



421879

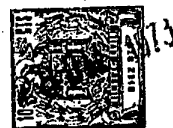
Int. Cl. C07C/A61K

PATENTE DE INVENCION

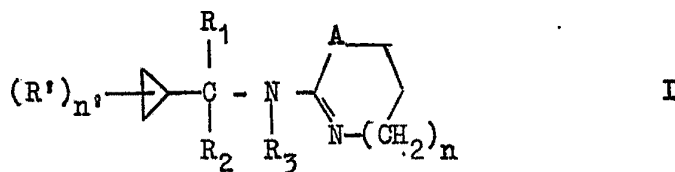
que por veinte años se solicita, a favor de SCIENCE UNION
ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, de nacio
nalidad francesa, con domicilio en 14 rue du Val d'Or,
5 SURESNES (FRANCIA), y que ha de recaer sobre "PROCEDIMIENTO
DE PREPARACION DE NUEVAS CICLOPROPILAMINAS".

=====
Memoria Descriptiva

10 El registro de patente de invención que se solicita
tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en
todo el territorio nacional y sus posesiones de un proce-
dimiento de preparación de nuevas ciclopropilaminas, con-
forme se describe a continuación.



El invento tiene por objeto la obtención de nuevas ciclopropilaminas de fórmula general I:



5

en la cual R₁ y R₂, independientemente el uno del otro, representan hidrógeno, un radical alcoilo inferior o un radical ciclopropilo no sustituido o sustituido por uno o varios alcoilos inferiores,

10

- R' representa hidrógeno o un radical alcoilo inferior,

- R₃ representa hidrógeno o un radical alcoilo inferior,

15

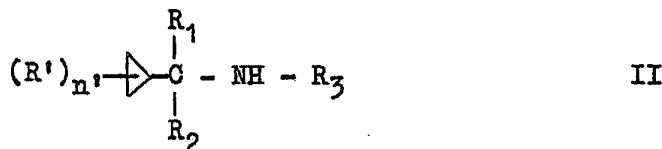
- A representa oxígeno, azufre o un radical amino-NH-,

- n es un número entero variable de 0 a 2, y

- n' representa un número entero variable de 0 a 3,

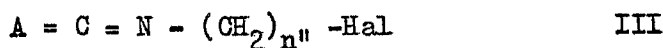
20

así como de las sales de adición de los compuestos de fórmula general I con un ácido mineral u orgánico terapéutica- mente compatible, caracterizado porque se hace reaccionar una ciclopropilamina de fórmula general II:



25

en la cual R', R₁, R₂, R₃ y n' están definidos como más arriba, ya sea con un isocianato o un isotiocianato de ω-halogeno alcoilo de fórmula general III:

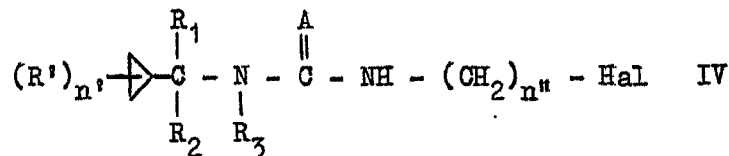


30

en la cual A representa O o S, y n'' representa 2, 3 ó 4,

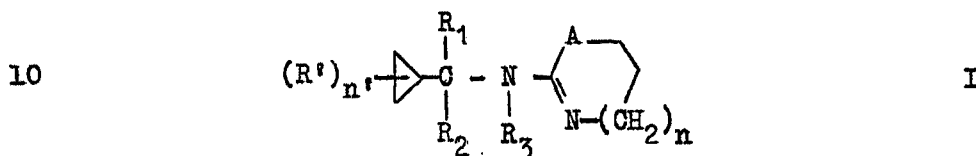


para formar una urea o tiourea de fórmula general IV:



5 en la cual R', R₁, R₂, R₃, n' y n'' están definidos como más arriba,

y Hal representa cloro o bromo, que se cicliza por calentamiento para formar un compuesto de fórmula general I:



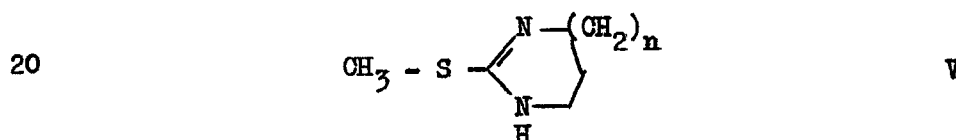
en la cual A representa oxígeno o azufre,

n representa 0, 1 ó 2, y

R', R₁, R₂ y R₃ están definidos como más arriba,

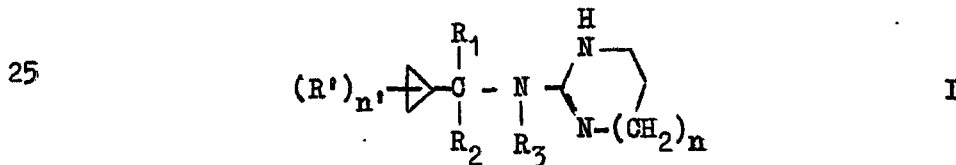
15 que puede, eventualmente, ser salificado mediante adición de un ácido mineral u orgánico o desdoblado por medio de un ácido ópticamente activo,

ya sea con una S-metil iso-tiourea de fórmula general V:



en la cual n representa 0, 1 ó 2,

para obtener un compuesto de fórmula general I:



en la cual A representa un radical imino- que puede ser eventualmente salificado mediante adición de un ácido mineral u orgánico o ser desdoblado en sus isómeros ópticos.



El procedimiento según el invento está igualmente definido por los siguientes modos de ejecución:

5 - la condensación de la ciclopropilamina II con un isocianato o un isotiocianato se efectúa preferentemente en un disolvente inerte tal como un eter lineal o cíclico, una trialcoilamina, un carburo aromático o un cicloalcano.

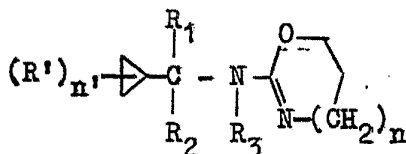
- la ciclización de la urea o de la tiourea se hace mediante calentamiento en medio acuoso, en presencia o en ausencia de un aceptor de hidracida.

10 - la ciclización se hace a una temperatura incluida entre 50 y 120°C.

