

683/61



281404

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DIFENILALQUILAMINAS",  
a favor de la firma holandesa N.V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE  
FABRIEKEN V/H BROCADES-STHEEMAN & PHARMACIA, domiciliada en  
Stationsweg 33, Meppel, Holanda.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

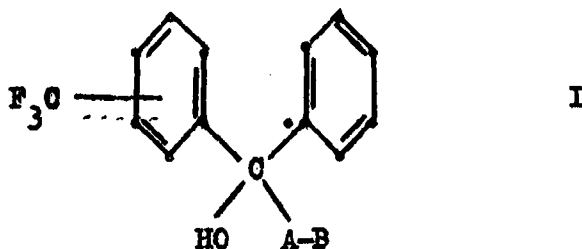
Esta invención se refiere a difenilalquilaminas, al  
proceso para su preparación, y a las composiciones farmacéuti-  
cas que las contienen.

Las difenilalquilaminas de la presente invención

5. son de la fórmula:



# 281404



5.

en la que

- A representa un grupo alquileo lineal o ramificado, que contiene de 2 a 7 átomos de carbono, y
10. B representa un grupo alquilamino o dialquilamino o un grupo heterocíclico mononuclear saturado de cinco o seis miembros ligado a la cadena A de hidrocarburo a través de un átomo de nitrógeno, cuyo
15. grupo heterocíclico puede llevar uno o más grupos alquilo y - en el caso de alquilo sustituido - incluye a lo sumo 12 átomos de carbono, y sus sales ácidas de adición.
20. Debe entenderse que en la descripción y reivindicaciones que se acompañan, la palabra "alquilo" significa grupos alquilo, que tienen cadenas lineales o ramificadas, que no contienen más de 6 átomos de carbono. Ejemplos de radicales heterocíclicos representados por el símbolo B son el 1-pirrolidil, 1-piperazinil, piperidino, morfolino y tiomorfolino.
25. Las difenilalquilaminas de la fórmula I son útiles terapéuticamente, especialmente como analgésicos. Son compuestos preferidos aquellos en los que A representa la cadena de alquileo  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$  o  $\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$ , B representa un

30.





281404

grupo dialquilamino, y el grupo trifluorometilo está en la posición orto o para del anillo fenilo con respecto al grupo aminoalquilo.

Compuestos de importancia son

5. N,N-dimetil-4-hidroxi-4-fenil-4-(2-trifluorometilfenil)butilamina, N,N-dimetil-4-hidroxi-4-fenil-4-(4-trifluorometilfenil)butilamina, N,N-dietyl-4-hidroxi-4-fenil-4-(2-trifluorometilfenil)butilamina, N,N-dimetil-3-hidroxi-3-fenil-3-(2-trifluorometilfenil)-2-metil-propilamina y
10. N,N-dimetil-3-hidroxi-3-fenil-3-(4-trifluorometilfenil)-2-metil-propilamina,
- y sus sales de adición ácidas no tóxicas.

15. Los compuestos de la fórmula I, son asimismo útiles como intermediarios para la preparación de difenilalquenilaminas útiles terapéuticamente descritas y reivindicadas en la descripción de nuestra solicitud de patente española 281.405 en las que pueden convertirse por deshidratación.

20. Para fines terapéuticos, las difenilalquilaminas de la fórmula I pueden utilizarse como tales o en la forma de sales de adición ácidas no tóxicas, verbigracia sales que no son nocivas al organismo animal cuando se usan en dosis terapéuticas, por ejemplo hidroháluros, oxalatos, tartratos, fumaratos, citratos y acetatos. Tales sales pueden obtenerse a partir de las bases por métodos de por sí conocidos, por ejemplo pueden mezclarse cantidades equivalentes de base y
25. ácido en un solvente orgánico inerte seguido por evaporización del solvente o separación de las sales por filtración en el caso de que el solvente no pueda ser disuelto en el medio empleado o solamente de modo difícil.

