

F.C. 24-9-75

30 NOV 1973



PATENTE DE INVENCION

Ref: H.9112-cas 42

421018

Est. Cl.:	CO7C,D//A61K
-----------	--------------

*Memoria Descriptiva*

sobre:

Procedimiento para preparar derivados de 1-aminometil-2,2-diaril-ciclopropanocarboxamida.

=====

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

=====

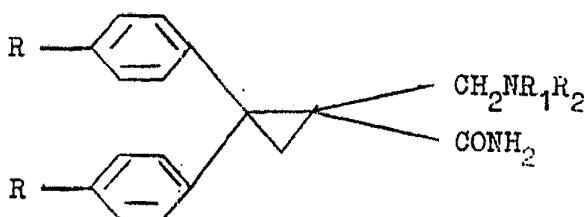
La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de derivados del tipo 1-aminometil-2,2-diaril-ciclopropanocarboxamida y sus sales de adición.

La invención se refiere igualmente a la preparación  
5. de los intermediarios nuevos que permiten la síntesis de

las 1-aminometil-2,2-diaril-ciclopropanocarboxamidas.

Los nuevos compuestos preparados según la invención se eligen entre el conjunto constituido por:

5. a) las 1-aminometil-2,2-diaril-ciclopropanocarboxamidas de fórmula general



10.

en la que R se elige entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior y un grupo alcoxi inferior, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, tanto idénticas como diferentes, se eligen entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo arilo y un grupo aralquilo, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> consideradas en conjunto pueden formar, con el átomo de nitrógeno al que se ligan, un grupo heterocíclico de 5 a 7 vértices susceptibles de contener un segundo heteroátomo y susceptible de estar sustituido; y

15.

b) sus sales de adición.

20.

Por átomos de halógeno se entiende los átomos flúor, cloro, bromo y yodo, siendo los halógenos preferidos el flúor, el cloro y el bromo. Por grupo alquilo inferior, se entienden cadenas hidrocarbonadas tanto lineales como ramificadas que contienen de 1 a 5 átomos de carbono.

25.

El grupo aralquilo preferido según la invención es el grupo bencilo.



Los grupos N-heterocíclicos  $NR_1R_2$  pueden contener un segundo heteroátomo, tal como particularmente O, S y N; igualmente pueden estar sustituidos tanto por grupos alquilo inferior como por hidroxialquilo inferior. Entre los grupos heterocíclicos  $NR_1R_2$ , se pueden particularmente citar los grupos 5. pirrolidino, morfolino, tiorfolino, 3,5-dimetilmorfolino, piperidino, 4-metilpiperidino, piperacino, 4-metilpiperacino, 4- $\beta$ -hidroxietilpiperacino y azepino.

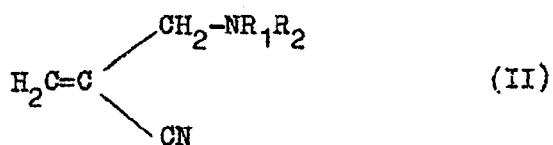
Por sales de adición se entiende las sales de adición de 10. ácidos y las sales de amonio. Las sales de adición de ácidos se obtienen a partir de la base libre, según un método conocido de por sí, particularmente por reacción con un ácido tanto mineral como orgánico. Entre los ácidos utilizables para la 15. formación de sales de adición, se pueden particularmente citar los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfóricos, oxálico, succínico, metanosulfónico, ciclohexilsulfámico, fórmico, aspártico, glutámico, N-acetilaspártico, N-acetilglutámico, ascórbico, málico, málico, fumárico, láctico, benzoico y cinámico. Las sales de amonio se obtienen a partir tanto de la base libre como 20. de una sal de adición de ácido. Entre las sales de amonio se pueden mencionar particularmente el yodometilato.

El procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I, se caracteriza porque:

a) se hace reaccionar, preferentemente en cantidades estequiométricas, un aminonitrilo etilénico de fórmula: 25.