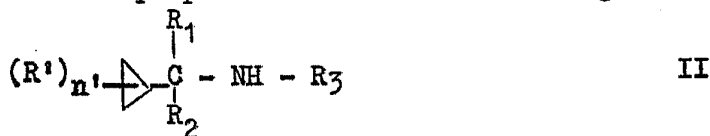
15 - la condensación entre la ciclopropilamina de fórmula II y la S-metil isotiourea de fórmula V, se hace mediante calentamiento en un disolvente polar tal como por ejemplo la dimetilformamida, la dimetilacetamida, el dimetilsulfoxido, la hexafosfortriamida o la divinilsulfona.

- la condensación se hace mediante calentamiento a una temperatura incluida entre 50 y 150°C.

20 El invento tiene generalmente por objeto un procedimiento de obtención de los derivados de fórmula general I en los cuales A representa oxígeno, que responden a la fórmula:



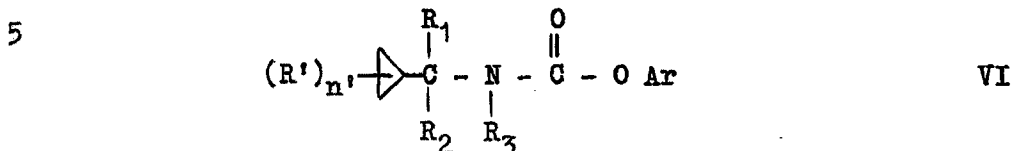
25 quedando sin cambiar la definición de los elementos de sustitución R', R₁, R₂, R₃, n' y n, que consiste en condensar una ciclopropilmetil amina de fórmula general II:



30

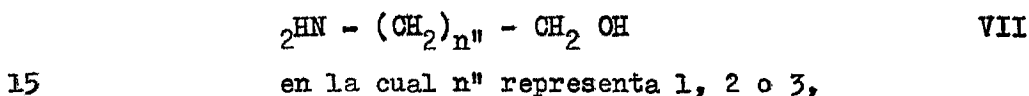


en la cual la definición de los elementos de sustitución permanece sin cambiar, con un halogenoformiato de ari-lo, para obtener un carbamato de fórmula general VI:

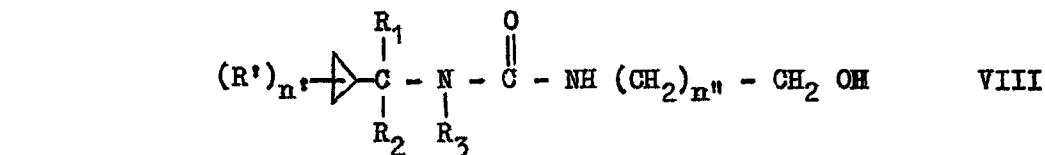


en la cual la definición de los elementos de sustitución R', R₁, R₂, R₃ y n' permanece sin cambiar, y

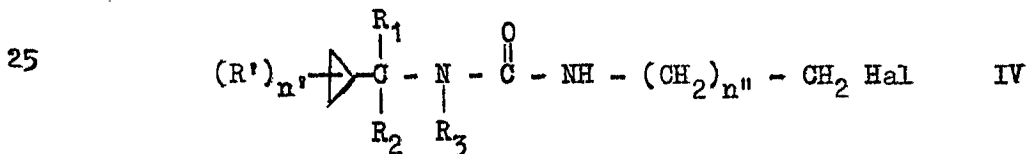
10 Ar representa un radical fenilo o fenilo sustituido por un grupo o varios grupos electronegativos, en condensar este carbamato con un amino alcohol de fórmula general VII:



para formar una urea de fórmula general VIII:



en la cual n'' representa 1, 2 o 3, en someter esta urea a la acción de un agente de halogenación y en obtener la ω -halogeno alcohol urea de fórmula general IV:

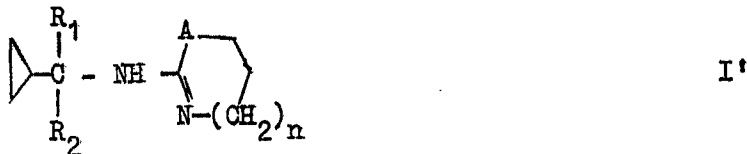


en la cual n'' representa 1, 2 o 3, que se cicliza por calentamiento en un compuesto de fórmula general I.

30 El invento se refiere igualmente a la obtención,



la general I':

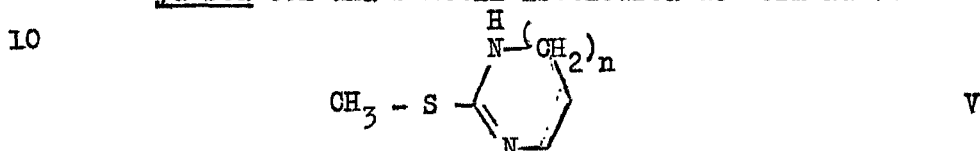


5 en la cual A, R₁ y R₂ están definidos como más arriba,

 y n es igual a 0, 1 o 2,

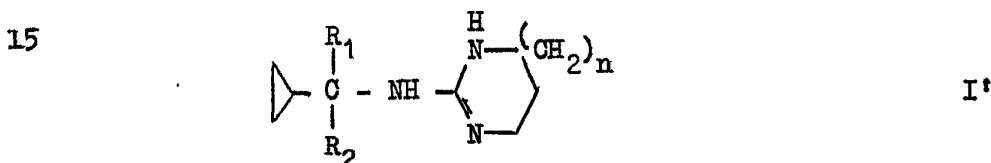
 que se salifica o desdobla, si se desea,

ya sea con una S-metil isotiourea de fórmula V:



 en la cual n representa 0, 1 o 2,

 para formar un compuesto de fórmula general I':



15

 en la cual la definición de los elementos de susti-
tución permanece sin cambiar, que puede ser salificado o des-
doblado, en su caso.

20

 Los compuestos del invento tienen propiedades far-
macológicas y terapéuticas útiles, en particular en el
dominio cardiovascular. En particular, manifiestan una
acción anti-hipertensiva y una acción depresiva sobre el
sistema nervioso central.

25

 La acción depresiva es poco marcada y solo crece
ligeramente cuando se aumentan las dosis.

 Estas propiedades justifican su utilización en
terapéutica humana o animal, como medicamento de la
hipertensión o en neuro-siquiatria.

