

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

|       |    |                                       |       |
|-------|----|---------------------------------------|-------|
| 19 ES | 11 | 470379                                | 10 A1 |
|       | 21 |                                       |       |
|       | 22 | FECHA DE PRESENTACION<br>31 MAYO 1978 |       |

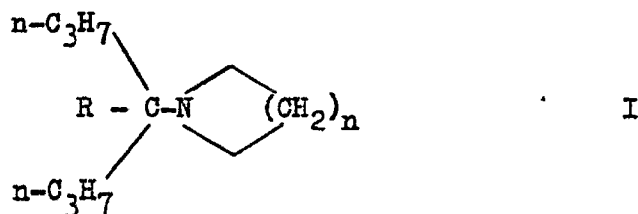
PATENTE DE INVENCION

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

|   |                                |                                      |
|---|--------------------------------|--------------------------------------|
| 30 PRIORIDADES:   |                                |                                      |
| 31 NUMERO   | 32 FECHA                       | 33 PAIS                              |
| 842.528   | 3 de junio de 1.976            | BELGICA                              |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD  | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|   | C07D/A 61K                     |                                      |
| 54 TITULO DE LA INVENCION   |                                |                                      |
| PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE METILAMINA.                    |                                |                                      |
| 71 SOLICITANTE (ES)   |                                |                                      |
| 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.  |                                |                                      |

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 y n es 0 ó 1.

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

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 par

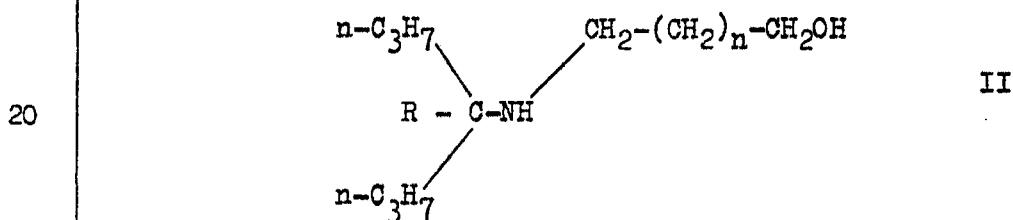
30

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 aceptable de dicho compuesto de fórmula I.

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

15 Los compuestos de fórmula I se pueden obtener en un disolvente o en ausencia de dicho disolvente, haciendo reaccionar un agente de ciclización adecuado con un alcohol de fórmula general:



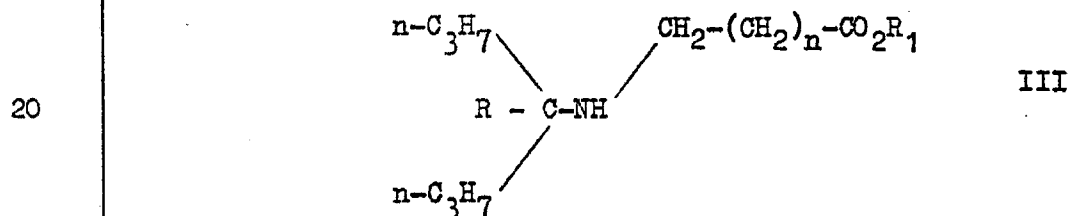
25 en la que R y n se definen como anteriormente, lo cual proporciona el compuesto deseado de fórmula I que se puede hacer reaccionar entonces con un ácido orgánico o inorgánico para proporcionar su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

30 Los compuestos de fórmula II anterior se pueden utilizar también en forma de una sal de adición tal como, por ejemplo, el hidrocloreuro.

La operación de ciclización que está implicada en el proceso anterior, se puede efectuar:

- 5 a) en ausencia o presencia de un disolvente, tal como, por ejemplo, benceno, por medio de un agente adecuado, tal como, por ejemplo, ácido clorosulfónico;
- b) en un disolvente tal como, por ejemplo, acetonitrilo o benceno, por medio de un agente adecuado tal como, por ejemplo, bromuro de trifenilfosfina y en presencia de una base orgánica tal como, por ejemplo, trietilamina;
- 10 c) en un disolvente tal como, por ejemplo, benceno, por medio de un agente adecuado tal como, por ejemplo, anhídrido fosfórico.

