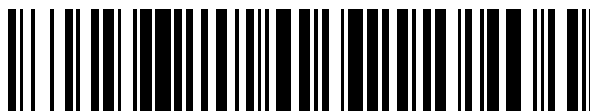


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 680 546**

51 Int. Cl.:

C07C 209/52 (2006.01)

C07C 211/35 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.11.2011 PCT/EP2011/069426**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2012 WO12059585**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2011 E 11778894 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 2635551**

54 Título: **Procedimiento de preparación de N-(bencil)ciclopropanaminas sustituidas por hidrogenación de imina**

30 Prioridad:

05.11.2010 US 410517 P
05.11.2010 EP 10190077

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.09.2018

73 Titular/es:

BAYER CROPSCIENCE AG (100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

LUI, NORBERT;
MORADI, WAHED AHMED y
MÜLLER, THOMAS NORBERT

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 680 546 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de N-(bencil)ciclopropanaminas sustituidas por hidrogenación de imina

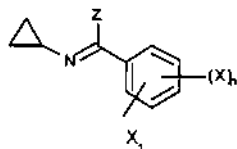
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de N-(bencil)ciclopropanaminas sustituidas de fórmula general (II) partiendo de derivados de N-[(aril)metileno]ciclopropanamina. La presente invención también proporciona los derivados de N-[(aril)metileno]ciclopropanamina usados como compuestos de partida en este procedimiento de acuerdo con la invención y también su uso para la preparación de N-(bencil)ciclopropanaminas sustituidas. Las N-(bencil)ciclopropanaminas sustituidas son intermediarios importantes para la fabricación de principios activos agroquímicos. Correspondientemente, las N-(bencil)ciclopropanaminas sustituidas se describen, por ejemplo, en la síntesis de pirazolcarboxamidas funcionalmente eficaces (véase, por ejemplo, los documentos WO 2007/087906, PCT/EP2010/056521). Se sabe que la N-(fenilmetileno)ciclopropanamina puede reducirse con cianoborohidruro sódico para dar N-bencil-ciclopropanamina (véase J. Lab. Comp. Radiopharm. 1981, 18, 781-90 y J. Org. Chem. 2000, 65, 96-103). Una desventaja de este procedimiento es el alto coste del cianoborohidruro sódico. En el documento WO 2006/066896, se usa triacetoxiborohidruro sódico en lugar de cianoborohidruro sódico. En Synthetic Commun. 2003, 33, 3419-3425, solamente se usa borohidruro en metanol. Aquí también, los costes son demasiado altos. Un procedimiento adicional, la alquilación de ciclopropilamina con bromuro de bencilo, se describe en Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 8506-8518. Aquí, el rendimiento después de la cromatografía compleja es solo del 48 %. En el caso de la alquilación con bromuro de bencilo, también tiene lugar la posible polialquilación. Tetrahedron 2008, 64, 11783-11788 describe la preparación de bencilaminas N-monosustituidas con hidrógeno y paladio sobre carbono en cloroformo. Esto da el clorhidrato. Una desventaja de este procedimiento es el uso de cloroformo tóxico y problemas de corrosión a causa de la hidrogenación ácida. La hidrogenólisis de grupos ciclopropilo a los correspondientes derivados de n-propilo o isopropilo en presencia de catalizadores de hidrogenación incluso en condiciones suaves es generalmente conocida y se describe adecuadamente (véase Rylander "Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses", páginas 251 a 259, Academic Press, Nueva York, 1979 y Nishimura "Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis", páginas 640 a 647, John Wiley & Sons, Nueva York, 2001). Un ejemplo particular de hidrogenólisis no deseada de un anillo de ciclopropilo en presencia de paladio sobre carbono a una presión de hidrógeno de 1 bar y temperatura ambiente se describe en Chem. Eur. J. 1997, 3, 1370-1374. Una hidrogenación asistida con platino de una N-bencilidenciclopropilamina (anillo de fenilo no sustituido en lugar de disustituido) se describe en Journal of Medicinal Chemistry 1984, 27(10), 1335-1339. Los documentos US 3.083.226 y WO 2009/135299 **desvelan ciclopropilaminas en las que el átomo de nitrógeno está unido a un grupo di- o tri-halobencilo. Sin embargo, los compuestos desvelados en dicha patente o solicitud de patente no son el objeto de la presente invención.**

