



264367

264367

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

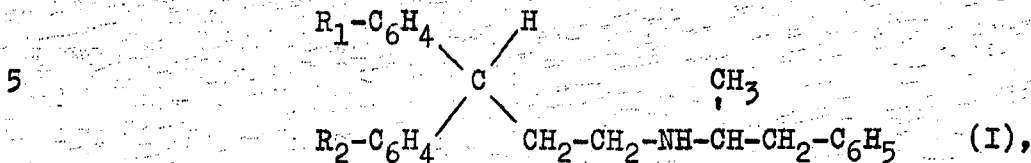
a favor de:

FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormals Meister Lucius & Bruning, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (Main) - Hoechst (República Federal Alemana), por:
 "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE DIFENILALCANOS".

- - - - -

Memoria descriptiva

Constituye el objeto de la presente invención un procedimiento para la obtención de derivados de difenilalcanos de la fórmula I



donde R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o metoxi y R_2 un grupo hidroxilo o metoxi, y de sus sales ácidas de adición no tóxicas, por métodos que pueden ser utilizados

204367



donde R_1 y R_2 tienen el significado indicado, o

g) en compuestos de la fórmula I, donde R_1 y/o R_2 representan grupos hidroxilo, metilando éstos, o

h) en compuestos de la fórmula I, donde R_1 y/o R_2 representan grupos metoxi, desmetilando éstos.

70

Para la obtención de los productos del procedimiento se hace uso con particular ventaja de la reducción de fenilacetona en presencia de aminas de la fórmula II. Como aminas son de considerar por ejemplo:

75

1-(o-metoxi-fenil)-1-fenil-propilamina-(3), 1-(m-metoxi-fenil)-1-fenil-propilamina-(3), 1-(p-metoxi-fenil)-1-fenil-propilamina-(3), 1-(o-hidroxifeni)-1-fenil-propilamina-(3), 1-(m-hidroxifenil)-1-fenil-propilamina-(3), 1-(p-hidroxifenil)-1-fenil-propilamina-(3), 1-(m-hidroxifenil)-1-(p-hidroxifenil)-propilamina-(3), 1,1-di-(o, m- o p-metoxifenil)-propilamina-(3) y 1,1-di-(o, m- o p-hidroxifenil)-propilamina-(3).

80

La obtención de estas aminas puede por ejemplo verificarse de acuerdo con la prescripción indicada en los Liebigs Annalen der Chemie 603, pág. 192 (1957). La reducción de fenilacetona en presencia de las aminas de la fórmula II se verifica preferiblemente por procedimiento catalítico. Como catalizadores se emplean convenientemente metales del 8º grupo del Sistema Periódico, preferiblemente catalizadores de níquel en presencia de disolventes corrientes para ello, por ejemplo alcoholes alifáticos miscibles con agua. También pueden emplearse metales nobles, como paladio o platino, o catalizadores Raney. Asimismo puede reducirse también con hidrógeno nascente, por ejemplo con amalgama de aluminio y alcohol, amalgama sódica, hidruro de litio-aluminio o hidruro sodio-boro.

85

90



264367

95 Según otra forma de ejecución, se pueden también transfor
mar las aminas mencionadas anteriormente de la fórmula II con
1-fenil-2-halógeno-propanos o 1-fenil-2-halógeno-propenos,
siendo de considerar como átomos de halógeno el cloro, bromo o
yodo. La transformación se verifica convenientemente mediante
100 un prolongado calentamiento de los componentes de la reacción,
con empleo de un adecuado disolvente. Como tales son adecuados
por ejemplo los alcoholes, el benzol, toluol, éter o cloroformo.
Convenientemente, la amina empleada es empleada en exceso
doblemente molar, para combinar el hidrácido de halógeno que
105 se libera durante la transformación. La combinación de hidrácido
de halógeno puede también verificarse mediante otros medios
básicos, por ejemplo carbonatos o hidróxidos alcalinos o alcali-
lino-térreos, así como con bases orgánicas, como piridina o qui-
nolína, que eventualmente pueden servir al propio tiempo de di-
110 solventes. El tratamiento ulterior de las mezclas de reacción
obtenidas se verifica de manera corriente por separación de la
sal hidrohalogénica de la base empleada, por ejemplo mediante
precipitación con éter o agitación con agua. Los productos del
procedimiento pueden ser purificados por destilación. Siempre
115 que se transformen las aminas de la fórmula II con 1-fenil-2-
halógeno-propenos, se obtienen correspondientes compuestos no
saturados. En este caso, el doble enlace presente es hidroge-
nado a continuación de manera corriente. La hidrogenación pue-
de realizarse por ejemplo catalíticamente, en presencia de ca-
120 talizadores metálicos, por ejemplo de metales nobles del 8º
grupo del Sistema Periódico, como platino o paladio. También
pueden emplearse catalizadores Raney. Convenientemente se rea-
liza la hidrogenación en presencia de adecuados disolventes.
Como tales son por ejemplo de considerar: los alcoholes alifá