30

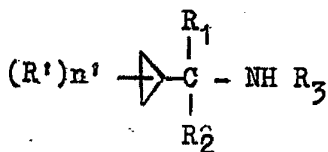


El invento tiene igualmente por objeto las composiciones farmacéuticas que incluyen como principio activo por lo menos un compuesto de fórmula general I asociado con un excipiente inerte farmacéutico.

5 El invento tiene también por objeto, a título de compuestos nuevos, los siguientes productos intermedios que se forman en la ejecución de los procedimientos del invento:

- Las ciclopropilaminas sustituidas de fórmula:

10

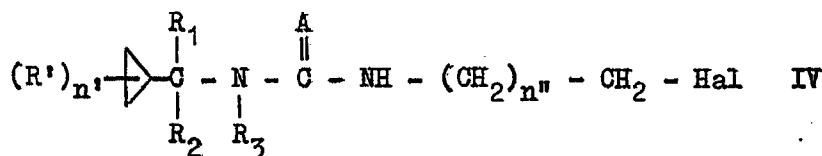


en la cual n^1 , R^1 , R_1 , R_2 y R_3 están definidos como más arriba, con la restricción que consiste en que, cuando R^1 es hidrógeno y R_1 es un radical ciclopropilo, R_3 es un radical alcoilo inferior.

15

- Las ureas y tioureas de fórmula general IV:

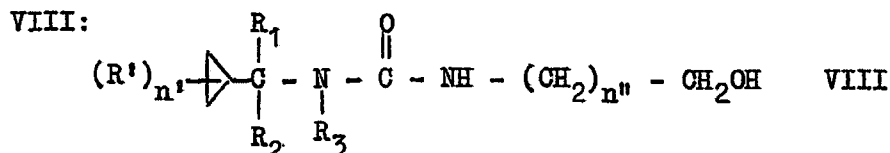
20



en la cual A es oxígeno o azufre, y los elementos de sustitución R^1 , R_1 , R_2 , R_3 , Hal, n^1 y n^2 están definidos como más arriba.

- Las (hidroxialcoil) ureas de fórmula general

25



en la cual los elementos de sustitución conservan los significados indicados más arriba, y en particular:

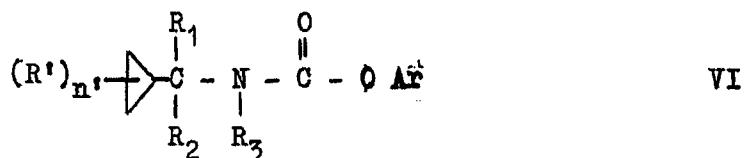
30

- La N-(diciclopropilmetil) N^1 -(β -hidroxietil)



urea.

- Los carbamatos de fórmula general VI:



en la cual la definición de los elementos de sustitución R' , R_1 , R_2 , R_3 y n' queda sin cambiar,

y Ar representa un radical fenil o fenil sustituido por uno o varios grupos electronegativos,

10 y en particular el fenil carbamato de diciticlopropilmetilo.

Las ciclopropilmetilaminas de fórmula general II son, o bien productos descritos en la literatura [(CORRODI, Helv. Chim Acta 46 (1963) 1059; Timberlake, J. Org. Chem. 33 (1968) 4054], o bien, cuando no han sido ya descritas, obtenidas por un método similar a partir de la ciclopropil cetona correspondiente, por oximación, reducción de la oxima por el sodio y el etanol o por un hidruro mixto de metal alcalino y a continuación, en su caso, alcoilación mediante formación de una base de Schiff con un aldehído alifático y reducción en amina secundaria por medio de un borohidruro de metal alcalino.

20 Los isocianatos de ω -halógeno alcoilo se obtienen mediante acción del fosgeno sobre la amina apropiada, según el método descrito por W. Sefken Ann. 562 (1949) 75.

25 Los isotiocianatos de ω -halógeno alcoilo se obtienen por un método análogo mediante acción del tiofosgeno.

30 Los ejemplos que siguen ilustran el invento. En manera alguna lo limitan.



Ejemplo I.-

2-(d ciclopropilmetil) oxazolina y su fumarato neutro.-

Fase A

5 Se añade, gota a gota, una solución de 13,4 g. de
d ciclopropilmetilamina en 30 cm³ de tetrahidrofurano a
una solución de 13 g de isocianato de β-cloroetileno en
15 cm³ de tetrahidrofurano, manteniendo la temperatura del
medio reactivo entre 0 y +5°C. A continuación se deja que
10 la mezcla vuelva a la temperatura ambiente y se deja re-
posar durante 15 horas. A continuación se evapora la solu-
ción en seco. El residuo, que pesa 26,5 g. se utiliza tal
como está para la fase siguiente de la síntesis. Para el
análisis, se recristaliza una muestra en el acetonitrilo
15 por calor y frío. La N-(d ciclopropilmetil)N'-(β-cloro-
etil) urea se presenta bajo forma de cristales incoloros
que funden a 103-104°C (con descomposición).

Fase B

20 Se ponen en suspensión 25 g de la urea bruta obte-
nida en la fase A), en 150 cm³ de agua. Se lleva a reflujo
durante 2 horas. A continuación la mezcla reactiva se agota
con éter. La fase acuosa se decanta y a continuación se
alcaliniza mediante adición de amoniaco concentrado. El
precipitado que se forma se separa, se escurre, se lava con
25 agua y a continuación se seca. Se obtienen así 11,8 g de
2-(d ciclopropilmetilamino) oxazolina que funde a 105-106°C.
La mezcla con la urea obtenida en la fase A reduce el punto
de fusión.

30 Para el análisis se purifica el producto mediante
sublimación a 80°C bajo una presión de 0,5 mm. El producto



purificado presenta un punto de fusión de 106-107°C.

El análisis elemental y los espectros IR y RMN, confirma la estructura del producto obtenido.

5 Fase C.- Fumarato de 2-(diciclopropilmetilamino) oxazolina.

Se disuelven 12 g de 2-(diciclopropilmetilamino) oxazolina en 60 cm³ de etanol y a esta solución se añade progresivamente una solución de ácido fumárico (3,8 g) en 15 cm³ de etanol. Se deja reposar la mezcla durante una noche, se separa por filtración la sal precipitada, se es-
10 curre, se lava con etanol y se seca.

Se obtienen así 10,2 g de fumarato neutro que fun-
de a 170°C. Mediante recristalización en 50 cm³ de etanol por calor y frío, se obtienen 6,1 g de producto puro cuyo
15 punto de fusión permanece sin cambiar.

