

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



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

19 ES	11 21 23	NUMERO <b>70378</b>	10 A1
		FECHA DE PRESENTACION <b>31 MAYO 1978</b>	

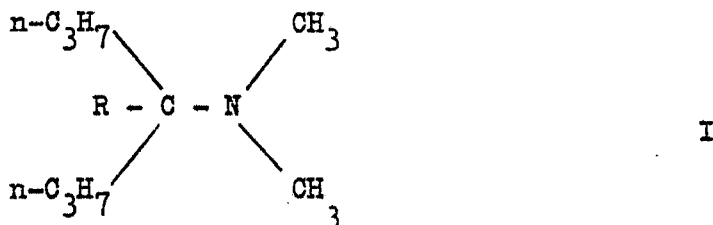
5 DIC. 1978

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO			22 FECHA			23 PAIS		
842.528			3 de junio de 1.976			BELGICA		
47 FECHA DE PUBLICIDAD		61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C;A61K			62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA			
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 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 un centro isomérico 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

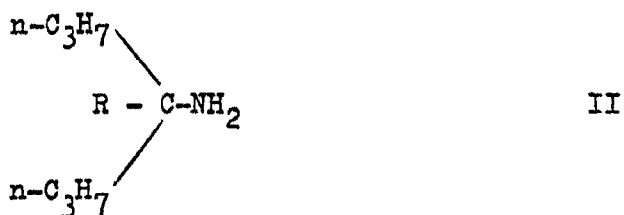
30

Como ya 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, son particularmente útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y para corregir perturbaciones extra-piramidales provocadas por

neurolécticos.

Los compuestos de fórmula I se pueden obtener calentando bajo reflujo un derivado de metilamina de fórmula general:

5



10

o su sal de adición de ácido, por ejemplo el hidrocloreuro, en donde R se define como en la fórmula I, en presencia de aldehído fórmico y ácido fórmico para dar el compuesto deseado de fórmula I, el cual se puede hacer reaccionar luego con un ácido orgánico o inorgánico para proporcionar la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de este compuesto.

15

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

20

El siguiente ejemplo ilustra el proceso de la invención:

EJEMPLO

Preparación de hidrocloreuro de N,N-dimetil-1,1-di-n-propil-n-butilamina

25

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

30

En un periodo de 6 horas, se calientan bajo reflujo 40 ml de una solución al 30 % de aldehído fórmico y 15,7 g (0,01 moles) de 1,1-di-n-propil-n-butilamina. Después de esta operación, se añaden 40 ml de ácido fórmico puro y se mantiene el calentamiento durante 7 horas. Una vez concentrada la solución, el aceite así obtenido se trata con una solución diluida

y helada de hidróxido sódico. La fracción orgánica se extrac-  
ta con éter, se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra  
bajo vacío y se destila bajo presión reducida.

5 De este modo, se recogen 16 g de N,N-dimetil-1,1-di-  
n-propil-n-butilamina en forma de un líquido incoloro. P.E. :  
96-97°C bajo 15 mm Hg.; Rendimiento : 86 %.

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

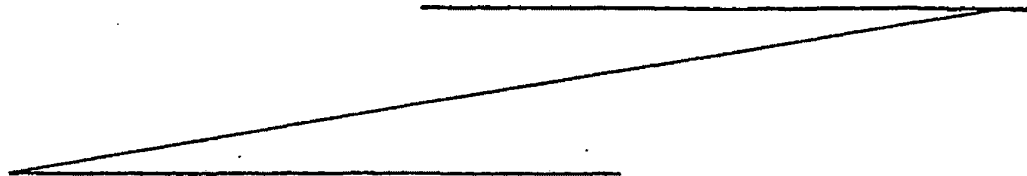
10	<u>Compuesto</u>	<u>P.E. °C</u>
	N,N-Dimetil-1-n-propil-1-isobutil-n-butilamina	106-107 (17 mm Hg)
	N,N-Dimetil-1-n-propil-1-isopropil-n-butilamina	
	N,N-Dimetil-1-alil-1-n-propil-n-butilamina.	

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

Burbujeando cloruro de hidrógeno gaseoso seco a través  
de una solución etérea de la amina antes obtenida, se precipi-  
ta el hidrocloruro deseado.

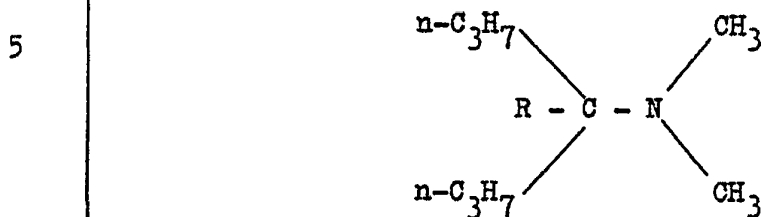
20 De este modo, se obtiene hidrocloruro de N,N-dimetil-  
-1,1-di-n-propil-n-butilamina en forma de cristales incoloros.  
P.F.: 228-229°C (con sublimación); Rendimiento cuantitativo.

25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento,  
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse  
constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son sus-  
ceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren  
su principio fundamental

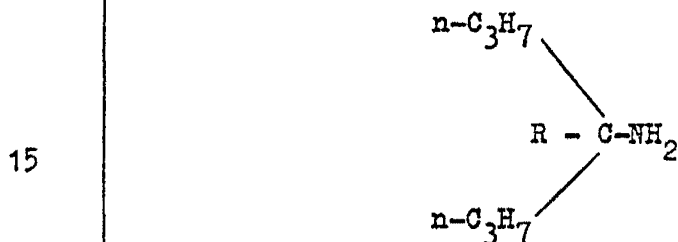


REIVINDICACIONES

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



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



20 o una sal de adición de ácido del mismo, se calienta bajo reflujo en presencia de aldehído fórmico y ácido fórmico para obtener el derivado de metilamina requerido, el cual se puede reaccionar entonces con un ácido orgánico o inorgánico para proporcionar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de dicho derivado.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la sal de adición de ácido del compuesto de partida es el hidrocloreuro.

*Adición*

3ª.- Procedimiento para preparar derivados de metilamina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

5

Madrid 1 MAYO 1978

LABAZ

J. M. GOMEZ ACEBS Y PONS  
p. p. Firmados J. Suarez Diaz