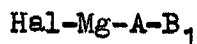
30. De acuerdo con una característica de la presente invención, las difenilalquilaminas de la fórmula I, en las que B representa un grupo dialquilamino o un heterocíclico se

281404



281404

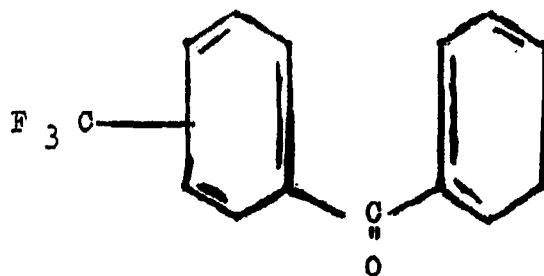
se preparan por el proceso que comprende la reacción de un reactivo de Grignard de la fórmula:



II

5. (donde Hal representa un átomo de halógeno, preferentemente cloro, B<sub>1</sub> representa un grupo dialquilamino o un grupo heterocíclico como se especificó más arriba con respecto al símbolo B y A es tal como se definió más arriba) con una benzofenona de la fórmula

10.



III

15.

20. e hidrólisis en forma de por sí conocida del complejo organo magnésico resultante. La reacción puede realizarse en forma usual para tales reacciones y preferentemente se efectúa en un éter (por ejemplo éter dietílico) con calentamiento suave.

25. La preparación de o-trifluorometil-benzofenona se describe en la descripción de nuestra solicitud de patente depositada en Gran Bretaña núm. 43107/60. La m-trifluorometil-benzofenona puede prepararse desde la m-trifluorometilanilina aprovechable comercialmente al convertir la anilina citada por métodos de por sí conocidos en 3-trifluorometilbromobenceno, for-

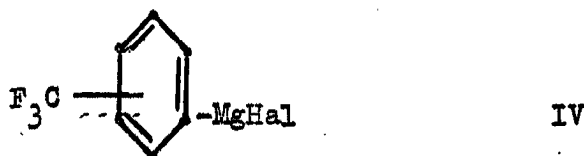


81404

mando un compuesto organomagnésico del bromobenceno, reaccionando el compuesto magnésico con benzaldehido para obtener 3-trifluorometil-benzhidrol y oxidación del benzhidrol con, por ejemplo, trióxido de cromo para formar m-trifluorometil-benzofenona. La preparación de p-trifluorometil-benzofenona es descrita por Rooney y Burns (Canad. J. Chem. 33 1633 (1955)) y también por Markarian (J. Amer. Chem. Soc. 74, 1858 (1952)).

De acuerdo con una característica ulterior de la invención, las difenilalquilaminas de la fórmula I en las que B, representa un grupo dialquilamino o heterocíclico se preparan al reaccionar un haluro magnésico de trifluorometilfenil de la fórmula:

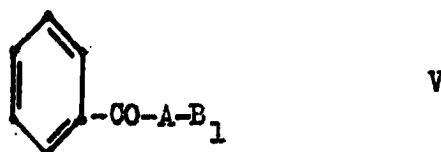
15.



20.

(en donde Hal tiene la significación indicada más arriba y preferentemente es un átomo de bromo) con una cetona de la fórmula:

25.



30.

(en donde A y B<sub>1</sub> tienen la significación definida más arriba)



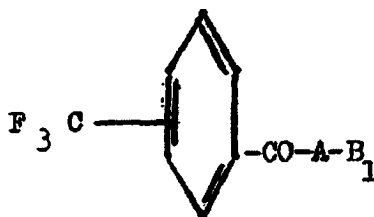
281404

5. e hidrolización en forma de por si conocida del complejo organomagnésico resultante. La reacción se efectúa preferentemente en un medio solvente orgánico inerte, por ejemplo un éter tal como éter dietílico o benceno, o una mezcla de tales solventes, con o sin calentamiento suave. Este método es apropiado, particularmente, para la preparación de compuestos de la fórmula I, donde A representa etileno o etileno sustituido alquílicamente.

10. Las cetonas de la fórmula V pueden prepararse por la acción de formaldehído y una amina, preferentemente una amina secundaria, sobre una fenil alquil cetona apropiada bajo las condiciones de la reacción Mannich.

Una modificación del proceso ultimamente mencionado comprende la reacción de una cetona de la fórmula:

15.



20.

25. (en donde A y B<sub>1</sub> tienen el significado definido anteriormente) con un haluro fenilmagnésico, preferentemente bromuro fenilmagnésico, e hidrolización en forma de por si conocida del complejo organomagnésico resultante.

