

316439

12



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BRISTOL-MYERS COMPANY

RESIDENCIA: Thompson Road, East Syracuse, New York

EE.UU.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE UNA NUEVA SAL DE AMINA".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 390.204 del 17.8.64

316439



1 Este invento se refiere a ciertos compuestos nuevos,
preparados a partir de feniltoloxamina, para los que se ha
encontrado que poseen propiedades superiores, por ejemplo,
carecen de capacidad para anestesiar la lengua o la boca -
5 cuando se utilizan en medicación por vía oral. Más particu-
larmente, este invento se refiere al pamoato de feniltoloxa-
mina y al pamoato de feniltoloxamina y aluminio.

El agente antihistamínico 2-bencilfenil- β -dimetilami-
noetil éter [también llamado 2-(o-bencilfenoxi)-etildimetil-
10 amina] y sus sales han sido utilizados como agentes antihis-
tamínicos y antialérgicos en medicina, la base ha recibido
el nombre genérico de feniltoloxamina. La preparación de la
base y de sus sales sencillas está descrita, por ejemplo, en
las patentes estadounidenses 2.703.324, 2.768.207 y 2.578.537.

15 Hasta la fecha no ha sido posible preparar satisfacto-
riamente la feniltoloxamina o sus sales en forma de comprimi-
dos o pastillas masticables o de suspensiones o soluciones
debido a la molesta anestesia local producida en la boca y
en la lengua por tales compuestos. Además, la feniltoloxami-
20 na y sus sales conocidas tienen un sabor muy desagradable.

Ha sido el objeto de esta invención proporcionar una
forma de feniltoloxamina que, incorporada en comprimidos mag-
ticables, pastillas, suspensiones y similares, no tuviera
un sabor desagradable y no anesthesiara las membranas mucosas
25 de la boca y de la lengua.

El objeto del presente invento ha sido logrado con la
preparación, de acuerdo con la presente invención, de pamoato
de feniltoloxamina de fórmula:

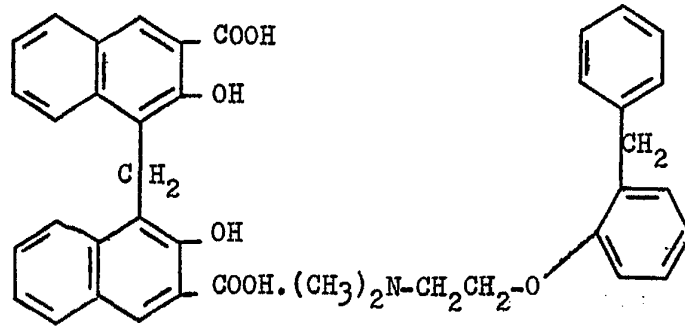
30



1

I

5

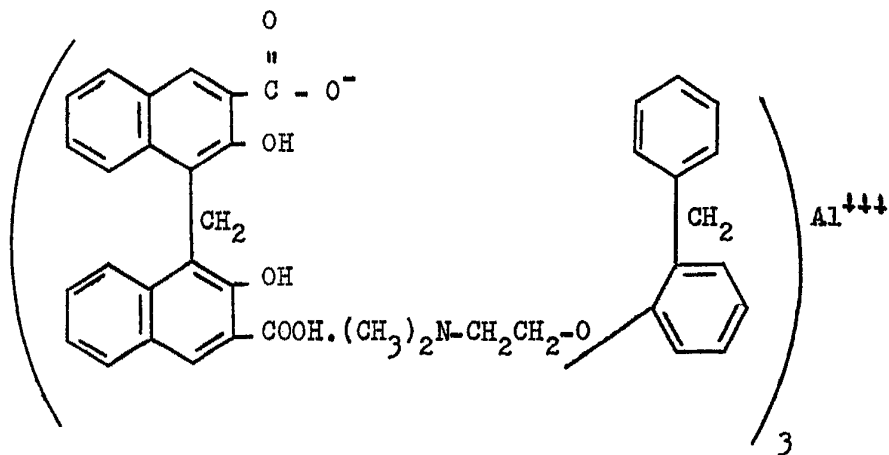


y de pamoato de feniltoloxamina y aluminio de fórmula:

10

II

15



Este último compuesto es la realización preferida de la presente invención.

20

El procedimiento para la preparación de estas nuevas sales de feniltoloxamina consiste en hacer reaccionar la base feniltoloxamina, o una de sus sales, en un disolvente adecuado, con una parte equivalente aproximadamente de ácido pamoico, o una sal del mismo, y si se desea hacer reaccionar además el pamoato de feniltoloxamina así obtenido, disuelto en un disolvente orgánico, con una parte equivalente aproximadamente, por lo menos, de isopropóxido de aluminio para dar pamoato de feniltoloxamina y aluminio, y separando el producto deseado de la mezcla de reacción.

30

316439



1 Cuando se hace reaccionar una sal de feniltoloxa-
mina con una sal de ácido pamoico, puede utilizarse un disol-
vente fundamentalmente acuoso. Cuando se hace reaccionar la
base feniltoloxamina con ácido pamoico, puede utilizarse un
5 disolvente orgánico o un disolvente orgánico acuoso.

 Para la reacción del pamoato de feniltoloxamina
con isopropóxido de aluminio se requiere un disolvente orgá-
nico no acuoso, inerte. Entre los disolventes adecuados se
encuentran los éteres, benceno, tolueno, xileno y disolven-
tes similares bien conocidos por los expertos en la técnica
10 como disolventes no reactivos frente al isopropóxido de alu-
minio.