El documento US 6.252.090 B1 **desvela un procedimiento para la preparación de derivados sustituidos de N-ciclopropilbencilaminas. Sin embargo, dicho procedimiento usa un material de partida diferente y un sistema reductor diferente que los procedimientos de la invención.**

Partiendo de esta técnica anterior, el objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento alternativo para la preparación de N-(bencil)ciclopropanaminas sustituidas que pueden realizarse preferentemente fácilmente y de forma rentable. Las N-(bencil)ciclopropanaminas sustituidas que pueden obtenerse usando este procedimiento deseado deberían obtenerse preferentemente con alto rendimiento y alta pureza. En particular, el procedimiento deseado debería permitir que se obtengan los compuestos diana deseados sin la necesidad de procedimientos de purificación complejos.

Este objeto se consigue por un procedimiento novedoso para la preparación de N-(bencil)ciclopropanaminas sustituidas.

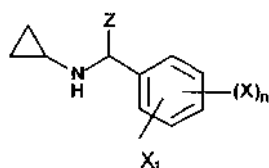
El procedimiento (A) de acuerdo con la invención está caracterizado porque los derivados de N-[(aril)metileno]ciclopropanamina de fórmula general (I)



en la que

Z es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₇,
 X₁ es halógeno o haloalquilo C₁-C₈ que tienen hasta 9 átomos de halógeno idénticos o diferentes,
 X es alquilo C₁-C₈ o haloalquilo C₁-C₈ que tienen hasta 9 átomos de halógeno idénticos o diferentes,
 n es 1, 2, 3 o 4,

se hidrogenan catalíticamente, obteniendo de este modo las N-(bencil)ciclopropanaminas de fórmula general (II)



(II)

en la que Z, X_1 , X y n tienen los significados dados anteriormente.

Los significados preferido, particularmente preferido y muy particularmente preferido de los radicales Z, X_1 , y X y también del índice n enumerados en las fórmulas generales (I) e (II) mencionados anteriormente se explican a continuación. Estos significados preferidos, particularmente preferidos y muy particularmente preferidos se aplican por igual a todos los intermedios y productos finales que se mencionan en esta descripción.

Z es preferentemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

n es preferentemente 1, 2 o 3.

Z es particularmente preferentemente hidrógeno, metilo.

X_1 es particularmente preferentemente flúor, cloro, trifluorometilo, difluorometilo.

X es particularmente preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, difluorometilo.

n es particularmente preferentemente 1 o 2.

Z es muy particularmente preferentemente hidrógeno.

X_1 es muy particularmente preferentemente flúor, cloro, trifluorometilo.

X es muy particularmente preferentemente, metilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo.

n es muy particularmente preferentemente 1.

De acuerdo con la invención, por lo tanto, se pretende que las N-(bencil)ciclopropanaminas sustituidas deseadas de fórmula general (II) se preparen por una hidrogenación catalítica de los derivados de N-[(aril) metileno]ciclopropanamina correspondientes de fórmula general (I). Las N-(bencil)ciclopropanaminas sustituidas deseadas de fórmula general (II) se obtienen en las condiciones de reacción preferidas de acuerdo con la invención y se especifican en más detalle a continuación, con buenos rendimientos y alta pureza, superando de este modo el procedimiento de acuerdo con la invención las desventajas especificadas anteriormente. Los compuestos deseados se obtienen aquí en una pureza que generalmente hace innecesario el tratamiento extensivo del producto de reacción directa.