30. De acuerdo con otra característica de la invención, las difenilalquilaminas de la fórmula I en las que B representa un grupo alquilamino, se preparan por el proceso que compren-



281404

5. de el desalquilar por métodos de por sí conocidos un compuesto correspondiente de la fórmula I en la que B representa un grupo dialquilamino, por ejemplo por reemplazo de uno de los grupos alquilo con un grupo ciano a través del tratamiento del compuesto dialquilamino con un haluro de cianógeno (preferentemente bromuro de cianógeno), e hidrólisis del compuesto N-ciano-N-alquilamino resultante.

10. El término "métodos de por sí conocidos", como se usa en esta descripción y reivindicaciones que se acompañan, significa métodos hasta ahora usados o descritos en la literatura química.

Los ejemplos siguientes, en los que las temperaturas mencionadas se hallan en centígrados, ilustran la invención.

15. EJEMPLO 1.

20. A 4,8 g de magnesio en 20 cc de éter anhídrido, se adiciona gradualmente una solución de 24,3 g de cloruro de gamma-dimetilamino-propil en 50 cc de éter anhídrido con agitación vigorosa y enfriado externo cuando se precisa. La mezcla es refluida durante 10 minutos después de la adición y luego calentada lentamente en un baño de agua durante unos 15 minutos para asegurar el término de la reacción. A esta mezcla se adicionan 25 g de o-trifluorometilbenzofenona en 100 cc de éter a una velocidad tal que el éter refluye lentamente.

25. Después de terminar la adición se refluye la mezcla por otras dos horas. El complejo magnésico formado se descompone al derramarlo sobre agua helada a la que se ha adicionado una solución de cloruro amónico. La capa de éter se separa y se extrae la capa acuosa dos veces con éter. Las soluciones éteres

30.



281404

combinadas se secan con sulfato sódico. Después de la filtración se adiciona una solución etérea de ácido clorhídrico hasta que no precipita más material cristalino. El clorhidrato se separa por filtración y recristaliza de una mezcla de etanol, y éter, para producir 24 g (65%) de clorhidrato de N,N-dimetil-4-hidroxi-4-fenil-4-(2-trifluorometilfenil)-butilamina que funde a 153,5-155°. El punto de fusión se eleva a 154-155,5° por ulterior recristalización en una mezcla de etanol y éter.

10.	Análisis:	Calculado para $C_{19}H_{23}ClF_3NO$ :
		C: 61,03%    H: 6,20%    N: 3,75%
	Encontrado	C: 60,68%    H: 6,39%    N: 3,42%

EJEMPLO II:

15. A 3,0 g de magnesio en 20 cc de éter anhidro se adicionan gradualmente con agitación vigorosa y enfriado externo cuando se precisa para mantener la reacción bajo control, una solución de 28,1 g de m-trifluorometilbromobenceno en 55 cc de éter anhidro. La mezcla es refluida durante una hora después del término de la adición. A esta mezcla se adicionan 17,7 g de omega-dimetilaminopropiofenona recientemente destilada en 100 cc de éter. La mezcla es refluida durante dos horas, enfriada y vertida sobre agua helada que contiene cloruro amónico. La capa de éter se separa y la capa de agua es extraída con éter. Las soluciones etéreas combinadas se secan con sulfato sódico. Tras la filtración y eliminación por destilación del disolvente, se somete el residuo a una destilación fraccionada bajo presión reducida. Se obtiene el compuesto N,N-dimetil-3-hidroxi-3-fenil-3-(3-trifluorometilfenil)-propilamina (9,5 g), que hierve a 190-195° / 12 mm. La base se disuelve en éter y se trata con una





281404

benzofenona, 20 g de clorhidrato de N,N-dimetil-4-hidroxí-  
-4-fenil-4-(3-trifluorometilfenil)-butilamina, que funde a 137-  
-138°.

