

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	437.790	
	22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCIÓN

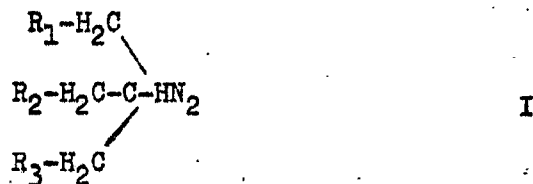
60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
815.273	20 de Mayo de 1.974	Bélgica.-
64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C, A61K	
67 TITULO DE LA INVENCIÓN		
Procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas y veterinarias.-		
68 SOLICITANTE (S)		
LABAZ.-		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Avenue Pierre ler de Serbie, 39, F - 75008 PARIS, Francia.-		
69 INVENTOR (ES)		
70 TITULAR (ES)		
71 REPRESENTANTE		
D. Jaime Gómez-Acebo y Modet		

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas y veterinarias útiles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y para corregir las perturbaciones extra-piramidales provocadas por neurolepticos, cuyas composiciones comprenden, como ingrediente activo esencial, al menos un derivado de metilamina de fórmula:

5.

Los compuestos farmacológicamente activos obtenidos mediante el procedimiento de la invención, corresponden a la siguiente fórmula general:

10.



15.

en la que R_1 y R_3 representan cada uno un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenoilo o alquinilo de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, siendo tales los radicales R_1 , R_2 y R_3 que el compuesto de fórmula I posee de 5 a 13 átomos de carbono, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de dicho derivado.

20.

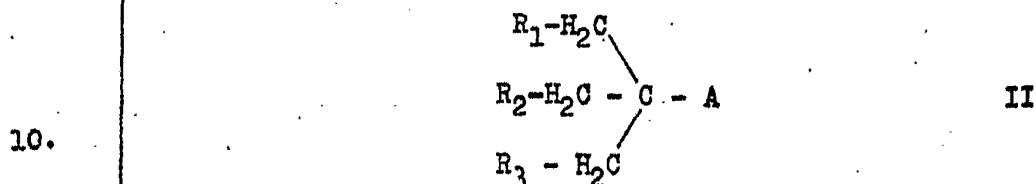
Las sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de fórmula I, pueden ser, por ejemplo, las sales de adición de ácido obtenidas con un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, o con un ácido orgánico en el cual el grupo carboxilo libre está unido a un radical alifático saturado o insaturado, o un radical aromático o aralquilo que puede contener opcionalmente un segundo grupo carboxilo tal como por ejemplo, ácido fumárico.

25.

30.

De acuerdo con el proceso de la invención, las composiciones terapéuticas en cuestión pueden prepararse del siguiente modo:

5. tratar, en un medio adecuado, con un ácido fuerte farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico o sulfúrico, un isocianato o una N-formilamina de fórmula general:



15. en la que R_1 , R_2 y R_3 se definen como anteriormente y A es el grupo $N=C=O$ o $NH-\overset{O}{\underset{|}{C}}-H$, para formar la correspondiente sal de adición de ácido del compuesto requerido de fórmula I la cual, si se desea, puede reaccionarse con una base tal como, por ejemplo, hidróxido sódico para obtener el compuesto de fórmula I en forma de su base libre la cual puede hacerse reaccionar con un ácido orgánico o inorgánico, y asociar entonces el compuesto de fórmula I así obtenido, bien en forma de la base libre o bien en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, con un vehículo o excipiente farmacéutico y, si se desea, con otros derivados de metilamina de fórmula I o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

- 20.
25. El tratamiento del compuesto de fórmula II con el ácido se puede efectuar utilizando los reactivos implicados a una temperatura entre 15 y 100°C, preferiblemente entre 50 y 90°C.

30. Las composiciones terapéuticas, obtenidas por el proceso de esta invención, se presentarán normalmente en una

unidad de dosificación adecuada al modo requerido de administración.

5. Para administración oral, la composición puede tener la forma, por ejemplo, de una tableta revestida o sin revestir, una cápsula de gelatina dura o blanda, una suspensión o un jarabe. Alternativamente, la composición puede tener la forma de un supositorio para administración rectal o de una solución o suspensión para administración parenteral.

10. Cuando se encuentra en forma de una unidad de dosificación, la composición puede contener de 5 a 50 mg, preferiblemente de 5 a 10 mg del ingrediente activo por unidad de dosificación para administración rectal o de 1 a 10 mg del ingrediente activo por unidad de dosificación para administración parenteral.

15. La dosificación diaria será con preferencia de 10 a 60 mg de principio activo para una persona con un peso de 60 kgs.

20. De acuerdo con el modo requerido de administración, los vehículos o excipientes farmacéuticos en cuestión serán, por ejemplo, talco, estearato de magnesio, azúcar de leche, carboximetilcelulosa, almidones, caolín, levilita y manteca de cacao.

Entre los compuestos de fórmula I, un cierto número de ellos se pueden considerar como nuevos, especialmente:

25. 1,1-dietil-n-butilamina
1,1-di-n-propil-n-propilamina
1-etil-1-isobutil-n-butilamina
1,1,3-trimetil-n-heptilamina
1,1-dimetil-3-etil-n-hexilamina
30. 1,3-dimetil-1-etil-n-hexilamina

- 1,3-dimetil-1-n-propil-n-pentilamina
1-metil-1-isobutil-n-pentilamina
1-metil-1-n-propil-n-hexilamina
1-n-propil-1-isobutil-n-butilamina
5. 1,1-diisobutil-n-butilamina
1-etil-1-n-propil-n-pentilamina
1-n-propil-1-isobutil-n-butilamina
1-n-propil-1-terc-butil-n-butilamina
1,1-di-n-propil-3-butin-1-ilamina
10. así como las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de cada uno de estos nuevos derivados de metilamina, junto con el fumarato ácido de 1,1-di-n-propil-n-butilamina.
Sin embargo, existe un cierto número de los compuestos obtenidos por la invención que ya son conocidos.
15. A este respecto se pueden citar por ejemplo:
1,1-di-(2-propen-1-il)-3-buten-1-ilamina
o triatilmetilamina, 1,1-dialil-n-butilamina y 1,1-dialil-n-pentilamina descritas en J. Amer. Chem. Soc., 65, 87 (1.943)
1,1,3,3-tetrametil-n-butilamina publicada en J. Amer. Chem. Soc.,
20. 70, 4048 (1.948)
1-metil-1-etil-n-pentilamina
1-metil-1-etil-n-propilamina
todas ellas descritas en J. Amer. Chem. Soc., 75, 4297 (1.953)
1,1-dietil-n-propilamina
25. que ya se encuentran en el mercado.
No obstante, se desconoce hasta el presente la atribución de ninguna actividad terapéutica para éstos compuestos conocidos.
Similarmente, la tri-n-propilmetilamina o 1,1-di-n-propil-n-butilamina y tri-n-butilmetilamina o 1,1-di-n-butil-n-pen-
30.

5. tilamina, han sido descritos por SPERBER et al. en J. Amer. Chem. Soc., 71, 3352 (1.949) en donde se presentan como "siendo menos espasmolíticos y más tóxicos que las correspondientes tri-n-propilmetilaminas". Como se indica en la referencia en cuestión, se trata más de un problema de actividad antiespasmódica musculotrópica.