264367

125 ticos de bajo peso molecular, el ácido acético glacial, el
éster etílico de ácido acético. La saturación del doble enla
ce puede también verificarse en presencia de amalgama de so
dio o de aluminio. Para ello se procede añadiendo en porcio
nes amalgama de sodio al compuesto para hidrogenar en el di
solvente adecuado, por ejemplo en etanol o éter dietílico, y
130 haciéndolo hervir a continuación algunas horas con reflujo.
En el caso del empleo de amalgama de aluminio, se le añade al
compuesto para hidrogenar amalgama de aluminio en exceso y la
cantidad calculada de agua para liberar el hidrógeno necesario
135 y se calienta la mezcla de reacción durante varias horas con
reflujo. El tratamiento ulterior se verifica de manera corrien
te. En el caso de la hidrogenación catalítica, se separa por
filtración el catalizador y se concentra el producto de fil
tración por destilación: los productos del procedimiento conte
nidos en el residuo son aislados por destilación o cristaliza
140 ción. En caso de hidrogenación mediante amalgamas, se separan
los reactivos inorgánicos y se aíslan los productos del proce
dimiento de la manera anteriormente descrita.

Otra forma de ejecución del procedimiento consiste en que
145 se trata con hidrógeno un aldehído de la fórmula V en presen
cia de l-fenil-2-amino-propano. Como aldehídos son de conside
rar por ejemplo el beta-(o,m o p-metoxifenil)-beta-fenil-pro
pionaldehído y beta,beta-di-(o,m o p-metoxifenil)-propionalde
hído. La transformación puede efectuarse de la manera indicada
150 anteriormente.

Otra posibilidad para la obtención de los productos del
procedimiento consiste en la hidrogenación de correspondientes
derivados de alqueno de la fórmula VI, que a su vez pueden ob
tenerse de manera en sí conocida. Por ejemplo, menciónense co



155 mo materias iniciales el 2'-[I-(o,m o p-metoxi)-1-fenil-propeno-(1)-il-(3)]-amino-3'-fenil-propano y el 2'-[I,1-di-(o,m o p-metoxifenil)-propeno-(1)-il-(3)-amino]-3'-fenil-propano.

De la misma manera, son adecuados como materias iniciales los compuestos que en lugar de un grupo metoxi contienen como
160 substituyente en el núcleo del fenilo un grupo hidroxilo.

La hidrogenación puede ejecutarse de acuerdo con la prescripción anteriormente indicada.

Otra posibilidad para la obtención de los compuestos deseados consiste en transformar con aminas substituidas por halógeno de la fórmula VII un difenilacetnitrilo o difenilmetano
165 correspondientemente substituido.

Como amina substituida por halógeno puede por ejemplo emplearse 1-fenil-2-[N-1'-cloretil-N-(2')-bencil]-amino-propano.

La transformación puede ejecutarse en principio análogamente a la prescripción indicada en los "Liebig's Annalen der
170 Chemie" 561, (1948), página 52. Se trabaja convenientemente en disolventes orgánicos neutros, por ejemplo benzol, toluol, xilol.

Como medios que combinan hidrácido de halógeno, menciónense a título de ejemplo: amida sódica, fenilo sódico, fenilo de litio y sodio metálico. Convenientemente se disuelven y respectivamente suspenden dos de los tres componentes de reacción necesarios en benzol u otros disolventes similares y se añade en porciones el tercer componente. Una vez concluida la adición, se
175 hace hervir convenientemente la mezcla de reacción con reflujo