5.	Análisis	Calculado para $C_{19}H_{23}ClF_3NO$
		C: 61,03%    H: 6,20%    N: 3,75%
	Encontrado:	C: 61,26%    H: 6,29%    N: 3,90%

10. EJEMPLO V.

A 4,6 g de magnesio en 20 cc de éter anhidro se adic-  
ciona gradualmente con agitación vigorosa y enfriado externo  
cuando se precise, una solución de 43,2 g de o-trifluorometil-  
-bromobenceno en 90 cc de éter anhidro. La mezcla es re-  
fluida durante 15 minutos después de la adición y luego se  
calienta lentamente sobre un baño de agua durante unos 20 mi-  
nutos para asegurar el término de la reacción. A esta mez-  
cla se adicionan 45 cc de benceno anhidro y, tras enfriado  
se adicionan en forma de gotas 18,5 g de beta-piperidino-  
-isobutirofenona en 50 cc de benceno anhidro. Después de  
terminada la reacción, se separa por destilación el éter  
hasta que la temperatura interna alcanza 65°. La mezcla  
se mantiene a esta temperatura durante otra hora. Luego se  
vierte dentro de una solución de cloruro amónico enfriado  
con hielo. La capa de éter se separa y la capa acuosa se  
extrae con éter. Las soluciones etéreas combinadas se secan  
con sulfato sódico. Después de la filtración y eliminación  
por destilación del disolvente, se prepara el clorhidrato  
del producto básico por adición de una solución de ácido  
clorhídrico en éter. El clorhidrato de 1-piperidino-3-

281404



281404

hidroxi-3-fenil-3-(2-trifluorometilfenil)-2-metilpropano  
cristaliza y puede ser recristalizado en una mezcla de etanol y éter. Rendimiento 10 g; punto de fusión: 220-225°.

Análisis: Calculado para  $C_{22}H_{27}F_3ClNO$

5.

C: 63,84% H: 6,57% N: 3,38%

Encontrado: C: 63,95% H: 6,61% N: 3,42%

E J E M P L O VI.

10.

De 4,8 g de magnesio, 45 g de m-trifluorometilbromobenceno y 18,6 g de beta-morfolino-isobutirofenona y empleando las condiciones descritas en el ejemplo 5, pero omitiendo la conversión en una sal de adición ácida, se obtiene 1-morfolino-3-hidroxi-3-fenil-3-(3-trifluorometilfenil)-2-metilpropano cristalino. El compuesto funde a 97-99° tras cristalización en éter de petróleo (límite de ebullición 60-80°). Rendimiento 18 g.

15.

Análisis: Calculado para  $C_{21}H_{24}F_3MO_2$

20.

C: 66,48% H: 6,38% N: 3,70%

Encontrado: C: 66,78% H: 6,49% N: 3,71%

E J E M P L O VII.

25.

De 3,36 g de magnesio, 20,9 g de cloruro de gamma-dietilaminopropil y 17,5 g de o-trifluorometilbenzofenona y empleando las condiciones descritas en el ejemplo 1 pero usando tetrahidrofurano en lugar de éter, se obtienen 12,6 g



281404

del clorhidrato de N,N-dietil-4-hidroxi-4-fenil-4-(2-trifluorometilfenil)-butilamina, que funde a 171-173°.

5.

Análisis:                      Calculado para  $C_{21}H_{27}ClF_3NO_3$

C: 62,76%    H: 6,77%    N: 3,48%

Encontrado:    C: 62,75%    H: 7,04%    N: 3,75%

E J E M P L O VIII.

10.

De 7,2 g de magnesio, 67,5 g de o-trifluorometilbromobenceno y 28,0 g de beta-morfolino-isobutirofenona y empleando las condiciones descritas en el ejemplo 5, pero omitiendo la conversión en una sal de adición ácida, se obtiene el 1-morfolino-3-hidroxi-3-fenil-3-(2-trifluorometilfenil)-2-metilpropano crudo. La sublimación produce la base en forma cristalina. Con purificación ulterior por recristalización en etanol, se obtienen 23 g del compuesto, que funde a 133-134,5°.

15.

20.

Análisis:                      Calculado para  $C_{21}H_{24}F_3NO_2$

C: 66,48%    H: 6,38%    N: 3,70%

Encontrado:    C: 66,79%    H: 6,43%    N: 3,68%

E J E M P L O IX.

25.