421018

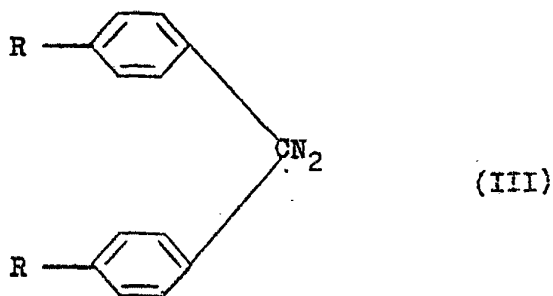
- 4 -



5.

donde  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  se definen como anteriormente, con un diarildia  
zometano de fórmula:

10.

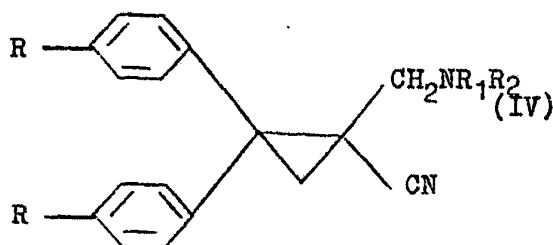


15.

donde R se define como anteriormente, en un disolvente inerte,  
a la temperatura de reflujo de éste último, y

b) se hidroliza por medio de ácido clorhídrico el grupo  
nitrilo del producto así obtenido y que responde a la fórmula  
general:

20.



25.



donde R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como anteriormente, para obtener una amida de fórmula I.

5. Según una forma de realización preferida del procedimiento de preparación, la reacción a) es efectuada tanto en heptano como en cloroformo, y la reacción b) es efectuada haciendo reaccionar durante 15 horas, aproximadamente a 50°C, 0,2 moles de nitrilo IV, con 200 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado (d = 1,18).

10. La reacción b) puede ser puesta en práctica ya sea a partir del nitrilo IV, ya sea a partir de una cantidad equivalente de una sal de adición de ácido del citado nitrilo, particularmente tanto el clorhidrato como el maleato.

15. La amida final de fórmula I es a continuación aislada según un método conocido en sí: alcalinización con sosa, extracción por cloroformo, secado sobre sulfato de magnesio, eliminación del disolvente y recristalización.

Los intermediarios nuevos son los nitrilos de fórmula IV y sus sales de adición de ácidos particularmente el clorhidrato y el maleato.

20. Los aminonitrilos de fórmula II se obtienen según la reacción de Mannich a partir del ácido cianacético y de la amina apropiada HNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, utilizando el dioxano como disolvente [cf. Bull. Soc. Chim., (1971), fascículo 11, página 4160 y siguientes].

25. Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición no tó

421018



- 6 -

xicas, son útiles en terapéutica particularmente como agentes anticolinérgicos, antiespasmódicos y/o antiparkinsonianos.

- Según la invención, se propone composiciones terapéuticas que contienen en asociación con un excipiente fisiológicamente aceptable una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I, respectivamente una de sus sales de adición no tóxicas.
- 5.

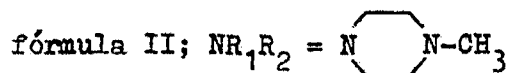
- Otras ventajas y características de la invención serán mejor comprendidas a base de los siguientes ejemplos de preparación, dados a título ilustrativo y en modo alguno limitativos.
- 10.

Los ejemplos 1 a 3 tratan sobre la preparación de aminonitrilos de fórmula II que son originales.

EJEMPLO 1

2-(N-metilpiperazinometil)-acrilonitrilo

15.



20.

A 0,5 moles de ácido cianacético en 150 cm<sup>3</sup> de dioxano, se añaden hacia 0°C, 0,5 moles de N-metilpiperazina manteniendo la temperatura hacia 0°C. Después se añade 1 mol de formaldehído en solución acuosa al 30 %. Pasado el efecto térmico, se deja bajo agitación hasta el cese del desprendimiento de gas carbónico (aproximadamente 2 horas). Se añaden entonces 200 cm<sup>3</sup> de agua, se extrae con éter, se seca sobre sulfato de mag-



nesio, se expulsa el éter bajo vacío y se destila.

Rendimiento 81 %

Eb (11 mm Hg) = 120-123°C

Análisis: N % calculado 25,4

encontrado 25,47

5. EJEMPLO 2

2-Azepinometil-acrilonitrilo

fórmula II; NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = azepino

Se opera según el procedimiento del ejemplo 1 sustituyendo la N-metilpiperazina por la azepina (0,5 moles).