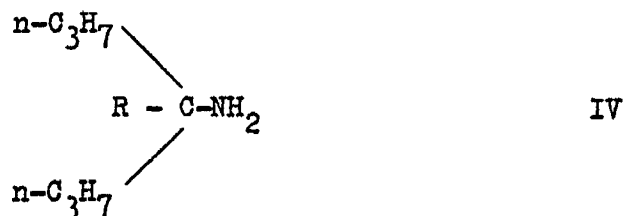
Los compuestos de fórmula II se pueden obtener por tratamiento, por medio de un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, en un medio inerte y anhidro, tal como por ejemplo éter etílico, de un éster de fórmula general:



25 en la que R y n se definen como anteriormente y R<sub>1</sub> es un radical alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, para dar el compuesto requerido.

Según otro procedimiento, los compuestos de fórmula II en la que N es O, pueden obtenerse por reacción de óxido de etileno con un derivado de metilamina de fórmula general:

---



5

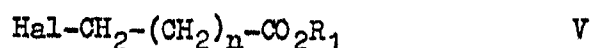
en la que n se define como anteriormente, en la fórmula I, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tri fluoruro de boro, usado preferiblemente en forma de un eterato, para proporcionar el compuesto requerido de fórmula II. La reac

10 ción en cuestión se efectuará calentando los reactantes, con preferencia a una temperatura de 170 a 200°C.

15

Los compuestos de fórmula III pueden obtenerse por calentamiento, en un medio adecuado, tal como por ejemplo etanol, y en presencia de un agente alcalino, tal como por ejemplo bicarbonato sódico, de un derivado de metilamina de fórmula ge

neral IV con una cantidad adecuada de un compuesto halogenado de fórmula general:



20

en la que R<sub>1</sub> y n se definen como anteriormente y Hal es un átomo de cloro, bromo o yodo, para dar el compuesto deseado.

Los compuestos de fórmula IV son todos compuestos conocidos, habiendo sido descritos, junto con su proceso de obten

ción, en la patente británica No. 1.467.739.

25

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

30

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.

5                   Adicionalmente, a dosis que suprimen completamente la catatonía y catalépsia inducidas por neurolépticos, se ha observado que los compuestos de la invención no influyen en los efectos anti-anfetamínicos de los neurolépticos en la rata y sus efectos anti-apomorfínicos en el perro. Por otra parte, 10 los compuestos de la invención no tienen acción emética en el perro a ninguna de las dosis y no son agentes colinolíticos.

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 15 perturbaciones extra-piramidales provocadas por neurolépticos.

Los compuestos de la invención son 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 25 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 30 por los compuestos de la invención es superior al mostrado por

la amantadina.

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.

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.

El derivado N,N-disustituido de la presente invención que ha mostrado las propiedades más valiosas para constituirse en agentes antiparkinsonianos, es:

N,N-trimetilen-1,1-di-n-propil-n-butilamina

utilizándose este compuesto 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.

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:

N,N-trimetilen-1,1-di-n-propil-n-butilamina (Compuesto 1),

N,N-etilen-1,1-di-n-propil-n-butilamina (Compuesto 2),

I. Inhibición de catatonía inducida por reserpina e inducida por neurolépticos (propiedades dopaminérgicas)

1. Inhibición de catatonía 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.

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

T A B L A I

10

| Compuesto  | Dosis administrada en mg/kg | Inhibición de catatonía inducida por reserpina |
|------------|-----------------------------|--|
| 1          | 6                           | 4  |
| 2          | 6                           | 2  |
| Amantadina | 100                         | 4  |

15 2. Inhibición de la catatonía inducida por neurolepticos

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

Los resultados obtenidos con los compuestos antes indicados, en comparación con amantadina, se resumen en la si-  
20 guiente Tabla II.