De 15,6 g de magnesio, 146,3 g de o-trifluorometilbromobenceno y 50 g de beta-dimetilamina-isobutirofenona y empleando las condiciones descritas en el ejemplo 5 pero omitiendo la conversión en sal de adición ácida, se obtiene la N,N-dimetil-3-hidroxi-3-fenil-3-(2-trifluorometilfenil)-2-metilpropilamina cruda. La sublimación produce la base en

30.



281404

forma cristalina. Bajo purificación ulterior por recristalización en etanol, se obtienen 43 g del compuesto, que funde a 105-106°

5.	Análisis:	Calculado para $C_{19}H_{22}F_3NO$
	C: 67,63%	H: 6,57% N: 4,15%
	Encontrado:	C: 67,42% H: 6,59% N: 4,23%

10. EJEMPLO X.

De 2,9 g de magnesio, 18,84 g de bromobenceno y 12,0 g de N,N-dimetil-2-(4-trifluorometilbenzoil)-propilamina y empleando las condiciones del ejemplo 5, pero omitiendo la conversión en una sal de adición ácida, se obtiene

15. la N,N-dimetil-3-hidroxi-3-fenil-3-(4-trifluorometilfenil)-2-metilpropilamina cristalina. Bajo purificación ulterior por recristalización en éter de petróleo (límite de ebullición 40-60°), se obtienen 12,0 g del compuesto, que funde a 84,5-86°.

20. El nuevo compuesto N,N-dimetil-2-(4-trifluorometilbenzoil)-propilamina usado como material de partida, puede prepararse de la forma siguiente:

25. A 9,6 g de magnesio en 35 cc de éter anhidro, se adiciona gradualmente con agitación vigorosa y refrigeración externa cuando se precise, una solución de 43,6 g de bromuro etílico en 80 cc de éter anhidro. Después de la adición, la mezcla es refluida durante 20 minutos y luego enfriada en hielo. A esta mezcla se adiciona en forma de porciones 36,7 g de cloruro de cadmio, que se ha secado previamente sobre pentóxido de fósforo a una temperatura de 110°. La temperatura es mantenida a unos 60. Luego se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos y después de refluida por



- otros 45 minutos. Inmediatamente después se separa por destilación todo el disolvente del éter y se reemplaza por 140 cc de benceno anhidro. Se separan de nuevo por destilación 40 cc del disolvente, y se adiciona una porción ulterior de
5. 120 cc de benceno anhidro. La mezcla es enfriada a una temperatura de 5º, y se adicionan gradualmente 41,7 g de cloruro de p-trifluorometil-benzoilo en 50,cc de benceno. Se prosigue la agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente y la mezcla es refluida durante 2 horas. Luego se enfria y vierte
10. sobre una solución de ácido clorhídrico enfriado con hielo. La capa de benceno se separa, se extrae con una solución de hidróxido alcalino metálico, se seca con sulfato sódico y se filtra. Lo filtrado se destila bajo presión reducida. La fracción, que consta principalmente de 4-trifluorometilfenil
15. etil cetona, destila a 95-100º y a una presión de 14mm. Hg. El compuesto solidifica bajo enfriamiento y puede purificarse por cristalización en éter de petróleo (límite de ebullición 28-40º). Rendimiento de 4-trifluorometilfenil etil cetona: 18,5 g; punto de fusión 33-35º.
- 20.
- |            |                                   |
|------------|-----------------------------------|
| Análisis:  | Calculado para $C_{10}H_{19}F_3O$ |
|            | C: 59,40% H: 4,49%                |
| Encontrado | C: 59,58% H: 4,50%                |
- Una mezcla de 9,8 g de clorhidrato de dimetilamina,
25. 3,6 g de paraformaldehido y 18,0 g de 4-trifluorometilfenil etil cetona en 20 cc de etanol a la que se ha adicionado una gota de ácido clorhídrico concentrado, es refluida con agitación hasta que la mezcla empieza a aclarar (alrededor de
30. 3 horas).

