



REGISTRO DE LA
PROPIEDAD INDUSTRIAL

ESPAÑA

① N.º de publicación: ES 2 010 406

② Número de solicitud: 8900562

⑤ Int. Cl.⁴: C07D 209/18

C07D 209/14

//A61K 31/40

⑫

PATENTE DE INVENCION

A6

② Fecha de presentación: **16.02.89**

④ Fecha de anuncio de la concesión: **01.11.89**

④ Fecha de publicación del folleto de patente:
01.11.89

⑦ Titular/es: **Consejo Superior Investigaciones Científicas
C/ Serrano, 117
Madrid, ES**

⑦ Inventor/es: **Fernández Alvarez, Eldiberto
Elorriaga Recalde, Carlos;
Nieto López, Ofelia y
Díaz Díaz, Antonio**

⑦ Agente: **Canela Bresco, Arturo**

⑤ Título: **Procedimiento para la obtención de derivados acetilénicos y alénicos de 2-aminometil-(1-metil-indoles).**

⑤ Resumen:

Se describe un procedimiento nuevo para la preparación de derivados acetilénicos y alénicos de 2-aminometil-(1-metilindoles). Se parte de los correspondientes ácidos 1-metilindol-2-carboxílicos que por reacción preferentemente con pentacloruro de fósforo en éter se transforma en el correspondiente cloruro de ácido, el cual tratado con amoníaco o aminas conduce a las respectivas amidadas. Las amidadas se reducen con hidruro de litio y aluminio, preferentemente en tetrahidrofurano a reflujo para dar las correspondientes 2-aminometil-(1-metilindoles), que se acilan y caracterizan como bases libres o alguna de sus sales, generalmente hidrocloruros. Finalmente estas aminas se hacen reaccionar los bromuros de 2-propinilo, de 2-butinilo y de 2,3-butadienilo, en presencia de terc-butilamina para dar los N-(2-propinil) N-(2-butinil) y N-(2,3-butadienil) derivados de los respectivos 2-amino metil-(1-metilindoles) que se caracterizan como bases libres o como alguna de sus sales. Los compuestos finales obtenidos son activos como inhibidores de monoaniuro oxidadasas.

DESCRIPCION

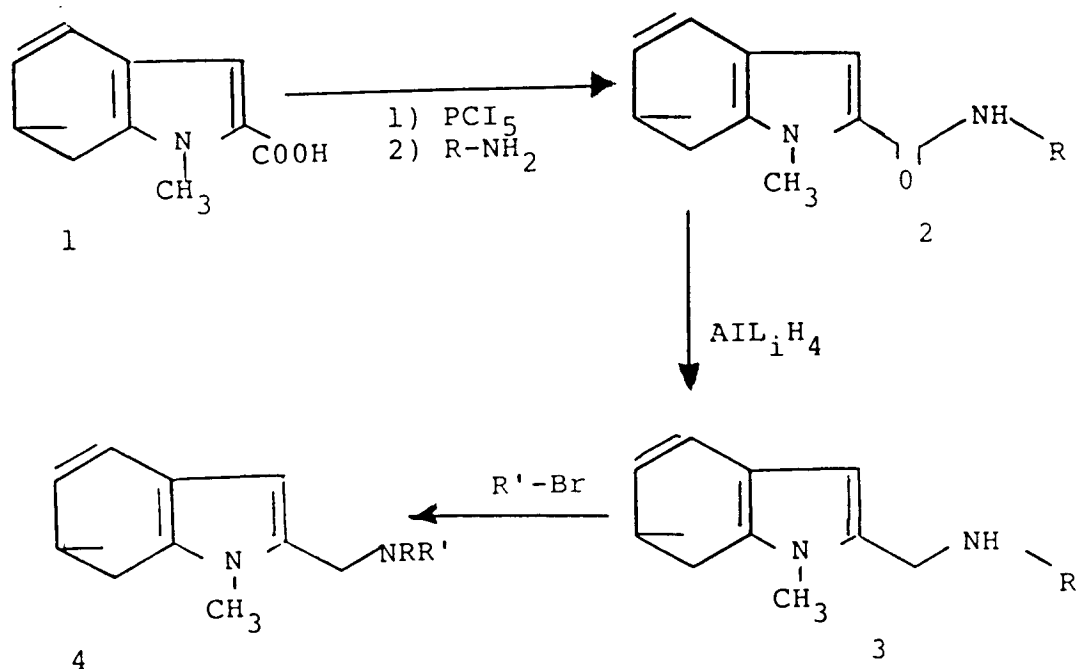
Se describe en esta memoria el desarrollo de un nuevo procedimiento para la preparación de nuevos derivados acetilénicos y alénicos de 2-aminometil-(metilindoles) con estructuras referibles a las fórmulas 2,3 y 4 del esquema de las páginas 3-4, en el que los radicales R y R' pueden ser cualquiera de los indicados en el citado esquema u otros similares desde el punto de vista químico. En particular, cuando R en los compuestos de fórmulas generales 2 y 3 es hidrogeno (R=H), metilo (R=CH₃) o bencilo (R=C₆H₅CH₂), y en los compuestos de fórmula general 4, R es hidrógeno, metilo, bencilo, 2-propinilo, 2-butinilo ó 2,3-butadienilo y R' es 2-propinilo, 2-butinilo ó 2,3-butadienilo.

