



PATENTE DE INVENCION

Cas 41 A - 0/3691

FC.-5-2-76

COAD//AGIK

*Memoria Descriptiva* 421016

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-(2- $\Delta^2$ -IMIDAZOLINIL)-  
2,2-DIARILCICLOPROPANOS.

*Solicitante:* HEXACHIMIE, entidad francesa, residente en 128, rue  
Danton, 92504 RUEIL-MALMAISON, Francia.-

5. La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar 1-(2- $\Delta^2$ -imidazolinil)-2,2-diarilciclopropanos y sus sales de adición de ácidos, útiles en terapéutica. Además, la invención se refiere a los compuestos intermediarios nuevos que permiten la síntesis

421016

- 2 -

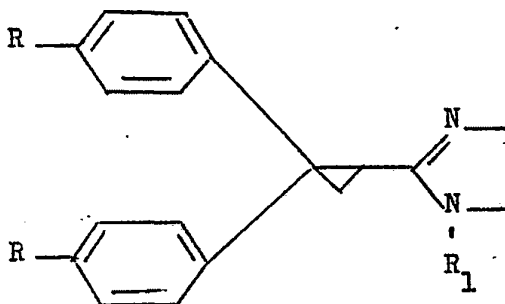


sis de los citados productos.

Los nuevos compuestos según la invención se eligen del conjunto constituido por:

a) los compuestos de fórmula general:

5.



10.

15.

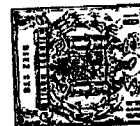
20.

25.

en la que R se elige entre un átomo de hidrógeno, un átomo de fluor, un átomo de bromo, un grupo alquilo inferior  $C_1-C_5$ , un grupo alcoxi inferior  $C_1-C_5$ , y  $R_1$  se elige entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior  $C_1-C_5$ , un grupo alqueno que tiene a lo sumo 5 átomos de carbono, un grupo alquino que tiene a lo sumo 5 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo inferior  $C_1-C_5$  y un grupo aralquilo cuyo resto aromático es susceptible de ser sustituido; y

b) sus sales de adición de ácidos.

Las cadenas hidrocarbonadas de los grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior, al-



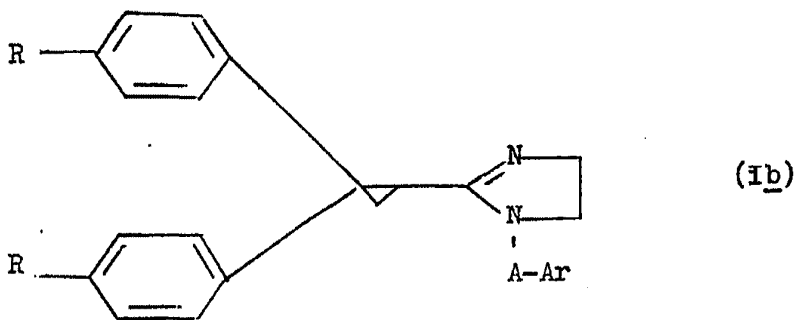
queniolo y alquinilo son tanto lineales como ramificadas y contienen a lo sumo 5 átomos de carbono.

5. El resto aromático del grupo aralquilo  $R_1$  puede ser tanto mono- como polisustituido por al menos un grupo elegido del conjunto constituido por F, Br, los grupos alquilo inferior y los grupos alcoxi inferior.

Entre los compuestos de fórmula I en los que  $R_1$  es un grupo aralquilo, los productos preferidos son los que responden a la fórmula general:

10.

15.



20.

en la que R se define como anteriormente, A representa una cadena hidrocarbonada divalente tanto lineal como ramificada y Ar representa un grupo aromático, eventualmente sustituido por al menos un átomo de flúor, de bromo, un grupo alquilo y un grupo alcoxi  $C_1-C_5$ .

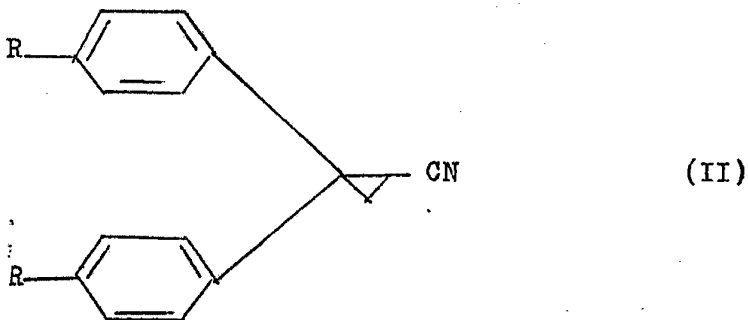


421016

A puede representar particularmente los grupos  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  y  $\text{CH}(\text{CH}_3)$  y Ar puede representar particularmente los grupos  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $p\text{-CH}_6\text{C}_4\text{H}$ ,  $(\text{CH}_3\text{O})\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}$ , por ejemplo el grupo 3,4,5-trimetoxifenilo.

5. Los compuestos de fórmula I según la invención son sintetizados a partir de 1-ciano-2,2-diarilciclopropano de fórmula:

10.

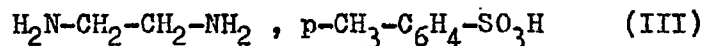


15.

donde R se define como anteriormente, según un procedimiento caracterizado porque:

a) se hace reaccionar el nitrilo de fórmula II con el monotosilato de etilendiamina:

20.