281404  
281404



El etanol es separado por destilación. Se adiciona agua y éter al residuo. La capa acuosa se separa, se hace alcalina y se extrae con éter. La solución etérea se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra por eliminación del disolvente. El residuo es fraccionado por destilación bajo presión reducida. Se obtienen 12 g de N,N-dimetil-2-(4-trifluorometilbenzoil)-propilamina, que hierve a 110-120<sup>o</sup>/14 mm. El oxalato funde a 151-152<sup>o</sup>, tras cristalización de una mezcla de alcohol y acetona.

5.

10.

E J E M P L O 11.

A 5,8 g de bromuro de cianógeno en 20 ml de benceno se adicionan gradualmente con agitación una solución de 16,85 g de N,N-dimetil-4-hidroxi-4-fenil-4-(2-trifluorometilfenil)-butilamina (preparada como se describe en el ejemplo 1) en 90 ml de benceno anhidro. La temperatura se eleva ligeramente. La mezcla es refluida durante una hora y media. Tras refrigeración y filtración de una pequeña cantidad del material sólido, se trata lo filtrado con agua. Se separa la capa de benceno, y se seca con sulfato sódico. Tras filtración y eliminación por destilación del solvente, se somete el residuo a tratamiento con éter, produciéndose 9 g de N-ciano-N-metil-4-hidroxi-4-fenil-4-(2-trifluorometilfenil)-butilamina que funde a 98-99<sup>o</sup>. La recrystalización en éter de petróleo produce 8,1 g de sustancia, que funde a 104-105<sup>o</sup>.

15.

20.

25.

Análisis:	Calculado para C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O		
	C: 65,51%	H: 5,50%	N: 8,04%
Encontrado:	C: 65,33%	H: 5,58%	N: 7,98%

2814 04



2814 04

- A 7,3 g de N-ciano-N-metil-4-hidroxi-4-fenil-4-(2-trifluorometilfenil)-butilamina, se adicionan 20 g de hidróxido potásio en 10 ml de agua y 40 ml de alcohol. La mezcla es refluida durante 80 horas. Luego se evapora hasta sequedad y se disuelve en agua y éter. Las capas se separan y la capa de éter se seca y, tras filtración se concentra por evaporación del disolvente. El residuo básico aceitoso se convierte en la sal de oxalato, que cristaliza en una mezcla de alcohol y éter. El material sólido obtenido se disuelve en alcohol, en el que raramente es soluble. Tras enfriado y filtración del material sólido, se concentra el agua madre y el material sólido obtenida cristaliza en acetona para conseguir 4,2 g de N-metil-4-hidroxi-4-fenil-4-(2-trifluorometilfenil)-butilamina, que funde a 145,5-147°. El punto de fusión puede elevarse a 146-148° por ulterior recristalización en etanol.

	Análisis:	Calculada para $C_{38}H_{42}F_6N_2O_6$ (semi-oxalato)
20.		O: 61,95% H: 5,75% N: 3,81%
	Encontrado	O: 61,52% H: 5,72% N: 3,76%

- La invención incluye dentro de su objeto composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la fórmula 1 terapéuticamente activos, o sales de adición ácidas no tóxicas de los mismos, en asociación con un vehículo aceptable farmacológicamente. Tales composiciones incluyen tabletas (incluyendo tabletas de acción retardada), cápsulas, soluciones inyectables, comprimidos y pulverizaciones para inhalación. Tales preparaciones puede efec-



281404

- tuarse en la forma convencional usando diluyentes conocidos en el arte. La dosis de sustancia activa en las composiciones farmacéuticas puede variarse, pero debe ser suficiente para proporcionar una cantidad de 25 a 200 mg de sustancia activa a ser administrada diariamente con pequeños inconvenientes o no al paciente. Una cantidad tal, generalmente, es apropiada para fines clínicos, y se suministra preferentemente por medio de tabletas que contienen 10 mg de sustancia activa o cápsulas de gelatina que contienen 25 mg de sustancia activa.

Los ejemplos siguientes, ilustran composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención.

EJEMPLO 12.