10. Rendimiento 83 %

Eb (15 mm Hg) = 115-120°C

Análisis: N % calculado 17,08

encontrado 16,96

EJEMPLO 3

2-(N-metil-bencilaminometil)-acrilonitrilo

15. fórmula II; NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Se opera según el procedimiento del ejemplo 1, sustituyendo la N-metilpiperazina por la N-metil-bencilamina.

Rendimiento 79 %

Eb (0,1 mm Hg) = 110-115°C

Análisis: N % calculado 15,05

20. encontrado 15,09

Los ejemplos 4 a 13 se refieren a la preparación de nitrilos de fórmula IV.

EJEMPLO 4

1-Dimetilaminometil-2,2-difenil-ciclopropanocarbonitrilo

25. fórmula IV; R = H, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

421018



- 8 -

A 0,4 moles de difenildiazometano III en 250 cm<sup>3</sup> de heptano, se añaden 0,4 moles de 2-dimetilaminometil-acrilonitrilo II, y después se lleva a reflujo hasta la decoloración (aproximadamente 6 horas). Se evapora el heptano y se recupera de nuevo por éter de petróleo, el producto cristaliza, se filtra, se lava con pentano y se seca.

Rendimiento 76 %

F. = 98°C

Análisis: N % calculado 10,01  
          encontrado 10,19

10. EJEMPLO 5

1-Dietilaminometil-2,2-difenil-ciclopropanocarbonitrilo

fórmula IV; R = H, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> : N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>

Se procede como se ha indicado en el ejemplo 4 pero reemplazando el 2-dimetilaminometil-acrilonitrilo por el 2-dietilaminometil-acrilonitrilo (0,4 moles).

15.

Preparación del clorhidrato

El residuo de evaporación del heptano es recuperado por 200 cm<sup>3</sup> de éter y después se acidifica por adición de éter clorhídrico hasta un pH 1. El producto se cristaliza, se filtra, se lava con éter y se seca. Después se recristaliza en isopropanol.

20.

Rendimiento 75 %

F. = 220°C

Análisis: N % calculado 8,22  
          encontrado 8,3

EJEMPLO 61-Pirrolidonometil-2,2-difenil-ciclopropanocarbonitrilo

fórmula IV; R = H, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = pirrolidino

5. Se procede como se ha indicado en el ejemplo 4 pero reemplazando el 2-dimetilaminometil-acrilonitrilo por el 2-pirrolidinometil-acrilonitrilo (0,4 moles).

Preparación del maleato

10. El residuo de evaporación del heptano es recuperado por 0,4 moles de ácido maléico en 250 cm<sup>3</sup> de etanol y después se añaden 250 cm<sup>3</sup> de éter, el producto precipita, se filtra, se lava con éter y se recristaliza en etanol.

Rendimiento 71 %

F. = 173°C

Análisis: N % calculado 6,7

encontrado 6,63

15. EJEMPLO 7

1-Piperidinometil-2,2-difenil-ciclopropanocarbonitrilo

fórmula IV; R = H, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = piperidino

20. Se opera como se ha indicado en el ejemplo 4 reemplazando el 2-dimetilaminometil-acrilonitrilo por el 2-piperidinometil-acrilonitrilo (0,4 moles).

Rendimiento 70 %

F. = 121°C

Análisis: N % calculado 8,85

encontrado 8,7

EJEMPLO 8

25. 1-Morfolinometil-2,2-difenil-ciclopropanocarbonitrilo

421018



- 10 -

fórmula IV; R = H, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = morfolino

5. Se opera como se ha indicado en el ejemplo 4 reemplazando el 2-dimetilaminometil-acrilonitrilo por el 2-morfolinometil-acrilonitrilo (0,4 moles). Después de la evaporación del heptano, el residuo es cristalizado en la mezcla acetato de etilo-éter de petróleo (70 : 30).

Rendimiento 69 %

F. = 144°C

Análisis: N % calculado 8,79  
 encontrado 8,83

10. EJEMPLO 9

1-(N-metil-bencilaminometil)-2,2-difenil-ciclopropano-carbonitrilo

fórmula IV; R = H, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

15. Se opera como se ha indicado en el ejemplo 4 reemplazando el 2-dimetilaminometil-acrilonitrilo por el 2-(N-metil-bencilaminometil)-acrilonitrilo (0,4 moles) preparado según el ejemplo 3. Después de la descoloración, el producto cristaliza en frío en el medio reaccional, se filtra y se recrystaliza en la metil etilcetona.