Dentro del contexto de la presente invención, el término "alquilo", en sí mismo o junto con otros términos tales como, por ejemplo, haloalquilo, se entiende que significa un radical de un grupo saturado, hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, que pueden ser ramificados o no ramificados. Los ejemplos de radicales alquilo C_1 - C_8 son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. A partir de estos radicales alquilo, los radicales alquilo C_1 - C_6 son particularmente preferidos. Los radicales alquilo C_1 - C_4 son especialmente preferidos. De acuerdo con la invención, el término "arilo" se entiende que significa un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, preferentemente fenilo.

Dentro del contexto de la presente invención, "radicales sustituidos por halógeno" se entiende que significan, por ejemplo, haloalquilo, radicales halogenados una o más veces hasta el número máximo posible de sustituyentes. En el caso de la polihalogenación, los átomos de halógeno pueden ser idénticos o diferentes. Aquí, halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, en particular, a flúor, cloro o bromo.

El término "alcoxi", en sí mismo o junto con otros términos tales como, por ejemplo, haloalcoxi, se entiende en el presente caso como un radical O-alquilo, teniendo el término "alquilo" el significado anterior. Los radicales opcionalmente sustituidos pueden estar mono o polisustituidos, en los que, en el caso de una polisustitución, los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes.

La conversión de los derivados de N-[(aril)metileno]ciclopropanamina de fórmula general (I) en las aminas correspondientes de fórmula general (II) se realiza por una hidrogenación catalítica [Proceso (A)]. Los catalizadores son catalizadores de platino. Los catalizadores correspondientes se pueden usar en forma soportada, por ejemplo, en carbono (carbono o carbono activado). Óxido de aluminio, dióxido de silicio, dióxido de circonio, carbonato de calcio o dióxido de titanio. Los catalizadores correspondientes son conocidos per se por los expertos en la técnica. Se da preferencia particular a los catalizadores de paladio. Los catalizadores pueden usarse en su forma húmeda o en forma seca. El catalizador usado se reutiliza preferiblemente para varias reacciones.

En el procedimiento (A) de acuerdo con la invención, el catalizador se usa en una concentración de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 30% en peso, en base a la imina de fórmula (I) usada. Preferentemente, el catalizador se usa en una concentración o de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 5 % en peso, particularmente preferentemente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 2,0 % en peso.

La hidrogenación catalítica puede realizarse a una presión superatmosférica en un autoclave o a presión atmosférica en una atmósfera de gas hidrógeno. La atmósfera de gas hidrógeno también puede comprender gases inertes, por ejemplo, argón o nitrógeno. La hidrogenación catalítica se realiza preferentemente a una temperatura de 10 a 200 °C, particularmente preferentemente de 10 a 150 °C, muy particularmente preferentemente de 10 a 60 °C. La presión de hidrógeno es usualmente de 0,1 a 50 bar, preferentemente de 0,1 a 30 bar, particularmente preferentemente de 1 a 6 bar.

Los reactivos adicionales usados para la hidrogenación de iminas y las condiciones de hidrogenación se describen en las publicaciones de Harada, en Patai, "The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond", páginas 276 a 293; de Nishimura, "Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis", páginas 226 a 250, John Wiley and Sons, Nueva York, 2001, y de Rylander, "Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals", páginas 291 a 303, Academic Press, Nueva York, 1967.

En general, es ventajoso realizar el procedimiento (A) de acuerdo con la invención para la hidrogenación de las iminas en presencia de disolventes (diluyentes). Los disolventes se usan ventajosamente en una cantidad tal que la mezcla de reacción permanezca fácilmente agitable durante todo el proceso de hidrogenación. Los disolventes adecuados para realizar el procedimiento de acuerdo con la invención son todos los disolventes orgánicos que sean inertes en las condiciones de reacción, el tipo de disolvente usado dependiendo de la forma en que se realiza la reducción.