Ejemplo II.-

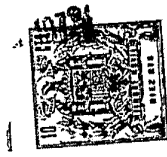
2-(diciclopropilmetilamino) tiazolina y su fumarato neutro.-

Fase A.-

N-(1,1-diciclopropilmetil)N'-(β-cloroetil)tiourea.

20 Se añade lentamente una solución de 9,2 g de isotiocianato de β-cloroetilo en 20 cm³ de tetrahidrofurano a una solución de 9 g de diciclopropilmetilamina en 70 cm³ de tetrahidrofurano.

Se mantiene la mezcla reactiva a 0--5°C mientras
25 que se hace la adición y se deja volver después a la temperatura ambiente. Después de dos horas de contacto, se evapora al disolvente bajo vacío. El residuo está constituido esencialmente por la N-(1,1-diciclopropilmetil) N' - (β-cloroetil)tiourea que se utiliza tal como está
30 para la siguiente fase.



Fase B.-

La N-(1,1-diciclopropilmetil)N'-(β-cloroetil)tiourea se pone en suspensión en 100 cm³ de agua. Después de la disolución se agota la fase acuosa con éter. La fase acuosa es separada, alcalinizada mediante adición directa de lejía de sosa a 30%. En este momento se separa una fracción aceitosa que se extrae con éter. La fase eterificada se lava a continuación con agua hasta conseguir la neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora en seco.

El residuo cristalizado se purifica mediante recristalización en ciclohexano. Se obtienen así 6 g de 2-(diciclopropilmetilamino)tiazolina que funde a 127 - 128°C (con sublimación).

Fase C.-

Fumarato de 2-(diciclopropilmetilamino)tiazolina. Se redisuelven 6,1 g de 2-(diciclopropilmetilamino)tiazolina en 20 cm³ de etanol. A continuación se añade una solución de 1,8 g de ácido fumárico en 20 cm³ de etanol. Se deja en contacto bajo agitación durante 2 horas y a continuación se separa el precipitado de fumarato por filtración. Se escurre, se lava con etanol y se seca. Se obtiene así 7,2 g de fumarato neutro de 2-(diciclopropilmetilamino)tiazolina.

Para el análisis se recristaliza el fumarato en etanol. Se recogen 6,5 g de fumarato puro que funde a 195°C.

Ejemplo III.-

2-(1'-ciclopropilmetilamino)oxazolina y su fumarato ácido.

Utilizando el modo operatorio del ejemplo I, fase A



partiendo de 6 g de 1'-ciclopropilmetilamina y 7,5 g de isocianato de β -cloretilo, se obtienen 12,5 g de N-(1'-ciclopropiletil)N'-(β -cloretil)urea que funde a 85-86°C.

5 La urea se cicliza a continuación en 2-(1'-ciclopropiletilamino)oxazolina de acuerdo con el modo operativo del ejemplo I, fase B).

La 2-(1'-ciclopropiletilamino)oxazolina funde hacia 35 - 41°C. Su punto de ebullición Eb/0,5 es de 86 - 87°C.

10 Mediante la acción del ácido fumárico, se obtiene el fumarato ácido que se recristaliza en acetonitrilo.

Ejemplo IV.-

2-(1', 1'-diciclopropilmetilamino)imidazolina.

15 Se disuelven 6,8 g de diciclopropilmetilamina en 30 cm³ de dimetilformamida. Se añaden 14,7 g de yodohidrato de 2-metiltioimidazolina.

Se calienta la mezcla reactiva a 100°C durante 8 horas bajo atmósfera inerte. Después de volver a la temperatura ambiente, se evapora el disolvente bajo vacío. El
20 residuo se recristaliza en 25 cm³ de acetato de etilo. Se recogen así 6,7 g de yodohidrato de 2-(1', 1'-diciclopropilmetilamino)imidazolina que funde a 149 - 152°C (con descomposición).

25 La 2-(1', 1'-diciclopropilmetilamino)imidazolina funde a 165°C.

Ejemplo V.-

Utilizando el modo operativo del ejemplo I, se obtienen los compuestos siguientes:



R ₁	R ₂	A	n	P.F. de la urea intermedia	Constantes del compuesto de fórmula I	P.F. de la sal del compuesto de fórmula I
Ciclopropilo	H	O	1	85°C	Eb 0,1= 127-128°C	Fumarato F = 180°C
H	H	O	cero	125°C (descomposición)	F=44-46°C Eb 0,05= 75-80°C.	

5

10

Ejemplo VI.-

2-[1-(1-metilciclopropil-1)etilamino] oxazolina.-

Fase A.-

1-metil 1-(2-oximidoetil)ciclopropano.

15

Se calienta durante 3 horas al baño maría hirviente una mezcla formada por 49 g de (1-metil ciclopropil-1)metil cetona, 175 ml de piridina y 32 g de clorhidrato de hidroxilamina. Se deja volver a la temperatura ambiente y se destila la piridina bajo vacío. El residuo viscoso se vierte a continuación en 100 ml. de agua. Se mantiene bajo agitación durante 1 hora y se separan los cristales por filtración. Se escurre el precipitado, se lava con agua y a continuación se seca. Se obtienen así 47,8 g de 1-metil 1-(2-oximidoetil)ciclopropano que se recristaliza del heptano. Después de recristalización la oxima funde a 79-80°C sublimándose (Rendimiento 85%).

20

25

Fase B.-

Se ponen en suspensión 45 g de 1-metil 1-(2-oximidoetil)ciclopropano en 170 ml de tetrahidrofurano. Después de fuerte agitación, la oxima se disuelve completamente.

30



5 A continuación se añaden 44,5 g de hidruro de litio y de aluminio en suspensión en 50 ml de una mezcla de eter y de tetrahidrofurano. Después de 3 horas de reflujo, se descom-
pone con precaución el exceso de reactivo mediante adición
de agua y a continuación de ácido clorhídrico. La solución
ácida se alcaliniza fuertemente a continuación mediante
adición de lejía de potasa y se agota con eter. Las fases
eterificadas se juntan, se lavan con agua y con carbonato
de sodio y a continuación con agua, se secan en sulfato de
10 sodio y se destilan. Se recogen así 42 g de producto bruto
o sea un rendimiento de 76%.

