



PATENTE DE INVENCION

F.C.-5-2-76

H.9112-CAS 41B

CO7D//A61K

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-(2- $\Delta^2$ -IMIDAZO-  
LINIL)-2,2-DIARILCICLOPROPANOS CLORADOS

-----

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

-----

La presente invención se refiere a un procedi-  
miento para preparar nuevos derivados clorados de 1-(2- $\Delta^2$ -  
imidazolinil)-2,2-diarilciclopropanos y sus sales de adi-  
ción de ácidos.

5. Los nuevos compuestos según la invención se eligen

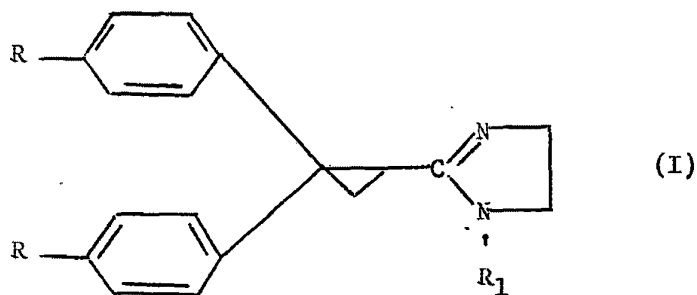
421017

- 2 -



entre el conjunto constituido por:

a) los compuestos de fórmula general:

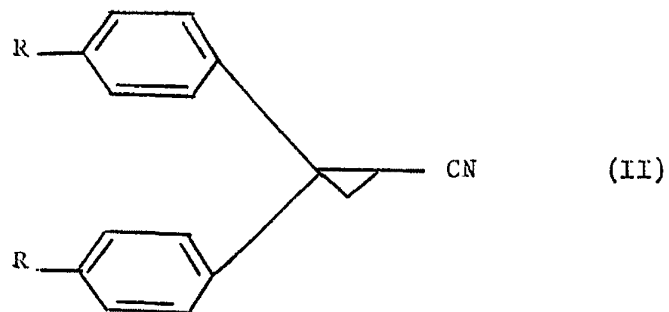


5. en la que  $R_1$  se elige entre un átomo de hidrógeno, el grupo bencilo y un grupo bencilo tanto mono- como policlorado, y R representa el átomo de cloro, pudiendo R ser H cuando  $R_1$  comprende al menos un átomo de cloro; y

b) sus sales de adición de ácidos.

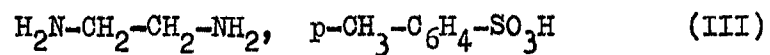
10. Los compuestos de fórmula I están todos dotados de propiedades antiinflamatorias, algunos poseen igualmente propiedades antiarritmizantes útiles en el tratamiento de las perturbaciones cardiovasculares.

Los compuestos de fórmula I son sintetizados a partir de un 1-ciano-2,2-diarilciclopropano de fórmula:



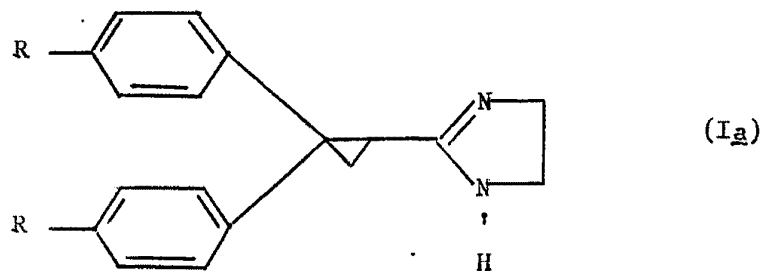
donde R se define como anteriormente, según un procedimiento caracterizado porque:

5. a) se hace reaccionar el nitrilo de fórmula II con el monosilato de etilendiamina:



y

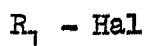
10. b) si es necesario, se efectúa una reacción de metalación del compuesto así obtenido y que tiene como fórmula:



421017



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

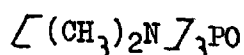


5. donde Hal representa un átomo de halógeno y  $R_1$  es diferente del átomo de hidrógeno, a fin de obtener un producto de fórmula I en el que  $R_1$  es diferente del átomo de hidrógeno.