Con el desarrollo del procedimiento objeto de esta memoria para la obtención de los tipos de nuevos compuestos mencionados se continuará la idea inicial de asociar en una misma molécula agrupamientos indólicos diversamente substituidos con agrupamientos acetilénicos y alénicos, mediante una adecuada variación estructural que, en cada caso, cubriendo aspectos parciales de la gran variación estructural posible, ha sido sucesivamente objeto por nuestra parte de las patentes españolas números 407.703 (de 6 de octubre de 1972), 421.185 y 421.186 (de 6 de diciembre de 1973) y 542.696 (de 29 de abril de 1985), todas ellas a favor del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

La idea que ha inspirado el desarrollo de estos procedimientos persigue la obtención de nuevos productos potencialmente capaces de interferir procesos biológicos básicos, tales como las funciones y metabolismo de las aminas boógenas y de sustancias relacionadas y, en particular, la desaminación oxidativa de las aminas derivadas de las felilalquilaminas y de las indolilalquilaminas.

Los compuestos a que hacen referencia las fórmulas anteriores de acuerdo con las previsiones implícitas en la idea que ha inspirado su preparación y estudio biológico, son útiles como agentes psicofarmacológicos de tipo antidepresivo, y en especial como inhibidores de monoaminooxidasas, como antagonistas de la serotonina y como agentes cardiovasculares.

Los compuestos se han obtenido a partir del ácido 1-metilindol -2-carboxílico según la secuencia de reacciones que se ilustra en el esquema de las páginas 3 y 4.



Compuestos 2 y 3 : a) R = H; b) R=CH₃; c) R = C₆H₅CH₂

	<i>R</i>	<i>R'</i>
5	a) H	$HC \equiv C - CH_2 -$
	b) $HC \equiv C - CH_2 -$	$HC \equiv C - CH_2 -$
	c) $CH_3 -$	$HC \equiv C - CH_2 -$
	d) $C_6H_5CH_2 -$	$HC \equiv C - CH_2 -$
10	e) H	$CH_3 - C \equiv C - CH_2 -$
	f) CH_3	$CH_3 - C \equiv C - CH_2 -$
	g) $C_6H_5 - CH_2 -$	$CH_3 - C \equiv C - CH_2 -$
	h) H	$CH_2 = C = CH = CH_2 -$
	i) CH_3	$CH_2 = C = CH = CH_2 -$
15	j) $C_6H_5CH_2 -$	$CH_2 = C = CH = CH_2 -$