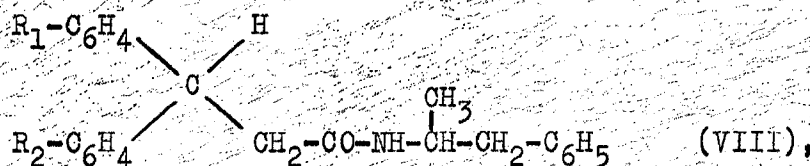
durante algún tiempo y, después de añadirse agua, se trata de manera corriente, por ejemplo extrayendo con ácidos diluidos los elementos básicos del disolvente orgánico. Si, como materia inicial, se emplea un difenilmetano substituido, es particularmente adecuado el fenilo sódico como medio que combina hidrácido-
180



185 do de halógeno. De emplearse como materia inicial un difenil
 acetonitrilo substituido, se intercambia el grupo nitrilo
 presente en el producto de la reacción por un átomo de hidró-
 geno, por ejemplo de acuerdo con la prescripción indicada en
 los "Liebig's Annalen der Chemie", 561, (1948), página 52,
 -190 mediante prolongado calentamiento con amida sódica en benzol
 o toluol. El grupo nitrilo puede también ser saponificado en
 el grupo carboxilo mediante ácidos fuertes por ejemplo ácido
 sulfúrico al 70%, descarboxilándose dicho grupo por calenta-
 miento. La disociación de un grupo bencilo eventualmente pre-
 sente en el átomo de nitrógeno puede ejecutarse de manera co-
 rriente, por ejemplo por hidrogenación catalítica, en presen-
 cia de un catalizador constituido por un metal noble.

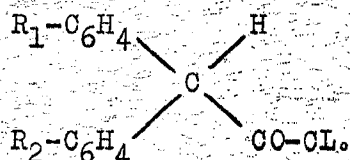
Otra forma de ejecución del procedimiento para la obten-
 ción de los derivados de difenilalcanos consiste en reducir-
 se en las correspondientes aminas amidas de ácido beta, beta-
 difenil-propiónico substituidas de la fórmula VIII

200



205 - donde R₁ y R₂ tienen el significado indicado, siendo adecua-
 da con particular ventaja la reducción con hidruro de litio-
 aluminio. Las amidas de ácido beta, beta-difenil-propiónico
 substituidas, necesarias como materias iniciales, se obtie-
 nen por ejemplo por transformación de 1-fenil-2-amino-propa-
 no con cloruros correspondientemente substituidos de la fór-
 mula

210





215

Los ácidos en que se basan dichos cloruros pueden ser obtenidos análogamente a la prescripción indicada en el J. Chem. Soc. (Londres) 117, pág. 1596.

220

La reducción de las amidas substituidas de ácido beta, beta-difenil-propiónico con hidruro de litio-aluminio se verifica convenientemente en presencia de disolventes orgánicos indiferentes, siendo por ejemplo de considerar el éter dietílico, el dioxano o el tetrahidrofurano. Ventajosamente, se añade en porciones la amida de ácido propiónico a una suspensión de hidruro de litio-aluminio en uno de los disolventes mencionados, se deja hervir la mezcla de reacción durante algún tiempo con reflujo y se trabaja luego de manera corriente descomponiendo la mezcla con agua y separando los elementos inorgánicos y orgánicos.

225

230

La obtención de los productos del procedimiento de la fórmula I, donde R_1 y/o R_2 representan grupos metoxi, puede verificarse también por metilación de los compuestos que contienen grupos hidroxilo en la correspondiente posición. Para ello, pueden transformarse los compuestos hidroxilo por ejemplo con sulfato de dimetilo, ioduro de metilo así como otros medios de alquilación, eventualmente en presencia de bases, como hidróxidos alcalinos o alcalino-térreos. En general, la reacción con sulfato de dimetilo puede efectuarse ya a temperatura ambiente; la metilación mediante halogenuro de metilo puede ser realizada por calentamiento, eventualmente en recipiente cerrado a presión aumentada.

235

240

La obtención de los productos del procedimiento de la fórmula I, donde R_1 y/o R_2 representan grupos hidroxilo, puede también verificarse desmetilando de manera corriente correspondientes compuestos, donde R_1 y/o R_2 representan grupos me



251367

245 toxi. La desmetilización puede por ejemplo verificarse por ca
lentamiento con ácido bromhídrico, con cloruro de aluminio o
con clorhidrato de piridina.

