



LABAZ

10 ES	11 NUMERO 459.469	10 AI
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
842.528	3 de junio de 1.976	BELGICA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C/A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE METILAMINA.

71 SOLICITANTE (S)

LABAZ.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Avenue Pierre 1er de Serbie, 39 F - 75008 Paris, Francia.

72 INVENTOR (ES)

Charles PIGEROL, Pierre EYMARD, Jean-Claude VERNIERES, Madeleine BROLL.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

GOMEZ-ACEBO

UNE A. 4 MOD. 3106

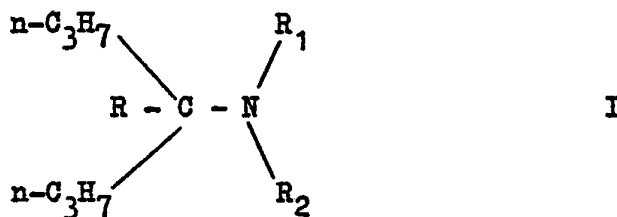
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20 JUL. 1978

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados de metilamina farmacológicamente activos y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, de fórmula general:

5



10

en la que R es n-propilo, isopropilo, isobutilo ó alilo; R₁ es hidrógeno, metilo ó propargilo; y R₂ es metilo ó propargilo.

15

La invención produce también las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, tales como 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.

20

En función de su estructura química, los compuestos de fórmula I poseen uno o más centros isoméricos y, de este modo, se pueden producir como isómeros ópticos o como mezclas de estos isómeros. Las mezclas de estos isómeros se pueden resolver, si se desea, en etapas adecuadas por métodos conocidos para los expertos en la técnica, para obtener los isómeros individuales respectivos.

25

Tal y como se describirá más detalladamente a continuación, se ha encontrado que los derivados de metilamina de fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, poseen propiedades farmacológicas que los hacen

30

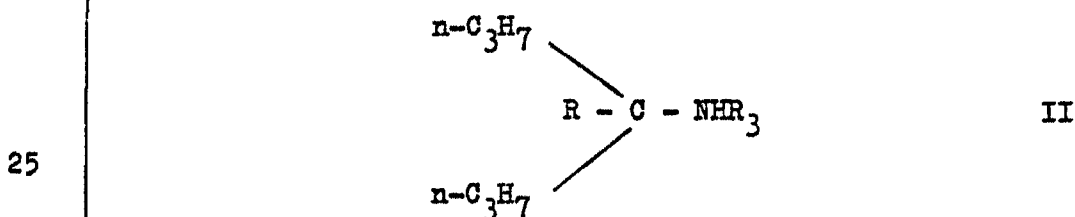
particularmente útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y para corregir perturbaciones extra-piramidales provocadas por neurolécticos.

5 En consecuencia, se proporciona un método para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y para corregir las perturbaciones extra-piramidales provocadas por neurolécticos, cuyo método comprende la administración de una dosis eficaz al paciente así afectado de por lo menos uno de los compuestos de fórmula I o de una sal de adición de ácido farmacéuticamente
10 aceptable de dicho compuesto de fórmula I.

La dosificación diaria será preferiblemente de 10 a 60 mg de principio activo para una persona con un peso de 60 kg.

15 Los cuatro compuestos de fórmula I en donde R₁ y R₂ son ambos metilo están cubiertos por la fórmula general de la Patente USA No. 3.067.101, sin citarse específicamente en la misma. Por tanto, los cuatro compuestos de fórmula I en cuestión han de ser consideradas como nuevos compuestos.

20 Los compuestos de fórmula general I se pueden preparar por calentamiento, en presencia de un agente alcalino tal como, por ejemplo, bicarbonato sódico, de una amina de fórmula general:



o de una sal de adición de ácido de la misma, tal como, por ejemplo, el hidrocloreuro, en donde R se define como en la fórmula I y R₃ es hidrógeno, metilo ó propargilo, con una cantidad
30 adecuada de un haluro de fórmula general:



III

5 en la que R_4 es metilo o propargilo y X representa un átomo de cloro, bromo o yodo, efectuándose esta reacción en ausencia o presencia de un disolvente, tal como, por ejemplo, etanol, para obtener el compuesto requerido de fórmula I el cual se puede hacer reaccionar entonces con un ácido orgánico o inorgánico para proporcionar su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

10 De acuerdo con procedimientos químicos conocidos y cuando se desea obtener un compuesto de fórmula I que tiene dos sustituyentes idénticos sobre el átomo de nitrógeno, se trata el compuesto adecuado de fórmula II, es decir un compuesto de fórmula II en donde R se define como anteriormente y R_3 es hidrógeno, de tal modo que reaccionen dos equivalentes molares del haluro de fórmula III con un equivalente molar del compuesto de fórmula II.

15 Similarmente, cuando se desea obtener un compuesto de fórmula I que tiene un átomo de hidrógeno sobre el átomo de nitrógeno, se trata el compuesto adecuado de fórmula II, es decir un compuesto de fórmula II en donde R se define como anteriormente y R_3 es hidrógeno, de modo que reaccione un equivalente molar del haluro de fórmula III con un equivalente molar del compuesto de fórmula II.

25 Es bien conocido que cuando se desea un compuesto de fórmula I que esté monosustituido en el átomo de nitrógeno, se obtendrá una mezcla que contiene, además del compuesto monosustituido deseado, una cierta proporción del correspondiente compuesto de fórmula I que está disustituido en el átomo de nitrógeno, incluso cuando se utilizan los equivalentes molares anteriormente indicados.

30

Similarmente, se formará una cierta cantidad de compuesto monosustituido en el átomo de nitrógeno cuando se desee el correspondiente compuesto disustituido en el átomo de nitrógeno.

5 Tales mezclas de derivados mono- y di-sustituidos se pueden separar por técnicas conocidas, por ejemplo mediante destilación fraccionada de la mezcla de reacción que contiene dichas mezclas o mediante cristalización fraccionada a partir de sus sales.

10 Entre los compuestos de fórmula II, aquellos en donde R_3 es hidrógeno son compuestos conocidos, habiendo sido descritos junto con su proceso de preparación en la Patente británica No. 1.467.739.

15 Los otros compuestos de fórmula II, en especial aquellos en donde R_3 es metilo o propargilo son de hecho compuestos de fórmula I para los cuales se ha descrito anteriormente un procedimiento de preparación.

20 Como anteriormente se ha mencionado, se ha descubierto que los derivados de metilamina de la invención poseen varias propiedades farmacológicas que los hacen probablemente útiles en terapia humana y veterinaria.

25 En particular, se ha encontrado que los compuestos de la invención presentan propiedades no adrenérgicas centrales y dopaminérgicas centrales. Estas últimas propiedades se manifiestan por sí mismas mediante una acción inhibitoria sobre la catatonía y catalépsia inducida por reserpina e inducida por neurolépticos.

30 Adicionalmente, a dosis que suprimen completamente la catatonía y catalépsia inducidas por neurolépticos, se ha observado que los compuestos de la invención no influyen

los efectos anti-anfetamínicos de los neurolépticos en la rata y sus efectos anti-apomorfínicos en el perro. Por otra parte, los compuestos de la invención no tienen acción emética en el perro a ninguna de las dosis y no son agentes colinolíticos.

5 Estas propiedades farmacológicas tomadas en conjunto hacen que los compuestos de fórmula I sean útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson así como para corregir las perturbaciones extra-piramidales provocadas por neurolépticos.

10 Los compuestos que están tri-sustituídos en la mitad metilamina, pero no están sustituidos en el átomo de nitrógeno, son ya conocidos por poseer propiedades noradrenérgicas centrales y dopaminérgicas centrales, que son probablemente utilizadas en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y
15 para la corrección de las perturbaciones extra-piramidales provocadas por neurolépticos.

Tales compuestos han sido descritos en la Patente británica No. 1.467.739.

20 Similarmente, se ha encontrado que los compuestos que están disustituídos en la mitad metilamina pero que no tienen ninguna sustitución en el átomo de nitrógeno, tal como 1-n-propil-n-butilamina, poseen también las cualidades requeridas para utilizarse como agentes anti-parkinsonianos.

25 Sin embargo, los derivados disustituídos y trisustituídos de metilamina que no están sustituidos en el átomo de nitrógeno en cuestión ejercen, en diversos grados, una acción inhibitoria sobre la oxidasa de monoamina.

30 En utilización clínica, esta acción inhibitoria se puede manifestar por sí misma mediante efectos secundarios indeseables tales como taquicardia, hipotensión, parosística e

hipertensión.

5 Sin embargo, se ha descubierto, muy sorprendentemente, que a las mismas concentraciones los compuestos de la invención ejercen una acción inhibitoria sobre la oxidasa de monoamina que es mucho más débil que la acción inhibitoria presentada por los derivados di- y tri-sustituidos de metilamina anteriormente citados, siendo esta acción inhibitoria incluso nula en ciertos casos.

10 Esta ventaja totalmente inesperada, presentada por los derivados N-sustituidos de metilamina de la invención, en comparación con los derivados di- y tri-sustituidos de metilamina, que no están sustituidos en el átomo de nitrógeno, hace que los compuestos de la invención sean más ventajosos que los derivados que están insustituidos en el átomo de nitrógeno.

15 Los compuestos de la invención son también más ventajosos que la amantadina, es decir 1-amino-adamantano, un producto que se utiliza ampliamente en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

20 Aunque el espectro farmacológico de los compuestos de la invención es muy similar al de amantadina, los ensayos farmacológicos realizados con los compuestos de la invención han revelado notables diferencias en comparación con la amantadina. Por ejemplo, cuando se comparan las dosis de los compuestos de la invención y de amantadina que tienen un cierto grado de actividad, se ha observado que la dosis activa en cuestión está siempre más alejada proporcionalmente 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 mostrado por la amantadina.

30

La investigación de nuevos agentes antiparkinsonianos es de una importancia primaria puesto que el tratamiento es de larga duración y es necesario el empleo alterno de productos distintos.

5 Desde este punto de vista, los compuestos de la invención constituirán unas valiosas adiciones a los agentes antiparkinsonianos disponibles, ya que en la actualidad no existe un agente ideal para el tratamiento de esta enfermedad como anteriormente se ha explicado.

10 Los derivados N-sustituídos y derivados N,N-disustituídos de la presente invención que han mostrado las propiedades más valiosas para constituirse en agentes antiparkinsonianos, son:

15 N-metil-1,1-di-n-propil-n-butilamina,
N,N-dimetil-1,1-di-n-propil-n-butilamina,
utilizándose estos compuestos en forma de su base libre o en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, el hidrocloreuro o el fumarato.

20 La actividad dopaminérgica central encontrada en los compuestos de la presente invención se ilustra a continuación en el caso de algunos compuestos de la invención en comparación con amantadina. Estos compuestos fueron estudiados preferiblemente en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Los compuestos son los siguientes:

25 N-metil-1,1-di-n-propil-n-butilamina (Compuesto 1),
N,N-dimetil-1,1-di-n-propil-n-butilamina (Compuesto 2),
N-metil-1-n-propil-1-isopropil-n-butilamina (Compuesto 3),
N-metil-1-n-propil-1-isobutil-n-butilamina (Compuesto 4),
N-metil-1-n-propil-1-alil-n-butilamina (Compuesto 5),
30 N-propargil-1,1-di-n-propil-n-butilamina (Compuesto 6),

N,N-dimetil-1-n-propil-1-isobutil-n-butilamina (Compuesto 7),
N,N-dipropargil-1,1-di-n-propil-n-butilamina (Compuesto 8),

I. Inhibición de catatonia inducida por reserpina e inducida por neurolepticos (propiedades dopaminérgicas).

5 1. Inhibición de catatonia inducida por reserpina

El ensayo realizado para esta finalidad es idéntico al descrito en la Patente británica No. 1.467.739.

Los resultados obtenidos con los compuestos de la invención anteriormente indicados, así como con amantadina, se ofrecen en la siguiente Tabla 1.

Estos resultados se expresan de acuerdo con el mismo sistema de evaluación, de 0 a 4, tal y como se indica en la Patente británica anteriormente citada.

T A B L A I

15

Compuesto	Dosis administrada en mg/kg.	Inhibición de catatonia inducida por reserpina
1	6	4
2	6	4
20 3	6	4
4	6,5	3
5	5	2
6	6	1
7	6,5	3
25 8	15	2
Amantadina	100	4

2. Inhibición de la catatonia inducida por neurolepticos

El ensayo efectuado para esta finalidad es idéntico al descrito en la Patente británica No. 1.467.739.

30

Los resultados obtenidos con los compuestos antes indicados, en comparación con amantadina, se resumen en la siguiente Tabla II:

El sistema de evaluación es el utilizado para la Tabla I anterior.

T A B L A I I

Compuesto	Dosis administrada en mg/kg	Inhibición de catatonia inducida por neurolépticos
1	6	3
2	6	4
3	6	3
4	6,5	4
5	5	2
6	6	4
7	6,5	2
Amantadina	100	4

Ensayos complementarios han demostrado que el Compuesto 2, a una dosis tan baja como de 3 mg/kg, tiene un índice de inhibición de catatonia inducida por neurolépticos, igual a 2.

II. Toxicidad aguda

La toxicidad aguda LD₅₀ se determina en ratones por vía oral usando el mismo el método que el descrito en la Patente británica No. 1.467.739.

Con los compuestos de la invención, en comparación con la amantadina, se registran los siguientes resultados:

<u>Compuesto</u>	<u>LD₅₀ en mg/kg</u>
1	100
3	>150
5	170
6	>150
7	110
8	>150
Amantadina	1050

5

10

Se lleva a cabo una comparación entre el índice $\frac{LD_{50}}{ED_{20-30}}$ de los compuestos de la invención con el correspondiente índice de amantadina.

15

En este índice, ED₂₀₋₃₀ representa la dosis eficaz para obtener una inhibición del 20-30 % de la catatonía, siendo representado este valor por la cifra 1 en las Tablas I y II.

Se registró el siguiente resultado:

Compuesto	Índice
10	> 25
Amantadina	21

20

25

Este resultado demuestra que el compuesto de la presente invención es más ventajoso que la amantadina ya que ofrece un margen de seguridad mayor.

Similarmente, se determinó un índice $\frac{LD_{50}}{LD_{100}}$ en comparación con amantadina.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Compuesto	Indice
1	16,5
3	25
Amantadina	10

Estos resultados demuestran de nuevo que los compuestos de la invención ofrecen un mayor margen de seguridad que la amantadina.

III. Determinación de la inhibición de la oxidasa de monoamina

Para esta finalidad, se lleva a cabo el siguiente ensayo:

Se sacrifican por decapitación dos ratas que pesan 190 y 200 g respectivamente. Se extraen rápidamente los hígados, se cortan en un medio hipertónico y se machacan; el homogenato se purifica por centrifugación fraccionada y se recoge la fracción de micotrandias.

La inhibición de la oxidasa de monoamina por el compuesto bajo estudio se mide por polarografía. En la célula de medición, se introducen las siguientes soluciones:

- a) 1,1 ml de una solución tampón fosfato 0,1 molar (pH 7,4) a la cual se añade una solución 0,005 molar de cianuro potásico.
- b) 0,01 ml de una solución acuosa 0,5 molar del compuesto bajo estudio. La concentración final de este producto en la célula es de 0,00333 moles.
- c) 0,1 ml de la suspensión de mitocondrias previamente preparada, especialmente 12,5 mg de proteína.

Transcurridos 3 minutos desde esta operación, la reacción se inicia añadiendo 0,2 ml de una solución 0,05 molar

de sulfato de serotonina-creatina en una solución tampón fosfato, siendo la concentración final en amina en la célula de 0,00666 moles.

5 El título en mitocondrias se calcula de acuerdo con el método de BIURET, tomándose albúmina bovina como proteína de referencia.

Se llevan a cabo también ensayos similares con 0,02, 0,04, 0,06, 0,08 y 0,10 ml de la solución 0,5 molar del compuesto bajo estudio.

10 Los siguientes resultados muestran el porcentaje de inhibición de la oxidasa de monoamina mediante un compuesto de la invención en comparación con la acción inhibitoria de dos derivados de metilamina insustituídos en el átomo de nitrógeno, siendo estudiados estos dos derivados bajo las mismas condiciones.

T A B L A

Ml de in hibidor	Hidrocloruro de 1-n-pro- pil-n-butyl- amina	Hidrocloruro de 1,1-di-n- propil-n-bu- tilamina	Hidrocloruro de N-me til-1,1-di-n-propil- -n-butylamina
0,01	22	1,5	3
0,02	25	6	1,5
0,04	35,5	11,5	3
0,06	44	11,5	0
0,08	48	14,5	0
0,10	54	14,5	3

20
25
30 Estos resultados muestran que la acción inhibitoria sobre la oxidasa de monoamina es muy marcada en el caso de hidrocloruro de 1-n-propil-n-butylamina, débil en el caso de hidrocloruro de 1,1-di-n-propil-n-butylamina y practicamente nu-

la en el caso de hidrocloruro de N-metil-1,1-di-n-propil-n-butilamina.

5 Podrá apreciarse que para uso terapéutico, los compuestos de la invención se administrarán normalmente en forma de una composición farmacéutica o veterinaria, según una forma de unidad de dosificación adecuada al modo requerido de administración, comprendiendo la composición, como ingrediente activo, un compuesto de la invención en asociación con un vehículo o excipiente farmacéutico para el mismo. Para administración oral, la composición puede tener la forma de, por ejemplo, una tableta revestida o no, una cápsula de gelatina dura o blanda, una suspensión o un jarabe. La composición puede tener la forma igualmente de un supositorio para administración rectal o de una solución o suspensión para administración parenteral.

15 Cuando se encuentra en forma de unidad de dosificación, la composición puede contener de 5 a 50 mg, con preferencia de 5 a 20 mg de ingrediente activo por unidad de dosificación para administración oral, de 5 a 100 mg del ingrediente activo por unidad de dosificación para administración rectal o de 1 a 20 mg de ingrediente activo por unidad de dosificación para administración parenteral.

25 Las composiciones terapéuticas en cuestión se prepararán asociando al menos uno de los compuestos de fórmula I o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos, con al menos un vehículo o excipiente adecuado para dichos compuestos. Ejemplos de vehículos o excipientes adecuados son talco, estearato de magnesio, azúcar de leche, sacarosa, carboximetilcelulosa, almidones, caolín, levilita y manteca de cacao.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la invención, junto con una composición terapéutica adecuada:

EJEMPLO 1

5 Preparación de hidrocloreuro de N-propargil-1,1-di-n-propil-n-butilamina

a) N-propargil-1,1-di-n-propil-n-butilamina

10 En un periodo de 48 horas, se refluje una mezcla constituida por 11,9 g (0,1 moles) de bromuro de propargilo, 25 g de bicarbonato sódico, 250 ml de etanol y 19,7 g (0,1 moles) de 1,1-di-n-propil-n-butilamina. Después de filtrar la fracción insoluble se evapora en etanol, se trata la mezcla por medio de una solución diluida de hidróxido sódico. La fase orgánica se extracta con éter y se destila utilizando una columna de banda de giro.

15

De este modo se aislan 10 g de N-propargil-1,1-di-n-propil-n-butilamina en forma de un líquido de color amarillo pálido.

P.E. : 94-96°C bajo 5 mm Hg.

20 Rendimiento: 51 %.

Siguiendo el mismo proceso que el anterior, pero usando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

	<u>Compuesto</u>	<u>P.E. °C</u>
25	N-Metil-1,1-di-n-propil-n-butilamina	84 (13 mm Hg)
	N-Metil-1-n-propil-1-isobutil-n-butilamina	86 (12 mm Hg)
	N-Metil-1-n-propil-1-isopropil-n-butilamina	
	N-Metil-1-n-propil-1-alil-n-butilamina	
30	N-Propargil-1-n-propil-1-isopropil-n-butilamina	

	<u>Compuesto</u>	<u>P.E. °C</u>
	N-Propargil-1-isobutil-n-butilamina	
	N-Propargil-1-alil-n-butilamina	
	N-Metil-N-propargil-1,1-di-n-propil-n-butilamina	
5	N-Metil-N-propargil-1-n-propil-1-isopropil-n-bu- tilamina	
	N-Metil-N-propargil-1-n-propil-1-isobutil-n-bu- tilamina	
	N-Metil-N-propargil-1-n-propil-1-alil-n-butilamina	
	<u>b) Hidrocloruro de N-propargil-1,1-di-n-propil-n-butilamina</u>	
10	Burbujeando ácido clorhídrico gaseoso seco a través de una solución eterea de la amina así obtenida, se precipita el hidrocloruro deseado el cual se filtra y se seca.	
	De este modo se obtiene, en forma de cristales, hidrocloruro de N-propargil-1,1-di-n-propil-n-butilamina.	
15	P.F. : 154-155°C.	
	Rendimiento cuantitativo.	
	Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito anteriormente, pero usando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:	
20	<u>Compuesto</u>	<u>P.F. °C</u>
	Hidrocloruro de N-metil-1,1-di-n-propil-n-butilamina	133-134
	Hidrocloruro de N-metil-1-n-propil-1-isopropil-n-bu- tilamina	144-145
	<u>EJEMPLO 2</u>	
25	<u>Preparación de fumarato de N-metil-1-n-propil-1-alil-n-butil- amina</u>	
	A una solución de 2,32 g (0,02 moles) de ácido fumá- rico en 400 ml de acetona, se añaden con agitación 3,38 g (0,02 moles) de N-metil-1-n-propil-1-alil-n-butilamina disuelta en 30	
30	ml de acetona.	

La agitación se mantiene durante una hora, tras lo cual se separan los cristales incoloros precipitados. Se lavan con acetona y se seca.

De este modo, se obtienen 5,2 g de fumarato de N-metil-1-n-propil-1-alil-n-butilamina, p.f. 149°C; rendimiento : 91 %.

EJEMPLO 3

Preparación de hidrocioruro de N-metil-1-isobutil-n-butilamina

En 150 ml de etanol absoluto, se disuelven 10,4 g de N-metil-1-isobutil-n-butilamina y la solución resultante se trata por medio de 5,6 ml de ácido clorhídrico concentrado y se evapora hasta sequedad.

El aceite así obtenido se recibe en 50 ml de hexano y al enfriar cristaliza el hidrocioruro deseado. Se separa y se recristaliza en éter isopropílico. De este modo, se obtienen 7,5 g de hidrocioruro de N-metil-1-n-propil-1-isobutil-n-butilamina. Rendimiento: 61 %; p.f. 139°C.

Siguiendo el mismo proceso que el anteriormente descrito pero usando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

hidrocioruro de N-propargil-1-n-propil-1-isobutil-n-butilamina,

hidrocioruro de N-propargil-1-n-propil-1-alil-n-butilamina.

EJEMPLO 4

Preparación de hidrocioruro de N,N-dipropargil-1,1-di-n-propil-n-butilamina

a) N,N-dipropargil-1,1-di-n-propil-n-butilamina

Continuaco la operación de destilación comenzada en el ejemplo 1 a) anterior, con vistas a obtener N-propargil-1,1-

-d-n-propil-n-butilamina, se aisla el correspondiente derivado N,N-dipropargilo.

De este modo, se obtienen 3 g de N,N-dipropargil-1,1-di-n-propil-n-butilamina en forma de un líquido incoloro. P.E. : 120°C bajo 5 mm Hg; Rendimiento : 13 %.

Siguiendo el mismo proceso que el anterior, pero usando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

	<u>Compuesto</u>	<u>P.E. °C</u>
10	N,N-Dimetil-1,1-d-n-propil-n-butilamina	96 - 97 (15 mm Hg)
	N,N-Dimetil-1-n-propil-1-isobutil-n-butilamina	106-107 (17 mm Hg)
	N,N-Dimetil-1-n-propil-1-isopropil-n-butilamina	
	N,N-Dimetil-1-alil-1-n-propil-n-butilamina	
15	N,N-Dipropargil-1-n-propil-1-isopropil-n-butilamina	
	N,N-Dipropargil-1-n-propil-1-isobutil-n-butilamina	
	N,N-Dipropargil-1-n-propil-1-alil-n-butilamina	

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

Burbujeando cloruro de hidrógeno gaseoso a través de una solución etérea de la amina así obtenida, se precipita el hidrocioruro deseado.

De este modo, se obtiene hidrocioruro de N,N-dipropargil-1,1-di-n-propil-n-butilamina en forma de cristales incoloros, P.F.: 177°C (descomposición).

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito anteriormente, pero usando los productos de partida adecuados, se prepara el siguiente compuesto:

	<u>Compuesto</u>	<u>P.F. °C</u>
30	Hidrocioruro de N,N-dimetil-1,1-di-n-propil-n-butilamina	228 - 229

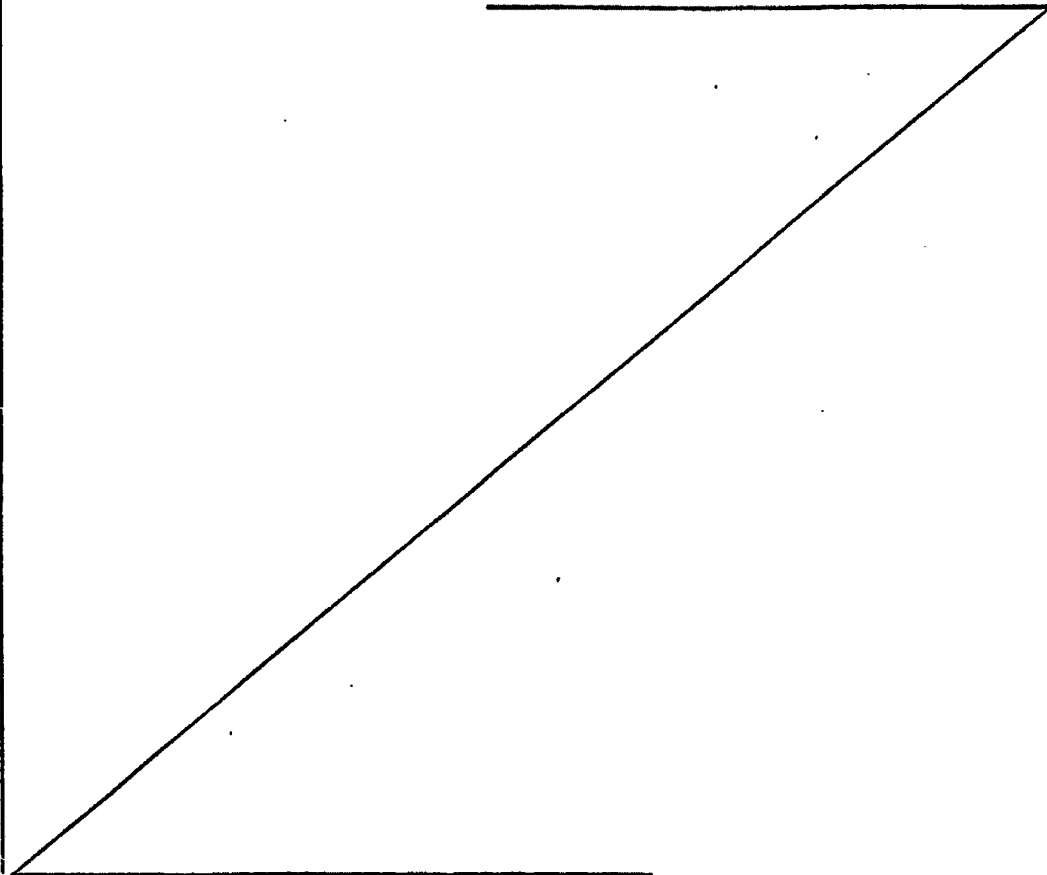
EJEMPLO 5

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

5

<u>Ingredientes</u>	<u>mg</u>
Hidrocloruro de N-metil-1,1-di-n-propil-n-butilamina	15
Azucar de leche	<u>50</u>
	65

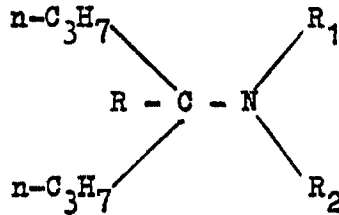
10 Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para preparar derivados de metilamina, de fórmula:

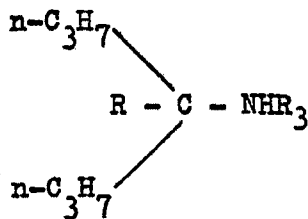
5



10

y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, en la que R es n-propilo, isopropilo, isobutilo o alilo, R₁ es hidrógeno, metilo o propargilo y R₂ es metilo o propargilo; caracterizado porque un compuesto de fórmula general:

15



20

ó su sal de adición de ácido, en la que R se define como anteriormente y R₃ es hidrógeno, metilo ó propargilo, se calienta, en presencia de un agente alcalino, con una cantidad adecuada de un haluro de fórmula general:



25

en la que R₄ es metilo o propargilo y X es un átomo de cloro, bromo o yodo, efectuándose esta reacción en ausencia o presencia de un disolvente, para obtener el derivado de metilamina requerido el cual se puede hacer reaccionar luego con un ácido orgánico o inorgánico para proporcionar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de dicho derivado.

30

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente alcalino es bicarbonato sódico.

RA

3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente es etanol.

5 4^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la sal de adición de ácido del compuesto de partida es el hidrocloreuro.

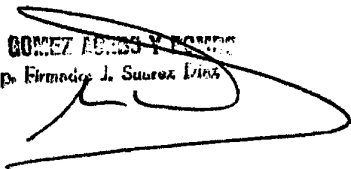
5^a.- Procedimiento para preparar derivados de metilamina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10 Esta Memoria consta de 21 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 31 MAYO 1978

LABAZ.

J. M. GOMEZ AGUIRRE Y COMPAÑIA
S. A. Firmado: J. Suarez Linares



pen