Para obtener las amidas 2 se hizo reaccionar el ácido 2-(1-metilindol) carboxílico, triturado y bien seco, con una cantidad equimolecular al menos de pentacloruro de fósforo, a temperatura ambiente, bajo agitación protección frente a la humedad, en un disolvente inerte, tal como éter etílico, benceno y otro similar, debidamente secos. En nuestras manos, el empleo de otros haluros de acilo, tales como cloruro de tionilo u oxiclورو de fósforo, aunque factible, dió resultados mucho peores. Cuando la reacción es completa, se elimina el disolvente a vacío en evaporador rotatorio y al residuo se añade éter o cloroformo secos, repitiendo la evaporación a vacío, hasta eliminación del cloruro de hidrógeno y oxiclورو de fósforo producidos en la reacción. El residuo del cloruro del ácido 2-(1-metilindol) carboxílico bruto, se disolvió en éter, benceno u otro disolvente inerte similar, debidamente seco. A esta disolución, enfriada en baño de hielo y bajo agitación, se añadió lentamente la correspondiente amina ($R-NH_2$), bien sola o disuelta en el disolvente de la reacción, empleando al menos un mol de amina por mol de ácido indólico de partida, o mejor el exceso necesario para que la mezcla se mantenga básica. Se eliminó el disolvente a vacío en evaporador rotatorio y el residuo se suspendió en agua y se recogió el material sólido, que se lavó con agua, se secó y se recristalizó del disolvente apropiado hasta punto de fusión constante. Las amidas 2 obtenidas se caracterizaron por sus análisis elementales y datos espectroscópicos IR, 1H -RMN y UV, que eran satisfactorios en relación con lo esperado.

La reducción de las amidas 2 para obtener las aminas 3 se efectuó con hidruro de litio y aluminio en exceso, en éter etílico o en tetrahidrofurano a reflujo como disolventes. El empleo de tetrahidrofurano dio mejor resultado. Las reacciones transcurren dando prácticamente sólo la amina 3 deseada y los tiempos de reacción necesarios para la obtención de un rendimiento prácticamente cuantitativo varían entre unas 5 horas ($R=H$) y 16 ($R=C_6H_5CH_2$).

En cada caso, cuando la reacción se dió por terminada, la mezcla de reacción enfriada en baño de hielo, se descompuso por adición cuidadosa de agua, hasta destruir el exceso de hidruro de litio y aluminio. Se centrifugó el precipitado de hidróxido de aluminio y éste se extrajo repetidamente con tetrahidrofurano, benceno, éter o cloroformo, según el caso, para recuperar la amina, y en su caso los restos de amida no reducida. Los extractos reunidos se llevaron a sequedad a vacío en un evaporador rotatorio y, si la amina es sólida, el residuo se recristalizó del disolvente apropiado. Cuando la reducción no ha sido completa, quedando el producto bruto obtenido con amida de partida, la amina se separa bien los restos de la amida a través de la preparación de alguna de sus sales, como sigue. El producto bruto de reacción se disuelve en un disolvente apropiado, tal como éter, benceno, metanol o etanol, debidamente secos, se filtra y al filtrado se añade una disolución del ácido cuya sal se desea preparar, en uno de los disolventes indicados. Por ejemplo, para la preparación de un hidrocloreto se añadió disolución de cloruro de hidrógeno seco en etanol absoluto y para la preparación de un oxalato, solución de ácido oxálico anhidro en éter seco. La sal precipitada de la manera indicada, se recoge por filtración, se lava con éter seco y se recristaliza del disolvente apropiado. Del filtrado de precipitar la sal se puede recuperar en su caso el resto de amida no reducida. De la sal obtenida se puede recuperar la amina libre y pura por descomposición con una base más fuerte, tal como hidróxido de sodio o potasio o sus correspondientes carbonatos o bicarbonatos. Las aminas 3 que se describen en esta memoria fueron caracterizadas en forma de hidrocloreto por análisis elemental y espectroscopias IR, 1R -RMN y UV, que eran satisfactorias en relación con lo esperado.

Para la obtención de las aminas 4 a partir de las aminas 3 se trataron éstas con el correspondiente bromuro de alquilo ($R'-Br$), en la relación molar teóricamente requerida, en un disolvente apropiado, como metanol, etanol, éter etílico, tetrahidrofurano, benceno, etc., en presencia de al menos un mol de terc-butilamina, o mejor un exceso de ésta, por mol de bromuro de alquilo empleado. Para ello, si se