Los ejemplos a mencionar son alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol; éteres, tales como etil propil éter, metil terc-butil éter, *n*-butil éter, anisol, fenetol, ciclohexil metil éter, éter dimetilico, éter dietílico, dimetil glicol difenil éter, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter di-*n*-butílico, éter diisobutílico, éter diisoamílico, etilenglicol dimetil éter, isopropil etil éter, tetrahidrofurano, metil tetrahidrofurano, dioxano, diclorodietil éter y poliéteres de óxido de etileno y/o óxido de propileno; aminas tales como trimetil-, trietil-, tripropil-, tributilamina, *N*-metilmorfolina, piridina, piridinas alquiladas y tetrametilendiamina; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, tales como pentano, *n*-hexano, *n*-heptano, *n*-octano, nonano e hidrocarburos de calidad técnica que pueden ser sustituidos por átomos de flúor y cloro, tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, fluorobenceno, clorobenceno o diclorobenceno; por ejemplo, los denominados espíritus blancos con componentes que tienen puntos de ebullición en el intervalo de 40 °C a 250 °C, cimeno, fracciones de bencina dentro de un intervalo de ebullición de 70 °C a 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, clorobenceno, bromobenceno, nitrobenceno, xileno; ésteres tales como metilo, etilo, butilo, acetato de isobutilo, y también dimetilo, dibutilo, carbonato de etileno; y alcoholes alifáticos, tales como metanol, etanol, *n*-propanol e isopropanol y *n*-butanol.

De los disolventes anteriormente mencionados, se da preferencia a alcoholes, en particular metanol y etanol, específicamente metanol.

La reacción de acuerdo con la invención como en el procedimiento (A) también puede realizarse sin un diluyente para los derivados de *N*-[(aril)metileno]ciclopropilamina de fórmula (I) que están presentes en forma líquida.

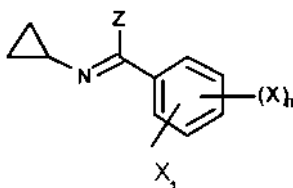
Las cantidades de disolventes usados cuando se realiza el procedimiento (A) de acuerdo con la invención se pueden variar dentro de un amplio intervalo. En general, el disolvente se encuentra en el intervalo de 1 veces a 50 veces la cantidad de disolvente, particularmente preferentemente de 2 veces a 40 veces la cantidad de disolvente, en particular de 2 veces a 30 veces la cantidad de disolvente, en cada caso en base al derivado de *N*-[(aril)metileno]ciclopropanamina de fórmula general (I) usado, se usan.

Fue sorprendente observar que en las condiciones de reacción particularmente preferidas del procedimiento de acuerdo con la invención, se observa una hidrogenólisis del sustituyente ciclopropilo solo en muy pequeña medida.

El tratamiento (purificación) y el aislamiento de las iminas hidrogenadas pueden tener lugar, por ejemplo, por cristalización y/o destilación.

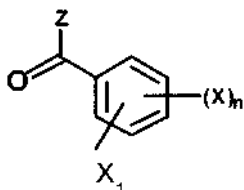
Además, la presente invención también se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) para la preparación de compuestos de fórmula general (II), como se desvela en el procedimiento descrito anteriormente.

La presente invención también proporciona un procedimiento (B) para la preparación de los derivados de *N*-[(aril)metileno]ciclopropanamina de fórmula general (I)



(I)

en la que Z, X₁, X y n tienen los significados dados anteriormente, caracterizado porque la ciclopropilamina se condensa con compuestos carbonilo de fórmula general (III)



(III)

en la que Z, X₁, X y n tienen los significados dados anteriormente.

- 5 Los compuestos carbonilo de fórmula (III) requeridos como materiales de partida para este procedimiento (B) están disponibles en el mercado o se pueden preparar por procedimientos conocidos en la bibliografía.

Cuando se realiza el procedimiento (B), se puede añadir opcionalmente un ácido como catalizador. Ejemplos de los mismos son ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético. Se usa preferentemente ácido acético. También se pueden usar sales ácidas, por ejemplo, KHSO₄ o NaHSO₄.

- 10 Si se usan los catalizadores correspondientes, entonces su cantidad puede ser del 0,01 al 10 por ciento en peso, basándose en la ciclopropilamina utilizada.