El sistema de evaluación es el utilizado para la Ta-  
bla I anterior.

T A B L A II

25

| Compuesto  | Dosis administrada en mg/kg | Inhibición de catatonía inducida por neurolepticos |
|------------|-----------------------------|--|
| 1          | 6                           | 4  |
| 2          | 6                           | 1  |
| Amantadina | 100                         | 4  |

30

Ensayos complementarios han demostrado que el compuesto 1, a una dosis tan baja como de 3 mg/kg, tiene un índice de inhibición de catatonía inducida por neurolepticos, igual a 2.

5 II. Toxicidad aguda

La toxicidad aguda LD<sub>50</sub> se determina en ratones por vía oral usando el mismo el método que el descrito en la Patente británica No. 1.467.739.

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

| <u>Compuesto</u> | <u>LD<sub>50</sub> en mg/kg</u> |
|------------------|---------------------------------|
| 1                | 65                              |
| 2                | >150                            |
| Amantadina       | 1050                            |

15

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.

20

En este índice, ED<sub>20-30</sub> representa la dosis eficaz para obtener una inhibición del 20-30 % de la catatonía.

Se registraron los siguientes resultados:

| <u>Compuesto</u> | <u>Indice</u> |
|------------------|---------------|
| 2                | > 25          |
| Amantadina       | 21            |

25

Estos resultados demuestran que el compuesto de la presente invención es más ventajoso que la amantadina ya que ofrece un margen de seguridad mayor.

30

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

Se obtuvieron los siguientes resultados:

5

| Compuesto  | Indice |
|------------|--------|
| 1          | 10,8   |
| Amantadina | 10     |

10

Estos resultados demuestran de nuevo que el compuesto de la invención ofrece un mayor margen de seguridad que la amantadina.

15

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.

20

25

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.

30

Las composiciones terapéuticas de la invención 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:

EJEMPLO 1

Preparación de hidrocloruro de N,N-etileno-1,1-di-n-propil-n-butilamina

a) 2-(1,1-di-n-propil-n-butilamino)-etanoato de etilo

En un matríz de tres cuellos, de 500 ml, equipado con un agitador mecánico y un condensador, se introducen 23,6 g (0,15 moles) de 1,1-di-n-propil-n-butilamina, 16,8 g de bicarbonato sódico y 300 ml de etanol. A esta mezcla se añaden luego 28,4 g (0,17 moles) de bromoacetato de etilo y, mientras se agita el conjunto, se refluxe durante 20 horas. Después de esta operación, se añaden 200 ml de éter y el precipitado formado se separa. La solución se concentra y el aceite así obtenido se destila bajo presión reducida.

De este modo, se obtienen 22,9 g de 2-(1,1-di-n-propil-n-butilamino)-etanoato de etilo. P.E. : 90-92°C bajo 0,3 mm Hg. Rendimiento: 63 %.

b) N-(2-hidroxi-etil)-1,1-di-n-propil-n-butilamina

A una suspensión de 7,6 g (0,2 moles) de hidruro de litio-aluminio en 15 ml de éter, se añaden 22,8 g (0,094 moles) de 2-(1,1-di-n-propil-n-butilamino)-etanoato de etilo disuelto

en 50 ml de éter. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 20 horas y a continuación, mientras está fría, se hidroliza añadiendo hielo. El precipitado así obtenido se filtra, se lava con éter y el disolvente se evapora bajo vacío.

5 De este modo, se obtienen 17,8 g de N-(2-hidroxietil)-1,1-di-n-propil-n-butilamina. Rendimiento: 94 %.

c) Hidrocloreuro de N-(2-hidroxietil)-1,1-di-n-propil-n-butil-  
amina

10 A una solución de 3,75 g (0,0187 moles) de la amina antes obtenida en 150 ml de etanol, se añaden 1,9 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de eliminar el disolvente bajo vacío, el aceite así obtenido se recibe en 100 ml de éter isopropílico. El hidrocloreuro deseado, precipitado, se separa y se recristaliza luego en 150 ml de acetato de etilo.