10. Independientemente del hecho de que la información suministrada por esta publicación, en relación a éstos dos compuestos de fórmula I, carece totalmente de precisión, no existe nada en éste ensayo que pudiera incluso sugerir de una forma remota las actividades que, a la luz de la presente invención, puedan atribuirse a los compuestos de fórmula I en general y a las tri-n-propil- y tri-n-butyl-metilaminas en particular.

15. La publicación relativa a la actividad espasmolítica así atribuida a los dos derivados de metilamina en cuestión no proporciona de hecho ningún detalle en relación al grado de actividad ni hace alusión alguna al método por lo cual se demostró la actividad espasmolítica. Adicionalmente, no se ofrecen datos de toxicidad. La información farmacológica publicada por SPERBER et al. es por lo tanto demasiado vaga para permitir a alguien deducir que las tri-n-propil- y tri-n-butyl-metilaminas tienen una actividad espasmolítica suficiente a dosis no tóxicas para que dichos compuestos sean probablemente de utilidad como agentes terapéuticos.

25. En el transcurso de los ensayos farmacológicos realizados con los compuestos de fórmula I, la actividad espasmolítica de tri-n-propilmetilamina o 1,1-di-n-propil-n-butylamina fué investigada "in vitro". En total acuerdo con los hallazgos de SPERBER et al., se observó que la actividad espasmolítica de este compuesto es muy débil, de hecho no existiendo prácticamente

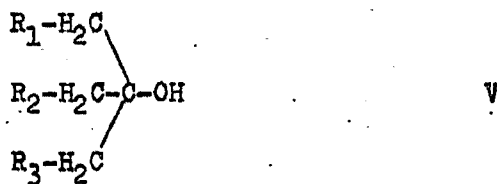
30.

5. en donde R_1 , R_2 y R_3 se definen como anteriormente, en la fórmula II, con un agente de cloración tal como, por ejemplo, cloruro de tionilo u oxalilo, para obtener el correspondiente cloruro de acilo el cual se trata entonces con un azida de metal alcalino, tal como, por ejemplo, azida sódica, que proporciona el compuesto requerido de fórmula II, o siguiendo otro procedimiento, calentando un compuesto de fórmula IV directamente con azida de hidrógeno en un medio ácido, por ejemplo, ácido sulfúrico, para obtener el compuesto deseado de fórmula II.
- 10.

En este último caso, el isocianato así formado es inmediatamente convertido por hidrólisis a la correspondiente amina de fórmula I;

b) cuando A representa el radical $\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$:

15. por calentamiento de un alcohol terciario de fórmula general:



20. en donde R_1 , R_2 y R_3 se definen como anteriormente en los compuestos de fórmula II, con un cianuro alcalino tal como, por ejemplo, cianuro potásico o sódico en presencia de un ácido tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico.

25. Los compuestos de fórmula III se pueden obtener por reacción de amoníaco anhidro con los correspondientes ácidos de fórmula IV o preferiblemente con los haluros de estos ácidos. Los ácidos se pueden preparar a partir de los alcoholes de fórmula V y ácido fórmico en un medio de ácido sulfúrico.

30. Los compuestos de fórmula V son o bien compuestos conocidos o bien pueden prepararse según procedimientos cono-

cidos tales como, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de organo-litio con una cetona adecuada en un medio éter anhidro tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

5. Se ha descubierto que los derivados de metilamina de fórmula I, así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, poseen valiosas propiedades farmacológicas que los hacen probablemente útiles en la terapia humana y veterinaria.

10. En particular, se ha encontrado que los compuestos de la invención presentan propiedades noradrenérgicas centrales y dopaminérgicas centrales. Estas últimas propiedades se manifiestan por sí mismas por una acción inhibitoria sobre la catatonía y catalépsia inducidas por reserpina y neurolepticos.

15. Los ensayos farmacológicos realizados con los compuestos de la invención han demostrado que el hidrocloreto de tri-n-propilmetilamina o el hidrocloreto de 1,1-di-n-propil-n-butilamina, poseen un marcado grado de actividad. Sin embargo, de un modo sorprendente y muy inesperado se observó que el fumarato

20. ácido de 1,1-di-n-propil-n-butilamina presenta un grado de actividad que es incluso marcadamente más grande que el presentado por el correspondiente hidrocloreto. De hecho, se observó que el fumarato ácido 1,1-di-n-propil-n-butilamina es de 20 a 40 veces más activo que el correspondiente hidrocloreto, en los

25. ensayos que implican una catatonía inducida por reserpina y por neurolepticos.

30. La enfermedad de Parkinson es una afección crónica y progresiva caracterizada en particular por una deficiencia de dopamina en el tálamo y en los núcleos caudatum y lenticular, con aquinesia, rigidez y tremor como síntomas visibles.

Para combatir el síndrome de Parkinson ya se han propuesto muchas drogas activas. La mayoría de estos productos son agentes anti-colinérgicos centrales con efectos anticolinérgicos periféricos. Estos compuestos son de origen natural, tales como, por ejemplo, atropina, o se obtienen de un modo sintético, por ejemplo, como dietazina, benzotropina o trihexifenidilo.

5.

Sin embargo, estas drogas pueden presentar efectos secundarios indeseables, debido en la mayoría de los casos a sus propiedades anti-colinérgicas periféricas, tomando la forma dichos efectos secundarios, por ejemplo, de sequedad de la boca, dificultad en la acomodación óptica, taquicardia, constipación y retención de orina. Estos productos estarán por lo tanto contraindicados en los casos de glaucoma y hipertrofia de la próstata.

10.

15.

En el parkinsonismo se ha propuesto también L-dopa o levodopa, un precursor de dopamina. Sin embargo, a la vista de su destrucción parcial en el sistema digestivo, la L-dopa debe administrarse a dosis muy elevadas, lo cual induce con frecuencia a unos efectos secundarios indeseables. Los efectos secundarios más serios son de naturaleza cardiovascular y en particular toman la forma de perturbaciones del ritmo cardiaco e hipotensión ortostática. Los pacientes tratados con L-dopa deben no presentar, por lo tanto, contraindicaciones sobre el plano cardiaco.

20.

25.

Recientemente, para la terapia antiparkinsoniana se ha propuesto amantadina, es decir l-amino-adamantano. Este producto, que estimula la liberación de dopamina es muy activo pero produce diversos efectos secundarios indeseables y disminuye también de actividad después de un cierto periodo de tiempo.

30.

5. Por esta razón, resulta muy difícil para el médico elegir entre las diversas drogas antiparkinsonianas, para encontrar la eficaz en el caso a tratar. Cada paciente debe considerarse como un caso individual. Todos los métodos conocidos del tratamiento de la enfermedad de Parkinson son sintomáticos y, a pesar de la medicación usada, la enfermedad continua avanzando. El tratamiento del parkinsonismo requiere el uso sucesivo de una o más sustancias terapéuticas. Con frecuencia, deben administrarse simultáneamente dos agentes antiparkinsonianos, considerándose el primero de ellos como la droga básica y el segundo como una droga auxiliar o adicional. Además, puesto que el tratamiento es de larga duración, es necesario el uso alterno de productos diferentes.

10.

15. Por lo tanto puede considerarse como de una importancia principal el hallazgo de nuevos agentes antiparkinsonianos. Desde este punto de vista, los compuestos de fórmula I constituirán unas valiosas adiciones a la terapia antiparkinsoniana, puesto que hasta el presente no existe agente ideal alguno para el tratamiento de esta enfermedad como anteriormente se ha explicado detalladamente.

20.