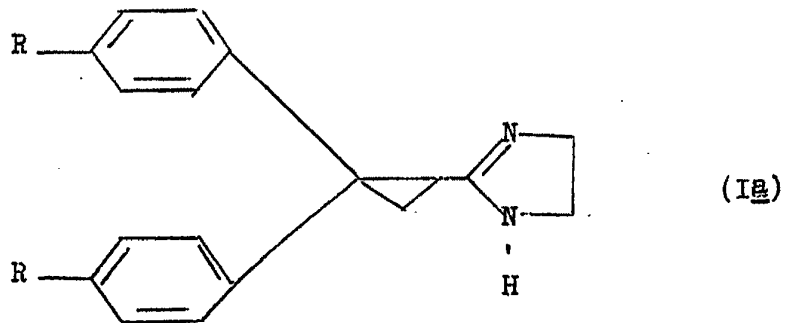


y

b) si es necesario, se efectúa una reacción de metalación del compuesto así obtenido y que tiene por fórmula:



5.



10.

y se hace reaccionar el derivado metálico así formado con un halogenuro de fórmula:



donde Hal representa un átomo de halógeno y  $R_1$  es diferente del átomo de hidrógeno, a fin de obtener un producto de fórmula I en el que  $R_1$  es diferente del átomo de hidrógeno.

15.

Según una forma preferida de realización, la reacción del nitrilo II con el monosilato de etilendiamina se efectúa a 200°C sin que sea necesario utilizar un disolvente; se opera simplemente en un exceso de monosilato de etilendiamina, por ejemplo 2 moles de monosilato de etilendiamina por 1 mol de nitrilo II.

20.

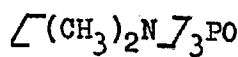
Según otra forma preferida de realización, la reacción de metalación es efectuada por medio de un compuesto elegido del conjunto constituido por el hidruro de



421016

sodio y los organolitianos de fórmula  $R_2Li$  donde  $R_2$  se elige entre un grupo alquilo  $C_1-C_5$  y fenilo.

- 5. Según una forma preferida de realización, la metalación de un compuesto Ia con NaH puede ser efectuada en hexametilfosforotriamida que es igualmente denominada hexametapol o MHPT y que tiene como fórmula:



- 10. Esta reacción tiene lugar a 90°C aproximadamente durante cerca de 6 h.

- 15. Según otra forma preferida de realización, la metalación de un compuesto Ia con  $R_2Li$  puede ser efectuada en un disolvente inerte, a una temperatura comprendida entre 15 y 25°C durante 1 a 3 h aproximadamente. En este caso, se podrá utilizar un ligero exceso de organolitiano: 1,1 a 1,2 moles de  $R_2Li$  para 1 mol de Ia, siendo el organolitiano preferido el butil-litio. Entre los disolventes inertes utilizables para la metalación con  $R_2Li$ , se pueden mencionar particularmente los hidrocarburos alifáticos y aromáticos, los éteres y el tetrahidrofurano. Los disolventes preferidos para esta operación son el hexano, el benceno, el tolueno, el xileno, el éter dietílico y el tetrahidrofurano.
- 20.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de



- fórmula I se obtienen por reacción con un ácido tanto mineral como orgánico, según un método conocido en sí. Entre los ácidos utilizables a este efecto, se pueden en particular citar los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, oxálico, succínico, metanosulfónico, ciclohexilsulfámico, fórmico, aspártico, glutámico, N-acetilaspártico, N-acetilglutámico, ascórbico, maléico, malíco, fumárico, láctico, benzóico, cinámico, p-toluenosulfónico.
- 5.
- Según la invención, se proponen composiciones terapéuticas útiles en particular para el tratamiento de las enfermedades del sistema cardiovascular, caracterizadas porque contienen, en asociación con un excipiente fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula I, o una de sus sales de adición de ácido no tóxicas.
- 10.
- La invención se refiere además como productos intermediarios nuevos a los 1-ciano-2,2-diarilciclopropanos de fórmula II en la que R es diferente del átomo de hidrógeno. Estos productos intermediarios son obtenidos por acción de un diarildiazometano sobre el acrilonitrilo en un disolvente anhidro tal como en particular el éter de petróleo, el hexano, el ciclohexano, el heptano, el cloroformo, el éter dietílico.
- 15.
- Otras características y ventajas de la invención serán mejor comprendidas con el transcurso de la lectura que sigue de algunos ejemplos de preparación en
- 20.
- 25.

421016



- 8 -

modo alguno limitativos pero dados a título ilustrativo.

En lo que sigue, los ejemplos 1 y 2 se refieren a la síntesis de los nitrilos II, los ejemplos 3 a 5 se refieren a la de los compuestos Ia, los ejemplos 6 a 12 se refieren a la metalación por medio de NaH, y los ejemplos 13 a 18 se refieren a la metalación por medio de  $R_2Li$ .

5.

EJEMPLO 1

1-Ciano-2,2-di-p-tolilciclopropano.

10.

(Fórmula II; R =  $CH_3$ )

A una solución de 0,5 moles de di-p-tolildiazometano en 300  $cm^3$  de cloroformo, se añaden gota a gota y agitando 0,55 moles de acrilonitrilo, manteniendo la temperatura en 40°C aproximadamente por medio de un baño de agua fría si es necesario. Una vez terminada la introducción, se deja bajo agitación. Al cabo de 5 h, la solución está decolorada y el desprendimiento de nitrógeno ha terminado.

15.

20.

Se evapora el disolvente bajo vacío y se recupera por 400  $cm^3$  de petano, el producto cristaliza, se filtra y se seca.

Rendimiento 85% F. = 67°C

Análisis: N% Calculado 5,67

Encontrado 5,82

25.

EJEMPLO 21-Ciano-2,2-di-p-fluorfenilciclopropano.

(Fórmula II; R = F)

5. Se opera en las condiciones descritas en el ejemplo 1 con 0,5 moles de di-p-fluorfenildiazometano en lugar de di-p-tolilfenildiazometano, siendo efectuada la reacción en 500 cm<sup>3</sup> de éter a 30°C. Después de la evaporación del disolvente, se destila el residuo bajo vacío.

Rendimiento 50% E. 0,5 mm = 160-163°C

10. F. = 95°C

Análisis: N% Calculado 5,50

Encontrado 5,44

EJEMPLO 31-(2  $\Delta^2$ -imidazolinil)-2,2-difenilciclopropano.