- Además, el procedimiento (B) también puede realizarse de manera que el agua que se forma durante la reacción entre la amina y el compuesto carbonilo de fórmula (III) por condensación se elimina de la mezcla de reacción. Esto es posible, por ejemplo, usando agentes de unión al agua, por ejemplo, sulfato sódico, sulfato de magnesio o tamiz molecular, o usando un dispositivo para eliminar por separación el agua. La hidrogenación puede, sin embargo, realizarse también sin eliminación del agua.
- 15

- El procedimiento (B) generalmente se puede realizar a presión reducida, a presión atmosférica o a presión superatmosférica. Las temperaturas utilizadas también pueden variar, dependiendo de los sustratos usados, y son fáciles de detectar para el experto en la técnica a través de experimentos de rutina. Por ejemplo, la reacción para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) puede realizarse a una temperatura de -20 °C a 200 °C, preferentemente de 10 a 100 °C. Se da preferencia particular a realizar la reacción a presión atmosférica y temperaturas de 10 a 100 °C.
- 20

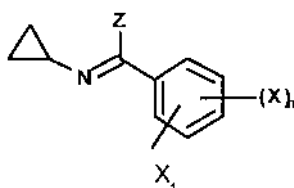
- Además, el procedimiento (B) también se puede realizar en presencia de disolventes (diluyentes). Los disolventes también se usan en esta etapa del procedimiento preferentemente en una cantidad tal que la mezcla de reacción permanezca fácilmente agitable durante todo el procedimiento. Los disolventes adecuados para realizar el procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de las iminas de fórmula general (I) son todos disolventes orgánicos que sean inertes en las condiciones de reacción.
- 25

- Los ejemplos son: alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol; éteres, tales como etil propil éter, metil terc-butil éter, éter n-butílico, anisol, fenetol, ciclohexil metil éter, éter dimetílico, éter dietílico, dimetil glicol difenil éter, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter di-n-butílico, éter diisobutílico, éter diisoamílico, etilenglicol dimetil éter, isopropil etil éter, tetrahydrofurano, dioxano, diclorodietil éter y poliéteres de óxido de etileno y/o óxido de propileno; nitrocarbonos tales como nitrometano, nitroetano, nitropropano, nitrobenceno, cloronitrobenceno, o-nitrotolueno; nitrilos tales como acetonitrilo, metilnitrilo, propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo, benzonitrilo, fenilnitrilo, m-clorobenzonitrilo, y también compuestos tales como dióxido de tetrahydrotiofeno y dimetilsulfóxido, tetrametilsulfóxido, dipropil sulfóxido, bencil metil sulfóxido, diisobutilsulfóxido, dibutilsulfóxido, diisoamilsulfóxido; sulfonas tales como dimetilo, dietilo, dipropilo, dibutilo, difenilo, dihexilo, metiletilo, etilpropilo, etilisobutilo y pentametileno sulfona; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, tales como pentano, hexano, heptano, octano, nonano e hidrocarburos de calidad técnica, por ejemplo, los denominados espíritus blancos con componentes que tienen puntos de ebullición en el intervalo de 40 °C a 250 °C, cimeno, fracciones de bencina dentro de un intervalo de ebullición de 70 °C a 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, nitrobenceno y xileno. De los disolventes anteriormente mencionados, se da preferencia particular a xileno, ciclohexano y tolueno.
- 30
- 35
- 40

En una realización adicional, la reacción entre la amina y el compuesto carbonilo de fórmula (III) también puede tener lugar sin un diluyente.

- 45 Si el procedimiento (B) se realiza en un disolvente, el disolvente puede eliminarse por destilación después del final de la reacción. Esto puede tener lugar a presión atmosférica o presión reducida a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas. Sin embargo, la mezcla también puede transferirse directamente a la hidrogenación, lo que es ventajoso particularmente desde el punto de vista de consideraciones económicas. En esta realización del procedimiento de acuerdo con la invención, se prescinde entonces de un tratamiento de la imina de fórmula (I).