25. En consecuencia, los compuestos de la invención constituirán unas valiosas adiciones al arsenal terapéutico a disposición del médico y proporcionará una medicación de sustitución útil para cualquier droga que llegue a ser ineficaz por cualquier razón, tal como un cambio en el estado del paciente o habituación.

30. Si bien el espectro farmacológico de los compuestos de la invención es muy similar al de la amantadina, los ensayos farmacológicos realizados con los compuestos de fórmula I han revelado unas marcadas diferencias en comparación con la

5. amantadina. Por ejemplo, cuando se comparan las dosis de los compuestos de invención y de amantadina que tienen un cierto grado de actividad, se ha observado que la dosis activa en cuestión está siempre proporcionalmente más allá de la dosis tóxica en el caso de los compuestos de la invención que en el caso de la amantadina. En otras palabras, el margen de seguridad ofrecido por los compuestos de la invención es superior al presentado por la amantadina. Otras diferencias que son particularmente evidentes han sido observadas con el compuesto preferido de la invención, especialmente:

10. tri-n-propilamina o 1,1-di-n-propil-n-butilamina en forma básica o en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, tal como el hidrocloruro o el fumarato ácido.

15. Por ejemplo, en el plano cardiovascular, se ha observado que el compuesto preferido de la invención no causa efecto indeseable alguno sobre el electrocardiograma, mientras que una dosis de 5 mg/kg de amantadina inyectada en el perro provoca una arritmia cardíaca debido a los extrasistoles ventriculares. También se ha encontrado que el compuesto preferido de la invención no potencia los efectos periféricos de la norepinefrina y no es un agente gangliopléxico, mientras que los ensayos realizados con amantadina han demostrado que este compuesto potencia los efectos adrenérgicos periféricos y ejerce además una acción gangliopléctica.

20. El compuesto preferido de la invención que no presenta estos efectos secundarios indeseables observados con la amantadina, no inducirán por lo tanto perturbaciones cardíacas o desórdenes de la presión arterial.

25. Como antes se ha mencionado, ciertos tipos de agentes antiperkinsonianos, tales como dietazina, benztropina, etc.,

30.

provocan frecuentemente efectos secundarios indeseables de naturaleza anti-colinérgica (sequedad de la boca, dificultad en la acomodación óptica, etc.).

5. El compuesto preferido de la invención, al estar libre de actividad anti-colinérgica, no presenta estas desventajas.

10. Similarmente, el compuesto preferido de la invención puesto que está libre de propiedades eméticas y de efectos secundarios indeseables sobre el electrocardiograma, no provocará vómitos o arritmia cardiaca que son dos de los efectos secundarios frecuentes de la L-dopa.

15. Se ha llevado a cabo ensayos farmacológicos con vistas a determinar las diversas propiedades de los compuestos de la invención que, tomadas en conjunto, son capaces de hacer que los compuestos sean útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y para corregir las perturbaciones extra-piramidales inducidas por neurolépticos.

I. Inhibición de la catatonia inducida por reserpina y por neurolépticos (propiedades dopaminérgicas)

20. 1. Inhibición de la catatonia inducida con reserpina

25. Después de administrarse a la rata una dosis suficiente de reserpina, se presenta una serie de síntomas, más particularmente ptosis, catatonia y una caída en la temperatura central. Estos síntomas son causados por el agotamiento de la reserva intragranular de aminas biogénicas en los terminales sinápticos.

30. Los antidepresivos del tipo tricíclico así como los inhibidores de oxidasa de monoaminas (I.M.A.O) antagonizan más particularmente la aparición de ptosis y la caída en la temperatura central. En la catatonia, la acción de tales compuestos no

es inexistente pero es considerablemente menos marcada.

Al contrario, los agentes antiparkinsonianos sintéticos influyen principalmente la catatonía mientras que su actividad sobre la ptosis e hipotermia es inexistente o más débil.

5.

Una dosis oral del compuesto a estudiar, en solución acuosa, fué administrada a lotes de 10 ratas macho de la raza OFA con un peso aproximado de 150 a 200 g. Transcurridos 30 minutos, se administró por vía intraperitoneal una dosis de 5 mg/kg de reserpina. Transcurridas 3 horas desde la inyección de reserpina, los animales fueron suspendidos por las cuatro patas en un alambre horizontalmente estirado fijado a 15 cm del suelo. Los animales catatónicos fueron aquellos que mantuvieron la posición así ofrecida durante por lo menos 30 segundos. Cada animal que mantuvo la posición así ofrecida, recibió la evaluación de 1 y aquellos que no mantuvieron dicha posición fueron evaluados con cero. Por lo tanto, la evaluación máxima fué de 10 por lote. Se llevó a cabo un ensayo idéntico con animales de control que recibieron reserpina pero ninguno de los compuestos bajo estudio.

10.

15.

20.

Los siguientes compuestos de fórmula I fueron ensayados en comparación con amantadina según el proceso indicado anteriormente. Estos compuestos fueron estudiados preferiblemente en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable tal como el hidrocloreto o el fumarato.

25.

1,1-Di-n-propil-n-butilamina (Compuesto 1)

1-etil-1-n-propil-n-butilamina (Compuesto 2)

1-etil-1-isobutil-n-butilamina (Compuesto 3)

1-etil-1-n-propil-n-pentilamina (Compuesto 4)

30.

1-n-propil-1-isobutil-n-butilamina (Compuesto 5)

- 1,3-dimetil-1-n-propil-n-pentilamina (Compuesto 6)
1,3-dimetil-1-etil-n-hexilamina (Compuesto 7)
1-metil-1-isobutil-n-pentilamina (Compuesto 8)
1-metil-1-n-propil-n-hexilamina (Compuesto 9)
5. 1,1-dimetil-n-octilamina (Compuesto 10)
1,1-di-(2-propen-1-il)-3-buten-1-ilamina (Compuesto 11)
1,1-di-n-butyl-n-pentilamina (Compuesto 12)
1,1,3-trimetil-n-heptilamina (Compuesto 13)
1,1-dietyl-n-butylamina (Compuesto 14)
10. 1,1-dietyl-n-propilamina (Compuesto 15)
1,1-dimetil-n-propilamina (Compuesto 16)
1,1-dimetil-3-etil-n-hexilamina (Compuesto 17)
1,1-diisobutil-n-butylamina (Compuesto 18)
1-n-propil-1-isopropil-n-butylamina (Compuesto 19)
15. 1-n-propil-1-terc-butyl-n-butylamina (Compuesto 20)
1,1-di-n-propil-3-butin-1-ilamina (Compuesto 21)

Los resultados obtenidos con los compuestos de fórmula I indicados anteriormente, así como con amantadina, se ofrecen en la tabla I dada a continuación. Estos resultados se expresan del siguiente modo:

20. 0 : representa 0 % de inhibición de catatonía en comparación con los controles (especialmente una evaluación de 10 por lote estudiado).
1 : representa de 20 a 30 % de inhibición de catatonía en comparación con los controles (especialmente una evaluación de 7 a 8 por lote estudiado).
25. 2 : representa un 50 % de inhibición de catatonía en comparación con los controles (especialmente una evaluación de 5 por lote estudiado).
30.

3 : representa de 70 a 80 % de inhibición de catatonía en comparación con los controles (especialmente una evaluación de 2 ó 3 por lote estudiado).

5. 4 : representa un 100 % de inhibición de catatonía en comparación con los controles (especialmente una evaluación de 0 por lote estudiado).