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

15. Según otra forma preferida de realización, la reacción de metalación se efectúa por medio de un compuesto elegido entre el conjunto constituido por el hidruro de sodio y los organolitianos de fórmula  $R_2Li$  donde  $R_2$  es un grupo alquilo en  $C_1-C_5$  o fenilo.

20. 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 HMPT y que tiene como fórmula:





Esta reacción tiene lugar a 90°C aproximadamente durante cerca de 6 horas.

- Según otro modo preferido de realización, la metalación de un compuesto Ia con  $R_2Li$  puede ser efectuada en un disolvente inerte, a una temperatura comprendida entre 15 a 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 butilitio. 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.
- Las sales de adición de ácidos de los compuestos de fórmula I se obtienen por reacción con un ácido mineral u orgánico, según un método conocido en sí. Entre los ácidos utilizables a este efecto, se pueden citar en particular los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, oxálico, succínico, metanosulfónico, ciclohexilsulfámico, frómico, aspártico, glutámico, N-acetilaspártico, N-acetilglutámico, ascórbico, maléico, málico, fumárico, láctico, benzóico, cinnámico, p-toluenesulfónico.
- Según la invención, se propone unas composiciones terapéuticas útiles en particular en el tratamiento de la

421017

- 6 -



inflamación y de las algas, 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 ácidos no tóxicas.

5. Otras ventajas y características de la invención serán mejor comprendidas con la lectura que sigue de ejemplos de preparación en modo alguno limitativos.

En lo que sigue, se hace observar que el ejemplo 1 se refiere a la preparación de un nitrilo de fórmula II, que el ejemplo 2 se refiere a la síntesis de un compuesto Ia según la invención, que los ejemplos 3 y 4 se refieren al método de metalación por medio de NaH, y que los ejemplos 5 y 6 se refieren al método de metalación por medio de un organolitiano.

15. EJEMPLO 1

1-ciano-2,2-di-p-clorofenilciclopropano

(Fórmula II; R = Cl)

20. A una solución de 0,5 moles de di-p-clorofenildiazometano en 500 cm<sup>3</sup> de éter, se añade gota a gota 0,55 moles de acilonitrilo. Se deja a continuación a 30°C aproximadamente bajo agitación. Al cabo de 5 h, el desprendimiento de nitrógeno ha terminado. Se evapora el disolvente y después se destila el residuo bajo vacío.



421017

- 8 -



Rendimiento 64 %

F. = 295°C (descomposición)

Análisis : N % Calculado 7,62

Encontrado 7,51

EJEMPLO 3

5. 1-(2-(N-p-clorobencil)- $\Delta^2$ -imidazolinil)-2,2-difenil-  
ciclopropano

(Fórmula I; R = H, R<sub>1</sub> = p-Cl C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>)

10. A 0,1 mol de hidruro de sodio en 20 cm<sup>3</sup> de hexametilfosforotriamida llevada a 90°C, se añade gota a gota y bajo agitación una solución de 0,12 moles de 1-(2- $\Delta^2$ -imidazolinil)-2,2-difenilciclopropano preparado según el método descrito en el ejemplo 2 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 baño de
15. hielo y se añade gota a gota, manteniendo la temperatura hacia 25°C, 0,12 moles de p-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>Cl. Una vez pasado el efecto térmico, se deja el medio reaccional bajo agitación 2 h a temperatura ambiente (15-25°C). Se vierte a continuación sobre 300 cm<sup>3</sup> de agua, se extrae con éter, se se
20. ca sobre sulfato de magnesio y después se expulsa el éter.