15. Se preparan tabletas que constan de:

	N,N-dimetil-4-hidroxi-4-fenil-4-(2-trifluorometilfenil)-butilamina (apropiadamente en la forma de una sal de adición ácida no tóxica)	100 mg
	lactosa	120 mg
20.	almidón	25 mg
	estearato de magnesio y mucílago de almidón al 5%	5 mg

- Los materiales anteriores se mezclan entre sí y se tratan luego con una solución acuosa de gelatina. La masa resultante se granula, se pasa a través de un tamiz de 10 mallas y se seca durante la noche a una temperatura que no exceda los 50°C. Luego se criban los gránulos a través de un tamiz de 20 mallas y se comprimen dentro de tabletas que pesan cada una 250 mg.



281404

EJEMPLO 13.

5. Cápsulas de gelatina que contienen cada una 25 mg de N,N-dimetil-4-hidroxi-4-fenil-4-(2-trifluorometilfenil)-butilamina, o una sal de adición ácida no tóxica de la misma, se preparan de una mezcla del componente activo con lactosa, fosfato cálcico y almidón en unas proporciones tales que sean adecuadas para llenar apropiadamente una cápsula de gelatina endurecida.

= . =



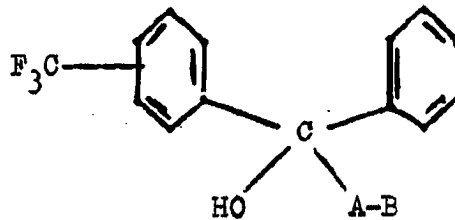
281404

N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente británica nº 36.403/61 del 10 de Octubre de 1.961.

5. 1. Procedimiento para la preparación de difenilalquilaminas de la fórmula

10.



15.

en donde A representa un grupo alquileno recto o ramificado que contiene de 2 a 7 átomos de carbono, y B representa un grupo alquilamino o un grupo dialquilamino o un grupo heterocíclico saturado mononuclear de 5 ó 6 miembros unido a la cadena de hidrocarburo A a través de un átomo de nitrógeno,

20.

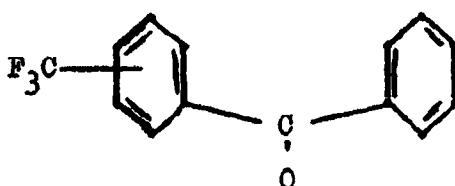
cuyo grupo heterocíclico puede llevar uno o más grupos alquilo y, cuando está substituído con alquilo incluye a lo sumo 12 átomos de carbono, y sus sales ácidas de adición no tóxicas, caracterizado porque comprende hacer reaccionar



281404  
281404

a. un reactivo de Grignard de la fórmula Hal-Mg-A-B<sub>1</sub> en donde Hal representa un átomo de halógeno, B<sub>1</sub> representa un grupo dialquilamino o un grupo heterocíclico según se especificó anteriormente con respecto al símbolo B, con una benzofenona de la fórmula

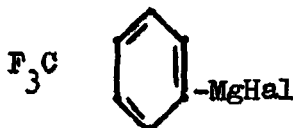
5.



10.

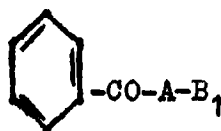
b. hacer reaccionar un halogenuro de trifluorometilfenilmagnesio de la fórmula

15.



20.

con una cetona de la fórmula



25.

c. hacer reaccionar una cetona de la fórmula



30.



con un halogenuro de fenilmagnesio, hidrolizar el complejo organomagnesiano preparado según uno de estos métodos de modo de por sí conocido y eventualmente desalquilar los compuestos así obtenidos, en donde B es un grupo dialquilamino.

5.           2. Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto obtenido en el hidrólisis y en la subsiguiente desalquilación eventual está transformado en una sal no tóxica.
3. Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la reacción mencionada bajo a) en éter bajo calentamiento moderado.
10.           4. Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la reacción mencionada bajo b) en un solvente orgánico inerte.
5. Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la desalquilación de modo que se trata el compuesto dialquilamino con un halogenuro de cianógeno y se hidroliza el compuesto N-ciano-N-alquilamínico obtenido.
15.           5. Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la desalquilación de modo que se trata el compuesto dialquilamino con un halogenuro de cianógeno y se hidroliza el compuesto N-ciano-N-alquilamínico obtenido.
20.           6. Procedimiento para la preparación de difenilalquilaminas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 21 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

25.           Madrid, a 9 de Octubre de 1.962

p. a.

JAI ME ISE RN MIR ALLES  
P P.