T A B L A I

10.	Compuesto	Dosis administrada en mg/kg	Inhibición de catatonía inducida con reserpina
	1	5	4
	2	5	1
	3	20	3
15.	4	20	3
	5	20	2
	6	20	1
	7	20	1
	8	20	1
20.	9	20	1
	10	20	1
	11	20	1
	12	20	1
	13	25	1
25.	14	50	3
	15	50	1
	16	50	1
	17	11	1
	18	12	2
30.	19	6	3

T A B L A I (continuación)

Compuesto	Dosis administrada en mg/kg	Inhibición de catatonía inducida con reserpina
20	6	2
21	30	1
Amantadina	100	4

10.

Estos resultados demuestran que el compuesto 1, que constituye el compuesto preferido de la invención, es tan activo como la amantadina pero a una dosis que es 20 veces inferior a la dosis de amantadina.

2. Inhibición de catatonía inducida por neurolepticos

15.

El bloqueo de receptores dopaminérgicos por neurolepticos en el sistema extra-piramidal, induce catatonía en la rata. La catatonía se diferencia de las propiedades sedantes por medio del ensayo utilizado anteriormente para la catatonía inducida con reserpina. En el presente caso, se utilizó también el mismo sistema de evaluación.

20.

Una dosis oral del compuesto a estudiar, en solución acuosa, se administró a lotes de 10 ratas macho de la raza OFA con un peso aproximado de 150 a 200 g. Transcurridos 30 minutos, se suministró por vía intraperitoneal una dosis de 12,5 mg/kg de proclorperazina. Tres horas después de la inyección de este último compuesto, se midió la catatonía. Se llevó a cabo también un ensayo idéntico con animales de control que recibieron proclorperazina pero ninguno de los compuestos bajo estudio.

25.

Los resultados obtenidos con los compuestos anteriormente indicados, en comparación con la amantadina, se resumen en la siguiente Tabla II. El sistema de evaluación utilizado

30.

fué el ofrecido anteriormente en la Tabla I.

T A B L A II

Compuesto	Dosis administrada en mg/kg	Inhibición de catatonía inducida con reserpina
5. 1	5	4
2	5	1
3	20	3
4	20	3
10. 5	20	4
6	20	1
7	40	1
8	50	4
9	20	1
15. 10	50	1
11	20	1
12	20	1
13	20	1
14	50	3
20. 15	50	3
16	10	1
17	11	2
18	12	1
19	6	3
25. 20	50	1
21	30	4
Amantadina	100	4

30. Estos resultados demuestran que el compuesto 1 es también 20 veces más activo que la amantadina en este ensayo

y que el compuesto 5 es cinco veces más activo que la amantadina, mientras que el compuesto 8 es dos veces tan activo.

5. Por otra parte, el compuesto 1 a una dosis tan baja como de 1 mg/kg, provoca una inhibición del 70 % de la catatonía inducida por neurolepticos.

10. Los resultados mencionados en las Tablas 1 y 2 anteriores en conexión con el compuesto 1, se obtuvieron con 1,1-di-n-propil-n-butilamina en forma de su hidrocloreuro. En forma de su fumarato ácido, la 1,1-di-n-propil-n-butilamina es de 20 a 40 veces más activa que como anteriormente se ha indicado. Por ejemplo, en los ensayos que implican una catatonía inducida por reserpina y neurolepticos, como anteriormente se ha descrito, se obtuvo una evaluación de 4, con solo 3 mg/kg de fumarato ácido de 1,1-n-propil-n-butilamina.

15. II. Toxicidad aguda

20. En el ensayo de toxicidad aguda se determinó el valor LD₅₀ en ratones por vía oral, utilizando el método de LICHFIELD and WILCOXON (J. Pharmacol. 1938, 2, 192-216). Los compuestos se administraron en solución acuosa y el periodo de observación se realizó 10 días después de la administración del compuesto bajo estudio.

Los siguientes resultados se obtuvieron en comparación con amantadina.

	<u>Compuesto</u>	<u>LD₅₀ (en mg/kg)</u>
25.	1	100
	2	150
	6	>500
	9	1750
	12	500
30.	Amantadina	1050

Estos resultados demuestran que los compuestos de la invención son en general más tóxicos que la amantadina. Sin embargo, cuando se efectúa una comparación entre el valor LD_{50} indicado anteriormente y la dosis eficaz para obtener la inhibición de la catatonía inducida por reserpina o por neurolepticos, puede observarse que tales comparaciones son siempre más favorables para los compuestos de la invención que para la amantadina. Se determinó el índice $\frac{LD_{50}}{ED_{20-30}}$. En este índice, ED_{20-30}

5.

10.

representa la dosis eficaz para obtener una inhibición del 20 al 30 % de la catatonía, estando representado este valor por la cifra 1 en las Tablas I y II.

Se registraron los siguientes resultados:

15.

<u>Compuesto</u>	<u>Índice</u>
2	30
6	>25
9	87
12	25

20.

El índice correspondiente para la amantadina es $\frac{1050}{50} = 21$, lo cual demuestra que los compuestos de la invención presentan ventajas superiores a las presentadas por la amantadina,

25.

Similarmente, se determinó un índice $\frac{LD_{50}}{ED_{100}}$, repre-

sentando ED_{100} la dosis eficaz para obtener una inhibición del 100 % de la catatonía.

Este último valor está representado en las Tablas I y II por la cifra 4.

Se registraron los siguientes resultados:

<u>Compuesto</u>	<u>Indice</u>
1	20
Amantadina	10

5. Estas cifras demuestran que el compuesto 1 presenta una acción inhibitoria total sobre la catatonía inducida por reserpina y por neurolepticos, a una dosis que es proporcionalmente el doble que la dosis tóxica en el caso de la amantadina. El compuesto 1 posee, en consecuencia, un margen de seguridad superior que el de la amantadina.
10. En el caso del fumarato ácido de 1,1-di-n-propil-n-butilamina, la dosis activa se encuentra todavía más alejada de la dosis tóxica que en el caso del compuesto 1 ya que el índice correspondiente es $\frac{100}{3} \sim 33$.
15. Se llevaron a cabo ensayos adicionales en ratas con el compuesto 1 y con amantadina. Estos ensayos implicaron una catalepsia tal y como se evidencia por el cruzamiento de las patas homolaterales de los animales. Se observó, en estos ensayos, que cuando se administraron 5 mg/kg de compuesto 1, por vía oral, 30 minutos antes de una inyección intraperitoneal de proclorperazina, se provocó una inhibición completa de la catalepsia 3 horas después de la inyección de esta última sustancia.
20. Con respecto a la amantadina, fué necesario una dosis de 80 mg/kg para inducir una inhibición completa de la catalepsia.
25. Se demostró también la eficacia del compuesto 1 en el tratamiento curativo.
- a) Supresión de la catatonía inducida con reserpina
30. Lotes de 5 ratas macho de la raza OPA, con un peso de 150 a 200 g, fueron suministrados por vía intraperitoneal

con 5 mg/kg de reserpina. Después de 1 hora y 45 minutos, especialmente cuando los animales se encontraban en estado de catatonía, se administró por vía oral una dosis acuosa del compuesto a estudiar, a todos los animales, con la excepción del grupo de control.

5.

El progreso de la catatonía fué entonces evaluado siguiendo la escala utilizada en los ensayos descritos anteriormente.

10.

De este modo, la evaluación máxima fué de 5 por lote, lo cual significa que todos los animales del lote fueron considerados que permanecían aún en estado de catatonía.

Los siguientes resultados se obtuvieron con el compuesto 1, en comparación con la amantadina.

