



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

ES	NUMERO	470377
	FECHA DE PRESENTACION	31 MAYO 1978

5 DIC. 1978

PATENTE DE INVENCION

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

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C; A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE METILAMINA.

61 SOLICITANTE (S)
LABAZ.

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

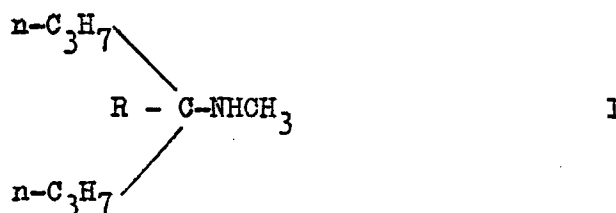
72 INVENTOR (ES)
Charles FIGEROL, Pierre EYMARD, Jean-Claude VERNIERES, Madeleine BROLL.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
GOMEZ--ACEBO.

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 o alilo.

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.

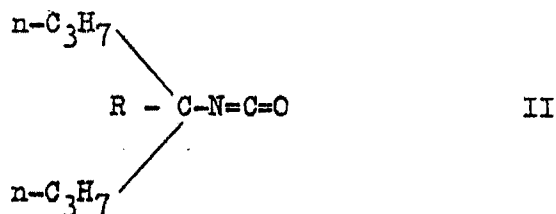
25

30

Tal y como se ha descrito en la solicitud principal No. 459.466, los derivados de metilamina de fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, poseen propiedades farmacológicas que los hacen particularmente útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y para co-

rregir perturbaciones extra-piramidales provocadas por neuro-  
léticos.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse redu-  
ciendo, con hidruro de litio-aluminio, un isocianato de fórmu-  
la general:



en la que R se define como en la fórmula I, para proporcionar  
el derivado de metilamina requerido de fórmula I, el cual se  
puede tratar adicionalmente con un ácido orgánico o inorgánico  
para dar una sal de adición de ácido farmacéuticamente acepta-  
ble.

La reducción en cuestión se puede efectuar en un me-  
dio inerte y anhidro tal como, por ejemplo, éter etílico.

Los compuestos de partida de fórmula II son todos  
compuestos conocidos, habiendo sido descritos junto con su pro-  
ceso de preparación en la Patente británica No. 1.467.739.

El siguiente ejemplo ilustra el proceso de la inven-  
ción:

EJEMPLO

Preparación de hidrocioruro de N-metil-1,1-di-n-propil-n-butil-  
amina

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

A una suspensión de 1,9 g (0,05 moles) de hidruro  
de litio-aluminio en 60 ml de éter sulfúrico anhidro se añade  
una solución de 3,66 g (0,02 moles) de 1,1-di-n-propil-n-butil-  
isocianato en 20 ml de éter seco.

La operación de adición se efectúa en un periodo de 30 minutos a temperatura ambiente, tras lo cual el medio de reacción se calienta bajo reflujo durante 3 horas. Después de la hidrólisis, primero con éter saturado con agua y luego con agua, se separa la fracción orgánica. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se destila bajo presión reducida.

De este modo, se obtienen 3,2 g de N-metil-1,1-di-n-propil-n-butilamina en forma de un líquido incoloro. P.E.: 84°C bajo 13 mm Hg. Rendimiento: 94 %.

b) Hidrocloruro de N-metil-1,1-di-n-propil-n-butilamina

Burbujeando cloruro de hidrógeno gaseoso seco a través de la solución etérea de la amina previamente obtenida, se precipita hidrocloruro de N-metil-1,1-di-n-propil-n-butilamina en forma de cristales incoloros. P.E.: 133-134°C; Rendimiento: 90 %.

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

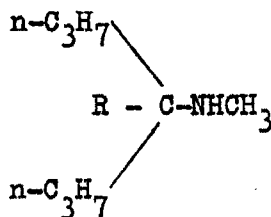
<u>Compuesto</u>	<u>P.F. °C</u>
Hidrocloruro de N-metil-1-n-propil-1-isopropil-n-butilamina. Rendimiento: 80 %)	144-145
Hidrocloruro de N-metil-1-n-propil-1-isobutil-n-butilamina	139
Hidrocloruro de N-metil-1-n-propil-1-alil-n-butilamina	

Descrita 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:

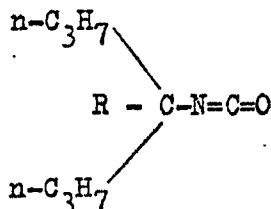
5



10

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

15



20

en la que R se define como anteriormente, se reduce con hidruro de litio-aluminio, en un disolvente anhidro e inerte, para obtener el derivado de metilamina requerido el cual se puede hacer reaccionar luego, si se desea, con un ácido orgánico o inorgánico para dar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de dicho derivado.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el medio inerte es éter etílico.



3ª.- Procedimiento para preparar derivados de metil-  
amina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presen-  
te Memoria.

Esta Memoria consta de 6 hojas, escritas a máquina  
por una sola cara.

5

Madrid 31 MAYO 1978

J. M. GARCÍA ACEVEDO Y PÉREZ  
p. p. Firmador J. Suarez Diaz