 El ácido pamoico también recibe el nombre de áci-
do 2,2'-dihidroxi-1,1'-dinaftilmetano-3,3'-dicarboxílico y
15 también ha sido llamado ácido embónico.

 Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar el
presente invento, sin que ésto quiera decir que éste se li-
mite a ellos.

Ejemplo 1

20 A dos litros de agua se añaden 20 g de citrato dihidrógeno
de feniltoloxamina y 19,02 g de pamoato monopotásico. La mez-
cla se calienta con agitación a 60°C y después se deja en-
friar agitando hasta la temperatura ambiente. El pamoato de
feniltoloxamina sólido, amarillo, (de la fórmula I anterior)
25 precipita y se recoge por filtración, se seca a vacío duran-
te una noche y resulta pesar 27 g. Tiene un sabor mucho me-
nos desagradable que el citrato dihidrógeno de feniltoloxa-
mina.

Ejemplo 2

30 A una suspensión agitada de 140,0 g de ácido pa

- 5 -
316439



1 moico en 2.200 ml de alcohol isopropílico a 50°C se añade
una solución de 99,4 g de la base feniltoloxamina en 200 ml
de alcohol isopropílico. La temperatura se eleva a 80°C y se
5 se enfría la suspensión hasta la temperatura ambiente y se
filtra y el sólido se lava con dos porciones de 150 ml cada
una de alcohol isopropílico. El producto, pamoato de fenil-
toloxamina, se seca en estufa de vacío a 40°C y resulta pe-
sar 229,6 g.

10 Ejemplo 3

Se disuelve isopropóxido de aluminio comercial (9,75
g, Ortho Chemical Co., Long Island City, New York) en 650 cc
de éter isopropílico seco y se filtra. A esta solución se -
añade, mientras se agita, una solución de 50 g de pamoato -
15 de feniltoloxamina (de la fórmula I anterior) en 500 cc de
dimetilacetamida seca. Después de mezclar durante 15 minutos
se recoge el pamoato de feniltoloxamina y aluminio (de la -
fórmula II anterior) que ha precipitado, se lava con éter
isopropílico seco, se seca a vacío a la temperatura ambien-
20 te durante 48 horas y resulta pesar 52 g y no tener sabor
desagradable.

Ejemplo 4

El isopropóxido de aluminio (5,0 g) se disuelve en
320 ml de benceno que se ha secado previamente y a esta so-
25 lución se añaden 25,0 g de pamoato de feniltoloxamina. La -
papilla que se forma se calienta a reflujo y se continua re-
fluyendo durante dos horas. A continuación, la papilla se en-
fría hasta la temperatura ambiente y se filtra y el sólido
se lava con benceno. El producto, pamoato de feniltoloxamina
30 y aluminio, se seca en una estufa de vacío a 40°C y resulta



316439

1 pesar 23, 1 g.

Análisis: Calculado para N: 2,15%, Encontrado:
2,18%.

5 Se ha encontrado que las suspensiones y los compri-
midos masticables, conteniendo por ejemplo del 30 al 50%
de manitol, y las pastillas que contienen cualquiera de los
productos de las fórmulas I ó II no presentan efectos anes-
tésicos en la boca o en la lengua, en el hombre.

10 En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta recaerá sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de una -
nueva sal de amina, siendo concretamente esta nueva sal de
amina una neva sal de feniltoloxamina elegida entre el grupo
15 formado por el pamoato de feniltoloxamina y el pamoato de fe-
niltoloxamina y aluminio, caracterizado porque la base fenil-
toloxamina, o una sal de la misma, se hace reaccionar en un
disolvente adecuado con aproximadamente una parte equivalente
de ácido pamoico, o una sal del mismo, y si se desea se ha-
20 ce reaccionar a continuación el pamoato de feniltoloxamina
así obtenido, disuelto en un disolvente orgánico, con una -
parte aproximadamente equivalente, por lo menos, de isopro-
póxido de aluminio para formar pamoato de feniltoloxamina y
aluminio, y se separa el producto deseado de la mezcla de
25 reacción.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque la base feniltoloxamina se hace reaccio-
nar con ácido pamoico en un disolvente orgánico y el pamoato
de feniltoloxamina se separa de la mezcla de reacción.

30 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, ca-

- 7 -
316439



1 racterizado por hacer reaccionar una sal de feniltoloxamina
con una sal del ácido pamoico en una solución fundamentalmen
te acuosa y separar el pamoato de feniltoloxamina de la mez-
cla de reacción.

5 4. Un procedimiento según la reivindicación 2, ca-
racterizado por hacer reaccionar a continuación el pamoato -
de feniltoloxamina, en un disolvente orgánico, con isopropó-
xido de aluminio y separar el pamoato de feniltoloxamina y
aluminio de la mezcla de reacción.

10 5. Un procedimiento según la reivindicación 3, ca-
racterizado por hacer reaccionar a continuación el pamoato
de feniltoloxamina, en un disolvente orgánico, con isopropóxi-
do de aluminio y separar el pamoato de feniltoloxamina y alu-
minio de la mezcla de reacción.

15 6. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA NUEVA SAL DE
AMINA".

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de siete páginas me-
canografiadas.

Madrid, 12 de agosto de 1.965

ALFONSO UNGRIA

p.p.

25

30