



281088

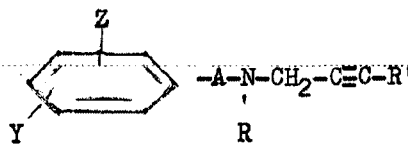
MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por "METODO DE PREPA-

RACION DE UN COMPUESTO DE FORMULA:



a favor de

ABBOTT LABORATORIES.

domiciliado en NORTH CHICAGO, Ill., U.S.A.

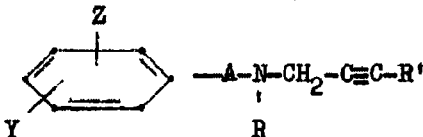
PRIORIDAD de la solicitud de patente estadounidense
Nº 144.058 del 10 de octubre de 1961.

INVENTORES: William Brady Martin, y Leo Ralph Swett,
ambos de nacionalidad estadounidense.



281088

La presente invención se relaciona con nuevas propi-
nilaminas correspondientes a la fórmula:



5

y sus sales atóxicas de adición ácida, así como con métodos para su
preparación. En esta y sucesivas fórmulas, Z representa hidrógeno,
hidroxilo o aloóxido inferior; Y representa hidroxilo, aloóxido
inferior, amino monoalquil inferior amino o dialquil inferior ami-
no; A representa un radical alquilenno inferior recto o ramificado;
R representa hidrógeno o metilo y R' representa hidrógeno, alquilo
inferior o bencilo. Las expresiones "alquilo inferior", "alquilenno
inferior" y "aloóxido inferior", tal como aquí se emplean, se re-
fieren a los radicales alquilo, alquilenno y alcóximo que contienen
de 1 a 6 átomos de carbono, inclusive.

10

15

Los nuevos compuestos en su forma de base libre son só-
lidos cristalinos o líquidos sustancialmente incoloros algo solubles
en muchos disolventes orgánicos y de muy baja solubilidad en agua.
Las bases líquidas pueden aislarse mejor en forma de sus sales, co-
mo hidrobromuros, hidrocioruros, benzoatos, sulfatos, fosfatos, oi-
tratos, acetatos, lactatos, salicilatos, suocinatos, fumaratos, ma-
latos y análogas sales atóxicas. Las sales se preparan mejor reac-
cionando la base libre con una cantidad estequiométrica del desea-
do ácido orgánico o inorgánico en un disolvente adecuado, tal como
etanol, acetona, éter o mezclas de ellos. Las aminas y sus sales
atóxicas de adición ácida son activos inhibidores de oxidasas monoa-
mínicas, siendo por consiguiente útiles para el tratamiento de ani-
males de sangre oaliente para contrarrestar los síntomas molestos
de depresión. En una operación representativa, se obtuvo una comple-
ta inhibición de la oxidasa monoamínica en ratones al administrarse

20

25

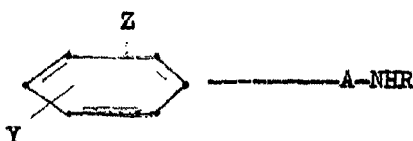
30

281088



oralmente N-ortometoxibencil-N-metil-2-propinilamina en una dosificación de 50 mg. por kg. de peso corporal.

Las nuevas propinilaminas en las que R' es hidrógeno, pueden prepararse mediante la reacción de una proporción molecular de bromuro de propargilo o cloruro de propargilo con una proporción molecular por lo menos de una amina de fórmula



preferiblemente en un disolvente orgánico inerte tal como tetracloruro de carbono, cloroformo, cloruro de metileno, metanol, etanol, benceno, éter o acetona. Ordinariamente se emplea un aceptor hidrohalaro, tal como el carbonato potásico o la trietilamina. La reacción tiene lugar suavemente a una temperatura comprendida entre la ambiente y la de reflujo de la mezcla de reacción, con la formación del deseado producto e hidrohalaro amínico de reacción.

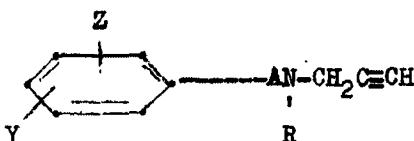
En la práctica, se añade lentamente el haluro de propargilo a la amina y se dispersa el aceptor hidrohalaro, si se emplea, en el disolvente de la reacción. Si se desea, puede invertirse el orden de adición de los reactivos. En cualquier caso, la adición se lleva a cabo con agitación y bajo las citadas condiciones de temperatura. Cuando se completa la reacción, se retiran las sales sólidas formadas por filtración y se lavan con acetona. Tras la retirada del disolvente, se destila fraccionalmente el residuo bajo reducida presión para obtener el deseado producto como base libre, que puede tratarse con cloruro de hidrógeno etéreo a la temperatura ambiente para obtener la sal ClH sólida.

Las propinilaminas en las que R' es alquilo inferior o bencilo se preparan mediante la reacción de proporciones equimoleculares de un haluro bencílico o haluro alquílico inferior con la

281088



sal sódica de una amina de fórmula:



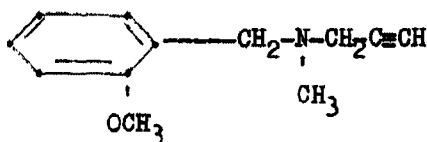
5 en amoniaco a temperatura ambiente o inferior. Tras la evaporación del amoniaco, se destila fraccionalmente el residuo para obtener la deseada propinilamina.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deberán considerarse como limitativos de la misma.

10

EJEMPLO 1

N-o-metoxibencil-N-metil-2-propinilamina



15

A una mezcla de 75,5 g (0,5 molécula-gramo) de N-metil-o-metoxibencilamina en 100 ml. de metanol se añadieron lentamente con agitación y a la temperatura ambiente 29,6 g (0,25 molécula-gramo) de bromuro de propargilo en 100 ml. de metanol. La resultante mezcla fué refluida durante 8 horas. Luego se retiró el metanol con la bomba de agua y se trató el residuo con 175 ml. de agua. La mezcla acuosa fue extractada dos veces con éter y el extracto etéreo se secó sobre sulfato cálcico. Se retiró el éter bajo vacío y se destiló fraccionalmente el residuo bajo reducida presión para obtener el deseado producto amino como líquido incoloro hirviendo a 119-123°C a 8 mm de presión. El análisis del producto reveló un 7,40% de nitrógeno, en comparación con un 7,36% calculado.

20

25

30

En forma similar, empleando acetona como medio de la reacción, se reaccionaron otras bencilaminas sustituidas mostradas en la siguiente tabla, como bromuro de propargilo, para obtener las correspondientes N-metil-2-propinilaminas sustituidas, que al



281088

reaccionar con cloruro de hidrógeno etéreo produjeron las correspondientes sales de cloruro de hidrógeno.

281088

1948

Order No.	Quantity	Description	Unit Price	Total
100	1
101	1
102	1
103	1
104	1
105	1
106	1
107	1
108	1
109	1
110	1



281088

Reaccionando cloruro de propargilo o bromuro de propargilo con N-metil-2,4-hidroxibencilamina, N-metil-3,4-dihidroxibencilamina, N-metil-m ó p-etoxibencilamina, N-metil-o, m ó p-isopropoxibencilamina, N-metil-2,4- ó 3,4- ó 3,5-dietoxi- ó di-n-propoxi- ó di-n-butoxi- ó di-n-amoxibencilamina en acetona o metanol como medio de reacción, se obtienen fácilmente los siguientes compuestos, respectivamente, que se consideran incluidos en el ámbito de la presente invención:

5

10

15

20

25

30

- N,-2,4-dihidroxibenil-N-metil-2-propinilamina
- N-3,4-dihidroxibencil-N-metil-2-propinilamina
- N-metoxibencil-N-metil-2-propinilamina
- N-p-etoxibencil-N-metil-2-propinilamina
- N-o-isopropoxibencil-N-metil-2-propinilamina
- N-m-isopropoxibencil-N-metil-2-propinilamina
- N-p-isopropoxibencil-N-metil-2-propinilamina
- N-2,4-dietoxibencil-N-metil-2-propinilamina
- N-3,4-dietoxibencil-N-metil-2-propinilamina
- N-3,5-dietoxibencil-N-metil-2-propinilamina
- N-2,4-di-n-propoxibencil-N-metil-2-propinilamina
- N-3,4-di-n-propoxibencil-N-metil-2-propinilamina
- N-3,5-di-n-propoxibencil-N-metil-2-propinilamina
- N-2,4-di-n-butoxibencil-N-metil-2-propinilamina
- N-3,4-di-n-butoxibencil-N-metil-2-propinilamina
- N-3,5-di-n-butoxibenil-N-metil-2-propinilamina
- N-2,4-di-n-amoxibencil-N-metil-2-propinilamina
- N-3,4-di-n-amoxibencil-N-metil-2-propinilamina
- N-3,5-di-n-amoxibencil-N-metil-2-propinilamina

Las correspondientes N-hidroxibencil-, N-alcoxi inferior bencil y N-dialcoxi inferior bencil-2- propinilaminas se obtienen al refluirse bromuro de propargilo o cloruro de propargilo



1962

281088

con las bencilaminas inmetiladas anteriormente enumeradas.

EJEMPLO 11

N-p-dimetilaminobencil-N-metil-2-propinilamina



5

10

15

20

25

30

Se colocaron 26,6 g (0,16 molécula-gramo) de N-metil-p-dimetilaminobencilamina, 22,4 g (0,16 molécula-gramo), de carbonato potásico anhidro y 100 ml. de acetona en un matraz de tres cuellos equipado con un condensador de reflujo, agitador mecánico y embudo para adiciones. A esta mezcla se añadieron a gotas durante un período de 25 minutos 19,3 g. (0,16 molécula gramo) de bromuro de propargilo. La mezcla de la reacción se agitó luego a la temperatura ambiente durante 30 minutos y seguidamente se reflujo durante 2 horas. Los sólidos granulares que se formaron fueron filtrados y la acetona destilada del filtrado. El residuo líquido fué tratado con 100 ml. de solución acuosa saturada de carbonato sódico para neutralizar cualquier bromuro de hidrógeno presente. La mezcla acuosa que contenía el deseado producto fué luego extractada, el extracto secado sobre sulfato calcico, el éter retirado del extracto seco y el residuo líquido fraccionalmente destilado bajo reducida presión para obtener la N-p-dimetilaminobencil-N-metil-2-propinilamina como líquido amarillo hirviendo a 115-117°C a 1 mm. Una porción de este producto fué disuelta en éter y tratada con ClH etéreo para obtener la sal hidrocioruro que, después de su re cristalización a partir de etanol, fundió a 169-170°C y contenía un 10,31% de nitrógeno en comparación con el valor calculado de un 10,18%.

Análogamente, puede reaccionarse bromuro de propargilo con una N-metil-aminobencilamina, y N-metil-monoalquil inferior aminobencilamina, N-metil-dialquil inferior aminobencilamina o

281088



dialquil inferior aminobencilamina, para obtener compuestos tales como los siguientes:

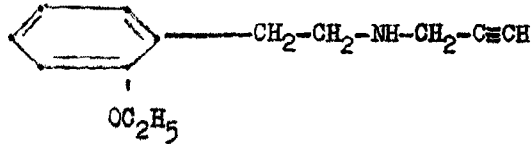
- N-o, m ó p-aminobencil-N-metil-2-propinilamina
- N-o, m ó p-metilaminobencil-N-metil-2-propinilamina
- 5 N-o, m ó p-etilaminobencil-N-metil-2-propinilamina
- N-o, m ó p-isopropilaminobencil-N-metil-2-propinilamina
- N-o, m ó p-seg-butilaminobencil-N-metil-2-propinilamina
- N-o, m ó p-n-amilaminobencil-N-metil-2-propinilamina
- N-o, m ó p-exilaminobencil-N-metil-2-propinilamina
- 10 N-o, m ó p-aminobencil-2-propinilamina
- N-o, m ó p-metilaminobencil-2-propinilamina
- N-o, m ó p-etilaminobencil-2-propinilamina
- N-o, m ó p-n-propilbencil-2-propinilamina
- N-o, m ó p-n-butilbencil-2-propinilamina
- 15 N-o, m ó p-seg-amilbencil-2-propinilamina
- N-o, m ó p-iscexilbencil-2-propinilamina
- N-o, ó m-dimetilaminobencil-N-metil-2-propinilamina
- N-o, m ó p-dietilaminobencil-N-metil-2-propinilamina
- N-o, m ó p-diisopropilaminobencil-N-metil-2-propinilamina
- 20 N-o, m ó p-di-n-butilaminobencil-N-metil-2-propinilamina
- N-o, m ó p-di-n-amilaminobencil-N-metil-2-propinilamina
- N-o, m ó p-di-seg-exilaminobencil-N-metil-2-propinilamina
- N-o, m ó p-dimetilaminobencil-2-propinilamina
- N-o, m ó p-dietilaminobencil-2-propinilamina
- 25 N-o, m ó p-di-n-propilaminobencil-2-propinilamina
- N-o, m ó p-di-terc-butilaminobencil-2-propinilamina
- N-o, m ó p-di-terc-amilaminobencil-2-propinilamina
- N-o, m ó p-di-seg-exilaminobencil-2-propinilamina

2281888²



Ejemplo 12

N-o-etoxifeniletíl-2-propinilamina



5

Se añade por porciones una molécula-gramo de bromuro de propargilo, con agitación, a dos moléculas-gramo de o-etoxi-fenilammina dispersas en 200 ml. de cloruro de metileno a la temperatura ambiente. Luego se refluxe la mezola de la reacción durante 4 horas para completar la reacción, evidenciado por la precipitación del sub-
 10 producto hidrobromuro de o-etoxifeniletilamina como sólido blanco. El hidrobromuro de amina es separado por filtración y el filtrado se-
 cado sobre sulfato magnésico anhidro. Tras la retirada del disolven-
 te y destilación del residuo bajo reducción de presión, se obtiene
 15 el producto deseado como líquido incoloro de un peso molecular de 203.

15

De modo análogo, pueden reaccionarse otras aminas con bromuro de propargilo para obtener las correspondientes 2-propinilaminas sustituidas o N-metil-2-propinilaminas sustituidas. Aminas típi-
 20 cas que pueden emplearse son:

20

3-(p-propoxifenil)-propilamina

4-(2,4-dimetoxifenil)-butilamina

N-metil-1-(o-amoxifenil)-etilamina

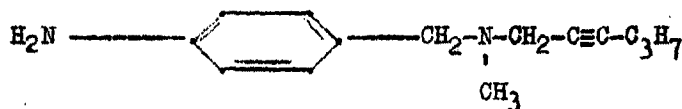
1-metil-2-(p-aminofenil)-etilamina

25

1-etil-4-(m-dietilaminofenil)-butilamina

Ejemplo 13

1-(N-p-aminobencil-N-metilamino)-2-exina



281088

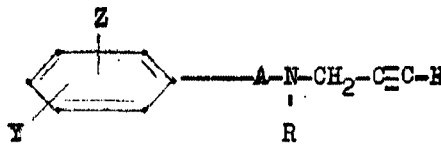


A una molécula gramo de sodamina en 500 ml. de amoniaco líquido se añade con agitación una molécula-gramo de N-metil-N-propargil-p-aminobencil-amina para formar la sal sódica de dicha amina. Seguidamente se añade a gotas una molécula-gramo de bromuro de propilo y se agita la mezcla de reacción por debajo de la temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se evapora el amoniaco y se toma el residuo en agua. Se extracta la mezcla acuosa con éter, se seca el extracto y se destila fraccionalmente para obtener la deseada 1-(N-p-aminobencil-N-metilamino)-2-exina como líquido incoloro de un peso molecular de 215.

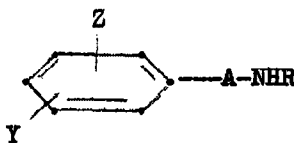
De igual manera puede reaccionarse cualquiera de las propinilaminas preparadas en los Ejemplos 1-12 con bromuro de bencilo o un bromuro de alquilo inferior para obtener los correspondientes derivados bencilicos o alquílicos inferiores.

REIVINDICACIONES

1. Método de preparación de un compuesto de fórmula



en la que Z es un miembro del grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo y alcóxido inferior, Y es un miembro del grupo consistente en hidróxilo, alcóxido inferior, amino, monoalquil inferior amino y dialquil inferior amino, A es un radical alquileno inferior y R es un miembro del grupo consistente en hidrógeno y metilo, que comprende la reacción de una proporción molecular de bromuro de propargilo con una proporción molecular por lo menos de un compuesto de fórmula





281 88

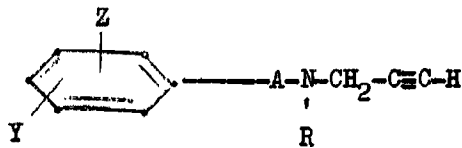
en la que Z, Y A y R son como anteriormente se definen, en un disolvente orgánico inerte, a una temperatura comprendida entre la ambiente y la de reflujo de la mezcla de reacción.

5

2. Método según la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un aceptor hidrihaluro.

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "METODO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO DE FORMULA:

10



Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria, que consta de doce páginas mecanografiadas.

Madrid, 26 septiembre de 1962

ALFONSO UNGRIA
P.P.