La 1-[1-metil (ciclopropil-1)] etilamina se purifi-
ca por destilación fraccionada bajo presión atmosférica.
Mediante disolución en eter saturado con gas clorhídrico,
15 se aísla el clorhidrato de 1-(1-metil 1-ciclopropil)etilamina
cuyo punto de fusión es de 215°C. (con descomposición) des-
pués de recristalización del acetonitrilo.

A continuación se transforma el clorhidrato en una
base con rendimiento de 71%.

20 La 1'-metil 1-ciclopropiletilamina destila a 108-
110°C, $n_D^{23} = 1,4310$.

Fase C.-

N- [1-(1-metilciclopropil-1)etil] N' - (β-cloroetil)
urea.

25 Utilizando el modo operatorio de la fase A del ejem-
plo I, se obtiene la N- [1-(1-metilciclopropil)etil] N' -
(β-cloroetil)urea bruta que se utiliza sin otra purificación
para la fase siguiente.

Fase D.-

30 2- [1-(1-metil ciclopropil-1)etilamino] oxazolina.



Utilizando el modo operatorio de la fase B del ejemplo I, partiendo de la urea de la fase anterior C, se aísla con un rendimiento del 60% la 2-[1-(1-metilciclopropil-1)etilamino] oxazolina. Después de destilación fraccionada, se aísla la oxazolina pura (F=54-55°C).

Disolviendo 16,8 g de este producto en 100 ml de ácido clorhídrico N, se obtiene una solución de clorhidrato que puede ser aislada por destilación en seco del disolvente.

La 2-[1-(1-metilciclopropil-1)etilamino] oxazolina se presenta bajo la forma de cristales incoloros, solubles en agua, dando una solución básica.

Ejemplo VII.-

2-[bis(2-metilciclopropil-1)metilamino] oxazolina, isómeros trans, trans.

Utilizando el modo operatorio del ejemplo VI, partiendo de la di-(2-metilciclopropil-1)cetona (isómeros trans, trans) obtenida según el procedimiento descrito por Hanack, Chem.Ber. 96 (1963) 1259, se obtienen sucesivamente:

La oxima de di-(2-metilciclopropil-1)cetona (Eb 15 = 120-126°C $n_D^{23} = 1,4946$),

La bis(2-metilciclopropil-1)metilamina (Eb 13 = 58-60°C),

La N-[bis (2-metilciclopropil-1)metil]N' -(β -cloro etil)urea bruta, y

La 2-[bis (2-metilciclopropil-1)metilamino] oxazolina que funde a 75-77°C después de recristalización del heptano,

La 2-[bis(2-metilciclopropil-1)metilamino] oxazolina disuelta en la cantidad estequiométrica de ácido clorhídrico,



proporciona después de evaporación y recristalización, el clorhidrato correspondiente.

Ejemplo VIII.-

2-[1-(1-butilciclopropil-1)etilamino]oxazolina y su clorhidrato.

Utilizando el modo operatorio descrito en el ejemplo VI partiendo de (1-butilciclopropil-1)metil cetona, se obtienen sucesivamente:

- El 1-butil (2-oximidoetil)ciclopropano (Eb 13 = 115-118°C, $n_D^{24} = 1,4672$),
- La 1-(1-butilciclopropil-1)etilamina (Eb 65-66°C, $n_D^{21} = 1,4465$) que se convierte en su clorhidrato F = 181-182°C (sublimación),
- La N-(1-butil 1'-etilciclopropil-1)N'-(β -cloroetil)urea, que funde a 74-76°C,
- La 2-[1-(1-butilciclopropil-1)etilamino] oxazolina, que funde a 51-23°C. El producto se purifica mediante destilación fraccionada. (Eb 0,05 = 82-83°C). Su clorhidrato se obtiene mediante adición de la cantidad estequiométrica de ácido clorhídrico.

Ejemplo IX.-

2-[(1-ciclopropil-1)2-metilpropilamino] oxazolina y su clorhidrato.

Utilizando el modo operatorio que se describe en el ejemplo VI, partiendo de la ciclopropil (2-metilpropil) cetona, se obtienen sucesivamente:

- El 1-ciclopropil 1-oximido 2-metil propano que funde a 68-69°C,
- El 1-ciclopropil 1-amino 2-metil propano cuyo punto de ebullición es 132-135°C. Su clorhidrato funde a



260°C (con descomposición).

- La N-[1-(1-ciclopropil 2-metilpropil)] N-(β -clo-roetil)urea,

5 - La 2-(1-ciclopropil 2-metilpropilamino)oxazolina que funde a 92,5 -93°C (con descomposición). Su clorhidrato se prepara mediante disolución en la cantidad estequiométrica de ácido clorhídrico y evaporación en seco.

10 El producto inicial, la ciclopropil(2-metilpropil)cetona se prepara según el procedimiento descrito por J. y F. Fauvarque, Bull. Soc. Chim. France 161 (1969).

Ejemplo X.-

2-[1-(2,2-dimetilciclopropil-1)etilamino]oxazolina y su clorhidrato.

15 Utilizando el modo operatorio descrito en el ejemplo VI, se obtienen, partiendo de la (2,2-dimetilciclopropil)metilcetona descrita por M. Julia, Bull. Soc. Chim. France 1708 (1960) los compuestos siguientes:

- El 2-(2,2-dimetilciclopropil-1)2-oximidoetano, Eb. 15 = 90-91°C, $n_D^{24} = 1,464$,

20 - La 1-(2,2-dimetilciclopropil-1) etilamina, Eb 760 = 124-125°C, $n_D^{23} = 1,4310$, clorhidrato F = 205-207°C,

- La N-[1-(2,2-dimetilciclopropil-1)etil]N'-(β clo roetil)urea que funde a 112-113°C,

25 = La 2-[1'-(2,2-dimetilciclopropil-1)etilamino] oxazolina que funde a 97-98°C.

El clorhidrato correspondiente se obtiene mediante adición de la cantidad estequiométrica de ácido clorhídrico.

Ejemplo XI.-

30 2-(N-diciclopropilmetil N-etil amino)oxazolina y



su fumarato ácido.

Fase A.-

N-etil diciticlopropilmetilamina

5 Se disuelven 4 g de diciticlopropilmetilamina en
30 ml de tetrahidrofurano y se añaden a esta solución 1,6
g de acetaldehído disuelto en 10 ml de etanol. Se mantiene
la mezcla reactiva bajo agitación durante 30 minutos y a
continuación se separa el precipitado de Base de Schiff
que se lava con agua repetidas veces y se seca bajo vacío.

