

RAN 4081/43



332,581

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I Ó N

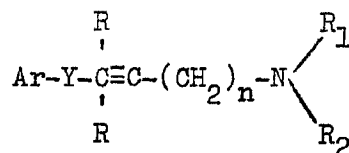
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMINAS ACETILÉNICAS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G. domiciliada en BASILEA (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta solicitud se refiere a una nueva clase de aminas acetilénicas y a un procedimiento para su preparación. Más particularmente la solicitud se refiere a compuestos de la fórmula

5.



I

POOR  
QUALITY



= 2 =

- en la que Y representa un átomo de azufre o de oxígeno; R es hidrógeno o alkilo inferior;  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno, independientemente, hidrógeno, alkilo inferior, alkenilo inferior o alkinilo inferior o, tomados juntos, representan alkileno inferior, aza-alkileno inferior, N-alkilo inferior-aza-alkileno inferior, oxa-alkileno inferior o tia-alkileno inferior;  $n$  es un número entero por valor de 1 a 3; y el símbolo Ar representa fenilo insustituído o fenilo que lleva uno o más de los substituyentes siguientes: halógeno, trihalometilo, alkilo inferior, hidroxilo-alkilo inferior, alkilmercapto inferior, alcoxilo inferior, nitro, amino, alkilamino inferior, dialkilamino inferior, acilo, acilamino, carboalcoxilo, carbamoilo, sulfonilo, sulfinilo, sulfamilo y ciano, con la salvedad de que cuando Ar es fenilo insustituído, uno por lo menos de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  es hidrógeno,

y a sus sales de adición de ácido y sales amónicas cuaternarias.

20. La expresión "alkilo inferior", tal como se usa en toda la descripción, denota hidrocarburos de cadena recta o ramificada que tienen de 1 a 7 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo y análogos. La expresión



"alkenilo inferior" denota hidrocarburos de cadena recta o ramificada que tienen de 2 a 7 átomos de carbono y por lo menos un enlace doble, tales como etenilo, alilo y análogos.

La expresión "alkinilo inferior" denota hidrocarburos de

5. cadena recta o ramificada que tienen de 2 a 7 átomos de carbono y por lo menos un enlace triple, tales como propinilo, butinilo y análogos. La expresión "halógeno" denota cualquiera de los cuatro halógenos, o sea cloro, bromo, yodo y fluor. Se prefieren los halógenos centrales, o sea el bromo y el cloro. La expresión "acilo" denota un radical de ácido orgánico, de preferencia un radical de ácido alifático, por ejemplo el radical derivado de un ácido alcanico inferior. La expresión "acilamino" denota el grupo -NHCOR, en el que R es un grupo alifático, de preferencia un grupo de alkilo inferior, o un grupo aromático, de preferencia un grupo de arilo o de aralkilo inferior. Grupos acilamínicos representativos, son por ejemplo, acetilamino, benzoilamino y análogos.
10. Los grupos alkilénicos inferiores de este invento son los que tienen menos de doce átomos de carbono. Así, por ejemplo, cuando  $R_1$  y  $R_2$  son alkileno inferior, el grupo  $-N \begin{matrix} / R_1 \\ \backslash R_2 \end{matrix}$  es
- 15.
- 20.

un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno y con 2 a 6 átomos de carbono en el anillo, como, por ejemplo, piperidilo, pirrilo, pirrolidino, etc. Cuando el grupo alkilénico inferior es un alkileno inferior de cadena ramificada, el ani-



- llo heterocíclico contiene uno o más substituyentes de alkilo inferior. Cuando los substituyentes  $R_1$  y  $R_2$ , tomados juntos son aza-alkileno inferior y N-alkilo inferior-aza-alkileno inferior, oxa-alkileno inferior o tia-alkileno inferior, el grupo  $N \begin{matrix} / R_1 \\ \backslash R_2 \end{matrix}$  es un heterociclo que contiene nitrógeno y uno o más átomos heterocíclicos adicionales, que pueden ser nitrógeno, oxígeno o azufre, tal como, por ejemplo, oxazolilo, tiazolilo, izo-oxazolilo, pirimidilo, piperacilo, morfolino y análogos. Los compuestos de la
5. fórmula I anterior en los que Y es un átomo de oxígeno y Ar representa fenilo que lleva de 1 a 3 substituyentes, que pueden ser iguales o diferentes y que se eligen en el grupo constituido por halo,  $CF_3$ , alkilo inferior, alcoxilo inferior, nitro y amino, mientras  $n$  es 1, constituyen un grupo
10. preferido. Se prefieren en especial los compuestos en los que Y es oxígeno, Ar es halofenilo uno por lo menos de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  es hidrógeno y  $n$  es 1.
- 15.

- Los compuestos de este invento pueden prepararse
20. en forma de sales de adición de ácido o sales amónicas cuaternarias aceptables farmacéuticamente. Las sales tóxicas pueden ser convertidas en sales aceptables farmacéuticamente por los métodos convencionales. Así, tanto las sales tóxicas como las atóxicas se hallan dentro del ámbito del invento. Las
25. sales de adición de ácido se preparan a partir de ácidos apro-



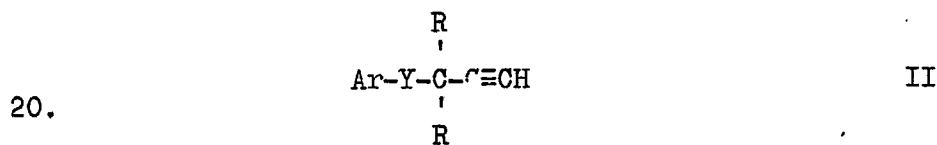
- piados, tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, etc.; ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y análogos; y ácidos orgánicos como el ácido acético, el ácido cítrico,
5. el ácido láctico, el ácido tartárico y análogos. Las sales amónicas cuaternarias se obtienen por adición de ésteres alquílicos, alkenílicos, cicloalquílicos o aralquílicos y análogos de los ácidos inorgánicos o los ácidos sulfónicos orgánicos a la forma de base libre de los compuestos amínicos terciarios.
- 10.

- Los nuevos compuestos de este invento son útiles como antidepresores. Más particularmente, son poderosos inhibidores de la monoaminooxidasa enzimática y resultan útiles en el estudio y el tratamiento de los estados de depresión mental. La N,N-dietil-4-(2,4,5-triclorofenoxi)-2-butinilamina, la N,N-dipropil-4-(2,4,5-triclorofenoxi)-2-butinilamina y la N-etil-4-(2,4,5-triclorofenoxi)-2-butinilamina han demostrado una inhibición particularmente marcada de la monoaminooxidasa enzimática en las pruebas con ratas y ratones. Los nuevos compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente pueden administrarse por vía interna, por ejemplo oral o parenteral, en formulaciones farmacéuticas convencionales y con dosifi-
- 15.
- 20.



- caciones ajustadas para atender los requerimientos individuales. Se los puede formular con vehículos inertes convencionales, orgánicos o inorgánicos, como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio,
5. talco, polialkilenglicoles, vaselina, gomas, etc. Se los puede preparar en formas de dosificación convencionales, ya sean sólidas (por ejemplo, pastillas, grageas, supositorios, cápsulas y similares) ya sean líquidas (como soluciones, suspensiones, emulsiones, etc.). Se los puede someter a los tratamientos convencionales, por ejemplo esterilización y análogos, y se los puede formular junto con coadyuvantes farmacéuticos convencionales, tales como preservadores, agentes estabilizadores, agentes emulgentes, amortiguadores, sales para ajustar la presión osmótica u otros materiales de actividad farmacéutica.
- 10.
- 15.

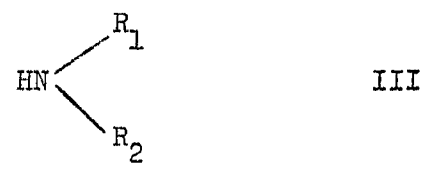
Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse por un procedimiento que consiste en:



en la que los símbolos Ar, Y y R tienen el significado ya expuesto antes,



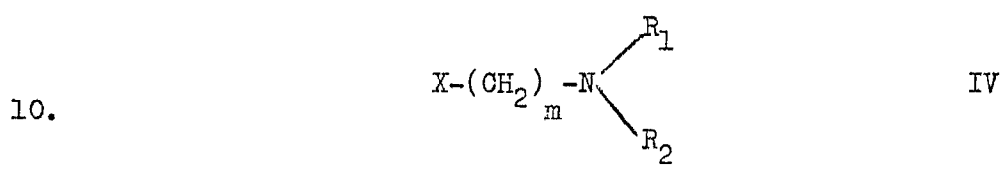
con un compuesto amínico de la fórmula



5. en la que los símbolos  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  tienen el significado ya expuesto,

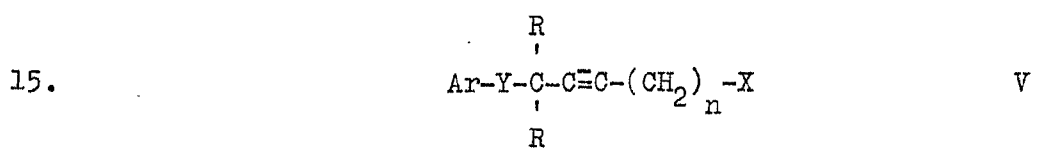
en presencia de formaldehído,

o bien tratar un compuesto de la fórmula II con un reactivo de Grignard, por ejemplo un haluro de etil-magnesio, y con un compuesto de la fórmula



10. en la que los símbolos  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  tienen el significado ya expuesto, X es halógeno y  $m$  es 2 o 3,

o bien tratar un compuesto de la fórmula





en la que los símbolos Ar, Y, R, n y X tienen el significado expuesto antes,

con un compuesto amínico de la fórmula III y, si se desea, convertir el producto resultante en una sal de adición de ácido o una sal amónica cuaternaria.

5.

En una modalidad del procedimiento de este invento, los compuestos de la fórmula I pueden prepararse tratando una ariloxialkila, o el tioéter correspondiente, con formaldehído o con formaldehído polimerizado, tal como paraformaldehído, y amoníaco o una amina primaria o secundaria. Ejemplos de aminas son las aminas alifáticas inferiores como las N-alkilaminas inferiores (por ejemplo, metilamina, etilamina, butilamina, etc.), las N,N-dialkilaminas inferiores (por ejemplo, dimetilamina, metiletilamina, metilpropilamina, etc.); las N-alkenilaminas inferiores (por ejemplo, alilamina, vutenilamina, etc.); las N,N-dialkilenilaminas inferiores (por ejemplo, dialilamina, dibutēnilamina, etc.); las N-alkinilaminas inferiores (por ejemplo, propinilamina, butinilamina, etc.); las N,N-dialkínilaminas inferiores (por ejemplo, dipropinilamina, dibutínilamina, etc.); las N,N-diaminas alifáticas (por ejemplo, metilalilamina, metilbitunilamina, etc.); y las aminas cíclicas (por ejemplo, pirrolidina, piperidina, morfolina, etc.). Si se desea, la reacción puede catalizarse con un catalizador ácido o un catalizador básico. La reacción puede catalizarse con-

10.

15.

20.

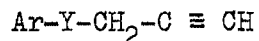


venientemente, por ejemplo, por adición de ácido acético y cloruro cuproso. De preferencia, la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte, como alcohol, dioxano y similares. La temperatura de reacción no es crítica,

5. aunque se prefiera actuar alrededor de la temperatura ambiente o por encima de ella, a ser posible alrededor de la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. La reacción se completa ordinariamente en unas 10 a 20 horas, aunque pueden emplearse periodos más breves o más prolongados según las condiciones de la reacción.
- 10.

La ariloxialkina de partida se prepara fácilmente condensando una l-haloalkina con fenol o un fenol o tiofenol apropiadamente substituídos, en condiciones básicas, de preferencia utilizando la sal alcalina del compuesto fenólico o tiofenólico. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente en presencia de un disolvente orgánico inerte, como por ejemplo alcohol o éter. Entre los materiales de partida preparados de este modo se hallan los compuestos representados por la fórmula

20.



IIa

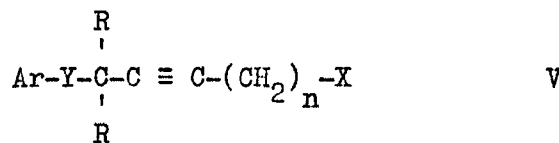
en la que Y representa un átomo de azufre o de oxígeno y el símbolo Ar representa fenilo insubstituído o fenilo que lleva uno o más de los subs-



- tituyentes siguientes: halógeno, trihalometilo, alkilo inferior, hidroxilo, hidroxil-alkilo inferior, alkilmercapto inferior, alcoxilo inferior, nitro, amino, alkilamino inferior, dialkilamino inferior, aciló, acilamino, carboalcoxilo, carbamoilo, sulfonilo, sulfinilo, sulfamilo y ciano.
- 5.

- En otra modalidad del procedimiento del invento, los compuestos de la fórmula I pueden prepararse tratando una ariloxialkina o el correspondiente tioéter de la fórmula II con un reactivo de Grignard, tal como el bromuro de etil-magnesio, en éter, para formar un reactivo de Grignard acetilénico, y tratando luego con un haluro aminoalifático o un haluro aminoetílico N-mono-alifático o N,N-dialifático, de preferencia un haluro etílico o propílico. La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de un disolvente orgánico inerte, como por ejemplo éter, tetrahidrofurano, dioxano, etc., y de preferencia a temperatura elevada, a ser posible entre más o menos la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.
- 10.
- 15.

20. En otra modalidad todavía del procedimiento de este invento, los compuestos de la fórmula I pueden prepararse tratando una ariloxihalopropina de la fórmula



en la que los símbolos Ar, Y, R y n tienen el mismo significado que antes y X es halógeno,

5. con un compuesto amínico de la fórmula III. La reacción puede efectuarse apropiadamente en presencia de un disolvente orgánico inerte, como éter, tetrahidrofurano, benceno, dimetilformamida, etc.; o bien puede efectuarse en ausencia de disolvente, utilizando como tal el amoníaco líquido o el reactivo amínico. La reacción se lleva a cabo de preferencia a temperatura elevada, por ejemplo a la temperatura de reflujo del reactivo amínico o del disolvente, y cuando es preciso, como en el caso del amoníaco líquido, a presión elevada y en recipiente cerrado. Los materiales de partida, o sea los compuestos de la fórmula V anterior, se preparan condensando fenol, o un fenol o el correspondiente tiofenol apropiadamente substituídos, con una alfa,omega-dihaloalkina, en condiciones alcalinas, de preferencia utilizando la sal alcalina del derivado fenólico apropiado. La reacción se efectúa convenientemente en presencia de un disolvente orgánico inerte, como alcanol, éter (por ejemplo, acetona o dioxano), etc. La temperatura no es crítica, aunque se prefiere
- 10.
- 15.
- 20.



- actuar a temperatura elevada, de conveniencia a una temperatura entre más o menos la ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. En alternativa, los compuestos de la fórmula V pueden prepararse por tratamiento del reactivo acetilénico de Grignard mencionado antes con un oxirano, por ejemplo óxido de etileno u óxido de 1,3-propileno, para formar el correspondiente alcohol alquílico, el cual, después de tratamiento con ácido halohídrico, forma el correspondiente derivado halogenado de la fórmula V.

5.

10. El invento comprenderase más plenamente a base de los ejemplos que siguen, los cuales deben entenderse como ilustraciones y no implican limitación para el invento aquí expuesto. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

15. EJEMPLO 1.

- En un matraz de fondo redondo y tres tubuladuras, de 500 cc y provisto de agitador y condensador de reflujo, se depositaron 23,6 g (0,10 moles) de éter de 2,4,5-triclorofenil-2-propinílico, 3,6 g (0,04 moles) de paraformaldehido, 8 g (0,11 moles) de dietilamina y 16 cc de dioxano. Después de 17 horas de reflujo, se enfrió la mezcla reaccional hasta la temperatura ambiente y se la diluyó con 300 cc de éter. La solución etérea se extrajo dos veces con 100 cc de ácido clorhídrico acuoso 3-n, frío. Los extractos ácidos, combi-

20.



- nados, se templaron en un baño de hielo y se basificaron con 300 cc de una solución acuosa de hidróxido sódico al 10%. Se extrajo la solución tres veces con 150 cc de éter, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó en vacío a 40°. El residuo se disolvió en 100 cc de etanol y se acidificó con 20 cc de cloruro de hidrógeno metanólico 8-n. Se añadió éter (50 cc) hasta la aparición de una tenue turbidez. Filtrando los cristales que se habían formado con el enfriamiento, se obtuvo clorhidrato de
5. N,N-dietyl-4-(2,4,5-triclorofenoxi)-2-butinilamina, de punto de fusión 151-153°.
- 10.

El éter 2,4,5-triclorofenil-2-propinílico utilizado como material de partida puede prepararse así:

- En un matraz de fondo redondo y tres tubuladuras, de 2 litros de capacidad y provisto de agitador y condensador de reflujo, se depositan 384 g (1,95 moles) de 2,4,5-triclorofenol, 750 cc de acetona, 255 g (2,14 moles de 3-bromo-1-propina y 295 g (2,14 moles) de carbonato potásico anhidro. Después de someter la mezcla reaccional a reflujo y agitación durante 8 horas, se la enfria hasta la temperatura ambiente, se filtra la materia sólida y se lava ésta con 300 cc de acetona. Se concentró el filtrado hasta sequedad, en vacío y a 60°, y se disuelve el residuo en 1,4 litros de etanol. Se añade agua (225 cc) y los cristales que se forman al templar se filtran y se secan en estufa de
- 10.
- 20.
- 25.



= 14 =

vacío, a la temperatura ambiente, lo que da éter 2,4,5-triclorofenil-2-propinílico, de punto de fusión 62-64°.

EJEMPLO 2.

- En un matraz de fondo redondo y tres tubuladuras,
5. de 500 cc de capacidad y provisto de agitador, se depositaron 47 g (0,2 moles) de éter 2,4,5-triclorofenil-2-propinílico, 16 g (0,22 moles) de dietilamina, 12,6 cc de ácido acético glacial, 17 cc (0,22 moles) de una solución acuosa de formaldehído al 37%, 0,5 g de cloruro cuproso y 20 cc de dioxano.
  10. Después de agitar a la temperatura ambiente por 17 horas, se diluyó la mezcla reaccional con 250 cc de éter y se la extrajo dos veces con 150 cc de ácido clorhídrico acuoso 3-n, frío, y dos veces con 100 cc de agua. Se templó y basificó el extracto acuoso con 250 cc de hidróxido amónico acuoso concentrado frío, se extrajo la solución tres veces con
  15. 20 cc de éter, se la lavó una vez con 150 cc de agua, se la secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó en vacío a 40°. El residuo se disolvió en 150 cc de etanol y se acidificó con 40 cc de cloruro de hidrógeno metanólico
  20. 8-n. Luego se añadió éter (100 cc) hasta la aparición de una tenue turbidez. Filtrando los cristales que se formaron durante el enfriamiento, se obtuvo clorhidrato de N,N-dietil-4-(2,4,5-triclorofenoxy)-2-butilamina, de punto de fusión 152-153°.



Por procedimientos análogos a los de los ejemplos 1 o 2 anteriores, se prepararon también los compuestos siguientes:

5. clorhidrato de N,N-dipropil-4-(2,4,5-triclorofenoxi)-2-butinilamina, a partir de alcohol, punto de fusión 168-170°.
- clorhidrato de N,N-dietil-4-(2,3-diclorofenoxi)-2-butinilamina, a partir de alcohol, punto de fusión 144°,
10. clorhidrato de 4-(2,4,5-triclorofenoxi)-1-(morfolino)-2-butina, a partir de alcohol, punto de fusión 205-206°,
- N,N-dietil-4-(4-metoxifenoxi)-2-butinilamina, base libre, de punto de ebullición 136°C/0,08 mm,  $n_D^{22} = 1,5180$ ,
- citrato de N,N-dietil-4-(4-metoxifenoxi)-2-butinilamina, a partir de alcohol punto de fusión 97-99°.
15. diclorhidrato de 4-(2,4,5-triclorofenoxi)-1-(4-metil-1-piperacínil)-2-butina, a partir de alcohol, punto de fusión 226-228°,
- clorhidrato de N,N-dialil-(2,3,4-triclorofenoxi)-2-butinilamina, de punto de fusión 161-162°,
20. N,N-dietil-4-(2-clorofenoxi)-2-butinilamina, base libre, de punto de ebullición 114°C/0,08 mm,  $n_D^{22} = 1,5300$ ,
- citrato de N,N-dietil-4-(2-clorofenoxi)-2-butinilamina, a partir de alcohol, de punto de fusión 114-115°,



citrato de N,N-dietil-4-(3-trifluorometilfenoxi)-2-butinilamina, a partir de alcohol, de punto de fusión 119-120º,  
clorhidrato de N,N-dietil-4-(2,6-dimetoxifenoxi)-2-butinilamina, a partir de alcohol, de punto de fusión 136-137º,  
5. clorhidrato de N,N-dimetil-4-(2,4,5-triclorofenoxi)-2-butinilamina, a partir de alcohol punto de fusión 171-172º,  
clorhidrato de N,N-dietil-4-(4-nitrofenoxi)-2-butinilamina, a partir de alcohol, punto de fusión 164-165º,  
citrato de N,N-dietil-4-(2,4-diclorofenoxi)-2-butinilamina,

10.

Los materiales de partida siguientes, requeridos para estos procedimientos, se prepararon por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1:

éter 2,3-diclorofenil-2-propinílico, de punto de fusión 47-49º,

15. éter 3-trifluorometil-2-propinílico, de punto de ebullición 40º/0,05 mm,

éter 2,6-dimetoxifenil-2-propinílico, de punto de ebullición 90º/0,03 mm,

20. éter 2,4-diclorofenil-2-propinílico, de punto de fusión 53-54º,

2-(2-propiloxi)-p-anisato de metilo, de punto de fusión 82-83º,



éter 2-clorofenil-propargílico, de punto de ebullición 56<sup>o</sup>/0,08 mm y

2,3-dicloro-1-(2-propinilmercapto)benceno, de punto de fusión 59-60<sup>o</sup>.

5. EJEMPLO 3.

En un matraz de fondo redondo y tres tubuladuras, de 250 cc de capacidad y provisto de agitador, condensador de reflujo, embudo de goteo y tubo secador de cloruro cálcico, se depositaron 1,2 g (0,05 moles) de doladuras de magnesio y 25 cc de éter anhidro. Se añadió a gotas, para mantener un reflujo suave, bromuro de etilo (5,5 g 0,05 moles) disueltos en 25 cc de éter anhidro. Luego se mantuvo la reacción en reflujo durante 15 minutos más. A continuación, se añadió a gotas éter 2,4,5-triclorofenil-2-propinílico (11,8 g, 0,05 moles) en un período de 15 minutos. Después de mantener la mezcla reaccional en reflujo durante 5 horas, se añadieron a gotas y en período de 10 minutos 6,9 g (0,05 moles) de cloruro de N,N-dietilaminoetilo y se prosiguió el reflujo durante 17 horas. Se enfrió luego la mezcla reaccional en un baño de agua helada y se añadió agua (100 cc) a gotas, seguido por 100 cc de ácido clorhídrico acuoso 6-n. Se separó la capa acuosa y se la extrajo dos veces con 100 cc de éter. Los extractos etéreos, combinados, se lavaron dos veces con 100 cc de agua. Se templó con un baño de hielo



- la solución acuosa combinada y se la basificó con 20 cc de una solución acuosa de hidróxido sódico al 10%. Se extrajo la solución tres veces con 75 cc de cloruro de metileno y los extractos orgánicos, combinados, se lavaron una vez con 100 cc de agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron a 50° en vacío. El residuo se disolvió en 50 cc de isopropanol y se acidificó con 10 cc de cloruro de hidrógeno metanólico 8-n. Luego se añadió éter (20 cc) hasta la aparición de una tenue turbidez. Filtrando los cristales que se formaron en el enfriamiento, se obtuvo clorhidrato de N,N-dietil-5-(2,4,5-triclorofenoxi)-3-pentilamina, de punto de fusión 179-181°.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 4.

15. En un matraz de tres tubuladuras y 1 litro de capacidad, provisto de agitador, condensador de reflujo y embudo de goteo, se depositaron 45 g (0,8 moles) de hidróxido potásico, 75 g (0,8 moles) de fenol y 275 cc de isopropanol. A la solución agitada, se añadieron a gotas 128 g (1,0 mol) de 1,4-diclorobutina en un período de 10 minutos. Después de calentar la mezcla en baño de vapor durante 90 minutos, se filtró la materia sólida, se lavó con 200 cc de isopropanol y se evaporó el filtrado en vacío a 60°. Luego se recogió el residuo en 200 cc de agua y 200 cc de éter, se separó la
- 20.



capa acuosa y se extrajo ésta dos veces con 100 cc de éter. Los extractos etéreos, combinados, se lavaron por dos veces con 100 cc de hidróxido sódico acuoso al 5% y por dos veces con 100 cc de una solución acuosa de cloruro sódico, saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron en vacío a 40°. Destilando el residuo a presión de 0,04 mm y temperatura de 93°, se obtuvo éter fenil-4-cloro-2-butinílico.

En un matraz de fondo redondo y tres tubuladuras, de 250 cc de capacidad y provisto de agitador y condensador de reflujo refrigerado mediante hielo seco, se depositaron 175 cc de etilamina líquida (destilada de un cilindro y condensada) y 41 g (0,23 moles) de éter fenil-4-cloro-2-butinílico, preparado tal como se ha expuesto antes. Después de someter la mezcla reaccional a reflujo y agitación durante 2 horas, se dejó evaporar el exceso de etilamina a la temperatura ambiente, durante la noche. Luego se suspendió el residuo en 200 cc de éter, se filtró y se evaporó el filtrado en vacío a 60°. El residuo se disolvió en 100 cc de isopropanol y se acidificó con 40 cc de cloruro de hidrógeno metanólico 8-n. Se añadió éter (50 cc) hasta la aparición de una tenue turbidez. Los cristales que se formaron dieron, una vez filtrados, N-etil-4-(fenoxi)-2-butinilamina, de punto de fusión 149-150°.



Por procedimiento análogo se preparó también clorhidrato de N-n-propil-4-(fenoxi)-2-butilamina, de punto de fusión 111-112°, y clorhidrato de N-metil-4-(fenoxi)-2-butinilamina, de punto de fusión 91-92°.

5. EJEMPLO 5:

- En un matraz de fondo redondo y tres tubuladuras, de 1 litro de capacidad y provisto de agitador, condensador de reflujo y embudo de goteo, se depositaron 158 g (0,8 moles) de 2,4,5-triclorofenol, 38 g (0,68 moles) de hidróxido potásico y 275 cc de isopropanol. A la solución, agitada, se añadieron a gotas 81 g (0,7 moles) de 1,4-diclorobutina, en un período de 15 minutos. Después de calentar la mezcla en baño de vapor durante 30 minutos, se evaporó el disolvente en vacío, a 60°, se suspendió el residuo en 200 cc de agua y 200 cc de éter y se filtró. Se separó la capa acuosa y se la extrajo tres veces con 100 cc de éter. Los extractos etéreos, combinados, se lavaron dos veces con 100 cc de hidróxido sódico acuoso al 5% y dos veces con 100 cc de una solución acuosa de cloruro sódico, saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron en vacío a 40°. El residuo, cristalizado de 200 cc de etanol, dio éter 2,4,5-triclorofenil-4-cloro-2-butinílico, de punto de fusión 77-78°.



- En un matraz de fondo redondo y tres tubuladuras, de 250 cc de capacidad y provisto de agitador y condensador de reflujo refrigerado por hielo, se depositaron 100 cc (2,2 moles) de etilamina líquida (destilada de un cilindro y condensada) y 20 g (0,7 moles) de éter 2,4,5-triclorofenil-4-cloro-2-butinílico, preparado tal como se ha expuesto antes. Después de someter la mezcla reaccional a reflujo y agitación durante 1 hora, se dejó evaporar el exceso de etilamina durante la noche, a la temperatura ambiente. Luego se suspendió el residuo en 300 cc de éter, se filtró y se evaporó en vacío a 60°. El residuo se disolvió en 100 cc de etanol y se acidificó con 300 cc de cloruro de hidrógeno metanólico 8-n. Se añadió éter (50 cc) hasta la aparición de una tenue turbidez. Los cristales que se formaron con el enfriamiento dieron, después de filtrados, clorhidrato de N-etil-4-(2,4,5-triclorofenoxi)-2-butilamina, de punto de fusión 163-164°.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 6.

- En un matraz de fondo redondo y tres tubuladuras, de 250 cc de capacidad y provisto de agitador y condensador de reflujo, se depositaron 25 g (0,9 moles) de éter 2,4,5-triclorofenil-4-cloro-2-butinílico y 100 cc de n-propilamina. Después de someter la mezcla reaccional a reflujo y agitación
- 20.



- durante 2 horas, se evaporó a 60° y bajo presión reducida el exceso de n-propilamina. Luego se suspendió el residuo en 300 cc de éter, se filtró y se evaporó el filtrado a 60° y con presión reducida. Se disolvió el residuo en
5. 100 cc de isopropanol y se le acidificó con 40 cc de cloruro de hidrógeno metanólico 8-n. Se añadió éter (50 cc) hasta la aparición de una tenue turbidez. Filtrando los cristales y recristalizándolos de 300 cc de isopropanol, se obtuvo clorhidrato de N-n-propil-4-(2,4,5-triclorofenoxi)-2-
10. -butinilamina, de punto de fusión 165-166°.

Por procedimiento análogo se preparó también clorhidrato de N-alil-4-(2,4,5-triclorofenoxi)-2-butinilamina, de punto de fusión 153-154°.

EJEMPLO 7.

15. En un matraz de fondo redondo y tres tubuladuras, de 250 cc de capacidad y provisto de agitador y condensador de reflujo refrigerado por hielo seco, se depositaron 175 cc de metilamina líquida (destilada de un cilindro y condensada) y 20 g (0,7 moles) de éter 2,4,5-triclorofenil-
20. -4-cloro-2-butinílico. Después de someter la mezcla reaccional a reflujo y agitación durante 4 horas, se dejó evaporar el exceso de metilamina durante la noche, a la temperatura ambiente. Luego se suspendió el residuo en 300 cc de éter,



- se filtró y se evaporó el filtrado a 60° y con presión reducida. El residuo se disolvió en 100 cc de isopropanol y se acidificó con 30 cc de cloruro de hidrogeno metanólico 8-n. Se añadió éter (50 cc) hasta la aparición de una tenue turbidez. Los cristales que se formaron dieron, después de filtrados, clorhidrato de N-metil-4-(2,4,5-triclorofenoxi)-2-butinilamina, de punto de fusión 168-170°.
- 5.

EJEMPLO 8.

- En una autoclave de 300 cc, forrada de vidrio,
10. se depositaron 250 cc de amoniaco líquido (destilado de un cilindro y condensado) y 28 g (0,1 mol) de éter 2,4,5-tricloro-fenil-4-cloro-2-butinílico. Se puso a calentar la mezcla reaccional a 35° durante 7 horas y con 55 atmosferas de presión, se dejó evaporar después el exceso de amoniaco, se recogió el residuo en 300 cc de cloruro de metileno y 300 cc de agua, se separó la capa acuosa y se extrajo ésta tres veces con 100 cc de cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno se combinaron y se lavaron una vez con 200 cc de agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron
15. y se evaporaron a 60° bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 200 cc de isopropanol y se acidificó con 20 cc de cloruro de hidrogeno metanólico 8-n. Se añadió éter (50 cc) hasta la aparición de una tenue turbidez y, filtrando los cristales que se formaron, se obtuvo clorhidrato de
- 20.



4-(2,3,5-triclorofenoxi)-2-butinilamina, de punto de fusión 195-196°. Por procedimiento análogo se preparó también 4-fenoxi-2-butinilamina.

EJEMPLO 9.

5.

Este ejemplo ilustra las formulaciones farmacéuticas que contienen clorhidrato de N,N-dietil-4-(2,4,5-triclorofenoxi)-2-butinilamina y es típico de las formulaciones farmacéuticas idóneas que incorporan los compuestos de este invento.

10.

FORMULACIONES PARA CAPSULAS

	<u>Por cápsula</u>
Clorhidrato de N,N-dietil-4-(2,4,5-triclorofenoxi)-2-butinilamina	25,0 mg
Lactosa	160,0 mg
Almidón de maiz	30,0 mg
Talco	5,0 mg
Peso neto total	<u>220,0 mg</u>

15.

Procedimiento

1. Se mezclan, en una mezcladora adecuada, el clorhidrato de N,N-dietil-4-(2,4,5-triclorofenoxi)-2-butinilamina, la lactosa y el almidón de maiz.



2. Se pasa la mezcla por una maquina desmenuzadora, utilizando un tamiz N° 1A y cuchillas delanteras.
  3. Se devuelve la mezcla a la mezcladora y se añade el talco. Se combina bien y se envasa en capsulas de gelatina, dura, en una máquina encapsuladora.
- 5.

FORMULACIONES DE PASTILLAS

	<u>Por pastilla</u>
Clorhidrato de N,N-dietil-4-(2,4,5-triclorofenoxi)-2-butilamina	10,0 mg
Lactosa	129,0 mg
Almidón de maíz	50,0 mg
10. Almidón de maíz pregelatinizado	8,0 mg
Estearato cálcico	<u>3,0 mg</u>
Peso total	200,0 mg

Procedimiento

1. Se mezclan, en una mezcladora apropiada, el clorhidrato de N,N-dietil-4-(2,4,5-triclorofenoxi)-2-butilamina, la lactosa, el almidón de maíz y el almidón de maíz pregelatinizado.
15. 2. Se pasa la mezcla por una máquina desmenuzadora, provista de tamiz n° 1A y con cuchillas delanteras.



- 3. Se devuelve la mezcla a la mezcladora y se la humedece con agua hasta formar una pasta espesa. La masa húmeda se pasa por un tamiz nº 12, y los granulos húmedos se secan en bandejas forradas de papel, a unos 45°C.
- 5. 4. Se devuelven a la mezcladora los granulos secados, se añade el estearato cálcico y se mezcla bien.
- 5. 5. Se comprimen los granulos en una pastilla de 200 mg de peso.

FORMULACIONES DE SUPOSITORIOS

10.		Por supositorio de <u>1.3 g</u>
	Clorhidrato de N,N-dietil-4-(2,4,5-	
	triclorofenoxi)-2-butinilamina	0.015 mg
	Wecobee M	1,240 mg
	Cera de carnauba	0,045 mg

Procedimiento

- 15. 1. Se funden el Wecobee M y la cera de carnauba en un recipiente de tamaño apropiado forrado de vidrio, se mezclan bien y se enfrian hasta 45°C.
- 2. Se introduce el clorhidrato de N,N-dietil-4-(2,4,5-triclorofenoxi)-2-butinilamina, que se ha reducido a un polvo fino y sin grumos, y se le agita hasta dispersión completa y uniforme.
- 20.



3. Se vierte la mezcla en moldes para supositorios,...
  - a fin de formar supositorios de 1,3 g de peso cada uno.
  4. Se enfrían los supositorios y se los saca de los moldes. Luego se los envuelve uno a uno en papel encerado para embalaje.
- 5.

FORMULACION PARENTERAL

	<u>Por cc</u>
Clorhidrato de N,N-dietil-4-(2,4,5-triclorofenoxi)-2-butinilamina	5 mg
Agua para inyección c.s. hasta	1 cc

Procedimiento:

10. 1. Se disuelve el clorhidrato de N,N-dietil-4-(2,4,5-triclorofenoxi)-2-butinilamina en parte del agua para inyección y luego se ajusta la solución al volumen final con más agua para inyección.
2. Se filtra la solución y se la deja reposar durante 24 horas. Luego se la vuelve a filtrar.
15. 3. Se envasa la solución en ampollas del tamaño deseado y se cierran éstas bajo atmósfera de nitrógeno.
4. Se esteriliza durante 20 minutos a unos 120°C.
5. Se examinan todas las ampollas y se desechan las que
20. contienen cantidades excesivas de fibras.



EJEMPLO 10.

Este ejemplo ilustra formulaciones farmacéuticas que contienen clorhidrato de N-etil-4-(2,4,5-triclorofenoxi)-2-butinilamina y es típico de formulaciones farmacéuticas idóneas que incorporan los compuestos del invento.

5.

FORMULACIONES PARA CAPSULAS

Por capsula

	Clorhidrato de N-etil-4-(2,4,5-triclorofenoxi)-2-butinilamina	10,0 mg
	Lactosa	175,0 mg
	Almidón de maíz	30,0 mg
10.	Talco	<u>5,0 mg</u>
	Peso total neto	220,0 mg

Procedimiento

1. Se mezclan, en una mezcladora apropiada, el clorhidrato de N-etil-4-(2,4,5-triclorofenoxi)-2-butinilamina, la lactosa y el almidón de maíz.
- 15.
2. Se pasa la mezcla por una máquina desmenuzadora, utilizando un tamiz nº 1A y cuchillas delanteras.
3. Se vuelve la mezcla a la mezcladora y se añade el talco. Se combina bien y se envasa en capsulas de gelatina dura,
- 20.
- en una máquina encapsuladora.



FORMULACIONES PARA PASTILLAS

	<u>Por pastilla</u>
Clorhidrato de N-etil-4-(2,4,5-triclorofenoxi)-2-butinilamina	25,0 mg
Lactosa	114,0 mg
5. Almidón de maíz	50,0 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	8,0 mg
Estearato cálcico	3,0 mg
	<hr/>
Peso total	200,0 mg

Procedimiento:

10. 1. Se mezclan, en una mezcladora apropiada, el clorhidrato de N-etil-4-(2,4,5-triclorofenoxi)-2-butinilamina, la lactosa, el almidón de maíz y el almidón de maíz pregelatinizado.
2. Se pasa la mezcla por una máquina desmenuzadora, provista de tamiz nº 1A y con cuchillas delanteras.
3. Se vuelve la mezcla a la mezcladora y se la humedece con agua hasta formar una pasta espesa. La masa húmeda se pasa por un tamiz nº 12, y los granos húmedos se secan en bandejas, forradas de papel, a unos 45°C.
15. 4. Se vuelven los gránulos secados a la mezcladora, se añade el estearato cálcico y se mezcla bien.
5. Se comprimen los granulos en una pastilla de 200 mg de peso.



FORMULACIONES PARA SUPOSITORIOS

por supositorio  
de 1,3 g

	Clorhidrato de N-etil-4-(2,4,5-	
	-triclorofenoxi)-2-butinilamina	0,010 gm
	Wecobee M	1,245 gm
5.	Cera de carnauba	0,045 gm

Procedimiento:

1. Se funden el Wecobee M y la cera de carnauba en un recipiente de tamaño apropiado, forrado de vidrio, se mezclan bien y se enfrían hasta 45°C.
10. 2. Se añade el clorhidrato de N-etil-4-(2,4,5-triclorofenoxi)-2-butinilamina, que se ha reducido a un polvo fino y sin grumos, y se agita hasta dispersión completa y uniforme.
3. Se vierte la mezcla en moldes para supositorios, a fin de obtener supositorios de 1,3 g de peso cada uno.
15. 4. Se enfrían los supositorios y se secan de los moldes. Luego se los envuelve uno a uno en papel de cera para empaque.

FORMULACION PARENTERAL

		<u>Por cc</u>
	Clorhidrato de N-etil-4-(2,4,5-	
	-triclorofenoxi)-2-butinilamina	5 mg
20.	Agua para inyección c.s. hasta	1 cc



Procedimiento:

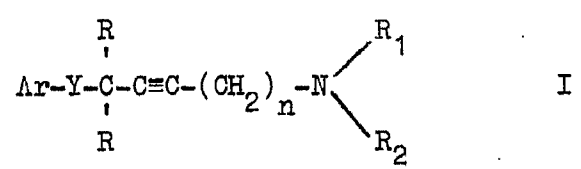
1. Se disuelve el clorhidrato de N-etil-4-(2,4,5-triclorofenoxi)-2-butanilamina en parte del agua para inyección, y luego se ajusta la solución al volumen final con más agua para inyección.
5. 2. Se filtra la solución y se la deja reposar durante 24 horas. Luego se la vuelve a filtrar.
3. Se envasa la solución en ampollas del tamaño deseado y se cierran éstas bajo atmósfera de nitrógeno.
4. Se esteriliza durante 20 minutos a unos 120°C.
10. 5. Se examinan todas las ampollas y se desechan las que contienen cantidades excesivas de fibras.