15. (Fórmula VI)

20. Se calienta progresivamente hasta 200°C la mezcla de 0,5 moles de 1-ciano-2,2-difenilciclopropano y de 1 mol de monotosilato de etilendiamina III, se mantiene la temperatura a 200°C durante 2 h. Se deja enfriar y se recupera por 1,2 moles de sosa en 400 cm<sup>3</sup> de agua, se añaden 200 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Se decanta el cloroformo, se extrae de nuevo la fase acuosa por 100 cm<sup>3</sup> de cloroformo.

421016

- 10 -



Se seca sobre sulfato de sodio y se expulsa el cloroformo bajo vacio. Se recupera por 300 cm<sup>3</sup> de éter de petróleo; el producto cristaliza; se filtra y se seca.

Rendimiento 91% F. = 103-104°C

5. Análisis: N% Calculado 10,68

Encontrado 10,50

Preparación del succinato.

10. Disolver en caliente 0,1 moles de ácido succínico en 120 cm<sup>3</sup> de isopropanol, añadir 0,1 moles de 1-(2- $\Delta^2$ imidazolinil)-2,2-difenilciclopropano obtenido como se ha indicado mas arriba producto cristaliza, filtrar y recristalizar en la mezcla etanol-éter (70 : 30).

Rendimiento 85% F. = 165°C

Análisis: N% Calculado 7,35

15. Encontrado 7,28

EJEMPLO 4

1-(2- $\Delta^2$ -imidazolinil)-2,2-di-p-tolilcipropano.

(Fórmula VII)

20. Se opera como se ha indicado en el ejemplo 3 substituyendo el 1-ciano-2,2-difenilciclopropano por 1-ciano-2, di-p-tolilciclopropano (0,5 moles) preparado según el ejemplo 1.

Preparación del clorhidrato.

25. Después de la evaporación del cloroformo como se



- ha indicado en el ejemplo 3, el residuo es recuperado por 200 cm<sup>3</sup> de isopropanol, se añade entonces éter clorhídrico hasta pH 1 y se completa por 150 cm<sup>3</sup> de éter, se tritura; el producto cristaliza, se filtra, se lava con éter y se seca. Se recrystaliza en la mezcla isopropanol-éter (80:20).

5. Rendimiento 70% F. = 260°C  
 Análisis Cl% Calculado 10,86 N° Calculado 8,56  
 Encontrado 10,9 Encontrado 8,7

10. EJEMPLO 5  
1-(2- $\Delta^2$ -imidazolinil)-2,2-di-p-fluorfenilciclopropano.  
 (Fórmula VIII)

- Se procede como se ha indicado en el ejemplo 3 reemplazando el 1-ciano-2,2-difenilciclopropano por 1-ciano-2,2-di-p-fluorfenilciclopropano (0,5 moles) preparado según el ejemplo 2.

Preparación del clorhidrato.

- Se procede como se ha indicado en el ejemplo 4; la recrystalización del clorhidrato 1-(2- $\Delta^2$ -imidazolinil)-2,2-di-p-fluorfenilciclopropano en la mezcla etanol-éter (70:30) da un producto que tiene las características siguientes:

20. Rendimiento 57% F. = 266°C  
 Análisis: N% Calculado 8,37  
 25. Encontrado 8,41

421016

- 12 -



EJEMPLO 6

1-[Z-(N-bencil)- $\Delta^2$ -imidazolinil]-2,2-difenilciclopropano.

(Fórmula IX)

5. A 0,1 moles de hidruro de sodio en 20 cm<sup>3</sup> de hexametilfosforotriamida, a 90°C, se añade gota a gota y bajo agitación una solución de 0,1 moles de 1-(2- $\Delta^2$ -imidazolinil)-2,2-difenilciclopropano preparado según el ejemplo 3, en 50 cm<sup>3</sup> de hexametilfosforotriamida. Una vez terminada la introducción, se deja bajo agitación durante 6 h a 90°C. Se enfría en el baño
10. de hielo y se añade gota a gota, manteniendo la temperatura en aproximadamente 25°C, 0,12 moles de cloruro de bencilo. Una vez que el efecto térmico ha pasado, se deja el medio reaccional bajo agitación 2 h a temperatura ambiente (15-25°C). A continuación se vierte sobre 300 cm<sup>3</sup> de agua, se extrae con
15. éter, se seca sobre sulfato de magnesio y después se expulsa el éter.

Preparación del clorhidrato.

20. Recuperar el residuo de evaporación por 50 cm<sup>3</sup> de éter añadir éter clorhídrico hasta pH 1, triturar; después de la cristalización, filtrar, lavar con éter y secar.

Recristalizar en la mezcla isopropanol-éter (70 : 30).

Rendimiento 43% F. = 202°C

Análisis: N% Calculado 7,20

25. Encontrado 7,3

421016

- 13 -



EJEMPLO 7

1- $\Delta^2$ -(N-p-metilbencil)- $\Delta^2$ -imidazolinil-2,2-difenilciclopropano

(Fórmula X)

5. Se procede como se ha indicado en el ejemplo 6 reemplazando el cloruro de bencilo por p-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>Cl (0,12 moles)

Preparación del clorhidrato

10. Procediendo como se ha indicado en el ejemplo 6, se prepara el clorhidrato de 1- $\Delta^2$ -(N-p-metilbencil)- $\Delta^2$ -imidazolinil-2,2-difenilciclopropano, producto que tiene las características siguientes:

Rendimiento 39% F. = 204-206°C

Análisis: N% Calculado 6,95

Encontrado 7,0

EJEMPLO 8

15. 1- $\Delta^2$ -(N-bencil)- $\Delta^2$ -imidazolinil-2,2-di-p-tolilciclopropano.