Los productos del procedimiento pueden ser transformados,
por tratamiento con ácidos inorgánicos u orgánicos, en las sa-
250 les correspondientes. Como ácidos inorgánicos son por ejemplo
de considerar:

Los ácidos hidrohalogénicos, como el ácido clorhídrico y
el ácido bromhídrico, así como ácido sulfúrico, ácido fosfóri-
co y ácido amidosulfónico. Como ácidos orgánicos mencionense
255 a título de ejemplo:-

Acido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido lác-
tico, ácido maléico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido
benzónico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido acetúrico,
ácido glicólico, ácido glucónico, ácido oxietansulfónico y áci-
260 do etilendiamintetraacético.

Los productos del procedimiento constituyen valiosos me-
dicamentos y revelan especialmente una acción sobre el corazón
y la circulación sanguínea extraordinariamente favorable. Por
ejemplo, la administración de 1-fenil-2- β '-(m-metoxi-fenil)-
265 3'-(p-metoxi-fenil)-propil-(1') γ -amino-propano, así como de 1-
fenil-2- β '-(m-metoxi-fenil)-3-fenil-propil-(1') γ -amino-propa-
no, provoca en el corazón aislado del conejo, según Langendorff,
con una sola inyección de 10 - 20 γ , una fuerte dilatación de
la coronaria, que alcanza su máximo al elevarse la dosis a
270 30 γ . En caso de infusión permanente de 1,2 γ /min, se produce
también un considerable aumento del riego de la coronaria, que
alcanza su valor máximo con una infusión de 2 γ /min. Incluso
cuando se interrumpe la infusión, el aumento de riego dura mu-
cho tiempo. Los productos del procedimiento dilatan la corona-



264367

275 ria y los vasos periféricos ya en una dosis tan pequeña que la toxicidad (por ejemplo para 1-fenil-2- β '-(m-metoxi-fenil)-3'-(p-metoxi-fenil)-propil-(1') γ -amino-propano, dosis letal mínima 15 - 20 mg/kg), carece prácticamente de importancia.

280 Los compuestos 1-fenil-2- β '-(m-hidroxi-fenil)-3'-fenil-propil-(1') γ -amino-propano y 1-fenil-2- β '-(m-hidroxi-fenil)-3'-(p-hidroxi-fenil)-propil-(1') γ -amino-propano provocan en el ensayo con corazón aislado de conejillos de Indias, según Langendorff, con una dosis de 20 - 40 μ , un aumento del riego de la coronaria equivalente al 70 - 80% del valor inicial.

285 También en el ensayo clínico, los nuevos productos del procedimiento surten un efecto dilatador de los vasos, estando en primer lugar la dilatación de la coronaria. Además, provocan un aumento del riego periférico. El efecto dilatador de la coronaria empieza muy rápidamente y, en comparación con los
290 compuestos NO₂ conocidos, por ejemplo con el éster tetranítrico de la eritrita, dura mucho tiempo (varias horas). Como dosis individual se administran en general 5-20 mg.

Los productos del procedimiento pueden ser aplicados, por vía parenteral u oral, como tales o en la forma de sus correspondientes sales, eventualmente también en mezcla con vehículos
295 corrientes en Farmacia. En el caso de la aplicación oral, son de considerar preferiblemente, como formas de administración, las tabletas ó grageas, en las cuales los productos del procedimiento pueden ser elaborados como materias activas con los
300 vehículos corrientes, como por ejemplo azúcar de leche, almidón, tragacanto y estearato de magnesio.

Ejemplo 1

1-fenil-2- β '-(m-metoxi-fenil)-3'-fenil-propil-(1') γ -amino-propano.

305 Se hidrogenan 24 g de 1-(m-metoxi-fenil)-1-fenil-3-amino-



264367

310 propano con una solución de 14 g de fenilacetona en 250 cm³ de isopropanol, en presencia de paladio como catalizador, a 60 - 65^o C. Previa absorción de la cantidad calculada de hidrógeno, se separa por filtración el catalizador, se concentra el producto de filtración y se transforma mediante adición de ácido clorhídrico el residuo oleoso en el clorhidrato cristalizado. Se obtienen 27,5 g de clorhidrato de 1-fenil-2- β '-(m-metoxi-fenil)-3'-fenil-propil-(1') γ -amino-propano, cuyo punto de fusión se encuentra a 171 - 173^o C.