Además, la presente invención también proporciona el derivado de N-[(aril)metileno]ciclopropanamina de fórmula general (I)



(I)

- 5 en la que Z, X₁, X y n tienen los significados dados anteriormente, que se usan como intermedios en la preparación de las N-(bencil)ciclopropanaminas de fórmula general (II). La presente invención se ilustra por referencia a los ejemplos a continuación **que no son según la invención.**

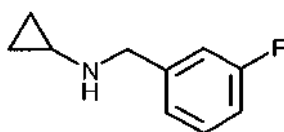
Ejemplos de preparación:

Instrucciones de trabajo generales:

- 10 Se añaden gota a gota 1,03 equivalentes molares de ciclopropilamina a 1 equivalente del aldehído [compuesto carbonilo

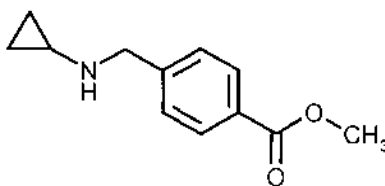
- de fórmula (III) en la que Z es hidrógeno] - una solución 1,80 molar en metanol - y se agita durante una hora a temperatura ambiente. Después, se añade el 0,09 % en moles de un catalizador de paladio sobre carbono activado. Después de obtener el autoclave inerte con nitrógeno, se inyectan 6 bar de hidrógeno y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que finaliza la absorción de hidrógeno. El catalizador se elimina por separación por filtración y el disolvente se elimina por destilación. Todos los ejemplos mencionados a continuación son ejemplos de referencia.
- 15

Ejemplo 1: Síntesis de N-(3-fluorobencil)ciclopropanamina



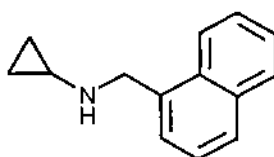
- 20 La reacción se realizó en una escala 0,072 molar. La absorción de hidrógeno se completó después de cinco horas. El producto deseado se obtuvo con un rendimiento del 91,8 %.
- ¹H-RMN (CDCl₃): 7,29-7,25 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,03 (dt, 1H), 6,93 (t, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,01 (s a, 1H), 0,46 - 0,37 (m, 4H).

Ejemplo 2: Síntesis de 4-[(ciclopropilamino)metil]benzoato de metilo



- 25 La reacción se realizó en una escala 0,072 molar. La absorción de hidrógeno se completó después de cinco horas. El producto deseado se obtuvo con un rendimiento del 80,4%.
- ¹H-RMN (CDCl₃): 7,99 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 2,40 (s a, 1H), 2,20 - 2,12 (m, 1H), 0,46 - 0,37 (m, 4H).

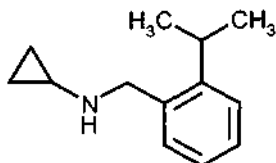
Ejemplo 3: Síntesis de N-(1-naftilmetil)ciclopropanamina



- 30 La reacción se realizó en una escala 0,072 molar. La absorción de hidrógeno se completó después de nueve horas. El producto deseado se obtuvo con un rendimiento del 80,4%.
- ¹H-RMN (CDCl₃): 8,11 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 4H), 4,29 (s, 2H), 1,93 (s a, 1H), 2,22 (m,

1H), 0,49 - 0,44 (m, 4H).

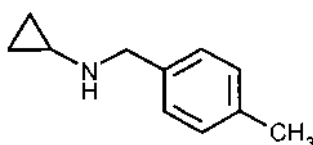
Ejemplo 4: Síntesis de N-(2-isopropilbencil)ciclopropanamina



5 La reacción se realizó en una escala 0,129 molar. La absorción de hidrógeno se completó después de cuatro horas. El producto deseado se obtuvo con un rendimiento del 91,9%.

¹H-RMN (CD₃CN): 7,29 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,22 - 7,19 (m, 1H), 7,12 - 7,09 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,32-3,29 (m, 1H), 2,15-2,12 (m, 1H), 1,93 (s a, 1H), 1,20 (d, 6H), 0,40 - 0,38 (m, 2H), 0,28 - 0,27 (m, 2H).

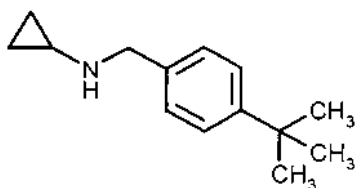
Ejemplo 5: Síntesis de N-(4-metilbencil)ciclopropanamina



10 La reacción se realizó en una escala 0,073 molar. La absorción de hidrógeno se completó después de siete horas. El producto deseado se obtuvo con un rendimiento del 83,3%.

¹H-RMN (CDCl₃): 7,18 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,14 - 2,10 (m, 1H), 1,85 (s a, 1H), 0,44 - 0,36 (m, 4H).

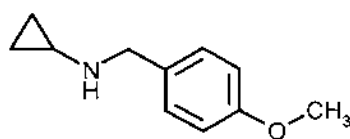
Ejemplo 6: Síntesis de N-(4-terc-butilbencil)ciclopropanamina



15 La reacción se realizó en una escala 0,049 molar. La absorción de hidrógeno se completó después de tres horas. El producto deseado se obtuvo con un rendimiento del 90,8%.

¹H-RMN (CDCl₃): 7,33 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,15 (s a, 1H), 2,19 - 2,15 (m, 1H), 1,30 (s, 9H), 0,45 - 0,42 (m, 4H).

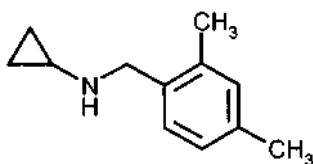
20 **Ejemplo 7: Síntesis de N-(4-metoxibencil)ciclopropanamina**



25 La reacción se realizó en una escala 0,072 molar. La absorción de hidrógeno se completó después de seis horas. El producto deseado se obtuvo con un rendimiento del 88,6%.

¹H-RMN (CDCl₃): 7,21 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 2,14 - 2,10 (m, 1H), 1,78 (s a, 1H), 0,44 - 0,36 (m, 4H).

Ejemplo 8: Síntesis de N-(2,4-dimetilbencil)ciclopropanamina

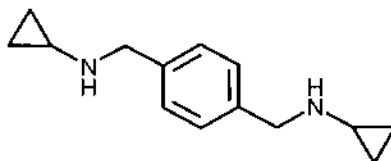


30 La reacción se realizó en una escala 0,037 molar. La absorción de hidrógeno se completó después de dos horas. El producto deseado se obtuvo con un rendimiento del 88,6%.

¹H-RMN (CDCl₃): 7,13 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,31 (s, 4H, CH₃+NH), 2,28 (s, 3H), 2,17 - 2,14

(m, 1H), 0,45 - 0,39 (m, 4H).

Ejemplo 9: Síntesis de N,N'-[benceno-1,4-diilbis(metileno)]d ciclopropanamina

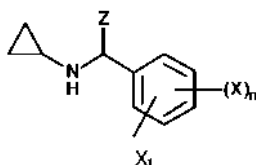


5 La reacción se realizó en una escala 0,037 molar. Como una desviación de la instrucción general de trabajo, se añadieron 2,06 equivalentes de ciclopropilamina, basándose en el tereftalaldehído. La absorción de hidrógeno se completó después de 14 horas. El producto se obtuvo con un rendimiento del 88,1%.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7,20 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 3,82 (s, 4H), 2,15-2,12 (m, 2H), 1,79 (s a, 2H), 0,44 - 0,37 (m, 8H).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de N-(bencil)ciclopropanaminas de fórmula general (II)