T A B L A III

15.

	Tiempo después de la administración de reserpina						
	2 h	2 h15	2h30	3 h	3h30	4 h	5 h
Controles	5	5	5	3	3	1	2
Compuesto 1 2,5 mg/kg	4	3	2	0	0	0	0
Compuesto 1 5 mg/kg	5	1	0	0	0	0	0
Amantadina 80 mg/kg	5	4	3	2	1	0	0

20.

25.

Estas cifras demuestran que a dosis de 2,5 y 5 mg/kg, por vía oral, el compuesto 1 suprime la catatonía inducida con reserpina de un modo más rápido que una dosis de 80 mg/kg de amantadina administrada bajo las mismas condiciones.

30.

Por lo tanto, el compuesto 1 es por lo menos 32 veces más activo que la amantadina, con respecto a la catatonía

inducida por reserpina en el tratamiento curativo.

b) Supresión de la catatonia inducida por neurolépticos

5. Lotes de 5 ratas macho de la raza OFA fueron suministrados con 12,5 mg/kg de proclorperazina por vía intraperitoneal. Transcurridos 55 minutos, se administró a todos los animales, a excepción del grupo de control, una dosis oral en solución acuosa del compuesto bajo estudio. El progreso de la catatonia fué evaluado siguiendo la misma escala que la utilizada en los ensayos anteriormente descritos.

10. Se registraron los siguientes resultados con el compuesto 1, así como con amantadina:

T A B L A IV

15.

	Tiempo después de la administración de proclorperazina					
	1 h 30	2h 30	3 h	3h 30	4 h	5 h
Controles	4	4	4	3	1	1
Compuesto 1 5 mg/kg	3	0	0	0	0	0
Amantadina 80 mg/kg	5	2	1	0	0	0

20.

25. Estos resultados demuestran que bajo las condiciones del tratamiento curativo, una dosis de 5 mg/kg de compuesto 1 actúa contra la catatonia inducida por neurolépticos de un modo más rápido que lo hace una dosis de 80 mg/kg de amantadina administrada bajo las mismas condiciones. En este ensayo, el compuesto 1 es, en consecuencia, por lo menos 16 veces más activo que la amantadina.

30. El índice tóxico-farmacológico, $\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$, es de nuevo

más favorable para el compuesto 1 que para la amantadina, es decir 20 para el compuesto 1 y solo 13 para la amantadina.

Se llevó a cabo también un ensayo con el fin de determinar si el compuesto 1 posee o no propiedades colinolíticas.

5.

Para esta finalidad, se utilizó el ensayo de MAGNUS (Arch. gen. Physio. 1904, 102). Este ensayo consiste en determinar la dosis de acetilcolina que, cuando se añade al baño, provoca espasmos del duodeno aislado de la rata. La siguiente etapa consiste en determinar la dosis del compuesto bajo estudio que, cuando se añade al baño 30 segundos antes de la acetilcolina, reduce el espasmo.

10.

Se registraron los siguientes resultados con el compuesto 1, en comparación con atropina:

15.

T A B L A V

	Dosis en g/ml de baño	% de inhibición del espasmo
Acetilcolina	$0,5 \times 10^{-5}$	-
Atropina	$0,1 \times 10^{-6}$	45
	$0,2 \times 10^{-6}$	100
Compuesto 1	$0,2 \times 10^{-6}$	0
	$0,1 \times 10^{-5}$	0
	$0,1 \times 10^{-4}$	0
	$0,1 \times 10^{-3}$	0
	$0,2 \times 10^{-2}$	36
	$0,5 \times 10^{-2}$	60

25.

Estos resultados demuestran que el compuesto 1 es de 20.000 a 25.000 veces menos activo que la atropina.

30.

La actividad colinolítica "in vitro" del compuesto 1, puede considerarse así como virtualmente inexistente en comparación con la actividad de atropina.

5. La actividad colinolítica extremadamente débil del compuesto 1 debe necesariamente ocurrir a dosis tóxicas.

La ausencia de propiedades colinolíticas del compuesto 1, se verificó "in vivo" a dosis terapéuticas.

10. Para esta finalidad, se llevó a cabo el siguiente ensayo con vistas a determinar las propiedades anti-tremorina del compuesto 1.

15. Cuando se inyectó en ratones, la tremorina produjo efectos periféricos, es decir lagrimeo, sudoración, salivación y diarrea y efectos centrales, es decir, tremor y aquinesia. Tales efectos se deben a un incremento en la cantidad de acetilcolina y serotonina intracerebrales.

20. Ratones macho de la raza OF₁, con un peso aproximado de 22 g, se dividieron en lotes de 10. Cada lote recibió, por vía oral, 50 mg/kg del compuesto a ensayar, en solución acuosa. Transcurridos 30 minutos, se inyectó por vía intraperitoneal una dosis de 10 mg/kg de tremorina y, en diferentes momentos después de ésta inyección, se tomó nota de los efectos colinérgicos en cada animal, según la siguiente escala:

- 25.
- 0 : ninguna acción
 - 1 : acción ligera
 - 2 : acción media
 - 3 : acción fuerte
 - 4 : acción muy fuerte

Los resultados obtenidos con 5 mg/kg del compuesto 1 y 40 mg/kg de amantadina, fueron los siguientes:

30. Con respecto a los efectos colinérgicos periféricos,

es decir salivación, sudoración y lagrimeo, se registró una evaluación de 4 para los animales de control, 20, 30 y 40 minutos después de la inyección de tremorina tanto para los 5 mg/kg de compuesto 1 como para los 40 mg/kg de amantadina. Se obtuvieron resultados idénticos con respecto a los efectos colinérgicos centrales, es decir tremor normal y provocado.

5.

Estos resultados demuestran que el compuesto 1 y la amantadina están libres de propiedades anti-tremorina, lo cual confirma la ausencia de propiedades colinolíticas en el caso del compuesto 1 a las dosis terapéuticas.

10.

Se llevaron a cabo también ensayos con el compuesto 1 con vistas a estudiar la influencia de éste compuesto sobre el fenómeno noradrenérgico periférico.

15.

Se llevó a cabo para esta finalidad el siguiente ensayo:

Un gato anestesiado con pentobarbital, recibió una dosis suficiente de norepinefrina para incrementar la presión arterial pero insuficiente para causar la contracción de la membrana de nictación. La presión arterial se midió en la carótida inmediatamente después de la administración de la dosis de norepinefrina. Después de esto, se administraron dosis en aumento del compuesto 1, en solución acuosa, por vía intravenosa, cada 30 minutos. Después de cada dosis de compuesto 1, se ofreció una dosis más de norepinefrina y se registraron los siguientes parámetros: el incremento en presión arterial, la reacción contractil de la membrana de nictación debido a la norepinefrina exógena así como la reacción contractil de ésta membrana inducida por la liberación de norepinefrina provocada por la estimulación eléctrica sub-máxima del nervio

20.

25.

30.

simpático cervical.

Los siguientes resultados se registraron con el compuesto 1 y con amantadina:

T A B L A VI

5.

10.

15.

20.

25.

30.

	Dosis acumulativa en mg/kg	Incremento en presión arterial en mm/hg después de inyección de norepinefrina	Reacción contractil de la membrana de nictación (en mm ²)	
			sin estimulación eléctrica	Con estimulación eléctrica
Compuesto 1	0	26	0	17
	0,1	18	0	15
	1	25	0	16
	3	29	0	17
	5	25	0	16
	10	22	0	12
Amantadina	0	28	0	20
	0,1	29	0	20
	1	35	3	20
	3	35	4,4	16
	5	59	5,9	10
	10	57	7,5	4

* Los mm expresan la elevación de la contracción registrada en un gráfico.