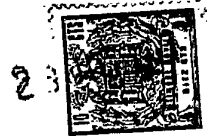
10 La base de Schiff se redisuelve, sin otra purifica
ción, en 40 ml de metanol y se añade progresivamente una
solución al 5% de borohidruro de sodio en el metanol, a
50%. Después de terminar esta adición, se hace refluir el
disolvente durante 15 minutos y se deja enfriar a la tem-
15 peratura ambiente. En este momento se añaden 30 ml de agua
helada y se mantiene bajo agitación durante 30 minutos. El
precipitado de amina se separa por decantación y se recoge
en 20 ml de eter isopropílico. Se lava la fase etérea
con agua y se decolora con negro de humo, se filtra y
20 seca en sulfato de magnesio. A continuación se separa el
disolvente bajo vacío.

Se obtienen así 4,97 g de N-etildiciticlopropilmetil-
25 lamina Eb 64 = 74-86°C. La amina se purifica por conver-
sión en clorhidrato que se recristaliza a partir del eta-
nol. Funde a 156-159°C (sublimación).

Fase B.-

(N(diciticlopropilmetil)N-etil]N'-(β-cloroetil) urea

Utilizando el modo operatorio del ejemplo I fase A,
se obtiene la [N-(diciticlopropilmetil)N-etil]N'-(β-cloro-
30 til)urea con un rendimiento cuantitativo. Se utiliza sin



otra purificación para la fase siguiente de la síntesis.

Fase C.-

2-[N-(d ciclopropilmetil)N-etilamino]oxazolina y su fumarato.

5 Utilizando el modo operatorio del ejemplo I, fase B, se obtiene la 2-[N-diciclopropilmetil N-etilamino]oxazolina bajo forma de un líquido Eb 0,05 = 70-71°C.

Mediante disolución en eter y adición de una solución de ácido fumárico, se aísla el fumarato ácido en forma de cristales incoloros muy solubles en agua, que funden a 130°C (descomposición).

10

Ejemplo XII.-

2-[N-(d ciclopropilmetil)N-isobutilamino]oxazolina y su fumarato.

15 Operando como en el ejemplo XI, partiendo de la diciclopropilmetilamina y del isobutil aldehido, se obtienen sucesivamente:

- La (diciclopropilmetil)isobutilamina (Eb 16 = 87-88°C)

20 - La N-[(diciclopropilmetil)isobutil] N'-(β-cloroetil)urea bruta.

- La 2-[(diciclopropilmetil)isobutilamino]oxazolina (Eb 0,05 = 83-85°C).

25 - El fumarato ácido de 2-[(diciclopropilmetil)isobutilamino]oxazolina bajo forma de cristales incoloros muy solubles en agua que funden a 125°C después de recristalización del acetonitrilo.

Ejemplo XIII.-

2-(1-ciclopropil 1-terbutilmetilamino) oxazolina y su clorhidrato.

30



Utilizando el modo operatorio del ejemplo VI, partiendo de la ciclopropil terbutil cetona, se obtienen sucesivamente:

- 5 - La oxima de ciclopropil terbutil cetona F = 110-112°C,
- La ciclopropil terbutil metilamina (Eb = 142-148°C, $n_D^{26} = 1,4232$).
- La N-(1-ciclopropil 1-terbutilmetil) N' - (β -clo roetil)urea.
- 10 - La 2-(ciclopropil terbutil metilamino)oxazolina que funde a 86°C-87°C, después de recristalización a partir del heptano.

15 Mediante solución en la cantidad estequiométrica de ácido clorhídrico y evaporación en seco, se obtiene el clorhidrato de 2-(1-ciclopropil 1-terbutil metilamino) oxazolina.

 La ciclopropil terbutil cetona, producto inicial, se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito por J. y F. Fauvarque, Bull. Soc. Chim. France 161 (1969).

20 Ejemplo XIV.-

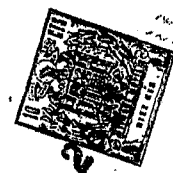
2-(dicropropil metilamino)oxazolina.

Fase A.-

 Fenilcarbamat de dicropropilmetilo.

25 Se prepara una solución de 166,5 g de dicropropil metilamina, a 151,5 g de trietilamina y 1500 ml de agua a la cual se añaden gota a gota, siempre bajo fuerte agitación, 234 g de cloroforniato de fenilo. Se enfria la mezcla reactiva de manera que la temperatura interna esté comprendida entre +5° y +10°C. La adición necesita 30 minutos aproximadamente. Al final de la adición, se suprime

30



el enfriamiento y se deja que la mezcla reactiva vuelva aproximadamente a 20°C. Después de dos horas a esta temperatura, se separa el precipitado, el cual se escurre, se lava con agua hasta la neutralidad de las aguas de lavado y se seca finalmente en una estufa ventilada. Se obtienen así 307 g de fenil carbamato de diciticlopropil metilo que funde a 90-94°C, es decir con un rendimiento de 88%. para el análisis, se recristaliza una muestra a partir del agua. El punto de fusión está incluido entre 92-94°C.

Fase B.-

N-(diciticlopropil metil) N'-(β-hidroxiethyl)urea.

En un matraz de 3 tuberías, se introducen sucesivamente 100 gramos de fenil carbamato de diciticlopropil metilo, 39 g de etanol amina y 450 ml de agua. Se lleva la mezcla a reflujo durante 2 horas. Después de volver a la temperatura ambiente, se agota dos veces con cloroformo. Las fases clorofórmicas son reunidas, lavadas con agua, se cadas y filtradas. Después de evaporación en seco del disolvente, se empasta el residuo seco con 500 ml de eter. La parte insoluble se separa por filtración, se escurre, se empasta nuevamente con eter y se seca en estufa.

Se recogen así 67 g de N-(diciticlopropil metil)N'-(β-hidroxiethyl)urea, o sea un rendimiento de 78%. El producto recristalizado funde a 112-114°C.

Fase C.-

2-(diciticlopropil metilamino)oxazolina.

Se añaden poco a poco 15,8 g de la urea obtenida en la fase anterior, a una solución de 6,4 ml de cloruro de tionilo en 160 ml de cloroformo. Se agita durante 30 minu-



tos a una temperatura comprendida entre 5 y 10°C. A continuación se elimina el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo bajo vacío a una temperatura inferior a 40°C.