15 De este modo, se obtienen 2,7 g de hidrocloreuro de N-(2-hidroxietil)-1,1-di-n-propil-n-butilamina. P.F. : 157°C. Rendimiento: 60 %.

d) N,N-etilen-1,1-di-n-propil-n-butilamina

20 En un matríz de tres cuellos, de 250 ml, conteniendo 15 g (0,063 moles) de hidrocloreuro de N-(2-hidroxietil)-1,1-di-n-propil-n-butilamina, preparado como antes se ha descrito, se añaden lentamente, mientras se agita, 15 ml de ácido cloro-sulfónico recientemente destilado. Durante la operación de adición, se observa una fuerte reacción exotérmica. La mezcla  
25 se calienta adicionalmente a 80°C y utilizando una bomba de agua, se crea un vacío parcial en el matríz. Bajo estas condiciones, se mantiene el calentamiento a 80°C durante 1 hora y a continuación, a presión atmosférica, la mezcla se calienta a 140°C durante 90 minutos. La mezcla viscosa se agita durante  
30 12 horas con 100 ml de agua destilada y a continuación se vier

te en un matr az que contiene 300 ml de agua y 100 ml de una solución de hidr oxido sódico. La mezcla se somete entonces a destilación con vapor de agua y se recoge en 500 ml de destilado. Después de añadirse 100 ml de una solución de hidr oxido sódico, la fracción básica del destilado se extracta con éter. El éter se evapora bajo vacío y se destila el aceite residual.

De este modo, se aisla 8,7 g de N,N-etilen-1,1-di-n-propil-n-butilamina en forma de un líquido incoloro. P.E. : 103-104 C bajo 18 mm Hg. Rendimiento: 76 %.

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

Compuesto

N,N-Etileno-1-n-propil-1-isopropil-n-butilamina,  
15 N,N-Etileno-1-n-propil-1-isobutil-n-butilamina,  
N,N-Etileno-1-n-propil-1-alil-n-butilamina.

EJEMPLO 2

Preparación de N,N-etileno-1,1-di-n-propil-n-butilamina

a) N-(2-hidroxi-etil)-1,1-di-n-propil-n-butilamina

20 En un matr az de 50 ml equipado con varios tubos de entrada, un agitador mecánico, un condensador para reflujo, un termómetro y un tubo de inmersión para permitir la entrada de nitrógeno u óxido de etileno, se introducen 0,2 ml de trifluoruro de boro en forma de eterato y 10 g de 1,1-di-n-propil-n-butilamina. El aparato se clarifica con nitrógeno y el medio de reacción se calienta, mientras se agita, a 160 C por medio de un baño de aceite. A continuación, se burbujea continuamente óxido de etileno a través del medio de reacción durante 4 horas, tomándose precauciones para mantener la temperatura de la reacción en 180-200 C. El matr az se clarifica con nitrógeno

25

30

antes de refrigerar y la mezcla de reacción se acidifica con 20 ml de ácido clorhídrico al 36 %. Después de enfriar a 0°C, la mezcla se mantiene a esta temperatura durante 2 horas y a continuación se filtra con succión y se seca hasta peso constante.

De este modo, se obtienen 5 g de hidrocioruro de N-(2-hidroxietyl)-1,1-di-n-propil-n-butylamina. P.F. 175°C.

b) N,N-etileno-1,1-di-n-propil-n-butylamina

Este compuesto se obtiene de acuerdo con el proceso descrito en el ejemplo 1 anterior.

EJEMPLO 3

Preparación de hidrocioruro de N,N-trimetileno-1,1-di-n-propil-n-butylamina

a) 3-(1,1-di-n-propil-n-butylamino)-propanoato de metilo

Una solución de 28,4 g (0,33 moles) de acrilato de metilo en 60 ml de metanol, se calienta bajo reflujo durante 48 horas, junto con 47,1 g (0,3 moles) de 1,1-di-n-propil-n-butylamina. Después de eliminar el metanol bajo vacío, el líquido así obtenido se destila.

De este modo, se obtienen 61 g de 3-(1,1-di-n-propil-n-butylamino)-propanoato de metilo. P.E.: 97-98°C bajo 0,4 mm Hg. Rendimiento: 82 %.

b) N-(3-hidroxi-n-propil)-1,1-di-n-propil-n-butylamina

En un matríz de tres cuellos, de 500 ml, acoplado con un agitador mecánico, un condensador y un embudo de goteo, se introducen 3,8 g (0,17 moles) de hidruro de litio-aluminio y 130 ml de éter seco. A esta mezcla se añaden lentamente 12,2 g (0,05 moles) de 3-(1,1-di-n-propil-n-butylamino)-propanoato de metilo, preparado como antes se ha descrito. El medio de reacción se calienta bajo reflujo durante 12 horas y a

continuación se hidroliza. El precipitado formado se lava con éter, se evapora el éter y el aceite así obtenido se destila.

De este modo, se recogen 14,9 g de N-(3-hidroxi-n-propil)-1,1-di-n-propil-n-butilamina en forma de un líquido incoloro. P.E.: 107-108°C bajo 0,4 mm Hg. Rendimiento: 85 %.

c) N,N-trimetilen-1,1-di-n-propil-n-butilamina

En un matríz de tres cuellos, de 500 ml, equipado con un agitador mecánico, un termómetro de inmersión, un embudo de goteo y una trampa de cloruro de calcio, se introducen 18,3 g (0,07 moles) de trifenilfosfina, 150 ml de acetonitrilo y 50 ml de éter etílico. La mezcla se enfría a 0°C y a continuación se añaden 11,2 g (0,07 moles) de bromo, gota a gota y mientras se agita. Después de esta operación, se añade primero una solución de 14 g (0,065 moles) de N-(3-hidroxi-n-propil)-1,1-di-n-propil-n-butilamina en 25 ml de acetonitrilo, seguido por 19,4 ml (0,14 moles) de trietilamina anhidra, mientras se mantiene el medio de reacción a una temperatura de unos 0°C. La mezcla se deja reposar durante 12 horas a temperatura ambiente y el precipitado formado se separa y se lava con éter. Al filtrado, se añaden 100 ml de agua y 30 ml de ácido clorhídrico concentrado y los disolventes se evaporan bajo vacío. El precipitado se filtra y se lava primero con ácido clorhídrico al 5% y luego con agua.

De la solución acuosa, alcalinizada añadiendo hidróxido sódico, se extracta continuamente la fracción orgánica durante 48 horas con cloruro de metileno. El disolvente se elimina y el residuo se destila bajo presión reducida.

De este modo, se obtiene N,N-trimetileno-1,1-di-n-propil-n-butilamina en forma de un líquido incoloro. P.E.: 112 - 115°C bajo 14 mm Hg. Rendimiento: 57 %.