parte de una de las sales de la correspondiente amina 3, la sal se descompone con solución acuosa de los hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de sodio o potasio y la amina liberada se extrae con éter, benceno o cloroformo, se seca la solución, se elimina el disolvente y el residuo se disuelve en el disolvente en que
 5 vaya a efectuarse la reacción, que en general fue tetrahidrofurano, pero también pueden emplearse éter, benceno, u otros. A la solución obtenida se añade la *terc*-butilamina y la solución se enfría en baño de hielo. Bajo agitación y lentamente se añade el correspondiente bromuro disuelto en el mismo disolvente y después la mezcla se agita a temperatura ambiente o se calienta, hasta que la reacción se da por terminada. Se elimina el disolvente a vacío en un evaporador rotatorio, el residuo se descompone con un
 10 exceso de solución acuosa de los hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de sodio o potasio y la mezcla de amina se extrae con éter, benceno o cloroformo. Se elimina a vacío en un evaporador rotatorio el disolvente orgánico y esta evaporación se repite hasta eliminar toda la *terc*-butilamina presente. El residuo se disuelve en éter seco y se aplica a una columna cromatográfica de Kieselgel 60 F-254 (Merck) y se eluye con el disolvente que se indica para cada caso. Mediante esta cromatografía se separa la mezcla de aminas presentes en el producto bruto de reacción, formado por restos de la amina 3 de partida y los productos
 15 básicos de la reacción. En las reacciones de las aminas 3b y 3c con los bromuros utilizados (bromuros de 2-propinilo, de 2-butinilo y 2,3-butadienilo), llegado este momento, la mezcla bruta de reacción contiene al menos restos de la amina 3 de partida y la correspondiente amina terciaria 4, formada. Ambas aminas se separaron muy bien en todos los casos, eluyendo siempre primero la correspondiente amina terciaria 4 y con bastante retardo los restos de la correspondiente amina 3 de partida, que pueden así recuperarse.

20 Por otra parte, en las reacciones con la amina primaria 3a, la mezcla bruta de reacción contiene generalmente restos de la amina 3a de partida, junto con la amina secundaria producida por monoalquilación y la correspondiente amina terciaria de doble alquilación. Por ejemplo, la mezcla bruta de la reacción de 3a con bromuro de 2-propinilo contiene 3a, 4a y 4b, en cantidades variables y esencialmente dependientes
 25 de la relación molar de bromuro a amina empleados en la reacción. Estas mezclas se separan muy bien por la técnica cromatográfica indicada y los componentes eluyen siempre en el orden siguiente: amina terciaria, amina secundaria y finalmente la amina primaria 3a.

30 En cada caso, los eluidos se llevaron a sequedad a vacío en un evaporador rotatorio, el residuo se disolvió en éter y con estas disoluciones se procedió a la preparación de las sales correspondientes (hidrocloruros y/o oxalatos, de la misma forma indicada anteriormente para la preparación de las sales de las aminas 3.

35 Todos los compuestos cuya preparación se describe en esta memoria han sido caracterizados por sus análisis elementales y por los datos de sus espectros IR, ¹H-RMN y UV que eran satisfactorios en relación con lo esperado.

40 Los compuestos 3 y 4, cuyas estructuras se ilustran en el esquema de la página 3, han sido estudiados, entre otras propiedades biológicas y farmacológicas, comp inhibidores de las monoaminoxidasa A y B mitocondrios de cerebro de vaca, con tiramina como sustrato común a las monoaminoxidasas A y B, con betafeniletilamina como sustrato específico de la forma A. Los resultados, que se resumen a continuación para cada compuesto, se han expresado en valores de $pI_{50} = -\log(I)$, y se dan entre paréntesis, siendo I_{50} la concentración molar de inhibidor que bajo las condiciones del ensayo inhibía 50% la actividad enzimática correspondiente.

45 Los siguientes compuestos no mostraron selectividad para la inhibición de las formas A y B de la monoaminoxidasa y los valores de pI_{50} para ambas formas se dan a continuación entre paréntesis: 3a(4,30), 3b(4,00), 3c(3,15), 4d(3,44), 4g(4,10), 4f(4,40). Los siguientes compuestos mostraron selectividad en la inhibición, siendo más efectivos frente a la monoaminoxidasa A que frente a la B. 4a(A:7,25, B:5,60), 4c
 50 (A:8,35, B:6,15), 4e(A:6,80, B:5,15), 4f(A:8,09, B:6,60), 4h(A:7,40, B:6,46), 4i(A:9,85, B:6,66).

Los ejemplos siguientes, que ilustran el procedimiento a que se refiere esta invención, no deben considerarse limitativos de la misma.

55 Ejemplos

Preparación de 2-(1-metilindol)carboxamidas. Fórmula 2 en este esquema

60 *Ejemplo número 1.* *N-Metil-2-(1-metilindol) carboxamida*, 2b. A una disolución del ácido 1-metilindol-2-carboxílico (2,= g, 11,4 mmoles) en éter etílico seco sobre sodio (140 ml) se añadió en pequeñas porciones y bajo agitación pentacloruro de fósforo (2,60 g, 12,5 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se eliminó el disolvente a vacío en un evaporador rotatorio y al residuo se añadió

éter seco (20 ml) y de nuevo se eliminó el disolvente. Esta operación se repitió tres veces más con éter y dos veces con cloroformo, hasta eliminar totalmente el cloruro de hidrógeno y el oxiclorigen de fósforo. El residuo se disolvió en éter seco, la solución se enfrió en baño de hielo y bajo agitación se añadió solución acuosa de metilamina al 40% (2,0g de metilamina) en 20 ml de dioxano. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se eliminó el disolvente a vacío en un evaporador rotatorio y el residuo se trató con agua. Se recogió el material sólido por filtración, se lavó con agua y se recristalizó; p.f. 113-114° (de etanol/agua). El rendimiento es prácticamente cuantitativo.

De modo similar se han obtenido los siguientes compuestos: *2-(1-metilindol)carboxamida*, 2a, a partir de hidróxido amónico, p.f. 168° (de etanol). Rendimiento alrededor del 90%.

N-Bencil-2-(1-metilindol)carboxamida, 2c, a partir de bencilamina p.f. 160° (de etanol). El rendimiento es del 90-95%.

Preparación de 2-(1-metilindolil) metilaminas, Fórmula 3 en el esquema.

Ejemplo número 2. N-metil-2-(1-metilindolil)metilamina, 3b. A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (3,0 g, 70 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió gota a gota una disolución de la amida 2b, (3,60 g, 20 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas, se enfrió en baño de hielo y se destruyó el exceso de hidruro por adición cuidadosa, bajo agitación, de agua (50 ml). Se centrifugó el precipitado de hidróxido de aluminio y éste se extrajo con varias porciones de tetrahidrofurano. Los extractos reunidos se concentraron a vacío en un evaporador rotatorio y el residuo acuoso se extrajo con éter. La solución etérea se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente para dar la amina 3b bruta en forma de aceite. Para obtener el *hidrocloruro de la amina*, el aceite se disolvió en éter seco y bajo agitación y enfriamiento en baño de hielo a la solución se añadió disolución de cloruro de hidrógeno en alcohol absoluto, hasta alcanzar pH alrededor de 3. Se recogió el precipitado, se lavó con éter y se recristalizó; p.f. 225° (de etanol absoluto). El rendimiento fue 80-85%.

De modo similar se obtuvieron los siguientes compuestos: *2-(1-metilindolil)metilamina*, 3a. A partir de la amida 2a. *Hidrocloruro*, p.f. 245° (de metanol). El rendimiento era de 70-75%. *N-bencil-2-(1-metilindolil)metilamina*, 3c. A partir de la amida 2c *hidrocloruro*, p.f. 218° (de metanol). El rendimiento fue 80-85%.

Ejemplo número 3: N-(2-propinil)-2-(1-metilindolil) metilamina, 4a y *N,N-bis(2-propinil)2-(1-metilindolil) metilamina*, 4b. Al hidrocloruro de la amina 3a (1,0 g, 5,2 mmoles) se añadieron 15 ml de hidróxido de sodio 2N y 30 ml de éter. Se agitó la mezcla y se separó la capa etérea. La solución acuosa se extrajo otra vez con 20 ml de éter. Los extractos etéreos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el éter a vacío en un evaporador rotatorio y el aceite residual se disolvió en tetrahidrofurano seco (20ml). A la solución se añadieron 0.60 ml de *tert*-butilamina, se enfrió en baño de hielo y seguidamente se añadieron gota a gota, bajo agitación, 0,61 g, 5,2 mmoles de bromuro de 2-propinilo disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se abandonó a temperatura ambiente bajo agitación durante 2 días. Se evaporó el disolvente a vacío en el evaporador rotatorio y el residuo se trató con 15 ml de hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con éter (2x25 ml). Los extractos etéreos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío en un evaporador rotatorio. Esta evaporación con sucesivas adiciones de éter se repitió varias veces, hasta eliminar todos los restos de *tert*-butilamina. El aceite residual final se disolvió en éter y se aplicó a una columna (aproximadamente 25x4cm.) que se eluyó con mezcla benceno:éter 1:1 (v/v), recogiendo fracciones de unos 15 ml. Eluye primero la amina terciaria 4b y poco después la amina secundaria 4a, y finalmente, con bastante retención, restos, si los hay, de la amina 3a de partida, que pueden recuperarse.