N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense nº 502.534 del 22 de octubre de 1965:

- 5. 1. Un procedimiento para la preparación de aminas acetilénicas, de la fórmula



- 10. en la que Y representa un átomo de azufre o de oxígeno; R representa hidrógeno o alkilo inferior; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno, independientemente, hidrógeno, alkilo inferior, alkenilo inferior o alkinilo inferior o, juntos, representan alkileno inferior, aza-alkileno inferior, N-alkilo inferior-aza-alkileno inferior, oxa-alkileno inferior o tia-alkileno inferior; n es un número entero por valor de 1 a 3; y el símbolo Ar representa fenilo o fenilo que
- 15. lleva uno o mas de los substituyentes siguientes:

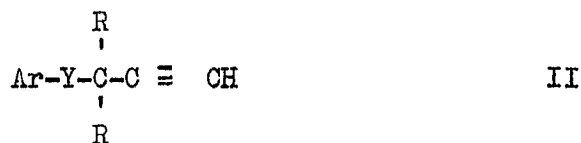


halógeno, trihalometilo, alkilo inferior, hidroxilo, hidroxialkilo inferior, alkilo inferior-mercapto, alcóxido inferior, nitro, amino, alquilamina inferior, dialquilamina inferior, acilo, acilamino, carboalcóxido inferior, carbonilo, sulfonilo, sulfinilo, sulfamilo y ciano, con la condición de que cuando Ar es fenilo insustituído, uno por lo menos de los símbolos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es hidrógeno,

y de sus sales, que se caracteriza por:

tratar un compuesto de la fórmula

10.



en la que los símbolos Ar, Y y R tienen el significado expuesto antes,

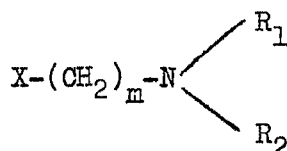
con un compuesto amínico de la fórmula

15.



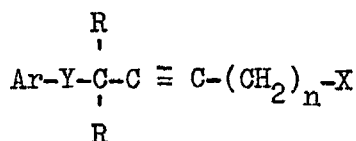


- en la que los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado expuesto antes,
- en presencia de formaldehído,
- o bien tratar un compuesto de la fórmula II con un reactivo de Grignard, por ejemplo un haluro de etil-magnesio, y con un compuesto de la fórmula
- 5.



IV

10. en la que los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado expuesto antes, X es halógeno y  $m$  es 2 o 3,
- o bien tratar un compuesto de la fórmula



V

15. en la que los símbolos Ar, Y, R,  $n$  y X tienen el significado ya expuesto,
- con un compuesto amínico de la fórmula III y, si se desea, convertir el producto resultante en una sal de adición de ácido o una amónica cuaternaria.



2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que Y en la fórmula II o la V es oxígeno.
3. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado en que  $n$  en la fórmula V es 1.
5. 4. Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado en que Ar en la fórmula II o la V representa fenilo que lleva 1 a 3 substituyentes, los cuales pueden ser iguales o diferentes y se eligen en el grupo constituido por halógeno, trifluorometilo, alkilo inferior, alcoxilo inferior, nitro y amino.
10. 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que en las fórmulas II, III y V, Y es oxígeno, Ar es halofenilo,  $n$  es 1 y uno, por lo menos, de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  es hidrógeno, mientras el otro es hidrogeno o alkilo inferior.
15. 6. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por tratarse éter 2,4,5-triclorofenil-2-propinílico con dietilamina, en presencia de formaldehido o paraformaldehido, o por tratarse éter 2,4,5-triclorofenil-4-halo-2-butinílico con dietilamina.
20. 7. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por tratarse éter 2,4,5-triclorofenil-2-propi-



nílico con dipropilamina, en presencia de formaldehído, o paraformaldehído, o por tratarse éter 2,4,5-triclorofenil-4-halo-2-butinílico con dipropilamina.

5. 8. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por tratarse éter 2,4,5-triclorofenil-2-propinílico con dialilamina, en presencia de formaldehído o paraformaldehído, o por tratarse éter 2,4,5-triclorofenil-4-halo-2-butinílico con dialilamina.

10. 9. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por tratarse éter 2,4,5-triclorofenil-2-propinílico con amoníaco, en presencia de formaldehído o paraformaldehído, o por tratarse éter 2,4,5-triclorofenil-4-halo-2-butinílico con amoníaco.

15. 10. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por tratarse éter 2,4,5-triclorofenil-2-propinílico con etilamina, en presencia de formaldehído o paraformaldehído, o por tratarse éter 2,4,5-triclorofenil-4-halo-2-butinílico con etilamina.

11. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por tratarse éter 2,4,5-triclorofenil-2-propiní-



lico con propilamina, en presencia de formaldehido o paraformaldehido, o por tratarse éter 2,4,5-triclorofenil-4-halo-2-butinílico con propilamina.

5. 12. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por tratarse éter 2,4,5-triclorofenil-2-propinílico con alilamina, en presencia de formaldehido o paraformaldehido, o por tratarse éter 2,4,5-triclorofenil-4-halo-2-butinílico con alilamina.

10. 13. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que en las fórmulas II, III, IV y V, Ar representa fenilo, Y es oxígeno,  $R_1$  es hidrógeno y  $R_2$  es hidrógeno, alkilo inferior, alkenilo inferior o alkinilo inferior.

15. 14. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3 y 13, caracterizado por tratarse éter fenil-propinílico con etilamina, en presencia de formaldehido o paraformaldehido, o por tratarse éter fenil-4-halo-2-butinílico con etilamina.



15. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, y 13, caracterizado por tratarse éter fenil-propinílico con propilamina, en presencia de formaldehído o paraformaldehído, o por tratarse éter fenil-4-halo-2-butinílico con propilamina.

16. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3 y 13, caracterizado por tratarse éter fenil-propinílico con amoníaco, en presencia de formaldehído o paraformaldehído, o por tratarse éter fenil-4-halo-2-butinílico con amoníaco.

10. 17. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado en que la reacción de un compuesto de la fórmula II con la amina de la fórmula III, en presencia de formaldehído, se cataliza por medio de un catalizador ácido o básico.

15. 18. Un procedimiento según la reivindicación 17, caracterizado por catalizarse la reacción mediante la adición de ácido acético y cloruro cuproso.



19. Un procedimiento para la preparación de aminas acetilénicas.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 39 hojas, foliadas y escritas a maquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 21 de octubre de 1966

p.a.

**JAIMÉ ISERN**

**P. P.**

Firmado: LUIS REY PADILLA