20. Rendimiento 70 %

F. = 168°C

Análisis: N % calculado 7,95  
 encontrado 7,87

EJEMPLO 10

25. 1-(N-metilpiperazinometil)-2,2-difenil-ciclopropano-carbonitrilo



fórmula IV; R = H,  $NR_1R_2 = \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N-CH}_3$

Se opera como se ha indicado en el ejemplo 4 reemplazando el 2-dimetilaminometil-acrilonitrilo por el 2-(N-metilpiperazinometil)-acrilonitrilo (0,4 moles) preparado según el ejemplo 1. Tras la evaporación del heptano el residuo es cristalizado en la mezcla éter-éter de petróleo (70 : 30).

5. Rendimiento 69 % F. = 118°C

Análisis: N % calculado 12,7  
encontrado 12,68

10. EJEMPLO 11

1-Azepinometil-2,2-difenil-ciclopropanocarbonitrilo

fórmula IV; R = H,  $NR_1R_2 = \text{azepino}$

Se opera como se ha indicado en el ejemplo 4 reemplazando el 2-dimetilaminometil-acrilonitrilo por el 2-azepinometil-acrilonitrilo (0,4 moles) preparado según el ejemplo 2. El residuo de evaporación del heptano es cristalizado en la mezcla acetato de isopropilo-pentano (70 : 30).

15. Rendimiento 67 % F. = 114°C

Análisis: N % calculado 8,48  
encontrado 8,57

20.

EJEMPLO 12

1-Dimetilaminometil-2,2-di-p-tolil-ciclopropanocarbonitrilo

fórmula IV; R = CH<sub>3</sub>,  $NR_1R_2 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$

25. Se procede como se ha indicado en el ejemplo 4 con la

421018



- 12 -

- diferencia de que se hacen reaccionar 0,4 moles de di-p-tolil-diazometano en 250 cm<sup>3</sup> de cloroformo con 0,4 moles de 2-dimetilaminometil-acrilonitrilo. Después de la evaporación del cloroformo el residuo es recuperado por 250 cm<sup>3</sup> de pentano, el producto cristaliza, se filtra, se lava con pentano y se seca.


Rendimiento 65 %

F. = 97°C

Análisis: N % calculado 9,2  
 encontrado 9,13

EJEMPLO 13

10. 1-Piperidinometil-2,2-di-p-clorofenil-ciclopropanocar-  
bonitrilo

fórmula IV; R = Cl, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = N 

- Se opera como se ha indicado en el ejemplo 4 con la diferencia de que se hacen reaccionar 0,4 moles de di-p-clorofenildiazometano en 250 cm<sup>3</sup> de cloroformo con 0,4 moles de 2-piperidinometil-acrilonitrilo.

Preparación del clorhidrato

- Tras evaporación del cloroformo el residuo es recuperado por 200 cm<sup>3</sup> de etanol, se añade éter clorhídrico hasta un pH 1, después 200 cm<sup>3</sup> de éter; el producto cristaliza, se filtra, se lava con éter y se recristaliza en el alcohol al 95 %.

Rendimiento 63 %

F. = 245°C

Análisis: N % calculado 6,85  
 encontrado 7,0

25. Los ejemplos 14 a 23 se refieren a las amidas de fórmu-



la 1.

EJEMPLO 14

1-Dimetilaminometil-2,2-difenil-ciclopropanocarboxamida

fórmula I; R = H,  $NR_1R_2 = N(CH_3)_2$

5. Se lleva a 50°C durante 15 horas la mezcla de 0,2 moles de nitrilo IV preparado según el ejemplo 4, y de 200 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado (d = 1,18). Se alcaliniza con sosa, se extrae con cloroformo, se seca sobre sulfato de magnesio y se elimina el cloroformo bajo vacío. Se cristaliza el
10. residuo en la mezcla ciclohexano-éter de petróleo (60 : 40).  
Rendimiento 34 % F. = 154-155°C
- Análisis: N % calculado 9,51  
          encontrado 9,42

EJEMPLO 15

15. 1-Dietilaminometil-2,2-difenil-ciclopropanocarboxamida  
fórmula I; R = H,  $NR_1R_2 = N(C_2H_5)_2$
- Se procede como se ha indicado en el ejemplo 14 pero reemplazando el 1-dimetilaminometil-2,2-difenil-ciclopropano-carbonitrilo por el clorhidrato del producto del ejemplo 5
20. (0,2 moles).

Preparación del metanosulfonato

- Después de la evaporación del cloroformo, se recupera el residuo por la mezcla éter-éter de petróleo. El producto cristaliza, se filtra y se seca. Los cristales son recuperados por 100 cm<sup>3</sup> de isopropanol y después se añaden 0,2 moles
- 25.

421018



- 14 -

de ácido metanosulfónico en 200 cm<sup>3</sup> de éter, se tritura; el producto cristaliza, se filtra y recristaliza en la mezcla isopropanol-éter (70 : 30).

Rendimiento 31 %

F. = 208°C

5. Análisis: N % calculado 6,7  
                  encontrado 6,63

Preparación del yodometilato

10. Se recupera 0,1 moles de metano sulfonato anterior por 110 cm<sup>3</sup> de NaOH 1N. Se extrae por cloroformo, se seca sobre sulfato de magnesio y se elimina el disolvente bajo vacío. El residuo es recuperado por 150 cm<sup>3</sup> de etona, a esta solución se añaden 0,12 moles de yoduro de metilo y se deja reposar 3 horas, se filtra, se lava con acetona y se seca.

Rendimiento 92 %

F. = 260°C

15. Análisis: N % calculado 6,04  
                  encontrado 6,10

Igualmente se ha preparado el clorhidrato del producto del ejemplo 15.

EJEMPLO 16

20. 1-Pirrolidinometil-2,2-difenil-ciclopropanocarboxamida  
fórmula I; R : H, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = pirrolidino

25. Se procede como se ha indicado en el ejemplo 14 pero reemplazando el 1-dimetilaminometil-2,2-difenil-ciclopropanocarbonitrilo por el maleato de 1-pirrolidinometil-2,2-difenil-ciclopropanocarbonitrilo (0,2 moles) preparado según el ejem-



plo 6. Después de la evaporación del cloroformo, se recupera el residuo por éter, el producto precipita, se filtra y se seca y después se recristaliza en la mezcla cloroformo-éter de petróleo (65 : 35).

5. Rendimiento 37 % F. = 182°C  
 Análisis: N % calculado 8,75  
 encontrado 8,87

#### EJEMPLO 17

10. 1-Piperidinometil-2,2-difenil-ciclopropanocarboxamida  
 fórmula I; R = H, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = N.

Se procede como se ha indicado en el ejemplo 14 pero reemplazando el 1-dimetilaminometil-2,2-difenil-ciclopropanocarbonitrilo por el 1-piperidinometil-2,2-difenil-ciclopropanocarbonitrilo (0,2 moles) preparado según el ejemplo 7. Después de la evaporación del cloroformo, se recupera por éter, el producto cristaliza, se filtra y después recristaliza en la mezcla cloroformo-éter de petróleo (65 - 35 ).

15. Rendimiento 44 % F. = 215°C  
 Análisis: N % calculado 8,37  
 encontrado 8,40

#### EJEMPLO 18

20. 1-Morfolinometil-2,2-difenil-ciclopropanocarboxamida  
 fórmula I; R = H, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = N

25. Se prepara como se ha indicado en el ejemplo 14 pero reemplazando el 1-dimetilaminometil-2,2-difenil-ciclopropanocarbonitrilo por el 1-morfolinometil-2,2-difenil-ciclopropano-

421018



- 16 -

carbonitrilo (0,2 moles) preparado según el ejemplo 8. Después de la evaporación del cloroformo, se recupera el residuo por éter, el producto precipita, se filtra y recristaliza en la mezcla cloroformo-éter de petróleo (70 : 30).

5. Rendimiento 57 % F. = 216°C  
 Análisis: N % calculado 8,33  
 encontrado 8,21

EJEMPLO 19

10. 1-(N9metil-bencilaminometil)-2,2-difenil-ciclopropano-  
carboxamida

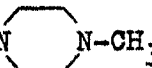
fórmula I; R = H, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

- Se procede como se ha indicado en el ejemplo 14 pero reemplazando el 1-dimetilaminometil-2,2-difenil-ciclopropano-carbonitrilo por el 1-(N-metil-bencilaminometil)-2,2-difenil-ciclopropanocarbonitrilo (0,2 moles) preparado según el ejemplo 9. Después de la evaporación del cloroformo el residuo es recristalizado en el acetato de etilo.

15. Rendimiento 49 % F. = 160°C  
 Análisis: N % calculado 7,56  
 encontrado 7,49

EJEMPLO 20

1-(N-metilpiperazinometil)-2,2-difenil-ciclopropanocar-  
boxamida

fórmula I; R = H, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = N  N-CH<sub>3</sub>

25. Se procede como se ha indicado en el ejemplo 14 pero reem



plazando el 1-dimetilaminometil-2,2-difenil-ciclopropanocarbonitrilo por el 1-(N-metilpiperazinometil)-2,2-difenil-ciclopropanocarbonitrilo (0,2 moles) preparado según el ejemplo 10.

5. Después de la evaporación del cloroformo el residuo es recuperado por el éter, el producto cristaliza, se filtra y recristaliza en el etanol.

Rendimiento 38 %

F. = 226°C

Análisis: N % calculado 12,01

encontrado 12,17

10. EJEMPLO 21

1-Azepinometil-2,2-difenil-ciclopropanocarboxamida

fórmula I; R = H, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = azepino

15. Se procede como se ha indicado en el ejemplo 14, pero reemplazando el 1-dimetilaminometil-2,2-difenil-ciclopropanocarbonitrilo por el 1-azepinometil-2,2-difenil-ciclopropanocarbonitrilo (0,2 moles) preparado según el ejemplo 11. Después de la evaporación del cloroformo el residuo es recuperado por éter; el producto cristaliza, se filtra y recristaliza en la mezcla cloroformo-éter de petróleo (60 : 40).

20. Rendimiento 39 %

F. = 146°C

Análisis: N % calculado 8,05

encontrado 7,98

EJEMPLO 22

1-Dimetilaminometil-2,2-di-p-tolil-ciclopropanocarboxa-

25. mida





cristaliza en la mezcla cloroformo-éter de petróleo (70:30).

Rendimiento 28 %

F. = 211°C

Análisis: N % calculado 6,95  
          encontrado 7,03.

5. Los ensayos farmacológicos y clínicos han permitido poner en evidencia el interés terapéutico de los productos obtenidos según el procedimiento de la invención, particularmente en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, el de las perturbaciones extrapiramidales provocadas por las neurolepticas
10. (como es el caso para el producto del ejemplo 14) y de los espasmos de la musculatura lisa (como es el caso del producto del ejemplo 15). La cuaternización del producto del ejemplo 15 por  $\text{ICH}_3$  conduce a una sustancia que suprime la actividad central y exalta la actividad periférica.

15.

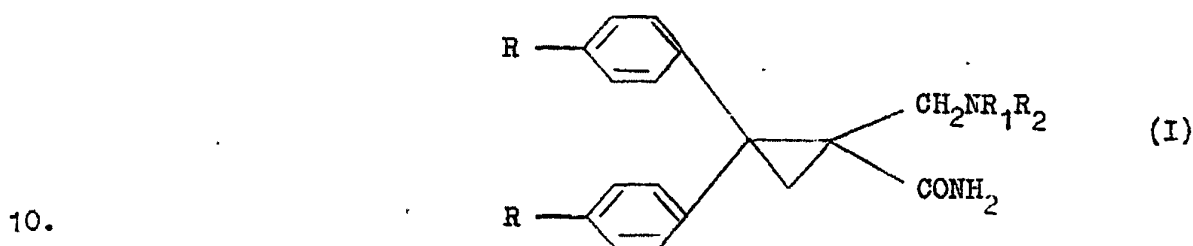
- N O T A -

- 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 invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Inglaterra, con fecha 30 de noviembre de 1.972, bajo el número 55.276, accogiéndose 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 In
- 20.
- 25.

