

PATENTE DE INVENCION

SPA-1396/I

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE C-07	A-61
SUBCLASE C	B

369 676



Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
DE DIFENILMETOXIETILAMINO.

=====

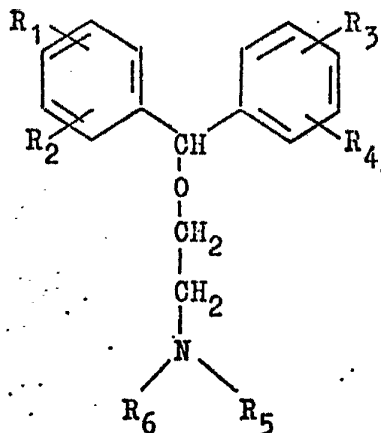
Solicitante: N.V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE FABRIEKEN v/h BROCADES-
-STEEMAN & PHARMACIA, entidad holandesa, residente en
Looiersgracht 27-39, Amsterdam-C, Holanda.

=====

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos derivados de difenilmetoxietilamino terapéuticamente útiles y con las composiciones farmacéuticas que los contienen.

5. Los nuevos derivados de difenilmetoxietilamino

de la invención, son aquellos de fórmula general:



5. en la que R₁, R₂, R₃ y R₄, que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo inferior, R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y R₆ representa un grupo fenil-alquilo inferior o fenil-alquenilo inferior en los que el grupo fenilo puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo inferior, y las sales de adición de ácido y de amonio cuaternario de los mismos.
10. Mediante los términos "alquilo inferior" y "alquenilo inferior", tal como se emplean en esta memoria, se quieren dar a entender grupos alquilo y alquenilo de cadena recta o ramificada que tengan como máximo 6 átomos de carbono.
- 15.

Los éteres de fórmula I poseen valiosas propiedades terapéuticas. Ellos exhiben una actividad dilatante sobre los vasos sanguíneos coronarios y muestran actividades antidepressivas, analépticas, antihistamínicas, anticetilcolínicas, analgéticas y musculotrópicas espasmolíticas.

20. Los éteres preferidos son aquellos en los cuales R₁, R₂, R₃ y R₄ representan cada uno un átomo de hidrógeno o uno o más de ellos representan grupos metilo o átomos de halógeno en posición orto o para y R₆ representa



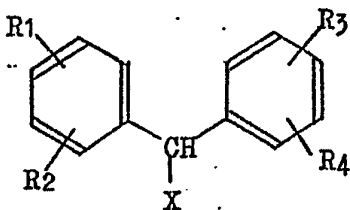
un grupo bencilo, cinamilo o fenetilo en donde el grupo fenilo puede estar sustituido por un grupo metilo.

Para su empleo como terapéuticos, los compuestos de fórmula I pueden utilizarse como bases o como sales de adición de ácidos que contengan aniones no tóxicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, los hidroháluros, sulfatos, oxalatos, tartratos, fumaratos, acetatos, citratos, maleatos, succinatos, lactatos y pamoatos.

5.

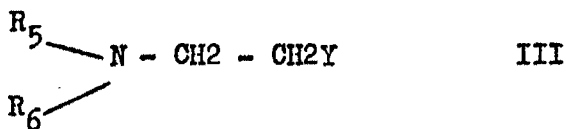
10.

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula I se preparan por reacción de un derivado de difenilmetilo de fórmula:



en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se definen como anteriormente, y X es un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un grupo OM (en donde M es un átomo de metal alcalino), con un compuestos etilamino de fórmula:

15.



en la que R_5 y R_6 se definen como anteriormente, e Y es un grupo hidroxilo cuando X es un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno, y un átomo de halógeno cuando X es un grupo OM.

20.



- Solo se emplea adecuadamente un compuesto de fórmula II en la que X es un átomo de halógeno, cuando R₅ es un grupo alquilo inferior. En este caso, se prefiere usar un exceso del aminoalcohol para ligar el ácido formado durante la reacción. La reacción puede realizarse también mediante calentamiento de cantidades equimolares de ambos reactantes en presencia de un agente de condensación básico, tal como carbonato sódico o una amina terciaria (por ejemplo, trietilamina), con preferencia en presencia de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo benceno o tolueno.
- 5.
- 10.

- Cuando X e Y son ambos grupos hidroxilo, la reacción se lleva a cabo preferentemente calentando los reactantes en presencia de un ácido que no sea volátil a la temperatura de reacción, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico, bajo presión reducida. Cuando X es un grupo OM, la reacción se efectúa apropiadamente calentando los reactantes en un disolvente orgánico inerte, tal como benceno o xileno.
- 15.

- Los materiales de partida de fórmula III en la que Y es un grupo hidroxilo, pueden prepararse por reacción de un mono(alquilo inferior)aminoetanol o aminoetanol con un compuesto de fórmula:
- 20.



IV

- en la que Hal representa un átomo de halógeno y R₆ se define como anteriormente, preferentemente mediante calentamiento de los reactantes en un disolvente orgánico inerte, tal como benceno o tolueno, en presencia de una
- 25.



base, por ejemplo, carbonato sódico o potásico.

5. Los materiales de partida de fórmula III en la que Y es un átomo de halógeno, pueden prepararse reemplazando el grupo hidroxilo en el aminoalcohol correspondiente por el átomo de halógeno deseado de manera conocida per se, por ejemplo por reacción con un haluro de tionilo.

10. Los compuestos de fórmula II en la que X es un grupo OM pueden obtenerse a partir del benzhidrol correspondiente en forma conocida per se. El benzhidrol puede hacerse reaccionar con un hidruro de metal alcalino o con un metal alcalino, disuélto o suspendido en un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, benceno o tolueno) o con un alcóxido de metal alcalino por ejemplo, etóxido sódico), el cual se disuelve en un alcohol tal como etanol.
- 15.

20. Las sales de adición de ácido y de amoniaco cuaternario de los éteres de fórmula I pueden prepararse mediante métodos conocidos per se. Por ejemplo, la base puede tratarse con la cantidad equivalente del ácido en un disolvente inerte, para obtener la correspondiente sal de adición de ácido, o la base puede tratarse con la cantidad equivalente de un haluro de alquilo o sulfato de dialquilo apropiado en un disolvente que posea elevadas propiedades dieléctricas, por ejemplo, acetonitrilo, para obtener la sal de amonio cuaternario.
- 25.

30. Mediante el término "métodos conocidos per se", tal como se emplea en esta memoria, se quiere dar a entender aquellos métodos anteriormente usados o des-



critos en la literatura.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO I

5. Se calentó lentamente a 150°C, una mezcla de 40,5 g (0,2 moles) de cloruro de difenilmetilo y 71,6 g (0,4 moles) de 2-/metil-(m-metil-bencil)amino/etanol. A esta temperatura, la reacción comenzó y la temperatura ascendió a 160°C. Se detuvo el calentamiento, después de lo cual la temperatura se ascendió otra vez a 185°C.
10. La mezcla se enfrió y entonces se añadieron agua y éter. La capa etérea se separó, se lavó con agua y se extractó con una solución acuosa 0,25 N de cloruro de hidrógeno. El extracto acuoso se alcalinizó con hidróxido sódico y a continuación se extractó con éter. La solución etérea se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico.
15. Después de la adición de una solución etérea de cloruro de hidrógeno, precipitó el hidrocloreto de N-/2-(difetilmetoxi)etil/-N-metil-m-metilbencilamina. El compuesto se cristalizó en una mezcla de metanol, acetona y éter. Rendimiento 59 g (77 %), punto de fusión 146-147°C.
20. Análisis:
Calculado para $C_{24}H_{28}NOCl$: C: 75,46 %; H: 7,39%; N: 3,67%
Encontrado : C: 75,35 %; H: 7,4 % N: 3,7 %
25. El 2-/metil-(m-metilbencil)amino/etanol, usado como material de partida se preparó como sigue:
Se reflujo una mezcla de 147 g de monometilaminoetanol, 257 g de carbonato potásico y 250 ml de benceno. En el transcurso de 1 hora, se añadieron a la mezcla refluente 262 g de α -cloro-m-xileno (preparado de acuerdo con M.S. Kharash y H.C. Brown, J. Am. Chem.
- 30.

MAR. 1971

- Soc., 61, 2142 (1939)), después de lo cual se continuó el reflujo durante 3 horas más. La mezcla de reacción se enfrió y se añadieron 1250 ml de agua. La capa orgánica se separó, se lavó varias veces con agua y se extrajo con ácido clorhídrico 2N. El extracto acuoso se alcalinizó con hidróxido sódico y se extrajo con éter. La solución etérea se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a destilación fraccionada in vacuo. Se obtuvieron 260 g de 2-[metil-(m-metilbencil)amino]etanol. Rendimiento 87 %. Punto de ebullición 131-135°C/12 mm. Hg.

EJEMPLO II

En forma similar a la descrita en el ejemplo I, se obtuvieron los siguientes compuestos a partir de los compuestos iniciales indicados:

15. a) Hidrocloruro de N-[2-(di-2,6-xililmetoxi)etil]-N-metil-m-metilbencilamina a partir de cloruro de di(2,6-xilil)metilo y 2-[metil-(m-metilbencil)amino]etanol. Rendimiento 57 %. Punto de fusión 178-179°C.
20. b) Fumarato de N-metil-N-[2-(o-metil- α -fenilbencil)oxi]etil]bencilamina a partir de cloruro de o-metil- α -fenilbencilo y bencilmetilaminoetanol. Rendimiento 41 %. Punto de fusión 116-118°C. Para la purificación de esta base se precipitó primeramente como el oxalato, el cual se convirtió ulteriormente en el fumarato. Esta última sal se cristalizó en una mezcla de metanol y éter.
25. Análisis del oxalato:
Calculado para $C_{26}H_{29}NO_5$: C: 71,70%; H: 6,71%; N: 3,22%
Encontrado : C: 71,3 %; H: 6,7 %; N: 3,2 %
30. c) Fumarato de N-[2-(o-metil- α -fenilbencil)oxi]etil]-



5. -N-metil-m-metil-bencilamina a partir de cloruro de o-metil- α -fenilbencilo y 2-[metil-(m-metilbencil)amino]-etanol. Rendimiento 28 %. Punto de fusión 123,5-125,5°C. Para la purificación de la base se precipitó primero como el oxalato, el cual se cristalizó en una mezcla de metanol y éter. El oxalato se convirtió entonces en el fumarato, el cual también se cristalizó en una mezcla de metanol y éter.

Análisis:

10. Calculado para $C_{29}H_{33}NO_5$: C: 73,24%; H: 6,99%; N: 2,95%
Encontrado : C: 73,2 %; H: 7,1 %; N: 3,0 %

d) Fumarato de N-2-(p-metil- α -fenilbencil)oxi/etil/-N-metil-m-metil-bencilamina a partir de cloruro de p-metil- α -fenilbencilo y 2-[metil-(m-metilbencil)amino]-etanol. Rendimiento 31%. Punto de fusión 116-117°C. El fumarato se obtuvo a partir del oxalato, como se indica en el ejemplo IIc.

Análisis:

20. Calculado para $C_{29}H_{33}NO_5$: C: 73,24%; H: 6,99%; N: 2,95%
Encontrado : C: 73,1 %; H: 7,1 %; N: 2,8 %

e) Hidrocloruro de N-2-(p-cloro- α -fenilbencil)oxi/etil/-N-metil-m-metilbencilamina a partir de cloruro de p-cloro- α -fenilbencilo y 2-[metil-(m-metilbencil)amino]-etanol. Rendimiento 30 %. Punto de fusión 116-118°C. El hidrocloruro se obtuvo a partir del oxalato (como en el ejemplo IIc). Las sales se cristalizaron en una mezcla de metanol y éter.

25.

Análisis:

30. Calculado para $C_{24}H_{27}NOCl_2$: C: 69,22%; H: 6,54%; N: 3,37%
Encontrado : C: 69,2 %; H: 6,4 %; N: 3,3%

30.



5. f) Fumarato de N- β -(difenilmetoxi)etil- γ -N-metilcinamilamina a partir de cloruro de difenilmetilo y 2-(cinamil-metilamino)etanol. Rendimiento 50 %. Punto de fusión 94,5-96,5°C. El fumarato se obtuvo a partir del oxalato (como en el ejemplo IIc). Las sales se cristalizaron en una mezcla de etanol y éter.
- Análisis:
Calculado para $C_{29}H_{31}NO_5$: C: 73,55%; H: 6,60%; N: 2,96%
Encontrado : C: 73,4 %; H: 6,6 %; N: 2,8 %
10. g) Maleato de N- β -(p-metil- α -fenilbencil)oxi/etil- γ -N-metilcinamilamina a partir de cloruro de p-metil- α -fenilbencilo y 2-(cinamil-metilamino)etanol. Rendimiento 60 %. Punto de fusión 86-88°C. La sal se cristalizó en una mezcla de etanol y éter.
- Análisis:
Calculado para $C_{30}H_{33}NO_5$: C: 73,90%; H: 6,82%; N: 2,87%
Encontrado : C: 74,05%; H: 6,9 %; N: 3,0 %
15. h) Maleato N- β -(p-cloro- α -fenilbencil)oxi/etil- γ -N-metilcinamilamina a partir de cloruro de p-cloro- α -fenilbencilo y 2-(cinamil-metilamino)etanol. Rendimiento 60 %. Punto de fusión 115-117°C. La sal se cristalizó en una mezcla de etanol y éter.
- Análisis:
Calculado para $C_{29}H_{30}NOCl$: C: 68,56%; H: 5,95%; N: 2,76%
Encontrado : C: 68,4 %; H: 5,9 %; N: 2,8 %
20. i) Maleato de N- β -(bis(p-clorofenil)metoxi)etil- γ -N-metil-m-metilbencilamina a partir de cloruro de bis(p-clorofenil)-metilo y 2-N-metil(m-metilbencil)amino- γ -etanol. Rendimiento 60 %. Punto de fusión 104-105°C. La sal se cristalizó en etanol.
25. .
30. .



Análisis:

Calculado para $C_{28}H_{29}NO_5Cl_2$: C: 63,40%; H: 5,52%; N:2,64%

Encontrado : C: 63,48%; H: 5,55%; N:2,57%

5. j) Maleato de N-2-bis(p-clorofenil)metoxi/etil-N-metilcinamilamina a partir de cloruro de bis(p-clorofenil)metilo y 2-(cinamil-metilamino)etanol. Rendimiento 75 %. Punto de fusión 124-125°C. La sal se cristalizó con isopropanol.

Análisis:

10. Calculado para $C_{29}H_{29}NO_5Cl_2$: C: 64,21%; H: 5,39%; N:2,58%

Encontrado : C: 64,34%; H: 5,44%; N:2,51%

15. k) Maleato de N-2-bis(p-fluorfenil)metoxi/etil-N-metil-metilbencilamina a partir de cloruro de bis(p-fluorfenil)metilo y 2-N-metil-(m-metilbencil)amino/etanol. Rendimiento 51 %. Punto de fusión 97-98,5°C. La sal se cristalizó en una mezcla de etanol y éter dietílico.

Análisis:

Calculado para $C_{28}H_{29}NO_5F_2$: C: 67,59%; H: 5,87%; N:2,81%

Encontrado : C: 67,66%; H: 5,97%; N:2,77%

20. l) Oxalato de N-2-bis(p-fluorfenil)metoxi/etil-N-metilcinamilamina a partir de cloruro de bis(p-fluorfenil)metilo y 2-(cinamil-metilamino)etanol. Rendimiento 57 %. Punto de fusión 129-131°C. La sal se cristalizó en acetona.

25. Análisis:

Calculado para $C_{27}H_{27}NO_5F_2$: C: 67,07%; H: 5,63%; N:2,90%

Encontrado : C: 67,09%; H: 5,65%; N:2,98%

30. El 2-(cinamil-metilamino)etanol mencionado como material de partida en (f), (g), (h), (j) y (l) se preparó como sigue:



5. A 51 ml de ácido fórmico al 90 % agitado y enfriado, se añadieron, gota a gota y uno después del otro, 59,5 g de 2-(cinamilamino)etanol y 30 ml de formaldehído al 36 %. La mezcla de reacción se calentó a 65°C. aproximadamente. A esta temperatura comenzó el desarrollo de dióxido de carbono y la temperatura ascendió sin calentamiento adicional a 80°C. La reacción se continuó durante 2 horas a 100°C. La mezcla de reacción se diluyó entonces con 80 ml de ácido clorhídrico 4N y se destiló el exceso de formaldehído y ácido fórmico. El residuo se alcalinizó con hidróxido sódico y se extractó con éter. La capa de éter se separó y se concentró y el residuo se destiló. Rendimiento 90%. Punto de ebullición 116°C/0,2 mm. Hg.
- 10.
15. Análisis:
Calculado para $C_{12}H_{17}NO$: C: 75,35%; H: 8,96%; N: 7,32%
Encontrado : C: 75,2 %; H: 9,1 %; N: 7,3 %

EJEMPLO III

20. En 50 ml de xileno se disolvieron 5,5 g (0,03 moles) de benzhidrol y a continuación se añadieron, en pequeñas cantidades, 1,5 g (0,03 moles) de hidruro sódico al 50 %. La mezcla obtenida se refluyó durante 1 hora, después de lo cual se adicionaron de una vez 5 g de N-(2-cloroetil)-N-metil-m-metilbencilamina. Después de 25. 5 horas de reflujo, la capa de xileno se extractó 2 veces con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo oleoso bruto se disolvió en éter y se convirtió en el hidrocloruro de N-2-(difenilmetoxi)etil-30. -N-metil-m-metilbencilamina por adición de una solución etérea de cloruro de hidrógeno. La cristalización en una



mezcla de isopropanol y éter rindió 7 g del producto final. Rendimiento 61 %. Punto de fusión 145-147°C.

La N-(2-cloroetil)-N-metil-m-metilbencilamina, usada como material de partida en la reacción anterior, se preparó como sigue:

5.

Una solución de 27 g de 2-(metil-(m-metilbencil)amino)etanol (preparado como se ha descrito en el ejemplo I) en 100 ml de cloroformo, se saturó con cloruro de hidrógeno gaseoso. A continuación se añadieron gota a gota 30 ml de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción se reflujoó durante 1 hora. La mezcla se enfrió y diluyó entonces con una gran cantidad de éter lo que causó la cristalización del hidrocioruro de N-(2-cloroetil)-N-metil-m-metilbencilamina. El compuesto se recrystalizó en una mezcla de acetónitrilo y éter. Rendimiento 33 g (91 %). Punto de fusión 148-150°C.

10.

15.

Análisis:

Calculado para $C_{11}H_{17}NCl_2$: C: 56,41%; H: 7,32%; N: 5,98%
Encontrado : C: 56,3 %; H: 7,2 %; N: 6,1%

20.

De forma análoga, empleando los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes compuestos:

Maleato de N-(2-(o-metil-alfafenilbencil)oxi)etil-m-metilbencilamina, p.f. 106 - 108°C.

25.

Fumarato de N-(2-(difenilmetoxi)etil)cinamila-
mina p.f. 151 - 152°C.

EJEMPLO IV

30.

Se calienta durante 4 horas a 160°C una mezcla de 18 g (0,1 moles) de 2-(metilfenetilamina)etanol, 19 g (0,11 moles) de ácido p-toluenosulfónico y 18,4 g



- (0,1 moles) de difenilmetanol, mientras que se destila a presión reducida el agua formada. La mezcla de reacción se enfría y se vierte en agua. La mezcla se alcaliniza con una solución de hidróxido sódico y se extracta con éter dietílico. El extracto se lava 6 veces con agua, se seca con sulfato de magnesio y se concentra por evaporación del disolvente. Se obtienen 33,3 g de un aceite amarillo claro, consistente en N- β -(difenilmetoxi)etil-N-metilfenilamina. Se disuelven 31,2 g de esta base y 8,1 g de ácido oxálico anhidro, a 50°C, en alcohol isopropílico. La solución se enfría a temperatura ambiente y, entonces, se añaden éter dietílico y éter de petróleo (p.f. 60 - 80°C), y se filtra el precipitado. Se obtienen 30 g de oxalato de N- β -(difenilmetoxi)etil-N-metilfenetilamina. p.f. 119 - 121,5 °C. El oxalato se disuelve en cloroformo y la solución se lava con agua, se alcaliniza con hidróxido sódico y se lava de nuevo con agua. La solución se seca entonces con sulfato de magnesio y se evapora el cloroformo. El residuo consiste en 17,6 g de N- β -(difenilmetoxi)etil-N-metilfenetilamina. Esta base se disuelve en etanol y la solución se acidifica con cloruro de hidrógeno en etanol a pH 4. Tras la adición de éter dietílico precipita el hidrocloreuro. La sal se filtra, se seca y se cristaliza en una mezcla de acetona y éter dietílico. p.f. 125 - 125,5°C.
25. El 2-(metilfenetilamina)etanol, usado como material de partida, se prepara como sigue:
- a) Se añaden, gota a gota, con agitación, 250 g (2,05 moles) de 2-feniletano, en el transcurso de 45 minutos, a 400 g (3,36 moles) de cloruro de tionilo. La temperatura se mantiene por debajo de 30°C. La mezcla de reacción se mantiene
- 30.



entonces a temperatura ambiente durante 2 horas. La destilación rinde 184,2 g de cloruro de beta-feniletileno, N_D^{24} 1,5290. p.e. 77 - 85°C/15 mm Hg.

- b) Se refluye conjuntamente, durante 24 horas,
5. 98,6 g (1,3 moles) de monometilaminoetanol, 183 g (1,3 moles) de cloruro de 2-feniletilo y 500 ml de xileno anhidro. La mezcla de reacción se enfría y se extracta con agua. El extracto se alcaliniza fuertemente por adición de una solución de 100 g de hidróxido sódico en 300 ml de agua. El
10. aceite marrón formado se extracta con éter dietílico. La solución etérea se extracta con ácido clorhídrico 4N. Después de la adición de 100 g de hidróxido sódico en 300 ml de agua, la solución acuosa se extracta con éter dietílico. El extracto se seca con sulfato de magnesio y
15. se destila el éter dietílico. La ulterior destilación rinde 81,6 g de 2-(metilfenetilamino)etanol. N_D^{23} 1,5230. p.e. 82 - 86°C/2 mm Hg.
- El éter mencionado en los ejemplos anteriores era éter dietílico.
20. La invención incluye dentro de su alcance las preparaciones farmacéuticas que contienen, como el ingrediente activo, por lo menos uno de los compuestos de fórmula general I terapéuticamente activos, o una sal no tóxica de adición de ácido o de amonio cuaternario del
25. mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las preparaciones pueden tener cualquiera de las formas normalmente empleadas para la administración de sustancias terapéuticamente activas, pero los tipos preferidos son aquellos adecuados para administración oral
30. y especialmente tabletas, incluyendo tabletas, píldoras



- y cápsulas de efecto retardado que incluyan la sustancia. Las tabletas y píldoras pueden formularse en la forma usual con uno o más diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo lactosa o almidón, e incluyen
5. materiales de naturaleza lubricante, por ejemplo, estearato cálcico o magnésico. Las cápsulas fabricadas de material absorbible, tal como gelatina, pueden contener las sustancias activa sola o en mezcla con un diluyente sólido o líquido. Las preparaciones líquidas pueden estar en la forma de suspensiones, emulsiones, jarabes o elixires de la
10. sustancia activa en agua u otro medio líquido normalmente usado para la fabricación de formulaciones farmacéuticas oralmente aceptables, tal como parafina líquida, o una base de jarabe o elixir. La sustancia activa puede también
15. elaborarse en una forma adecuada para administración parenteral, es decir, como una suspensión o emulsión en agua estéril o en un líquido orgánico normalmente empleado para preparaciones inyectables, por ejemplo, un aceite vegetal, tal como aceite de oliva, o una solución estéril
20. en agua o en un disolvente orgánico.

Para fines analépticos, puede administrarse intravenosamente a animales y personas una solución de un compuesto según la invención. Las dosis diarias apropiadas para personas son del orden de 0,005 a 0,2 ml de una solución al 10 % por kg de peso. Para animales, la dosis oscila de 0,01 a 0,4 ml de una solución al 10 % kg de peso.

25. Como agentes dilatantes coronarios, antidepresivos, antihistamínicos, antiacetilcolínicos, analgéticos y musculotrópicos espasmolíticos, los compuestos pueden administrarse a las personas. El el caso de tratarse de personas
- 30.