Preparación del clorhidrato

Se recupera el residuo de evaporación por 50 cm<sup>3</sup> de éter, se añade éter clorhídrico hasta pH 1, se tritura; después de la cristalización se filtra, se lava con éter



421017

- 10 -



EJEMPLO 5

1- [2-(N-p-clorobencil)-  $\Delta^2$ -imidazolinil] -2,2-difenil-  
ciclopropano

(Fórmula I; R = H, R<sub>1</sub> = p-Cl C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>)

5. A 0,1 mol de 1- [2-  $\Delta^2$  -imidazolinil] -2,2-difenilciclopropano en 100 cm<sup>3</sup> de benceno anhidro, se añade 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 se deja bajo agitación 2 h a temperatura ambiente (15-25°C). Se añade gota a gota en el medio reaccional manteniendo la temperatura a 25°C aproximadamente, 0,12 moles de cloruro de p-clorobencilo. Se deja bajo agitación a temperatura ambiente hasta que el medio reaccional sea homogéneo (aproximadamente 2 h), y después se lleva a
10. reflujo 3 h. Se deja enfriar, se añaden 100 cm<sup>3</sup> de agua, se agita durante 10 minutos, se decanta, se extrae con 200 cm<sup>3</sup> de éter, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora el disolvente bajo vacío.
- 15.

Preparación del succinato

20. El residuo es recuperado por 150 cm<sup>3</sup> de etanol, se lleva a reflujo y se añaden 0,1 mol de ácido succínico bajo agitación. Se deja enfriar, se añaden 150 cm<sup>3</sup> de éter y se deja reposar 2 h. Se filtra, se seca y se recristaliza en la mezcla isopropanol-éter (80:20).



421017

- 12 -

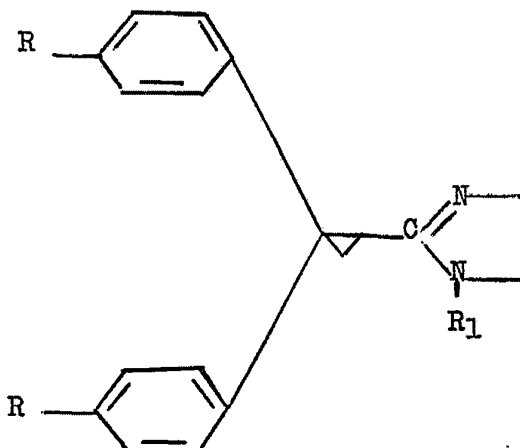


N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el

5. invento se refiere a una solicitud de Patente, presentada en Gran Bretaña, bajo los números y fechas siguientes: núm. 55.278, de 30 de noviembre de 1972, y núm. 5.774 de 6 de febrero 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: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-(2- $\Delta^2$ -IMIDAZOLINIL)-2,2-DIARILCICLOPROPANOS CLORADOS; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.

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

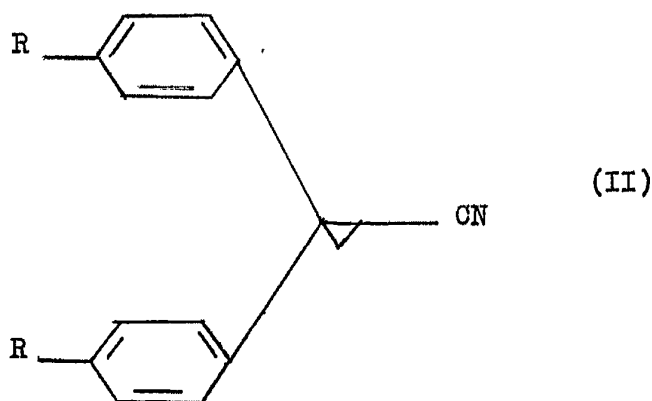


~~15.~~

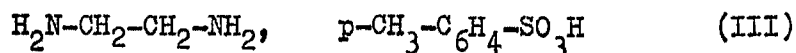


en la que  $R_1$  se elige entre un átomo de hidrógeno, el grupo bencilo y un grupo bencilo tanto mono- como policlorado, y R representa el átomo de cloro, pudiendo R ser H cuando  $R_1$  comprende al menos un átomo de cloro, y de sus sales de -  
 5. adición de ácidos, caracterizado porque:

a) se hace reaccionar un 1-ciano-2,2-diarilciclopropano de fórmula:



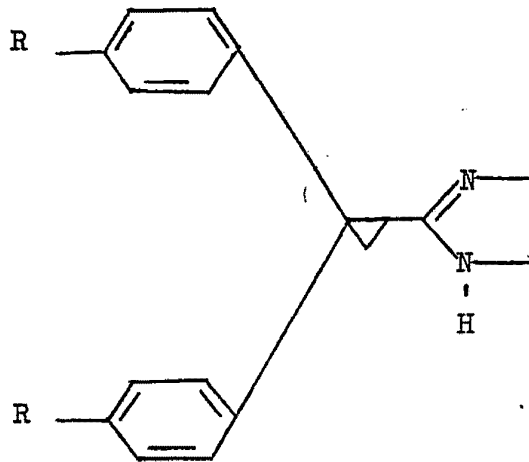
donde R se define como anteriormente, con monosilato de  
 10. etilendiamina:



y

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

1421017



(Ia)

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



5. 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; y porque, si es necesario, se transforma el producto de fórmula I en una de sus sales de adición de ácidos.

10. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción del nitrilo II con el monosilato de etilendiamina, se efectúa a 200°C en presencia de un exceso de monosilato de etilendiamina.



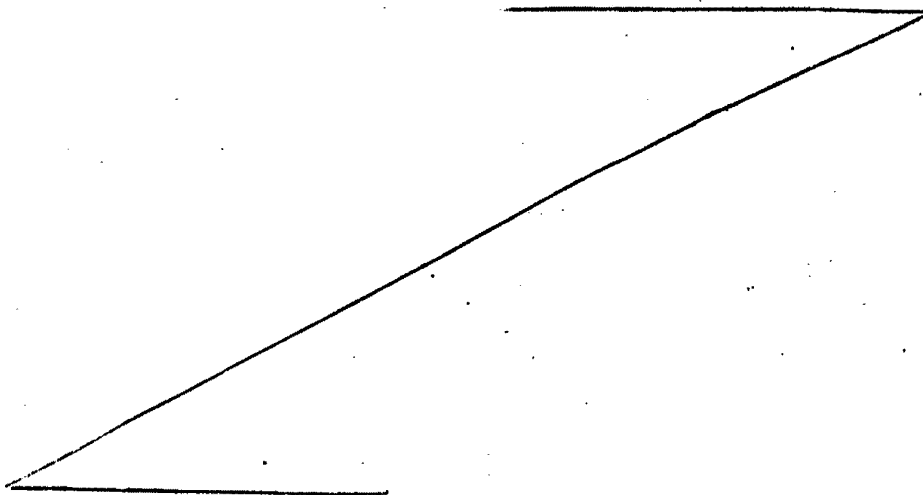
5. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la metalación se efectúa por medio de un compuesto elegido entre el conjunto constituido por el hidruro de sodio y los organolitianos de fórmula  $R_2Li$ , donde  $R_2$  se elige entre un grupo alquilo en  $C_1-C_5$  y fenilo.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque la metalación por medio de  $NaH$  se efectúa en hexametilfosforotriamida.

10. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque la metalación tiene lugar a  $90^\circ C$  durante 6 horas aproximadamente.

15. 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque la metalación se efectúa con butil-litio a una temperatura comprendida entre  $15$  y  $25^\circ C$ , durante 1 a 3 horas aproximadamente.

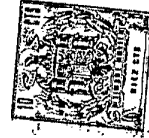
7ª.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque se utiliza 1,1 a 1,2 moles de butil-litio por 1 mol de Ia.



A

421017

- 16 -



8ª.- Procedimiento para preparar 1-(2-<sup>2</sup>-  
imidazolínil)-2,2-diarilciclopropanos clorados, tal  
y como queda sustancialmente descrito en la presente  
Memoria.

5. Esta Memoria consta de 16 hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

Madrid, 18 ENE. 1970

HEXACHIMIE

RECEIVED AND INDEXED  
18 ENE 1970  
*[Handwritten signature]*

~~⊗~~