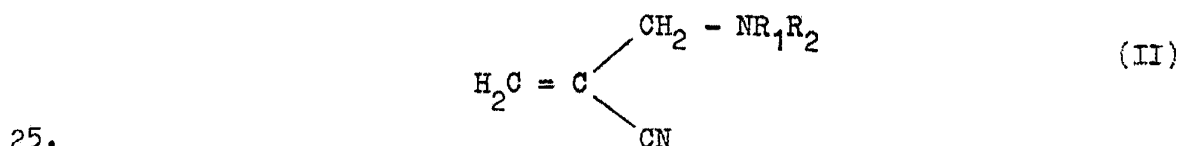


vención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 1-AMINOMETIL-2,2-DIARIL-CICLOPROPANOCARBOXAMIDA; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1<sup>a</sup>.- Procedimiento para preparar derivados de 1-amino-metil-2,2-diaril-ciclopropancarboxamida, de fórmula general:



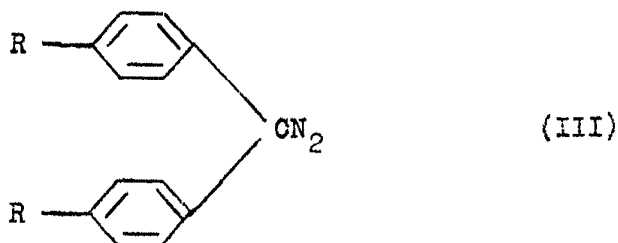
15. en la que R se elige entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y un grupo alquilo inferior; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, tanto idénticas como diferentes, se eligen cada una entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo arilo y un grupo aralquilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, consideradas en conjunto pueden formar con el átomo de nitrógeno al que se ligan, un grupo heterocíclico de 5 a 7 vértices susceptibles de contener un segundo heteroátomo y susceptible de ser sustituido; y, sus sales de adición de ácidos y sus sales de amonio cuaternarias; caracterizado porque:
20. a) se hace reaccionar, preferentemente en cantidades estequiométricas, un aminonitrilo etilénico de fórmula:





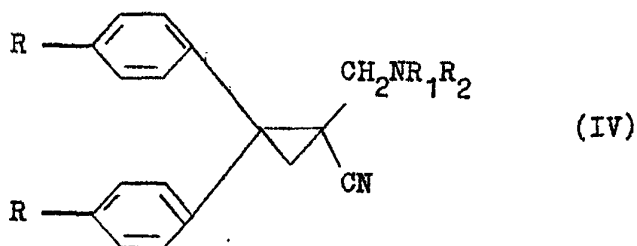
donde  $R_1$  y  $R_2$  se definen como anteriormente, con un diarilóizano metano de fórmula

5.



donde R se define como anteriormente, en un disolvente inerte a la temperatura de reflujo de este último, y, b) se hidroliza por medio de ácido clorhídrico el grupo nitrilo del producto así obtenido y que responde a la fórmula general:

15.



donde R,  $R_1$  y  $R_2$  se definen como anteriormente, para obtener una amida de fórmula I.

20.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción a) es efectuada en heptano y cloroformo y porque la reacción b) es efectuada haciendo reaccionar durante quince horas aproximadamente a  $50^{\circ}\text{C}$ , 0,2 moles de nitrilo IV, respectivamente una de sus sales de adición de ácido del citado

25.

421018

- 22 -



nitriilo, con 200 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado de densi-  
dad  $d = 1,18$ .

3<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-  
rizado porque R se elige entre H, CH<sub>3</sub> y Cl.

5. 4<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-  
rizado porque el grupo N-heterocíclico NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> encierra un segun-  
do heteroátomo elegido entre O, N y S.

10. 5<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-  
rizado porque NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> se elige entre pirrolidino, morfolino, tio-  
morfolino, 3,5-dimetilmorfolino, piperidino, 4-metil-piperidino,  
piperazino, 4-metilpiperazino, 4-( $\beta$ -hidroxietil)piperazino y  
azepino.

15. 6<sup>a</sup>.- Procedimiento para preparar derivados de 1-aminometil-  
2,2-diaril-ciclopropanocarboxamida, tal y como queda sustan-  
cialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 22 hojas escritas a máquina por  
una sola cara.

30 NOV. 1973

Madrid

HEXACHIMIE.

J. GOMEZ ACEBO Y MUDEI

As. B. Firmados L. Goeta Fernández