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

Compuesto

5 N,N-Trimetileno-1-n-propil-1-isopropil-n-butylamina

N,N-Trimetileno-1-n-propil-1-isobutil-n-butylamina

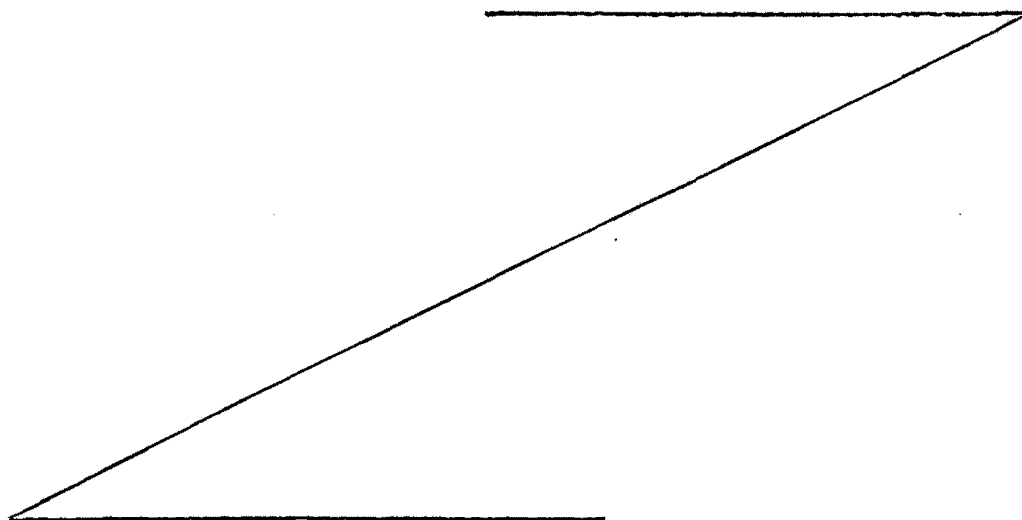
N,N-Trimetileno-1-n-propil-1-alil-n-butylamina.

d) Hidrocioruro de N,N-trimetileno-1,1-di-n-butylamina

10 Una solución de 6,9 g de la amina, previamente obtenida, en éter seco, se trata con éter saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso a pH 3-4. El precipitado se separa, se lava con éter y se seca.

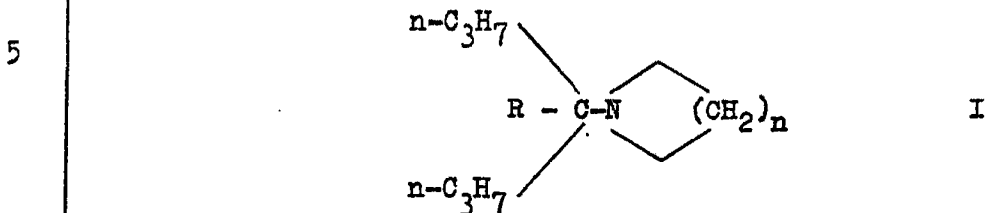
15 De este modo, se obtiene hidrocioruro de N,N-trimetileno-1,1-di-n-propil-n-butylamina en forma de cristales incoloros. P.F.: 92-93°C. Rendimiento: 87 %.

20 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.

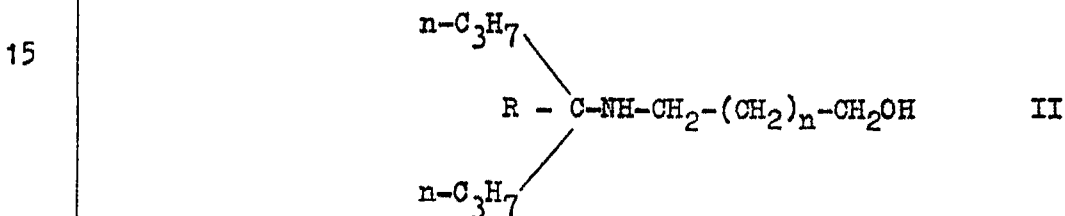


REIVINDICACIONES

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



10 y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, en la que R es n-propilo, isopropilo, isobutilo o alilo y n es 0 ó 1; caracterizado porque se hace reaccionar un agente de ciclización adecuado, en un disolvente o en ausencia del disolvente, con un alcohol de fórmula general



20 en la que R y n se definen como anteriormente, o con una sal de adición de ácido de este compuesto, para proporcionar el derivado de metilamina requerido el cual se puede hacer reaccionar luego con un ácido orgánico o inorgánico para obtener una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de dicho derivado.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente es benceno o acetonitrilo.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de ciclización es ácido clorosulfónico, dibromuro de trifenilfosfina o anhídrido fosfórico.

30 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado

terizado porque la sal de adición de ácido del compuesto de partida es el hidrocioruro.

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

5

Esta Memoria consta de 18 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 8 FEB. 1979

LABAZ

J. M. GOMEZ ASIES Y FONSA  
p. p. Firmador J. Sanchez Diaz