5 El residuo constituido por la N-(d ciclopropil metil) N'-(β-cloroetil)urea se pone en suspensión en 100 ml de agua y se lleva a reflujo durante 30 minutos. Después de volver a la temperatura ambiente, se extrae la solución así obtenida tres veces sucesivamente con 20 ml de eter. La fase acuosa es trasegada y a continuación alcalinizada
10 mediante adición de 10 ml de amoniaco concentrado.

La oxazolina precipita. Se extrae tres veces mediante 50 ml de eter. Las fases etéreas se lavan a continuación con agua, se secan en sulfato de sodio, se filtran y se evaporan en seco.

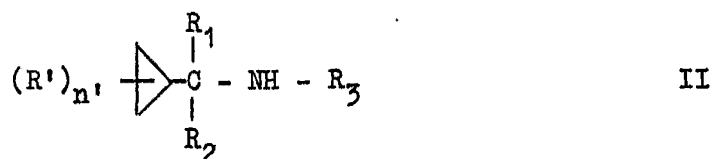
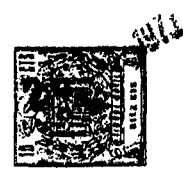
15 Se recogen así 9,3 g de 2-(d ciclopropil metilamino) oxazolina que funde entre 102 y 107°C. El rendimiento es de 64%.

Después de la recristalización de una muestra en hexano, el punto de fusión sube a 106-107°C.

20 El producto es idéntico al que se obtiene mediante el procedimiento del ejemplo I.

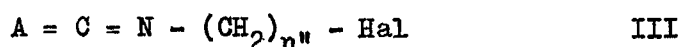
Operando de la misma manera partiendo de fenil carbamato de d ciclopropil metilo y de 3-amino propanol, se obtiene, después de ciclización, la 2-(d ciclopropil metilamino)dihidro m.oxazina cuyo fumarato funde a 180°C.
25

Utilizando de la misma manera el 4-amino butanol, se obtiene la 2-(d ciclopropil metilamino)4,5,6,7-tetrahidrooxepina.



5 en la cual R', R₂, R₃ y n' están definidos como más arriba,

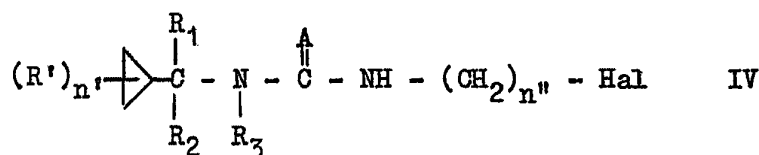
ya sea con un isocianato o unisotiocianato de ω-halógeno alcoilo de fórmula general III:



en la cual A representa O o S, y n'' representa 2, 3 ó 4,

10 para formar una urea o tiourea de fórmula general

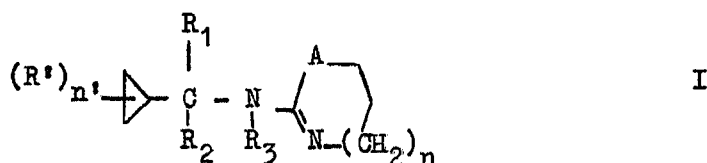
IV:



15 en la cual R', R₁, R₂, R₃, n' y n'' están definidos como anteriormente,

y Hal representa cloro o bromo, que se cicliza por calentamiento para formar un compuesto de fórmula

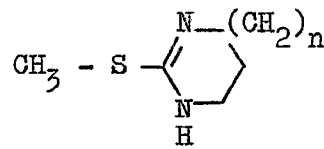
20 general I:



25 en la cual A representa oxígeno o azufre, n representa 0, 1 ó 2, y

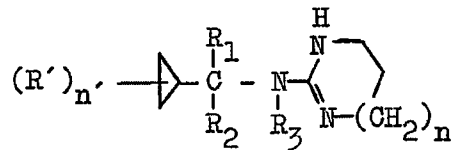
R', R₁, R₂, y R₃ están definidos como más arriba, que puede ser eventualmente salificado mediante adición de un ácido mineral u orgánico, o desdoblado por medio de un ácido ópticamente activo,

30 ya sea con una S-metil iso-tiourea de fórmula general V:



V

5 en la cual n representa 0, 1 ó 2,
para obtener un compuesto de fórmula general I:

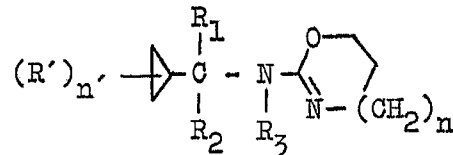


I

10 que puede ser, si se desea, salificado o desdoblado por un ácido orgánico ópticamente activo.

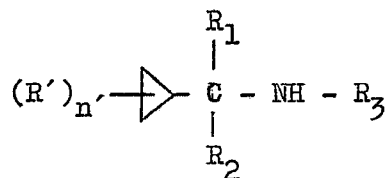
SEGUNDA: Procedimiento de preparación de nuevas ciclopropilaminas según la reivindicación anterior, de fórmula general I, en la cual A es oxígeno, que responden a la fórmula:

15



20 quedando sin cambiar la definición de los elementos de sustitución R', R₁, R₂, R₃, n' y n, caracterizado porque se condensa una ciclopropil metilamina de fórmula general II:

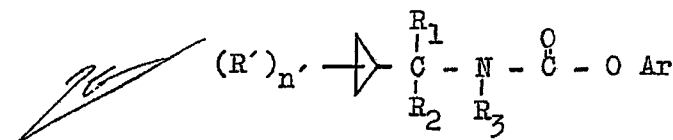
25



II

en la cual la definición de los elementos de sustitución permanece la misma, con un halógeno formiato de arilo, para obtener un carbamato de fórmula general VI:

30



VI



en la cual la definición de los elementos de sustitución R', R₁, R₂, R₃ y n' permanece sin cambiar, y

Ar representa un radical fenilo o fenilo sustituido por uno o varios grupos electronegativos,

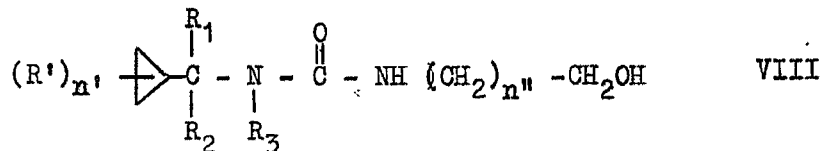
5 se condensa este carbamato con un amino alcohol de fórmula general VII:



en la cual n'' representa 1, 2 ó 3,

para formar una urea de fórmula general VIII:

10



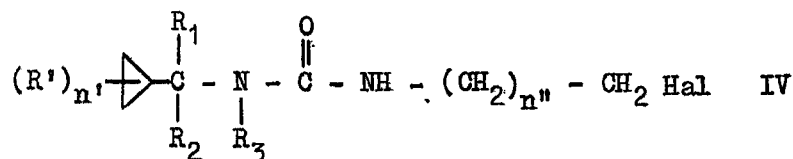
en la cual n'' representa 1, 2 ó 3, mientras que

15

los demás elementos de sustitución conservan las definiciones anteriores,

se somete esta urea a la acción de un agente de halogenación y se obtiene la ω-halógeno alcohol urea de fórmula general IV:

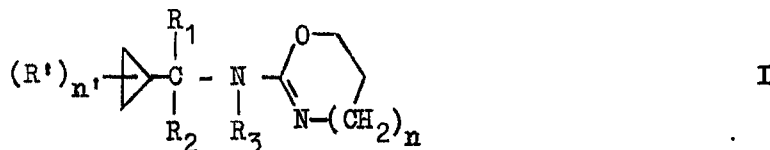
20



en la cual n'' representa 1, 2 ó 3,

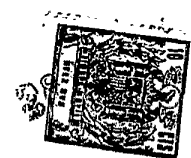
que se cicliza mediante calentamiento, en un compuesto de fórmula general I:

25



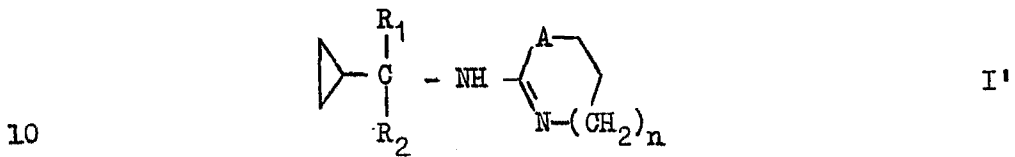
en la cual el elemento de sustitución A representa oxígeno,

30



y los demás elementos de sustitución están definidos como en la reivindicación 1, que puede ser salificado o desdoblado en sus antípodos ópticos, en su caso.

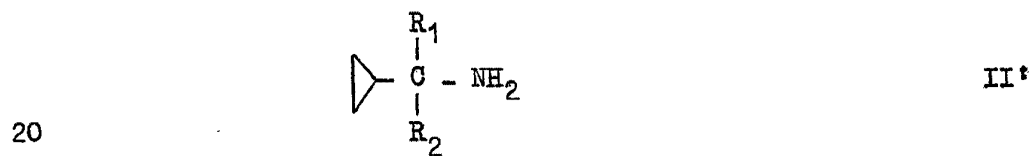
5 TERCERA.- Procedimiento de preparación de nuevas ciclopropilaminas, según la reivindicación 1, para la obtención de los compuestos de fórmula general I':



en la cual R₁ y R₂ representan hidrógeno, un radical alcoilo inferior o un radical ciclopropilo,

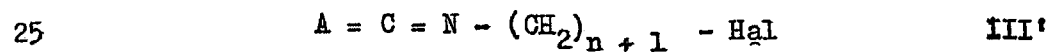
A representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un radical imino-NH-,

15 y n representa un número entero que varía de 0 a 2, caracterizado porque se hace reaccionar una ciclopropilamina de fórmula general II':



en la cual R₁ y R₂ tienen las definiciones indicadas más arriba,

ya sea con un isocianato o un isotiocianato de ω-halógeno alcoilo de fórmula general III':

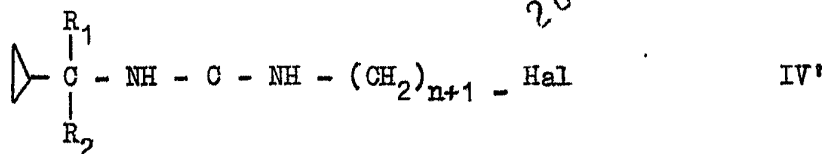


en la cual A es oxígeno o azufre,

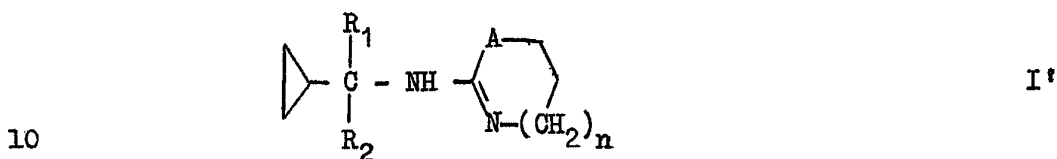
n es igual a 1, 2 ó 3,

y Hal es cloro o bromo,

para formar una urea o tiourea de fórmula general IV':



5 en la cual la definición de los elementos de sustitución permanece sin cambiar, que se cicliza mediante calentamiento para obtener un compuesto de fórmula general I':



10 en la cual A, R₁ y R₂ están definidos como más arriba,

y n es igual a 0, 1 ó 2,

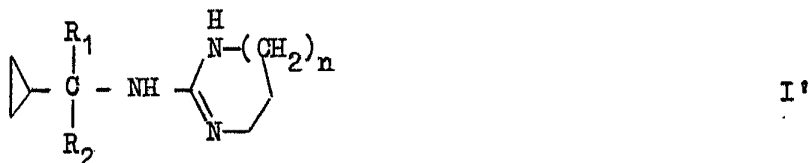
que se salifica o desdobla, si se desea,

15 ya sea con una S-metil isotiourea de fórmula V:



en la cual n representa 0, 1 ó 2,

20 para formar un compuesto de fórmula general I':



25 en la cual la definición de los elementos de sustitución permanece sin cambiar, que se puede salificar o desdoblar si se desea.

CUARTA.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS CICLOPROPILAMINAS".

30 Tal y como se deja descrito en la memoria precedente, que consta de treinta hojas foliadas y mecanogra



fiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 27 de diciembre de 1.973.

P.A. de SCIENCE UNION ET CIE.,

SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE,

Victor Gil Vega: