

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	445661		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			28 FEB 1976		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO		18-3-75		Estados Unidos
	559.545				

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO7F / A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	Procedimiento para la preparaci3n de derivados de acetileno.

71	SOLICITANTE (S)
	RICHARDSON-MERRELL Inc. (Sociedad de Estados Unidos)

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	WILTON, Connecticut 06897 (Estados Unidos) Ten Westport Road.

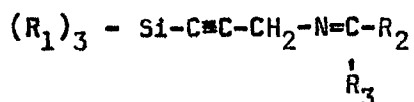
72	INVENTOR (ES)
	Brian Walter METCALF. (Australiano) Michel JUNG (Franc3s).

73	TITULAR (ES)
	RICHARDSON-MERRELL Inc.

74	REPRESENTANTE
	D. Carlos Roeb Ungeheuer.

1 Los compuestos de la fórmula general I que sigue,
son útiles como inhibidores de la monoamina oxidasa y se usan
como intermedios para la preparación de compuestos farmaco-
lógicamente útiles.

5



Fórmula I

10 En la fórmula general I anterior, R_1 se elige de un grupo al-
quilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; R_2 se
elige de hidrógeno y fenilo; y R_3 se elige de fenilo y trial-
quilmétilo en donde la mitad alquilo contiene uno o dos áto-
mos de carbono con la condición de que cuando R_3 es trial-
15 quilmétilo, R_2 es hidrógeno. Se incluyen asimismo en esta in-
vención, las sales de adición de ácido de los compuestos de
la fórmula general I.

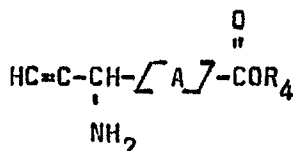
Descripción detallada de la Invención.

20 En la fórmula general I anterior, los grupos al-
quilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, que R_1 puede re-
presentar, metilo, etilo, n-propilo y n-butilo.

En la fórmula general I anterior, los grupos trial-
quilmétilo, que R_3 puede representar, son terc-butilo y trie-
25 tilmetilo.

Los compuestos de la fórmula general I son úti-
les como intermedios en la preparación de compuestos que pue-
den estar representados por la fórmula II siguiente, cuyos
compuestos se usan como sedantes o inhibidores de la transa-
minasa del ácido gamma-aminobutírico según se describe en la
30 Solicitud de los Estados Unidos Serie No. Expediente del Apo-

1 derado No. MI-RMN-788, copendiente, presentada concurrente-
mente con la presente



5

Fórmula II

en donde R_4 representa hidróxi, un grupo alcoxi o una función
amida; [A] representa $\overset{R_5}{\underset{|}{\text{C}}}$ ó $-\text{CH}=\text{CH}-$ en donde R_5

10

representa hidrógeno, un grupo alquilo inferior, fenilo y fe-
nilo sustituido; y n es un entero de 1 a 5.

Los compuestos de la Fórmula general I se usan
así mismo como inhibidores de la monoamina oxidasa haciéndolos
útiles en el tratamiento de depresión mental e hipertensión.

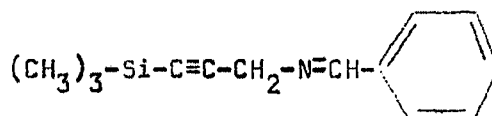
15

Como agentes farmacológicos los compuestos de
esta invención se pueden administrar oral o parenteralmente a
animales, en particular animales de sangre caliente y mamífe-
ros, solos o bien en la forma de preparaciones farmacéuticas
que contengan como ingrediente activo un compuesto de la Fórmu-
la general I para lograr el efecto deseado. Las preparaciones
farmacéuticas que contienen los compuestos de esta invención y
los vehículos farmacéuticos convencionales se pueden usar en
formas de dosificación unitaria, tales como sólidos, por
ejemplo, tabletas, píldoras y cápsulas, o soluciones líquidas,
suspensiones o elixires para administración oral, o solucio-
nes, suspensiones y emulsiones líquidas para uso parenteral.
La cantidad de compuesto administrada puede variar sobre una
amplia escala para proveer de 0.1 a 200 mg/kg (miligrano por
kilogramo) de peso de cuerpo del paciente por día. Las dosis

30

1 unitarias de estos compuestos pueden contener de aproximada-
mente 50 a 200 mg del compuesto y se pueden administrar,
por ejemplo, de una a cuatro veces al día.

5 El compuesto preferido de esta invención es
1-tri-metilsilil-1-propinil-1-iminobencilo que tiene la es-
tructura siguiente



10 Los compuestos de esta invención se pueden pre-
parar mediante la adición de grupos protectores sobre la fun-
ción acetileno y la función nitrógeno de la propargil-amina.
La protección de la función nitrógeno de la propargilamina se
15 lleva a cabo formando, de una manera conocida, una base de
Schiff con un carbono que lleva un carbonilo no enolizable,
por ejemplo, benzaldehído, benzofenona, o trialquilacetaldehído,
específicamente 2,2-dimetilpropanal y 2,2-dietilbutanal. La
protección de la función acetileno se logra mediante la reac-
20 ción de la base de Schiff arriba descrita con cloruro de tri-
metilsililo, cloruro de trietilsililo o cloruro de trialquil-
sililo superior, que forman de una manera conocida. (E.J. Co-
rey y H.A. Kirst, Tetrahedron Letters, 1968, 5041), los deri-
vados de trialquilsililo correspondientes.

25 Los ejemplos que siguen son ilustrativos de los
compuestos de esta invención.

Ejemplo 1

PROPAN-1-INA-3-IMINOENCILO

30 Se trató con MgSO_4 (20 g), una solución de pro-
pargilamina (26.1 g, 0.47 M) y benzaldehído (52 g, 0.49 M)

1 an benceno (150 ml). La mezcla de reacción se agitó a la tem-
peratura ambiente durante 30 minutos, luego se filtró. Se
eliminó el exceso de agua mediante destilación azeotrópica,
se concentró la solución, y el residuo se destiló para dar
5 propan-1-ina-3-iminobencilo (55.5 g, 82%) p. de e. 107-110°C
(10 mm HG).

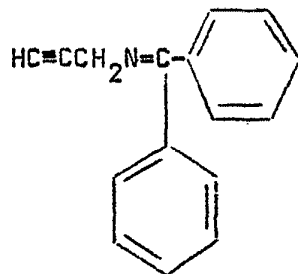
Ejemplo 2

1-TRIMETILSILIL-1-PROPINIL-1-IMINOBENCIL

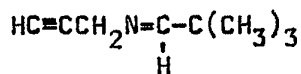
10 Se añadió durante 30 minutos, a una solución
agitada mecánicamente de propan-1-ina-3-iminobencilo (43.5
gramos, 0.30 M) en tetrahidrofurano (400 ml) a 0°C, bromuro
de etil magnesio (285 ml de una solución 1.12 M, 0.316 M).
Después de 30 minutos a 0°C, la solución resultante se trató
con una solución de cloruro de trimetilsililo (32.4 g, 0.30
15 M) en tetrahidrofurano (100 ml), tomando la adición 45 minu-
tos. Después de agitar a 0°C durante 1-1/2 horas adicionales,
la solución se trató con salmuera. La fase orgánica se separó
y se lavó con salmuera (8 x 100 ml), luego se secó y concen-
tró sobre un roto-vapor. El residuo se destiló para obtener
20 un líquido (52.2 g, 80%) p. de e. 92-110°C, 0.6 mm Hg. Se
redestiló una alícuota para dar 1-trimetilsilil-1-propinil-
3-iminobencilo.

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, sólo
substituyendo por benzaldehído una cantidad apropiada de ben-
zofenona, 2,2-dimetilpropanal ó 2,2-dietilbutanal, se obtu-
vieron los compuestos respectivos siguientes

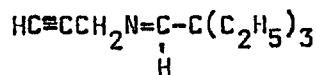
1



5



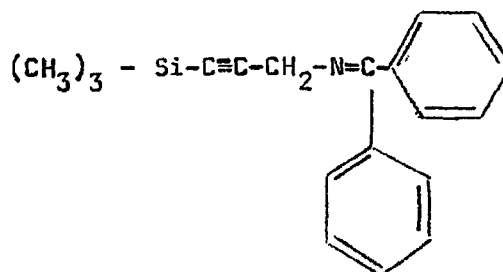
10



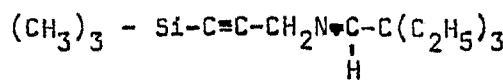
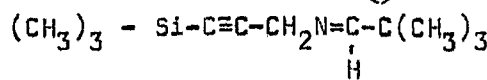
15

Cuando una cantidad apropiada de los compuestos amina protegida de propargilamina se substituye por propan-1-ina-3-iminobencilo en el procedimiento del Ejemplo 2, se obtienen los productos respectivos siguientes:

20



25



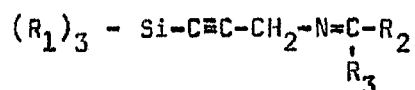
N O T A

30

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la preparación de deri-

1 vados de acetileno, de la fórmula:



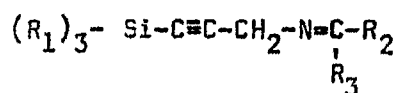
5

en donde R_1 es alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; R_2 es hidrógeno o fenilo; y R_3 es fenilo o trialquilmétilo en donde la mitad alquilo tiene 1 ó 2 átomos de carbono; o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque comprende hacer reaccionar en un disolvente adecuado propargilamina con benzaldehído, benzofenona, 2,2-dimetilpropanal, ó 2,2-dietilbutanal, seguida por la reacción con cloruro de trialquilsililo en donde la mitad alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

15

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se elige de una base de la fórmula:

20



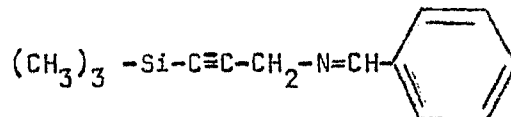
25

en donde R_1 se elige de un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; R_2 se elige de hidrógeno y fenilo; R_3 se elige de fenilo y trialquilmétilo con la condición de que cuando R_3 es trialquilmétilo, R_2 es hidrógeno; y sus sales de adición de ácido.

30

3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es

1



5

4.- "Procedimiento para la preparación de derivados de acetileno".

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de siete hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

10

Madrid, a

28 FEB 1976

15

Fda.: Pedro Matamorán

20

25

30