315 La obtención del 1-(m-metoxi-fenil)-1-fenil-3-amino-propano empleado como materia prima puede verificarse de la siguiente manera: se hace reaccionar con bromuro fenilmagnésico 167 g de metiléster de ácido alfa-ciano-beta-(3m-metoxi-fenil)-acrílico, obtenido por condensación de metiléster de ácido cianacético con m-metoxi-benzaldehído. A continuación se saponifica en medio alcalino el grupo éster y se descarboxila de manera corriente el ácido carboxílico que se ha formado. Se obtienen 142 g de beta-(m-metoxi-fenil)-beta-fenil-propionitrilo de p.e. 173 - 175^o C a 0,6 mm. La hidrogenación del grupo nitrilo en presencia de níquel Raney produce 110 g de 1-(m-metoxi-fenil)-1-fenil-3-amino-propano, de p.e. 149 - 150^o C.a 0,4 mm.

325

Ejemplo 2

1-fenil-2- β '-(m-metoxi-fenil)-3'-(p-metoxi-fenil)-propil-(1') γ -amino-propano.

330 De acuerdo con la prescripción del Ejemplo 1, se obtienen, por hidrogenación de 27,1 g de 1-(m-metoxi-fenil)-1-(p-metoxi-fenil)-3-amino-propano de p.e. 167 - 168^o C a 0,2 mm y 14 g de fenilacetona, 27 g de clorhidrato de 1-fenil-2- β '-(m-metoxi-fenil)-3'-(p-metoxi-fenil)-propil-(1') γ -amino-propano, de punto de fusión 190 - 192^o C.

335



264367

La obtención del compuesto inicial se verifica de acuerdo con la prescripción indicada en el Ejemplo 1. El beta-(m-metoxi-fenil)-beta-(p-metoxi-fenil)-propionitrilo hierve al p.e. 203 - 205° C a 0,6 mm.

340

Ejemplo 3

1-fenil-2-β'-(m-metoxi-fenil)-3'-fenil-propil-(1')-amino-propano.

345

Se calientan durante 3-4 horas en baño de aceite, a una temperatura de 150 - 160° C, 24 g de 1-(m-metoxi-fenil)-1-fenil-3-amino-propano con 7,8 g de 1-fenil-2-cloro-propano. Previo enfriamiento, se trata la mezcla de reacción con ácido clorhídrico diluido. Se obtiene el clorhidrato de 1-fenil-2-β'-(m-metoxi-fenil)-3'-fenil-propil-(1')-amino-propano, de punto de fusión 170 - 172° C.

350

Ejemplo 4

1-fenil-2-β'-(m-metoxi-fenil)-3'-fenil-propil-(1')-amino-propano.

3555

Se hidrogenan, en presencia de paladio como catalizador y de etanol como disolvente, 28 g de 1-fenil-2-β'-(m-metoxi-fenil)-3'-fenil-propeno-(3')-il-(1')-amino-propano (obtenidos por deshidratación de 1-fenil-2-β'-(m-metoxi-fenil)-3'-fenil-3'-hidroxi-propil-(1')-amino-propano mediante ácido p-toluol sulfónico). Una vez concluida la reacción, se filtra la mezcla de reacción, se concentra y se transforma mediante adición de ácido clorhídrico diluido el residuo oleoso en el clorhidrato de 1-fenil-2-β'-(m-metoxi-fenil)-3'-fenil-propil-(1')-amino-propano, de punto de fusión 171 - 172° C. El rendimiento es de 24 g.

360

365

La hidrogenación puede realizarse también en presencia de níquel Raney, en lugar de paladio.



Ejemplo 5

a) 1-fenil-2-[1'-(m-metoxi-fenil)-1'-fenil-propil-(3')]7-amino-propano.

370

A una mezcla - constituida por 22,5 g de fenil-(m-metoxi-fenil)-acetonitrilo (obtenidos de acuerdo con la prescripción indicada en los Liebigs Annalen d. Chem. 561, (1948), pág. 52) y por 30 g de 2-(N-cloretil-N-bencilamino)-3-fenil-propano en 150 ml de benzol - se añaden 4,2 g de amida sódica. Se calienta durante 2 horas hasta la ebullición, con reflujo, la mezcla de reacción. Previo enfriamiento, se descompone mediante adición de agua y se separa la capa de benzol. Se evapora dentro

375

de amplios límites el benzol, se le añade al residuo ácido clorhídrico diluido y se obtiene el clorhidrato inicialmente oleoso de 1-fenil-2-[N-1'-fenil-1'-(m-metoxi-fenil)-1'-cian-propil-