Estos resultados demuestran que el compuesto 1 no potencia los efectos bien de la norepinefrina exógena o bien de la norepinefrina endógena.

Por otro lado, la amantadina potencia la norepinefrina exógena desde 1 mg/kg, ya que incrementa la intensidad y duración de los efectos hipertensivos de ésta amina y, después

de administrarse, una dosis de norepinefrina, que de otro modo no tendría efecto alguno sobre la membrana, provoca, por el contrario, una reacción contractil sobre la parte de ésta última.

5. Además, la amantadina estimula por sí misma la acción contractil de la membrana de nictación pero no potencia los efectos de la estimulación eléctrica. Al contrario, la amantadina muestra propiedades ganglioplégicas a partir de 5 mg/kg.

10. El siguiente ejemplo ilustra la preparación de una composición que contiene una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I.

EJEMPLO 1

Preparación de una composición que contiene hidrocloreuro de 1,1-di-n propil-n-butilamina o hidrocloreuro de tri-n-propilmetilamina

15. a) 1,1-di-n-propil-n-butilisocianato

20. En un matraz de tres cuellos, de 2 litros, equipado con un condensador de agua, un agitador mecánico, un termómetro y un embudo de goteo, se colocan 144 g de hidróxido sódico en forma de tabletas y 1.200 ml de agua. La solución se enfría a 5°C y, bajo agitación, se añaden lentamente 48 ml de bromo. La operación de añadir el bromo dura 2 horas y a continuación, a una temperatura de 0°C, se añaden a la solución verde amarillenta 111 g de 2,2-di-n-propil-valeramida. La agitación de la mezcla se mantiene durante 4 horas a 0°C aproximadamente. La fase oleosa
25. se extracta entonces con 3 fracciones de éter cada una de 300 ml y la fase etérea se lava dos veces con 100 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo vacío. El aceite amarillo claro, así obtenido se destila bajo presión reducida de 5 mmHg.

30. De este modo, se obtienen 105 g de 1,1-di-n-propil-n-

butilisocianato.

P.E. 78-79°C bajo 5 mmHg.

Rendimiento: 95 %

5. Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito anteriormente, pero utilizando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

<u>Compuestos</u>	<u>P.e. °C</u>
1,1-di-n-butil-n-pentilisocianato	92-93 (0,5 mmHg)
10. (Rendimiento: 80 %)	
1-n-propil-1-isopropil-n-butilisocianato	97 (15 mmHg)

b) Hidrocioruro de 1,1-di-n-propil-n-butilamina

15. En un matraz de tres cuellos, equipado con agitador mecánico, embudo de goteo, termómetro y condensador, se introducen 200 ml de agua y 90 ml de ácido clorhídrico concentrado (d = 1,19). La solución ácida se calienta a 90°C y entonces, bajo fuerte agitación, se añaden lentamente 105 g de 1,1-di-n-propil-n-butilisocianato, preparado como anteriormente se ha descrito.
20. La operación de adición dura una hora tras lo cual el medio de reacción se calienta durante 4 horas más a una temperatura comprendida entre 95 y 100°C aproximadamente. La mezcla se enfría entonces a unos 0°C y los cristales incoloros así obtenidos se filtran, se secan por exposición al aire y a continuación se exponen en un desecador en presencia de hidróxido potásico.

De este modo, se aíslan 99 g de hidrocioruro de 1,1-di-n-propil-n-butilamina en forma de un polvo cristalino blanco.

30. El producto no funde pero sublima a partir de 220°C.

Rendimiento: 90 %.

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito anteriormente, pero utilizando los productos de partida adecuados, se obtienen los siguientes compuestos:

5. Compuesto
- Hidrocloruro de 1,1-di-n-butil-n-pentilamina p.f. 68,1°C
(Rendimiento: 63 %)
- Hidrocloruro de 1-etil-1-n-propil-n-butilamina 180°C
(sublimación)
10. Hidrocloruro de 1-etil-1-isobutil-n-butilamina 230°C
(sublimación)
- Hidrocloruro de 1-n-propil-1-isobutil-n-butilamina p.f. 260°C
- Hidrocloruro de 1-etil-1-n-propil-n-pentilamina p.f. 230°C
(descomposición)
15. Hidrocloruro de 1-n-propil-1-isopropil-n-butilamina p.f. 260°C
(descomposición)

c) Preparación de una cápsula de gelatina dura conteniendo hidrocloruro de 1,1-di-n-propil-n-butilamina.

20. Se prepara una cápsula de gelatina durante conteniendo los siguientes ingredientes, de acuerdo con las técnicas farmacéuticas conocidas:

<u>Ingredientes</u>	<u>Mg</u>
hidrocloruro de 1,1-di-n-n-propil-n-butilamina	5
azucar de leche	<u>45</u>
25.	50

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de derivados de metilamina o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para preparar una composición terapéutica según esta invención:

EJEMPLO A

Preparación de fumarato ácido de 1,1-di-n-propil-n-butilamina.

5. A una solución de 1,16 g (0,01 moles) de ácido fumárico en 20 ml de acetona, se añaden lentamente 1,57 g (0,01 moles) de 1,1-di-n-propil-n-butilamina ($n_D^{21} = 1,4349$) disueltos en 10 ml de acetona, habiendo sido preparada esta amina a partir de su hidrocloreuro y una solución acuosa al 30 % de hidróxido sódico. La mezcla se agita durante 1 hora y a continuación los
10. cristales formados son filtrados con succión, lavados con acetona y secados bajo vacío.

De este modo, se obtiene el fumarato ácido de 1,1-di-n-propil-n-butilamina en forma de un polvo blanco.

P.f. 216°C con sublimación

15. Rendimiento: 100 %

EJEMPLO B

Preparación de hidrocloreuro de 1-n-propil-1-isobutil-n-butilamina

a) 1-n-propil-1-isobutil-n-butanol

20. En un matraz de tres cuellos de 250 ml, equipado con agitador mecánico, entrada de nitrógeno, embudo de goteo y termómetro, se introducen, bajo atmósfera de nitrógeno, 2,8 g (0,2 moles) de litio en pequeñas porciones y 100 ml de tetra-
25. hidrofurano anhidro y purificado. La suspensión de litio en tetrahidrofurano se enfría a -20°C y entonces, mientras se agita, se añade lentamente una mezcla de 22,8 g (0,2 moles) de di-n-propilcetona y 30 g (0,2 moles más un exceso del 10 %) de bromuro de isobutilo. La operación de adición dura unas tres horas, en cuyo tiempo se mantiene una temperatura de aproximadamente
30. -20°C. La solución se deja reposar durante 12 horas aproximada-

mente a temperatura ambiente y se concentra entonces. El aceite así obtenido se recibe en agua, se extracta con éter y se destila bajo presión reducida.

5. De este modo, se obtienen 21 g de 1-n-propil-1-isobutil-n-butanol en forma de un líquido claro que es ligeramente amarillo.

P.e. 74-76°C bajo 5 mmHg.

Rendimiento: 60 % aproximadamente.

10. Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito anteriormente, pero utilizando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

	<u>Compuesto</u>	<u>P.e. °C</u>
	1,1-dietil-n-butanol (Rendimiento: 50 %)	62 (15 mmHg)
15.	1-etil-1-n-propil-n-butanol (Rendimiento: 35 %)	178-179 (760 mmHg)
	1-etil-1-isobutil-n-butanol (Rendimiento: 40 %)	78-79 (15 mmHg)
20.	1,1-di-n-propil-n-butanol (Rendimiento: 60 %)	78-80 (0,15 mmHg)
	1-n-propil-1-isopropil-n-butanol	81 (15 mmHg)
	1-n-propil-1-terc-butil-n-butanol	90-92 (14 mmHg)
25.	1,1-dimetil-n-octanol (Rendimiento: 45 %)	93-95 (13 mmHg)
	1,1,3-trimetil-n-heptanol (Rendimiento: 60 %)	Descomposición
30.	1,1-dimetil-3-etil-n-hexanol (Rendimiento: 30 %)	Descomposición

	1,3-dimetil-1-etil-n-hexanol (Rendimiento: 35 %)	Descomposición
	1,3-dimetil-1-n-propil-n-pentanol (Rendimiento: 46 %)	Descomposición
5.	1-metil-1-isobutil-n-pentanol (Rendimiento: 33 %)	Descomposición
	1-metil-1-n-propil-n-hexanol (Rendimiento: 30 %)	Descomposición
	1,1-diisobutil-n-butanol (Rendimiento: 60 %)	75-76 (4 mmHg)
10.	1-etil-1-n-propil-n-pentanol (Rendimiento: 35 %)	87 (11 mmHg)

b) Hidrocloreuro de 1-n-propil-1-isobutil-n-butilamina

15. En un matraz de tres cuellos, de 250 ml, equipado con agitador mecánico, embudo de goteo, condensador y un termómetro de inmersión, se introducen 6,5 g (0,1 moles) de cianuro potásico seco en forma de polvo, 14,4 g (0,083 moles) de 1-n-propil-1-isobutil-n-butanol y 12 ml de ácido acético. Mientras se agita, se añade lentamente una mezcla de 25 g de ácido sulfúrico concentrado ($d = 1,83$) y 12 ml de ácido acético.
20. La operación de adición dura unas 2 horas en cuyo tiempo se mantiene una temperatura de 50°C aproximadamente. La mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 2 horas y se vierte entonces lentamente en 100 ml de agua helada. Después de esto, se neutraliza con una solución acuosa al 20 % de hidróxido sódico y se extracta con éter. El éter se evapora y se recoge un aceite que comprende 1-n-propil-1-isobutil-n-butilamina N-formilada.

25. La amina N-formilada así obtenida se refluje durante 2 horas en presencia de 20 ml de ácido clorhídrico concentrado.
30. Mientras se enfría, cristaliza el hidrocloreuro de esta amina.

na. Se filtra entonces y se lava con acetona.

De este modo, se recogen 11 g de hidrocioruro de 1-n-propil-1-isobutil-n-butilamina en forma de un polvo blanco. P.e. $> 260^{\circ}\text{C}$ con descomposición sin fundir a 280°C aproximadamente. Rendimiento: 64 %.

5.

En un ensayo cromatográfico de capa delgada realizado sobre placas de gel de sílice (Merck HF 254) empleando un sistema de disolventes compuesto por 79 partes de benceno, 14 partes de metanol y 7 partes de ácido acético y con yodo como agente de desarrollo, se registra un valor R_f de 0,6.

10.

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito anteriormente pero usando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos. El valor R_f suministrado para cada uno de éstos compuestos fué determinado en un ensayo cromatográfico de capa delgada utilizando el mismo soporte, idéntico sistema de disolventes y el mismo agente de desarrollo que los anteriormente mencionados en el ejemplo antes descrito.

15.

Compuesto

20.	Hidrocioruro de 1,1-dietil-n-propilamina (Rendimiento: 40 %) $R_f = 0,49$	210°C (sublimación)
	Hidrocioruro de 1,1-di-n-propil-n-butilamina	220°C (sublimación)
25.	Hidrocioruro de 1,1-dietil-n-butilamina (Rendimiento: 60 %)	P.f. $> 300^{\circ}\text{C}$
	Hidrocioruro de 1-etil-1-n-propil-n-butilamina (Rendimiento: 25 %) $R_f = 0,64$	180°C (sublimación)
30.	Hidrocioruro de 1-etil-1-isobutil-n-butilamina (Rendimiento: 30 %)	230°C (sublimación)

- ($R_f = 0,60$)
Hidrocioruro de 1,1-dimetil-n-octilamina P.f. 111,8°C
(Rendimiento: 45 %)
5. $R_f = 0,65$
Hidrocioruro de 1,3-dimetil-1-etil-n-hexilamina P.f. 133,3°C
 $R_f = 0,56$
Hidrocioruro de 1-metil-1-n-propil-n-hexilamina P.f. 174,7°C
(Rendimiento: 60 %)
10. $R_f = 0,60$
Hidrocioruro de 1-n-propil-1-isopropil-n-butil-
amina P.f. 260°C
(Descomposición)
Hidrocioruro de 1-etil-1-n-propil-n-pentilamina P.f. 230°C
(Rendimiento: 30 %) (Descomposición)
 $R_f = 0,60$

15.

EJEMPLO C

Preparación de fumarato ácido de 1,1-dimetil-3-etil-n-hexilamina

a) 1,1-dimetil-3-etil-n-hexilamina

20. Se prepara en primer lugar la 1,1-dimetil-3-etil-n-hexilamina en forma de la base libre haciendo reaccionar una solución acuosa al 30 % de hidróxido sódico con hidrocioruro de 1,1-dimetil-3-etil-n-hexilamina. La base libre así obtenida se extracta luego con éter.

b) Fumarato ácido de 1,1-dimetil-3-etil-n-hexilamina.

25.

- A una solución de 1,74 g (0,015 moles) de ácido fumárico en 300 ml de acetona, se añaden lentamente 2,3 g (0,015 moles) de 1,1-dimetil-3-etil-n-hexilamina, preparada como anteriormente se ha descrito, en 40 ml de acetona. La mezcla se agita durante tres horas y el fumarato cristalizado se filtra, se lava con acetona y se seca.
- 30.

De este modo, se obtienen 2 g de fumarato ácido de 1,1-dimetil-3-etil-n-hexilamina en forma de cristales incoloros. P.f. 160,6°C

Rendimiento: 50 %

5. En un ensayo cromatográfico de capa delgada realizado sobre placas de gel de sílice (Merck HF 254) utilizando un sistema de disolventes compuesto por 79 partes de benceno, 14 partes de metanol y 7 partes de ácido acético y con yodo como agente de desarrollo, se registra un valor R_f de 0,56.

10. Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito anteriormente pero utilizando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos.

El valor R_f ofrecido para cada uno de éstos compuestos fué determinado en un ensayo cromatográfico de capa delgada utilizando el mismo soporte, el mismo sistema disolvente y el mismo agente de desarrollo que los anteriormente mencionados en el ejemplo indicado más arriba:

Compuesto

20. Fumarato ácido de 1,1,3-trimetil-n-heptilamina P.f. 140°C
 $R_f = 0,54$

Fumarato ácido de 1-n-propil-1-terc-butil-n-butilamina 180°C
(sublimación)

Fumarato ácido de 1,3-dimetil-1-n-propil-n-pentilamina P.f. 114,4°C

25. $R_f = 0,56$

Fumarato ácido de 1,1-diisobutil-n-butilamina P.f. 179°C
 $R_f = 0,66$

EJEMPLO D

Preparación de fumarato neutro de 1-metil-1-isobutil-n-pentilamina

a) 1-metil-1-isobutil-n-pentilamina

5. Se prepara en primer lugar 1-metil-1-isobutil-n-pentilamina en forma de la base libre haciendo reaccionar una solución acuosa al 30 % de hidróxido sódico con hidrocloreuro de 1-metil-1-isobutil-n-pentilamina.

10. La base libre así obtenida se extracta luego con éter.

b) Fumarato neutro de 1-metil-1-isobutil-n-pentilamina

15. Mientras se agita, la amina en forma de la base libre así obtenida, se añade lentamente a una solución de 2,32 g (0,02 moles) de ácido fumárico en 300 ml de acetona. El fumarato cristaliza lentamente. La agitación se mantiene durante una hora más y los cristales formados se filtran, se lavan con acetona y se secan.

20. De este modo, se obtienen 3,1 g de fumarato neutro de 1-metil-1-isobutil-n-pentilamina en forma de cristales incoloros.

P.f. 198,4°C

Rendimiento: 70 %

25. $R_f = 0,58$ (en un ensayo cromatográfico de capa delgada utilizando el mismo disolvente y agente de desarrollo que en los ejemplos 2 y 3 anteriores).

EJEMPLO E

Preparación de Hidrocloreuro de 1-etil-1-n-propil-n-pentilamina

a) ácido 2-etil-2-n-propil-hexanoico

30. En un matraz de tres cuellos equipado con agitador

5. mecánico, termómetro y dos embudos de goteo, se colocan 204 g de ácido sulfúrico al 96 % enfriado a 5°C y 4 ml de ácido fórmico. Mientras se mantiene la mezcla a una temperatura de 10°C aproximadamente, se añaden simultáneamente 23 g (0,5 moles) de ácido fórmico y 15,8 g (0,1 moles) de 1-etil-1-n-propil-n-pentanol en 100 ml de pentano. La operación de adición dura 40 minutos, tras lo cual la mezcla de reacción se deja que alcance de nuevo la temperatura ambiente en 2 horas. La mezcla se vierte en 100 g de hielo triturado y el ácido se extrae con éter. El ácido se purifica preparando su sal sódica con una solución acuosa al 20 % de hidróxido sódico. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico al 50 % y se extrae con éter.

10. La fracción orgánica se seca entonces sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo vacío.

15. De este modo, se obtiene el ácido 2-etil-2-n-propil-hexanoico en forma de un líquido incoloro.

P.e. 130-132 bajo 20 mmHg

Rendimiento: 20 % aproximadamente

20. Utilizando el mismo método que el descrito anteriormente, se prepara el siguiente compuesto:

<u>Compuesto</u>	<u>P.e.</u>
ácido 2-etil-2-n-propil-pentanoico	122°C (12 mmHg)

25. b) 1-etil-1-n-propil-n-pentilamina

30. En un matraz de tres cuellos equipado con agitador mecánico y condensador, se introducen 70 ml de cloroformo, 18 ml de ácido sulfúrico concentrado ($d = 1,83$) y 11 g (0,06 moles) de ácido 2-etil-2-n-propil-hexanoico preparado como antes se ha descrito. La mezcla se calienta a 50°C y, mien-

tras se agita, se añaden 7,5 g de azida sódica en forma de polvo.

5. La operación de adición dura 90 minutos tras lo cual la mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 2 horas. La mezcla se neutraliza luego con una solución acuosa al 40 % de hidróxido sódico previamente enfriada a 0°C. La amina se extracta con éter y la fase etérea se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. El éter se evapora bajo vacío y el aceite así obtenido se recibe en éter seco, lo
10. cual proporciona la 1-etil-1-n-propil-n-pentilamina en forma de la base libre.

Utilizando el mismo método que el descrito anteriormente, se prepara el siguiente compuesto:

	<u>Compuesto</u>	<u>P.e.</u>
15.	1,1-di-n-propil-n-butilamina	190,5-195°C (742 mmHg)

c) Hidrocioruro de 1-etil-1-n-propil-n-pentilamina

20. El hidrocioruro de la amina, previamente obtenido, se precipita burbujeando ácido clorhídrico gaseoso, seco, a través de la solución de dicha amina.

De este modo, se obtiene el hidrocioruro de 1-etil-1-n-propil-n-pentilamina en forma de cristales incoloros que subliman a partir de 200°C. Rendimiento: 45 %.

25. Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito anteriormente, se preparan los siguientes compuestos:

	<u>Compuesto</u>	
	Hidrocioruro de 1,1-di-n-propil-n-butilamina	220°C (sublimación)
	Hidrocioruro de 1-etil-1-n-propil-n-butilamina	180°C (sublimación)
30.	Hidrocioruro de 1-etil-1-isobutil-n-butilamina	230°C (sublimación)

Hidrocloruro de 1-n-propil-1-isobutil-n-butil-
amina P.F. 260°C

Hidrocloruro de 1-n-propil-1-isopropil-n-butil-
amina (descomposición) P.F. 260°C

Hidrocloruro de 1,1-di-n-propil-3-butil-1-
ilamina (sublimación y
descomposición) 262°C

5.

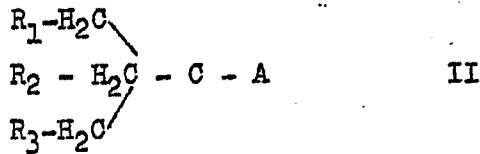
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la practica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

10.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas y veterinarias, útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y para corregir las perturbaciones extrapiramidales provocadas por neurolépticos, caracterizado porque en una primera etapa, se hace reaccionar un isocianato o una N-formilamina de fórmula general:

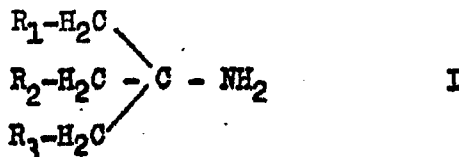
15.



20.

en la que R₁, R₂ y R₃ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo o alquinilo de cadena recta o ramificada, conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, y A es el grupo N = C = O ó NH - C - H, siendo tales R₁, R₂ y R₃ que el compuesto de fórmula II posee de 5 a 13 átomos de carbono, en un medio adecuado, con un ácido fuerte farmacéuticamente aceptable, para formar la correspondiente sal de adición de ácido del derivado de metilamina de fórmula general:

25.



5. en la que R_1 , R_2 y R_3 se definen como anteriormente, la cual, si se desea, puede hacerse reaccionar con una base para obtener el derivado de metilamina en forma de la base libre, la cual puede hacerse reaccionar entonces con un ácido orgánico o inorgánico para dar otra sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del derivado de metilamina; y en una segunda etapa, se asocia el derivado de metilamina así obtenido, bien en la forma de la base libre o bien en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, con un vehículo o excipiente farmacéutico para el mismo y, si se desea, con otros derivados de metilamina o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.
- 10.
- 15.
- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el tratamiento se efectúa a una temperatura entre 15°C y 100°C, y preferiblemente entre 50°C y 90°C.
- 20.
- 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido fuerte es ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.
- 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la base es hidróxido sódico.
- 25.
- 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado de metilamina es 1,1-di-n-propil-n-butilamina o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.
- 30.
- 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable es el hidrocloruro o el fumarato ácido.

7.- Procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas y veterinarias, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 42 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid,

31 DIC. 1976

L A B A Z.-

ROMEZ ACEBU Y MOJER

S. S. Firmador L. Gesta Fernández