(Fórmula XI)

20. Se procede como se ha indicado en el ejemplo 6 pero reemplazando el 1-(2- $\Delta^2$ -imidazolinil)-2,2-difenilciclopropano por el 1-(2- $\Delta^2$ -imidazolinil)-2,2-di-p-tolilciclopropano (0,1 mol) preparado según el ejemplo 4.

Preparación del metano sulfonato.

25. Se recupera el residuo de evaporación en 100 cm<sup>3</sup> de éter y se mezcla con 0,1 moles de ácido metanosulfónico en 50 cm<sup>3</sup> de éter y se tritura; el producto cristaliza, se filtra, se lava con éter y se seca.

421016

- 14. -



Recristalización en la mezcla isopropanol-éter  
(70 : 30).

Rendimiento 40% F. = 195°C

Análisis: N% Calculado 5,87

5. Encontrado 5,9

EJEMPLO 9

1- $\beta$ -(N- $\alpha$ -fenetil)- $\Delta^2$ -imidazolinil]-2,2-difenilciclopropano.

(Fórmula XII)

10. Se procede como se ha indicado en el ejemplo 6 pero reemplazando el cloruro de bencilo (0,12 moles) por el cloruro de  $\alpha$ -fenetilo (0,11 moles).

Preparación del oxalato.

15. El residuo de evaporación del éter es purificado por filtración sobre alúmina básica (elución con éter). Después de la evaporación con éter de elución, se obtienen 0,015 moles de base bruta que se recupera por 0,015 moles de ácido oxálico en 20 cm<sup>3</sup> de isopropanol, se añaden 80 cm<sup>3</sup> de éter; el producto cristaliza, se filtra y recristaliza en la mezcla isopropanol-éter (70:30).

20. Rendimiento 12% F. = 148°C

Análisis: N% Calculado 6,14

Encontrado 6,07

EJEMPLO 10

1- $\Delta^2$ -(N-alil)-imidazolinil-2,2-difenilciclopropano.

(Fórmula XIII)

5. Se procede como se ha indicado en el ejemplo 6, pero reemplazando el cloruro de bencilo por el bromuro de alilo (0,11 moles).

Preparación del oxalato.

10. El residuo de evaporación del éter es recuperado por 0,1 moles de ácido oxálico en una mezcla de 80 cm<sup>3</sup> de acetona y 20 cm<sup>3</sup> de éter, se tritura, el producto cristaliza, se filtra, se lava con 20 cm<sup>3</sup> de acetona y se recristaliza en la mezcla isopropanol-éter (65:35).

Rendimiento: 51% F. = 146°C

15. Análisis: N<sup>o</sup> Calculado 7,14  
Encontrado 7,20

EJEMPLO 11

1- $\Delta^2$ -(N-butil)-imidazolinil-2,2-difenilciclopropano.

(Fórmula XIV)

20. Se procede como se ha indicado en el ejemplo 6, pero reemplazando el cloruro de bencilo por el bromuro de n-butilo (0,11 moles).

Preparación del oxalato.

25. El residuo de evaporación del éter es recuperado por 0,1 moles de ácido oxálico en 100 cm<sup>3</sup> de acetona, se

421016



- 16 -

tritura, el producto cristaliza, se filtra, se lava con 20 cm<sup>3</sup> de acetona y se recristaliza en la mezcla metanol-éter (60:40).

Rendimiento: 47% F. = 176°C

5. Análisis: N% Calculado 6,85

Encontrado 6,72

EJEMPLO 12

1- $\sqrt{2}$ -(N-isopropil)- $\Delta^2$ -imidazolinil-2,2-difenilciclopropano

(Fórmula XV)

10. Se procede como se ha indicado en el ejemplo 6, pero reemplazando el cloruro de bencilo por el bromuro de isopropilo (0,11 moles).

Preparación del oxalato.

15. El residuo de evaporación del éter es recuperado por 0,1 moles de ácido oxálico en 100 cm<sup>3</sup> de acetona. Se tritura, el producto cristaliza, se filtra, se lava con 20 cm<sup>3</sup> de acetona y se recristaliza en la mezcla isopropanol-éter (70:30).

Rendimiento: 41% F. = 166°C

20. Análisis: N% Calculado 7,09

Encontrado 7,13

EJEMPLO 13

1- $\sqrt{2}$ -(N-alil)- $\Delta^2$ -imidazolinil-2,2-difenilciclopropano.

(Fórmula XIII)

25. A 0,1 moles de 1- $\sqrt{2}$ - $\Delta^2$ -imidazolinil-2,2-difenilciclopropano en 100 cm<sup>3</sup> de benceno anhidro, añadir 0,11



- moles ( $44 \text{ cm}^3$ ) de una solución de butil-litio 2,5 M en hexano manteniendo la temperatura a  $20^\circ\text{C}$  aproximadamente, después dejar bajo agitación 2 h a temperatura ambiente ( $15\text{-}25^\circ\text{C}$ ). Añadir gota a gota en el medio reaccional,
5. manteniendo la temperatura a  $25^\circ\text{C}$  aproximadamente,  $0,12$  moles ( $10,4 \text{ cm}^3$ ) de bromuro de alilo. Dejar bajo agitación a temperatura ambiente hasta que el medio reaccional sea homogéneo (aproximadamente 2 h), después llevar a reflujo 3 h. Dejar enfriar, añadir  $100 \text{ cm}^3$  de agua, agitar durante 10 mn, decantar, extraer con  $200 \text{ cm}^3$  de éter, secar sobre sulfato de magnesio y evaporar el disolvente bajo vacío.
- 10.

Preparación del clorhidrato.

15. Recuperar el residuo de evaporación anterior por la mezcla de  $30 \text{ cm}^3$  de isopropanol y de  $90 \text{ cm}^3$  de éter, añadir bajo agitación éter clorhídrico hasta pH 1, dejar reposar 3 h, filtrar, lavar con éter y secar.