380

(3')-N-bencil]7-amino-propano. Se disuelven en 150 ml de benzol 27 g de la base libre obtenida del clorhidrato y, previa adición de 25 g de amida sódica, se calienta hasta la ebullición, con reflujo, durante 2 horas. Luego se separa mediante filtración por aspiración la amida sódica en exceso y se destila el benzol a presión reducida. Se purifica el residuo pasando por el clorhidrato. Se hidrogenan 13 g del compuesto 1-fenil-2-[N-1'-fenil-

385

1'-(m-metoxi-fenil)-propil-(3')-N-bencil]7-amino-propano así obtenido en 100 ml de isopropanol en presencia de paladio como catalizador. Previa absorción de la cantidad de hidrógeno calculada, se filtra y se concentra el producto de filtración. Del

390

aceite que queda se obtienen, previa adición de ácido clorhídrico diluido, 11 g de clorhidrato cristalino de 1-fenil-2-[1'-(m-metoxi-fenil)-1'-fenil-propil-(3')]7-amino-propano, de punto de fusión 170 - 172° C.

395

b) 1-fenil-2-[3'-(m-metoxi-fenil)-3'-fenil-propil-(1')]7-amino-propano.



2307
A una suspensión de 10,1 g de sodio en 50 ml de benzol, se añaden a gotas y removiendo mecánicamente 23,5 g de cloro benzol y 36,4 g de 3-bencilanisol.

400 En cuanto se ha alcanzado el momento en que no se produce ya aumento alguno de temperatura, se añaden a gotas, a 30 - 40° C, 60 g de 2-(N-cloro-etil-N-bencil-amino)-3-fenil-propano (obtenidas de acuerdo con la prescripción indicada en la Patente estadounidense 2.597.247). Después hacer hervir con reflujo durante 1 hora, se añade con prudencia agua a la mezcla de reacción. Previa separación y secado de la capa de benzol, se destila el disolvente; se purifica el residuo oleoso (74 g) pasando por el clorhidrato y se separa por hidrogenación catalítica el grupo N-bencílico de la base obtenida con empleo de paladio como catalizador, a 60 - 70° C. Previa filtración, concentración y recristalización, se obtienen 55 g de clorhidrato de 1-fenil-2-3'-(m-metoxi-fenil)-3'-fenil-propil-(1')-7-amino-propano, de punto de fusión 171 - 173° C.

405

410

Ejemplo 6

415 1-fenil-2-3'-(m-metoxi-fenil)-3'-fenil-propil-(1')-7-amino-propano.

Se añaden en sosa cáustica 2n en exceso removiendo mecánicamente 15 g de sulfato de dimetilo a 40 - 45° C, a 3,45 g de 1-fenil-2-1'-(m-hidroxi-fenil)-1'-fenil-propil-(3')-amino-7-propano. Después de agotar con éter la solución alcalina, se seca y concentra la solución etérica. El residuo oleoso (25 g) es transformado, como se describe en el Ejemplo 5, en el clorhidrato de 1-fenil-2-3'-(m-metoxi-fenil)-3'-fenil-propil-(1')-7-amino-propano, de punto de fusión 170 - 172° C. El rendimiento es de 26 g.

420

425

Ejemplo 7

1-fenil-2-3'-(m-hidroxi-fenil)-3'-fenil-propil-(1')-7-amino-



264

propano.

430

Se calientan durante 5 minutos, a 210^o C, 5 g de clorhidrato de 1-fenil-2- β '-(m-metoxi-fenil)-3'-fenil-propil-(1') γ -amino-propano con 20 g de bromhidrato de piridina. Se forma una masa clara de fusión. Previo enfriamiento, se añade solución de carbonato sódico diluida en exceso y se agota con éter la mezcla. Previo secado y destilación del éter, se transforma con ácido clorhídrico diluido el residuo en el clorhidrato de 1-fenil-2- β '-(m-hidroxi-fenil)-3'-fenil-propil-(1') γ -amino-propano. El punto de fusión se encuentra, previa recristalización en etanol/éter, a 178 - 180^o C. El rendimiento es de 3 g.

435

Ejemplo 8

440

1-fenil-2- β '-(m-hidroxi-fenil)-3'-(p-hidroxi-fenil)-propil-(1') γ -amino-propano.

445

De acuerdo con la prescripción indicada en el Ejemplo 7, se transforman 5 g de clorhidrato de 1-fenil-2- β '-(m-metoxi-fenil)-3'-(p-metoxi-fenil)-propil-(1') γ -amino-propano y 40 g de clorhidrato de piridina en el clorhidrato de 1-fenil-2- β '-(m-hidroxi-fenil)-3'-(p-hidroxi-fenil)-propil-(1') γ -amino-propano, de punto de fusión 196 - 198^o C. (en etanol/éter). El rendimiento es de 2,4 g.