16 MAR.



adultas, los compuestos pueden administrarse oralmente en una dosis de 25 a 150 mg, de 1 a 3 veces por día.

El ejemplo V ilustra una preparación farmacéutica de acuerdo con la invención.

EJEMPLO V

5.

50 g de hidrocioruro de N-2-(difenilmetoxi) etil-
-metil-m-metilbencilamina;

33 g de saccharis lactis;

87 g de almidón y

10.

10 g de polivinilpirrolidona,

se mezclaron y se granularon con etanol. El granulado se secó y se mezcló con 14 g de almidón y 6 g de una mezcla de 8 partes de talco, 1 parte de aerosil y 1 parte de estearato de magnesio. La mezcla se comprimió entonces en tabletas de 200 mg, conteniendo cada una 50 mg de la sustancia activa.

15.

N O T A

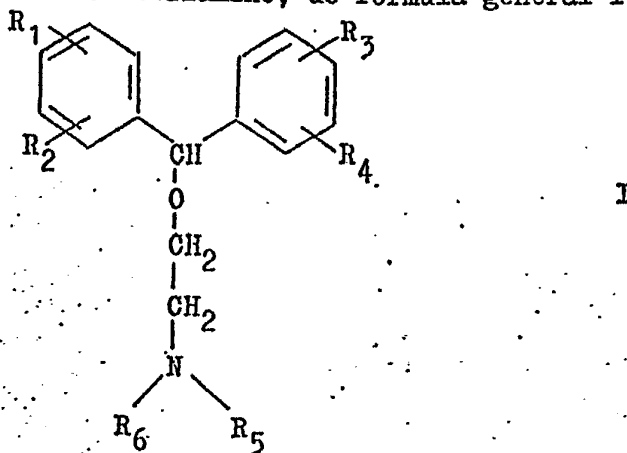
20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con el No. 34700/68 de 19 de julio de 1968, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS

25. DE DIFENILMETOXIETILAMINO; caracterizándose por lo siguiente:

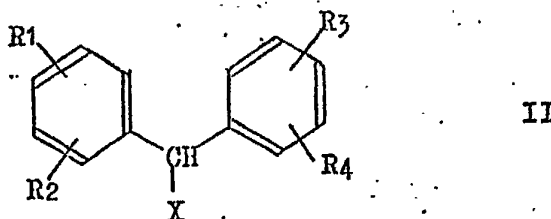
30.



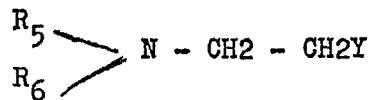
1.- Procedimiento para la preparación de derivados de difenilmetoxietilamino, de fórmula general I



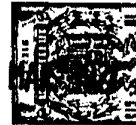
5. en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 que son iguales o diferentes, representan cada una un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo con hasta 6 átomos de carbono, R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con hasta 6 átomos de carbono y R_6 representa un grupo fenilalquilo o fenilalquenilo en el que la parte alquilo o alquenilo tiene hasta 6 átomos de carbono y el grupo fenilo puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo con hasta 6 átomos de carbono, y las sales de adición de ácido y de amonio cuaternario de los mismos, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado de difenilmetilo de fórmula general II
- 10.
- 15.



con un compuesto etilamino de fórmula general III



III 16



5, en cuyas fórmulas X representa un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un grupo OM en el que M es un átomo de metal alcalino, Y es un grupo hidroxilo cuando X es un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno y un átomo de halógeno cuando X es un grupo OM, y R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se definen como anteriormente, y, si se desea, una base libre así obtenida se convierte en una sal de adición de ácido o de amonio cuaternario.

10.

15. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando X es un átomo de halógeno se utiliza un exceso del aminoalcohol, o la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación básico.

20. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando X e Y representan ambos grupos hidroxilo, los reactantes se calientan a presión reducida en presencia de un ácido que no sea volátil a la temperatura de reacción.

4.- Procedimiento para la preparación de derivados de difenilmetoxietilamino, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

16 MAR. 1971

N.V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE
FABRIEKEN v/h BROCADES-STEEMAN &
PHARMACIA GOMEZ ACEBO Y MODEY

v. o. Firmado: F. Hernández Ruiz