Se reunieron, por una parte, las fracciones eluidas que contenían la amina 4b y por otra parte las fracciones eluidas que contenían la amina 4a. A cada una de estas soluciones se les eliminó el disolvente a vacío en un evaporador rotatorio y el aceite residual en cada caso se disolvió en éter seco, procediendo a la preparación de los respectivos hidrocloruros por adición de solución alcohólica de cloruro de hidrógeno seco, en cada caso, hasta pH alrededor de 3. Se obtuvo así el *hidrocloruro de 4a*, p.f. 202-203° (de etanol/éter), rendimiento 65-70%, y el *hidrocloruro de 4b*, p.f. 139° (de etanol/éter), rendimiento 10-15%.

Los rendimientos en las dos aminas dependen de la proporción de bromuro/amina 3a empleada en la reacción. Si se emplean dos moles de bromuro de 2-propinilo, 3 moles de *tert*-butilamina y 1 mol de la amina 3a, los rendimientos se invierten, obteniéndose 65-70% de la amina 4b y 5-10% de la amina 4a.

De modo similar se han preparado los compuestos siguientes: *N-(2-propinil)N-metil-2-(1-metilindolil)metilamina*, 4c.

lil)metilamina, 4c. A partir de la amida 3b y bromuro de 2-propinilo. *Hidrocloruro*, p.f. 163° (de etanol/éter), rendimiento 75-80%. Disolvente cromatografía, benceno: éter, 1:1 (v/v).

5 *N-bencil-N-(2-propinil)-2-(1-metilindolil)metilamina*, 4d. A partir de la amina 3c y bromuro de 2-propinilo. *hidrocloruro*, p.f. 165° (de etanol/éter), rendimiento 70/75%. Disolvente cromatografía, benceno:éter, 5:1 (v/v).

N-(2-butinil)-2-(1-metilindolil)metilamina, 4e. A partir de la amina 3a y bromuro de 2.butinilo. *Oxalato ácido*, p.f. 216-217° (de metanol). Rendimiento 75%. Disolvente cromatografía, éter etílico.

10 *N-(2-butinil)-N-metil-2-(1-metilindolil)metilamina*, 4f. A partir de la amina 3b y bromuro de 2-butinilo. *Hidrocloruro*, p.f. 187° (de etanol/éter). Rendimiento 70-75%. Disolvente cromatografía, benceno:éter, 1:3 (v/v).

15 *N-bencil-N-(2-butinil)-2-(1-metilindolil)metilamina*, 4g. A partir de la amina 3c y bromuro de 2-butinilo. *hidrocloruro*, p.f. 171-172° (de etanol/éter). Rendimiento 55-60%. Disolvente de cromatografía, benceno:éter, 3:1 (v/v).

20 *N-(2,3-butadienil)-2-(1-metilindolil)metilamina*, 4h. A partir de la amina 3a y bromuro de 2,3-butadienilo. *oxalato ácido*, p.f. 220° (de metanol). Disolvente cromatografía, éter:metanol, 6:1 (v/v). Rendimiento 55-60%.

25 *N-(2,3-butadienil)-N-metil-2-(1-metilindolil)metilamina*, 4i. A partir de la amina 3b y bromuro de 2,3-butadienilo *oxalato ácido*, p.f. 140° (de etanol/éter). Rendimiento 70-75%. Disolvente cromatografía, benceno:éter, 3:1 (v/v).

