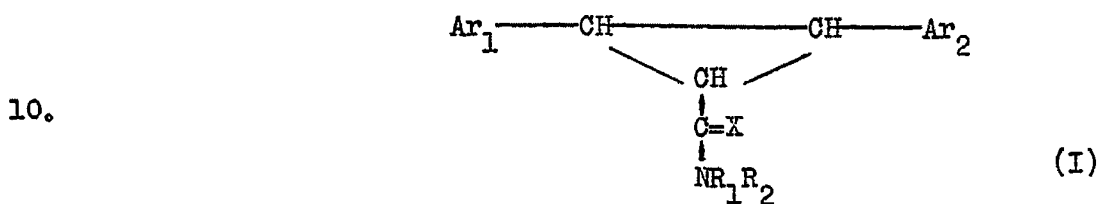
Hallado : C,65.45; H,7.80; N,7.63; Cl,19.01



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad británica Nº 3510/66 del 26 de Enero de 1966.

5. 1.- Procedimiento para la preparación de derivados de ciclopropano diarílico que comprenden a la fórmula general:

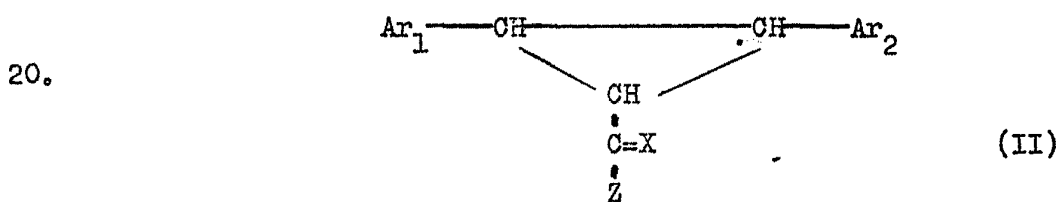


15. en la que Ar₁ y Ar₂ son iguales o diferentes y significan cada uno un radical arílico o un radical arílico sustituido, siendo los substituyentes uno o más átomos de halógeno o radicales de alquilo (inferior), de alcoxilo (inferior), de trifluorometilo, de hidroxilo, nitro, amino, mono- o di-alquila

336066



5. mino (inferior); X representa O o H₂; R₁ es un átomo de hidrógeno, un radical alquílico lineal o de cadena ramificada o un radical hidroxialquílico (inferior), aminoalquílico o aminoalquílico N-mono- o N,N-disubstituido; R₂ es un radical alquílico lineal o de cadena ramificada, un radical cicloalquílico, arilalquílico (inferior), arilcicloalquilalquílico (inferior), hidroxialquílico (inferior), halogenalquílico, aminoalquílico, aminoalquílico N-mono- o N,N-disubstituido y, cuando X es H₂, un átomo de hidrógeno o un radical acílico, que puede estar substituido; o bien R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están ligados, representan un anillo heterocíclico que puede contener otros eteroátomos,
10. y de sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, así como con haluros de alquilo inferior, que se caracteriza por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula:
- 15.



25. en la que Ar₁, Ar₂ y X tienen el mismo significado



336066

hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula IV, cuando a lo menos R_2' es hidrógeno, con un compuesto de la fórmula



5. donde R_2 tiene el mismo significado que antes, mientras que Y es halógeno,
- y hacerse reaccionar el compuesto obtenido, si se quiere, con un ácido o con un haluro de alquilo para preparar la sal correspondiente.
- 10.
- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que la adición de un haluro de 2,3-diarilciclopropan-1-carbonilo a una amina o a una sal de adición de ácido de ésta se efectúa en presencia de un agente aceptor de ácido, a temperatura de 0° a 50°C, y en que la reacción se efectúa a temperatura de 20° a 120°C.
- 15.
- 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que la reacción entre un éster alquílico inferior de un ácido 2,3-diarilciclopropan-1-carboxílico y una amina se efectúa en presencia de un disolvente polar, a temperatura de 90 a 180°C.
- 20.
- 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que la reacción entre un anhídrido mixto de un ácido 2,3-diarilciclopropan-1-carboxílico y de un éster alquílico inferior de ácido carbónico con una amina se efectúa a temperatura de 0° a 30°C,
- 25.



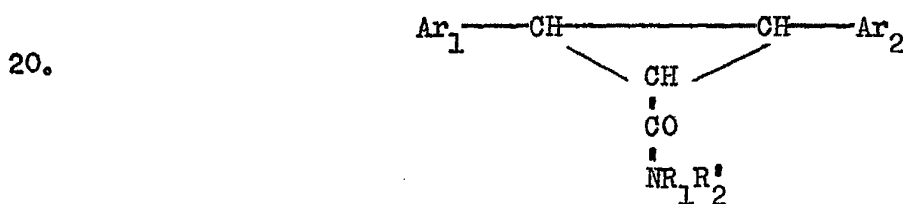
336066

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que la reacción se efectúa en presencia de un disolvente orgánico.

5. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que la reacción se efectúa en presencia de una mezcla de disolventes orgánicos.

10. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que la adición de un 1-halometil-2,3-diarilciclopropano a una amina se efectúa en presencia de un agente aceptor de ácido y de un disolvente orgánico, a temperatura de 20° a 120°C.

15. 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que la reducción de los compuestos de la fórmula



25. en la que Ar₁, Ar₂, R₁ y R'₂ tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,

se efectúa con hidruro de litio-aluminio, en presencia de un disolvente orgánico y a temperatura de 35° a 110°C.

336066



12.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado en que la reacción se efectúa en presencia de una mezcla de disolventes orgánicos.

5. 13.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado en que, cuando R_2 es un radical alquílico de cadena lineal o ramificada, cicloalquílico, aril-alquílico(inferior), arilcicloalquil-alquílico(inferior), hidroxialquílico(inferior), halogenalquílico, aminoalquílico, aminoalquílico N-monosustituido y aminoalquílico N,N-disustituido, la reacción se efectúa en tubo cerrado, a temperatura superior a 50°C.
- 10.

14.- Procedimiento para la preparación de derivados de ciclopropano diarílico.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 42 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 25 de Enero de 1967

P. a. JAIME ISERN

P. a.

Fuente: LUIS REY PADILLA