Ejemplo 9

450

1-fenil-2- β '-fenil-1'-(m-metoxi-fenil)-propil-(3') γ -amino-propano.

455

Se añaden 6 g de N- β '-fenil-propil-(2)-amida de ácido N-(1-fenil-propil-(2)-beta-fenil-beta-(m-metoxi-fenil)-propiónico obtenidos por transformación de 1-fenil-2-amino-propano con cloruro de ácido beta-fenil-beta-(m-metoxi-fenil)-propiónico a una suspensión de 6 g de hidruro de litio-aluminio en 500 ml de éter absoluto y se calienta la mezcla de reacción durante 10 horas, con reflujo, hasta la ebullición. Previo enfriamiento,



264557

460

se descompone la mezcla mediante prudente adición de éter dietílico humedo y de agua y se separa la fase orgánica. Se seca la fase orgánica y se destila el disolvente. Se obtienen 3,6 g de 1-fenil-2-[1'-fenil-1'-(m-metoxi-fenil)-propil-(3')-amino-propano en forma de aceite. El correspondiente clorhidrato funde a 171 - 173º C.

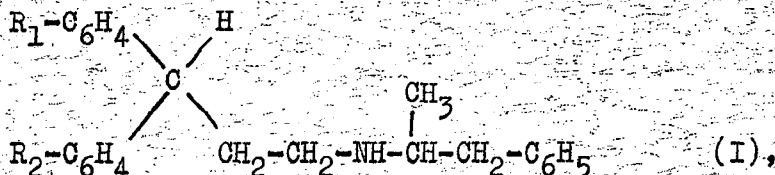
465

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania el 30 de Enero de 1.960, bajo el número P 30.422 IVb/12 qu, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

470

1). Procedimiento para la obtención de derivados de difenilalcanos de la fórmula I

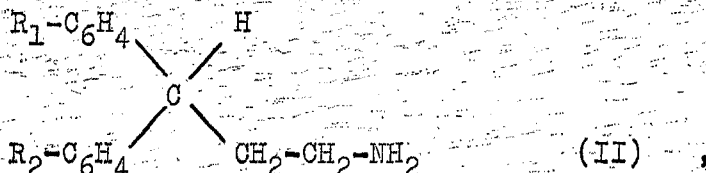


475

donde R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o metoxi y R₂ un grupo hidroxilo o metoxi, y de sus sales ácidas de adición no tóxicas, caracterizado por el hecho de producirse dichos compuestos por métodos que pueden ser utilizados en general para la síntesis de tales derivados de difenilalcanos.

480

2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por tratarse con hidrógeno fenilacetona en presencia de aminas de la fórmula II



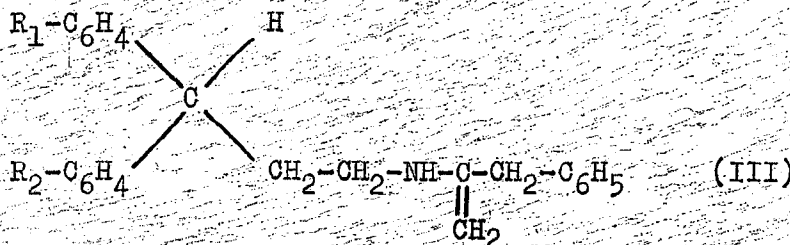


1367

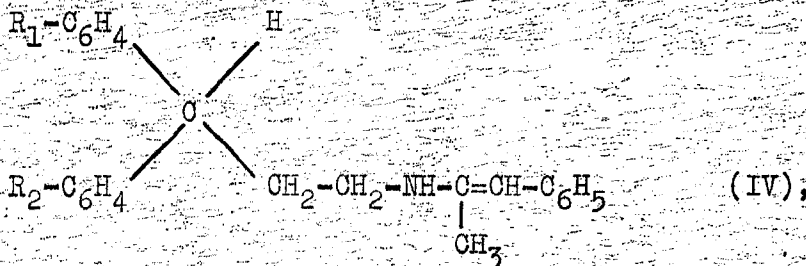
485 donde R₁ y R₂ tienen el significado indicado.

3). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse una amina de la fórmula II, preferiblemente con medios que combinan hidrácidos, con 1-fenil-2-halógenopropanos y respectivamente -propenos y tratarse con hidrógeno los compuestos no saturados, obtenidos en la transformación con 1-fenil-2-halógeno-propenos, de las fórmulas III o IV

490



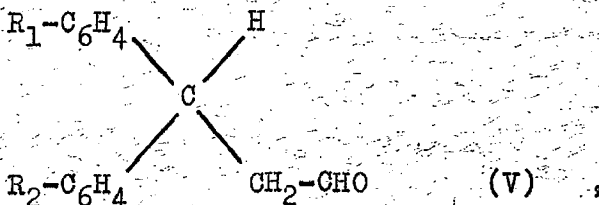
495 o bien



500 donde R₁ y R₂ tienen el significado indicado.

4). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por tratarse con hidrógeno, en presencia de 1-fenil-2-amino-propano, un aldehido de la fórmula V

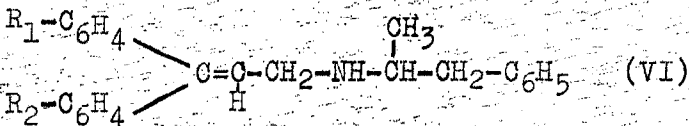
505



donde R₁ y R₂ tienen el significado indicado.

5). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por tratarse con hidrógeno un compuesto no saturado de la fórmula VI

510

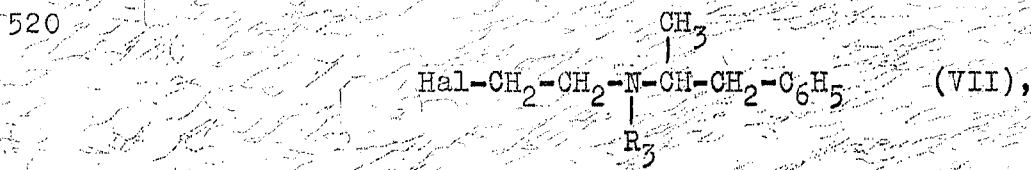




264367

donde R₁ y R₂ tienen el significado anteriormente indicado.

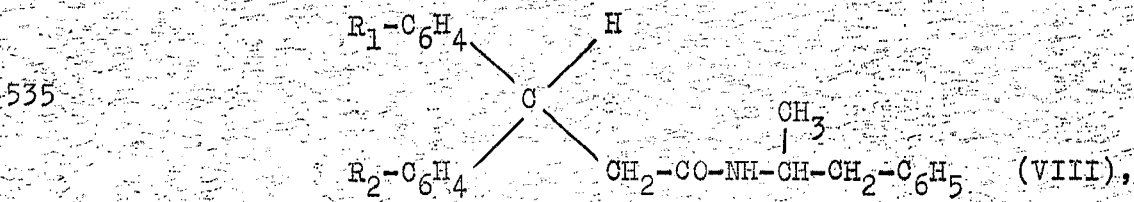
515 6). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por condensarse un difenilmetano o difenilacetónitrilo correspondientemente sustituido, preferiblemente en presencia de medios que combinan hidrácidos con aminas sustituidas por halógeno de la fórmula VII



donde R₃ representa un átomo de hidrógeno o el grupo bencilo, y, en el caso del empleo de difenil-acetonitrilo sustituido

525 haciendo reaccionar en los productos de reacción obtenidos el grupo nitrilo mediante amida sódica o saponificando el grupo nitrilo para obtener el grupo carboxilo y carboxilando el compuesto obtenido, métodos, por los cuales se substituye el radical CN por hidrógeno, y, de representar R₃ un grupo bencilo, se parando éste catalíticamente.

530 7). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por reducirse en la correspondiente amina una amida substituida de ácido beta,beta-difenil-propiónico de la fórmula VIII:



donde R₁ y R₂ tienen el significado indicado.

540 8). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por el hecho de que, en compuestos de la fórmula I, donde R₁ y/o R₂ representan grupos hidroxilo, se metilan éstos.

9). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado



264367

por el hecho de que, en compuestos de la fórmula I, donde R_1 y/o R_2 representan grupos metoxi, se desmetilan éstos.

545 10). Procedimiento para la obtención de preparados farmacéuticos caracterizado por el hecho de mezclarse con un vehículo farmacéutico compuestos de la fórmula indicada en la reivindicación 1), o sus sales.

11). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE DIFENILALCANO.

550 Esta Memoria consta de veinte hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 26 de Enero de 1961

bauc