N-bencil-N-(2,3-butadienil)-2-(1-metilindolil)metilamina, 4j. A partir de la amina 3c y bromuro de 2,3-butadienilo. Se obtuvieron el *hidrocloruro* y el *oxalato ácido*, ambos son sólidos higroscópicos. Rendimiento 65-70%. Espectros IR y H-RMN satisfactorios.

30

35

40

45

50

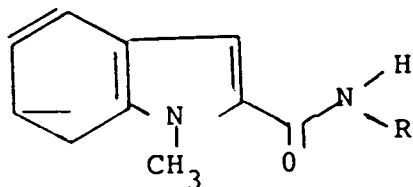
55

60

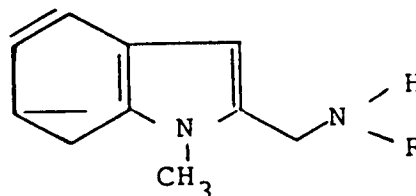
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de derivados acetilénicos y alénicos de 2-aminometil-(1-metilindoles) de las fórmulas generales

5



10

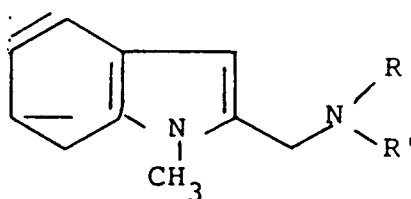


15

I

II

20



25

III

en las que R representa hidrógeno, un radical alifático de cadena corta, tal como metilo, etilo, isopropilo, un radical bencílico o un grupo acetilénico o alénico de cadena corta, tal como 2-propinilo, 2-butinilo, 2,3-butadienilo, y R' representa un grupo acetilénico o alénico de cadena corta, tal como 2-propinilo, 2-butinilo, 2,3-butadienilo u otros similares, **caracterizado** porque se desarrolla esencialmente en tres etapas, a partir del cloruro del ácido 2-(1-metilindol carboxílico, preparado a partir del correspondiente ácido por reacción con pentacloruro de fósforo, o alternativamente con los cloruros de tionilo o de fosforilo, y el cual, sin previa purificación se hace reaccionar en un disolvente inerte apropiado, tal como éter, benceno u otros, con la correspondiente amina de fórmula general R-NH₂, en la que R tiene la significación
35 indicada, para dar las respectivas carboxamidas de fórmula general I, las cuales en una segunda etapa se reducen a la correspondiente amina, representada por la fórmula general II, mediante tratamiento con hidruro de litio y aluminio en éter etílico, tetrahidrofurano u otro disolvente inerte apropiado, y las aminas se aíslan en forma libre o en la forma de alguna de sus sales, en particular como hidroclo-
40 ros u oxalatos, preparadas de forma convencional; en la tercera etapa, las aminas libres obtenidas o liberadas de sus sales, si se parte de éstas, se tratan en un disolvente apropiado, tal como éter, tetrahidrofurano, benceno, metanol u otro similar, en presencia de *tert*-butilamina, a temperatura ambiente o en caliente, con un haluro acetilénico o alénico, empleándose preferentemente los bromuros de fórmula general R'-Br, en la que R' tiene la significación ya mencionada anteriormente, para dar las correspondientes aminas
45 acetilénicas o alénicas, de fórmula general III en la que R y R' tienen las significaciones indicadas; las mezclas de aminas así obtenidas se purifican por cromatografía en columna sobre Kieselgel y estas aminas purificadas se aíslan, ya en forma libre, ya en la forma de alguna de sus sales, principalmente como oxalatos o como hidroclo-
50 ros.

2. Un procedimiento conforme a la reivindicación anterior **caracterizado** porque en la etapa primera la relación de ácido/cloruro de ácido puede ser variable, pero generalmente 1, y la relación amina/ácido es como mínimo de 1.

3. Un procedimiento conforme a la reivindicación 1 **caracterizado** porque en la segunda etapa se emplea como disolvente preferentemente tetrahidrofurano a reflujo.

55

4. Un procedimiento conforme a la reivindicación 1 **caracterizado** porque en la tercera etapa se emplea como disolvente preferente tetrahidrofurano y se opera en presencia de al menos 1 mol de *tert*-butilamina por mol de haluro acetilénico o alénico utilizado.

60