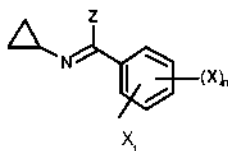


(II)

en la que

- 5 Z es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₇,
 X₁ es halógeno o haloalquilo C₁-C₈ que tienen hasta 9 átomos de halógeno idénticos o diferentes,
 X es alquilo C₁-C₈ o haloalquilo C₁-C₈ que tienen hasta 9 átomos de halógeno idénticos o diferentes,
 n es 1, 2, 3 o 4,

caracterizado porque los derivados de N-[(aril)metileno]ciclopropanamina de fórmula general (I)



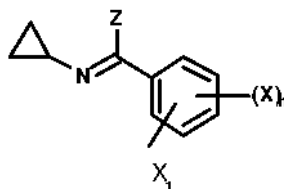
(I)

10

en la que Z, X, X₁ y n tienen los significados dados anteriormente, se hidrogenan catalíticamente, y en la que el catalizador de hidrogenación es un catalizador de platino.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el catalizador, basándose en la imina de fórmula (I) usada, se usa en una concentración de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 30% en peso.

15 3. Procedimiento para la preparación de los derivados de N-[(aril)metileno]ciclopropanamina de fórmula general (I)

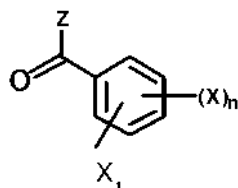


(I)

en la que

- 20 Z es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₇,
 X₁ es halógeno o haloalquilo C₁-C₈ que tienen hasta 9 átomos de halógeno idénticos o diferentes,
 X es alquilo C₁-C₈ o haloalquilo C₁-C₈ que tienen hasta 9 átomos de halógeno idénticos o diferentes,
 n es 1, 2, 3 o 4,

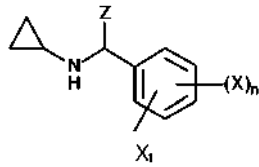
caracterizado porque la ciclopropilamina se condensa con compuestos carbonilo de fórmula general (III)



(III)

en la que Z, X, X₁ y n tienen los significados dados anteriormente.

25 4. Procedimiento de preparación de N-(bencil)ciclopropanaminas de fórmula general (II)

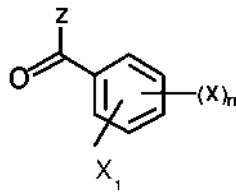


(II)

en la que

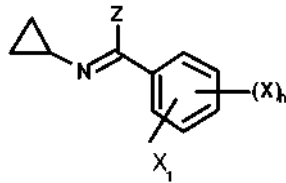
- 5 Z es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₇,
 X₁ es halógeno o haloalquilo C₁-C₈ que tienen hasta 9 átomos de halógeno idénticos o diferentes,
 X es alquilo C₁-C₈ o haloalquilo C₁-C₈ que tienen hasta 9 átomos de halógeno idénticos o diferentes,
 n es 1, 2, 3 o 4,

caracterizado porque, en una primera etapa [procedimiento (B)], la ciclopropilamina se condensa con compuestos carbonilo de fórmula general (III)



(III)

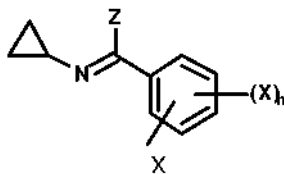
- 10 en la que Z, X, X₁ y n tienen los significados dados anteriormente,
 y los derivados de N-[(aril)metileno]ciclopropanamina resultantes de fórmula general (I)



(I)

- 15 en la que Z, X, X₁ y n tienen los significados dados anteriormente,
 se hidrogenan catalíticamente en una segunda etapa en la que el catalizador de hidrogenación es un catalizador de platino [procedimiento (A)].

5. Derivados de N-[(aril)metileno]ciclopropanamina de fórmula general (I)



(I)

en la que

- 20 Z es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₇,
 X₁ es halógeno o haloalquilo C₁-C₈ que tienen hasta 9 átomos de halógeno idénticos o diferentes,
 X es alquilo C₁-C₈ o haloalquilo C₁-C₈ que tienen hasta 9 átomos de halógeno idénticos o diferentes,
 n es 1, 2, 3 o 4.