Recristalización en la mezcla isopropanol-éter (40:60).

Rendimiento: 72 % F. =  $194^\circ\text{C}$

20. Análisis: N% Calculado 8,25  
Encontrado 8,19

EJEMPLO 14

1- $\sqrt{2}$ -(N-butil)- $\Delta^2$ -imidazolinil-2,2-difenilciclopropano.

(Fórmula XIV)

25. Se procede como se ha indicado en el ejemplo 13, pero reemplazando el bromuro de alilo por el bromuro de

421016



- 18 -

n-butilo (0,12 moles).

Preparación del oxalato.

5. El residuo de evaporación del éter es recuperado por 0,1 moles de ácido oxálico en 100 cm<sup>3</sup> de acetona, se tritura, el producto cristaliza, se filtra, se lava con 20 cm<sup>3</sup> de acetona y se recristaliza en la mezcla metanol-éter (60:40).

Rendimiento: 69% F. = 176°C

Análisi: N% Calculado 6,85

10. Encontrado 6,79

Los resultados analíticos obtenidos coinciden, tal como se podía esperar, con los del ejemplo 11.

EJEMPLO 15

1- $\Delta^2$ -(N-bencil)- $\Delta^2$ -imidazolinil/2,2-di-p-tolilciclopropano

15. (Fórmula XI)

Se procede como se ha indicado en el ejemplo 13 pero reemplazando el bromuro de alilo por el cloruro de bencilo (0,12 moles) y reemplazando el 1-(2- $\Delta^2$ -imidazolinil)-2,2-difenilciclopropano por el 1-(2- $\Delta^2$ -imidazolinil)-2,2-di-p-tolilciclopropano (0,1 mol).

20. Preparación del metano sulfonato.

Se recupera el residuo de evaporación por 100 cm<sup>3</sup> de éter, se añaden 0,1 mol de ácido metanosulfónico en solución en 100 cm<sup>3</sup> de éter y se tritura; el producto crista-



liza, se filtra, se lava con éter y se seca. Se recristaliza en la mezcla isopropanol-éter (70:30).

Rendimiento: 66% P. = 195°C

Análisis: N% Calculado 5,87

5. Encontrado 5,9

Los resultados analíticos coinciden, tal como se podía esperar, con los del ejemplo 8.

EJEMPLO 16

1- $\Delta^2$ -(N-metil)-imidazolinil-2,2-difenilciclopropano.

10. (Fórmula XVI)

A 0,1 mol de 1- $\Delta^2$ imidazolinil-2,2-difenilciclopropano en 100 cm<sup>3</sup> de benceno anhidro, añadir 0,11 moles (44 cm<sup>3</sup>) de una solución de butil-litio 2,5 M en hexano manteniendo la temperatura a 20°C aproximadamente, después dejar bajo agitación 2 h a temperatura ambiente (15-25°C). Añadir gota a gota al medio reaccional, manteniendo la temperatura a 25°C aproximadamente, 0,12 moles (10,4 cm<sup>3</sup>) de yoduro de metilo. Dejar bajo agitación a temperatura ambiente hasta que el medio reaccional sea homogéneo (aproximadamente 2 h), después llevar al reflujo 3 h. Dejar enfriar, añadir 100 cm<sup>3</sup> de agua, agitar durante 10 mn, decantar, extraer con 200 cm<sup>3</sup> de éter, secar sobre sulfato de magnesio y evaporar el disolvente bajo vacío.

25.



Preparación del clorhidrato.

Disolver el residuo de evaporación del éter en 100 cm<sup>3</sup> de acetona, añadir éter clorhídrico hasta pH 1, dejar reposar 1 h filtrar y recristalizar en la mezcla etanol-éter (70:30).

5.

Rendimiento: 54% F. 260°C

Análisis: N% Calculado 8,96

Encontrado 8,83

EJEMPLO 17

10.

1- $\beta$ -(N-3',4',5'-trimetoxi-bencil)- $\Delta^2$ -imidazolini]7-2,2-difenilciclopropano.

(Fórmula XVII)

Se procede como se ha indicado en el ejemplo 16, pero reemplazando el yoduro de metilo por el cloruro de 3,4,5-trimetoxibencilo (0,11 moles).

15.

Preparación del p-toluenosulfonato.

Disolver el residuo de evaporación en 100 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo y mezclar con una solución de 0,1 moles de ácido p-toluenosulfónico en 100 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo, dejar reposar 3 h y después filtrar, lavar con 50 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo y secar.

20.

Rendimiento: 70% F. = 174°C

Análisis: N% Calculado 4,56

Encontrado 4,5

25.

EJEMPLO 18

1- $\beta$ -(N-hidroxietil)- $\Delta^2$ -imidazolínil/-.2-difenilciclopropano.

(Fórmula XVIII)

5. Se procede como se ha indicado en el ejemplo 16, pero reemplazando el yoduro de metilo por el éter piranizado del bromoetanol (0,11 moles).

Preparación del clorhidrato.

10. El residuo de evaporación del éter es recuperado por 80 cm<sup>3</sup> de etanol y después se añade, manteniendo la temperatura a 20°C aproximadamente, 0,2 moles de ácido clorhídrico concentrado. Se deja reposar 1 h, se añaden 240 cm<sup>3</sup> de agua, se extrae con éter, se alcaliniza la fase acuosa por la sosa, se extrae con éter, se seca sobre sulfato de sodio y se expulsa el éter bajo vacío.

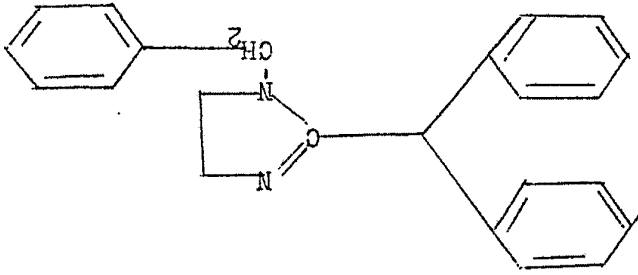
15. El residuo es recuperado por la mezcla de 150 cm<sup>3</sup> de isopropanol y de 100 cm<sup>3</sup> de éter, se añade éter clorhídrico hasta pH 1, se deja reposar 3 h, se filtra, se lava con una mezcla isopropanol-éter (50:50), y después con éter y se seca.

20. Rendimiento: 68% F. = 215°C

Análisis: N% Calculado 8,16

Encontrado 8,20

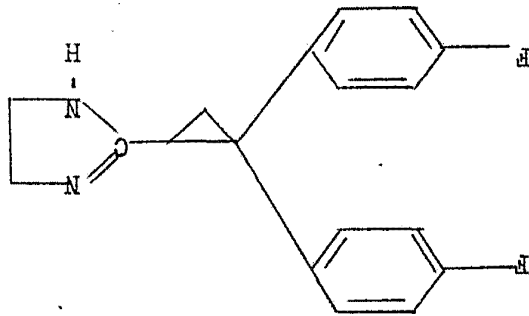
25. Los ensayos farmacológicos y clínicos han mostrado que los productos preparados según el procedimiento de la invención tenían propiedades antiarritmizantes útiles en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.



(XI)

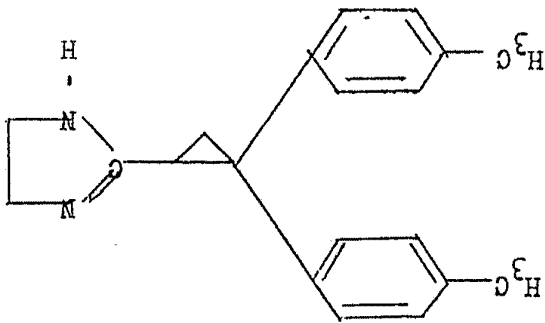
25.

20.



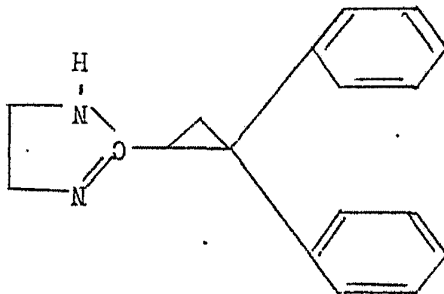
(VIII)

15.



(VII)

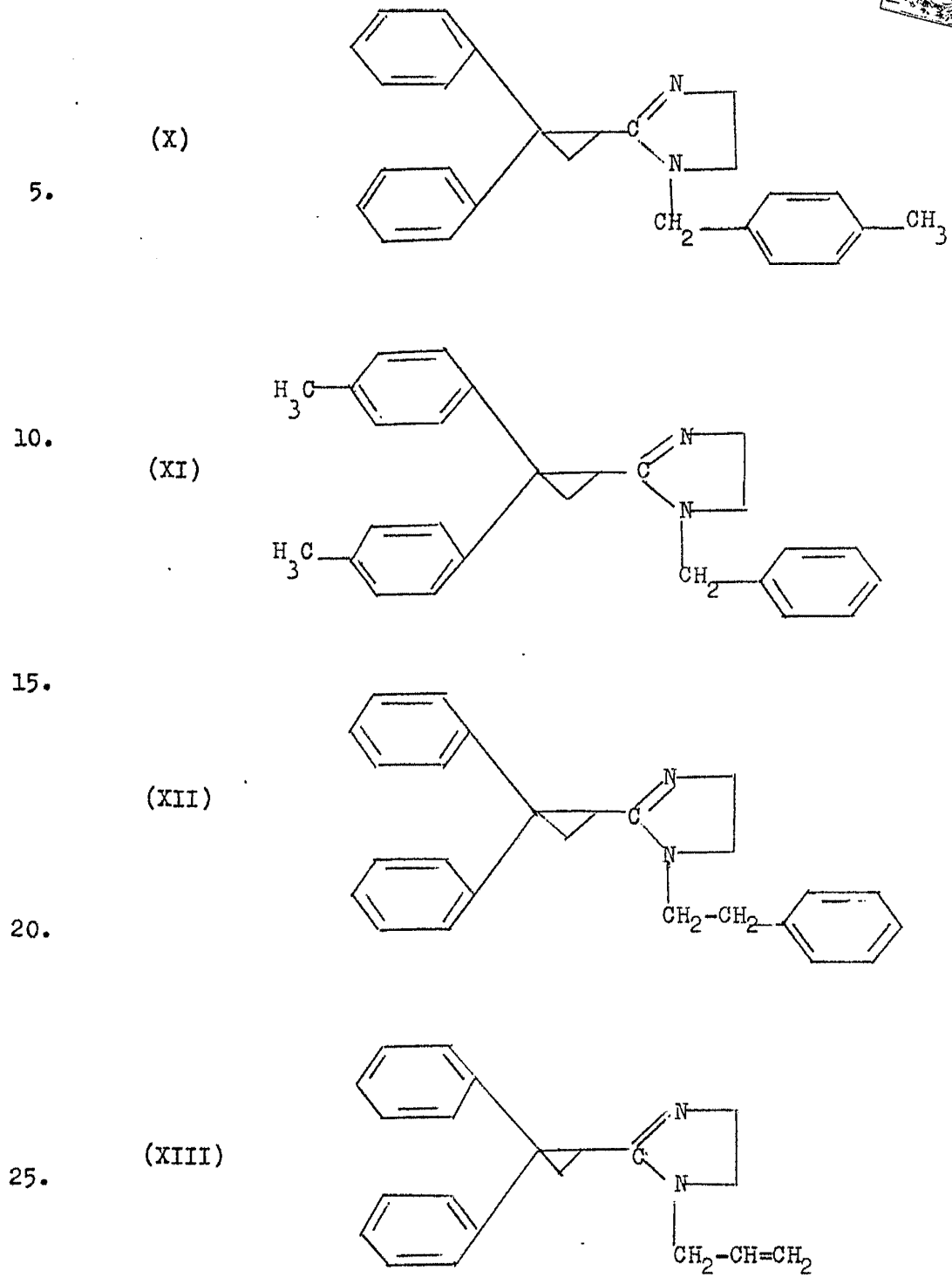
10.



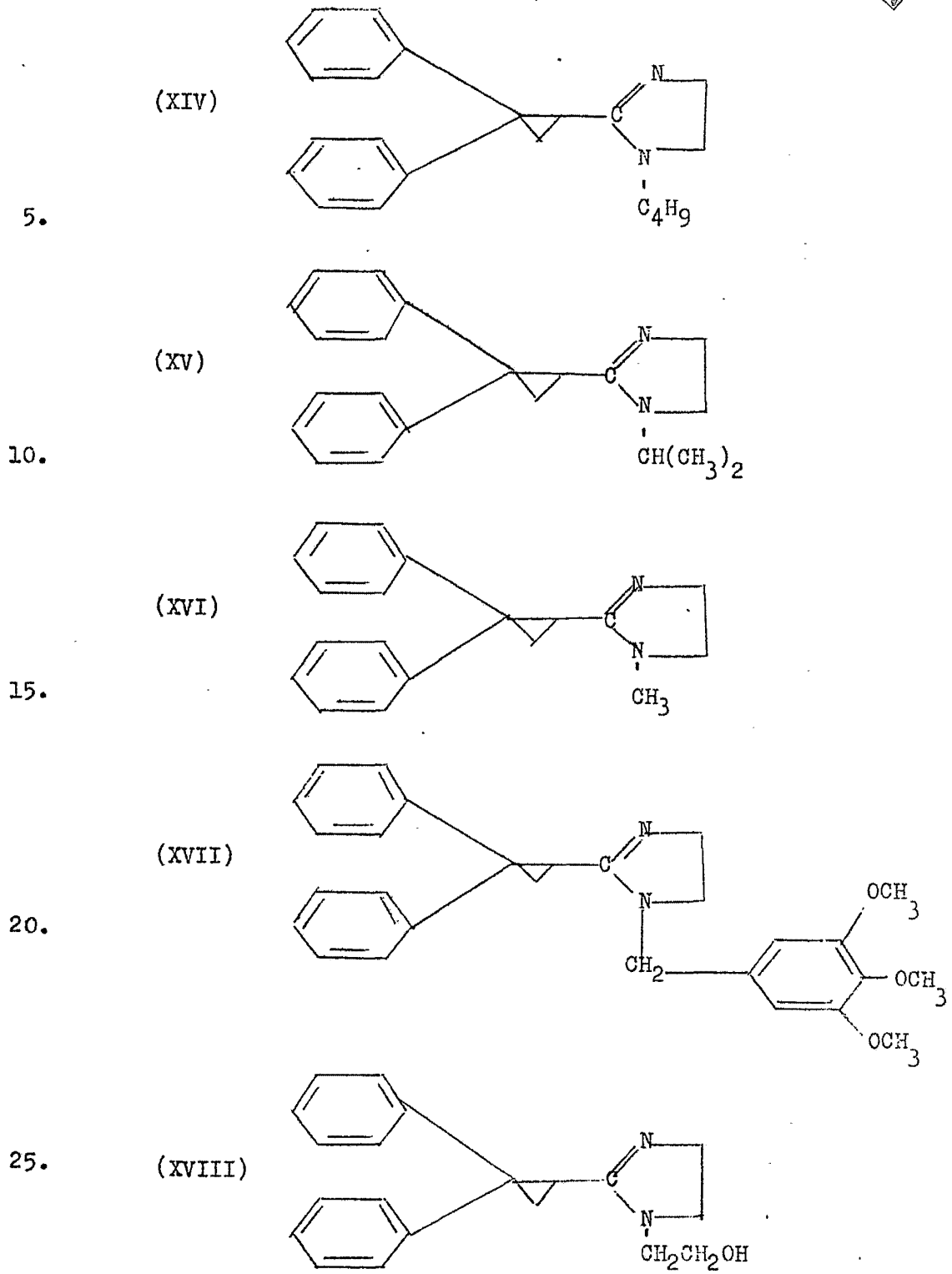
(VI)

5.





421016





N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe

hacerse constar que las disposiciones anteriormente indi-

5. cadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se

hace constar que el invento corresponde a unas Solicitudes de Patente, presentadas en Inglaterra, bajo los números y fechas siguientes: 55.278 de 30 de noviembre de 1972,

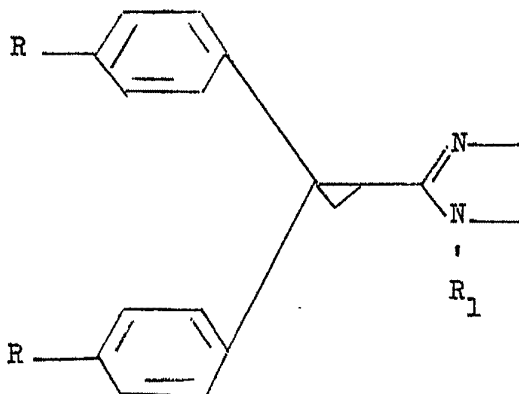
10. 5.774 de 6 de febrero de 1973 y 35.777 de 2 de agosto de 1973; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que

constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:

15. PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-(2- $\Delta^2$ -IMIDAZOLINIL)-2,2-DIARILCICLOPROPANOS; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar 1-(2- $\Delta^2$ -imidazolínil)-2,2-diarilciclopropanos, útiles particularmente en terapéutica y que responden a la fórmula general:

20.



(I)

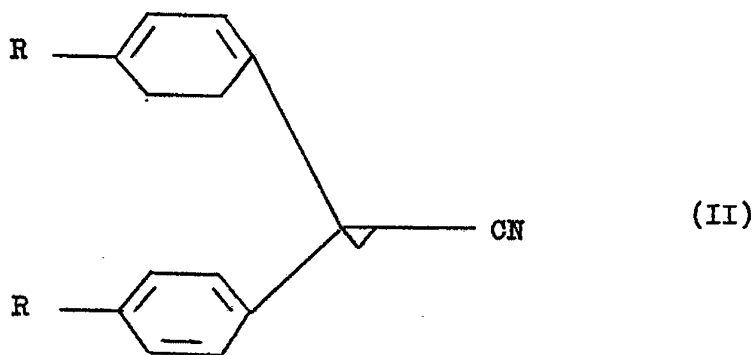
25.





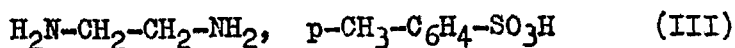
- en la que R se elige entre un átomo de hidrógeno, un átomo de fluor, un átomo de bromo, un grupo alquilo inferior  $C_1-C_5$  y un grupo alcoxi inferior  $C_1-C_5$ , y  $R_1$  se elige entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior  $C_1-C_5$ , un grupo alquenilo que tiene a lo sumo 5 átomos de carbono, un grupo alquinilo que tiene a lo sumo 5 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo inferior  $C_1-C_5$  y un grupo aralquilo - cuyo resto aromático es susceptible de estar sustituido por al menos un grupo elegido entre F, Br, los grupos alquilo inferior  $C_1-C_5$  y los grupos alcoxi inferior  $C_1-C_5$ ; y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque: a) se hace reaccionar un 1-ciano-2,2-diarilciclopropano de fórmula:

15.



20.

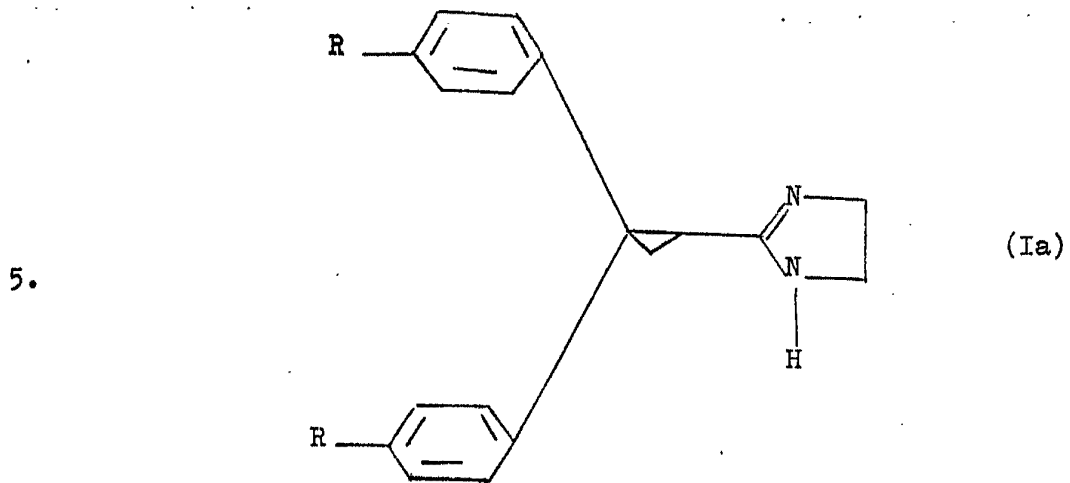
donde R se define como anteriormente, con el monotosilato de etilendiamina



25.

y b) si es necesario, se efectúa una reacción de metalación del compuesto así obtenido y que tiene como fórmula:





10.

y se hace reaccionar el derivado metálico así formado con un halogenuro de fórmula:



15.

donde Hal representa un átomo de halógeno y  $R_1$  es diferente del átomo de hidrógeno, a fin de obtener un producto de fórmula I, en la que  $R_1$  es diferente del átomo de hidrógeno; y porque, si es necesario, se transforma el producto de fórmula I en una de sus sales de adición de ácidos.

20.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción del nitrilo II con el monotosilato de etilendiamina se efectúa a 200°C en presencia de un exceso de monotosilato de etilendiamina.

25.

421016

- 28 -

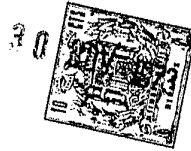


- 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la metalación se efectúa por medio de un compuesto elegido entre hidruro de sodio y los organolitios de fórmula  $R_2Li$  donde  $R_2$  se elige entre un grupo alquilo  $C_1-C_5$  y fenilo.
5. 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque la metalación por medio de  $NaH$  es efectuada en hexametilfosforotriamida.
- 5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque la metalación tiene lugar a  $90^\circ C$  durante 6 h aproximadamente.
10. 6.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque la metalación es efectuada con butil-litio, a una temperatura comprendida entre  $15$  y  $25^\circ C$ , durante 1 a 3 h aproximadamente.
15. 7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque se utilizan de 1,1 a 1,2 moles de butil-litio por 1 mol de Ia.
- 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque  $R=H, F, CH_3$  y  $R_1=H, C_6H_5CH_2, p-CH_3C_6H_4CH_2, C_6H_5CH_2CH_2, CH_3, CH_2=CHCH_2, n-C_4H_9, (CH_3)_2CH, HOCH_2CH_2, 3,4,5-(CH_3)_3C_6H_2CH_2$ .
20. 9.- Procedimiento para preparar 1-(2-<sup>2</sup>-imidazolínil)-2,2-diarilciclopropanos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
- 25.



421016

- 29 -



Esta Memoria consta de 29 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 NOV. 1973

HEXACHIMIE.-

L. GOMEZ ACEVEDO Y MONTE  
F. Firmado: L. Gomez Acevedo