

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO	(10) A 1
	(21) 439.997	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

(37) PRIORIDADES	(32) FECHA	(33) PAIS
(38) NUMERO 494.948	5 de agosto de 1974	NORTEAMERICA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C//A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1-(ARALCOXIFENIL)-2-6-3-(BIS- -ARILALQUILAMINO)-ALCANOS.

(71) SOLICITANTE (S)
CIBA-GEIGY A.G.

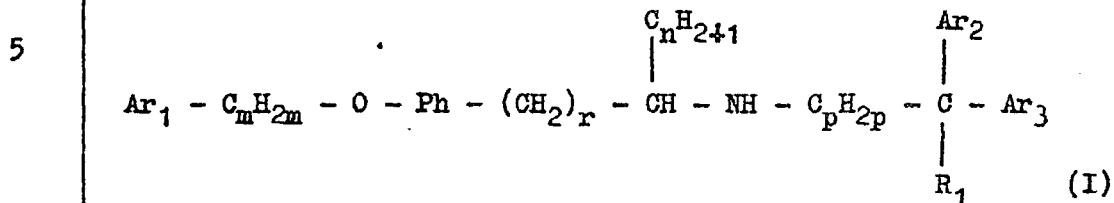
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, Suiza.

(72) INVENTOR (ES)
Dr. John E. Francis

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

La invención se refiere a la obtención de nuevos 1-(aralcoxifenil)-2- ó -3-(bis-arilalquilamino)-alcanos de fórmula general I



10 donde cada uno de los símbolos Ar_1 , Ar_2 y Ar_3 significa un resto fenilo insustituido, ó sustituido por uno o varios grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo, nitro, amino, mono-alquilo inferior-amino ó di-alquilo inferior-amino, alcanilo inferior-amino, ciano, carboxi, carbonalcoxi inferior, carbamoilo, aminometilo, mono-alquilo inferior-aminometilo ó di-alquilo inferior-aminometilo ó uno o varios átomos de halógeno, Ph

15 significa un resto fenileno que, en caso dado, puede estar sustituido por uno de los sustituyentes mencionados para Ar_1 , n representa un número desde 0 a 4 y cada uno de los símbolos m y p representa un número de 1 a 4, r representa el número 1 ó 2 y

20 R_1 significa hidrógeno o hidroxi, y a las sales de estos compuestos.

El símbolo Ar_1 significa preferentemente un resto fenilo sustituido que presente hasta cinco, en primer lugar uno o dos sustituyentes. Estos son: alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo, n - ó i -propilo ó -butilo; alcoxi inferior, por

25 ejemplo, metoxi, etoxi, n - ó i -propoxi ó -butoxi; halógeno, por ejemplo, fluor, cloro o bromo; trifluormetilo; nitro; amino; mono- ó di-alquilo inferior-amino, por ejemplo, mono- ó dimetilamino, mono- ó dietilamino; alcanilo inferior-amino, por ejemplo, acetilamino ó propionilamino; ciano; carboxi; carboalcoxi

30

inferior, por ejemplo, carbometoxi ó carboetoxi; carbamilo; aminometilo; mono- ó di-alquilo inferior-aminometilo, por ejemplo, mono- ó dimetilaminometilo.

5 Cada uno de los símbolos Ar_2 y Ar_3 significa preferentemente fenilo insustituído, ó fenilo que lleva uno de los sustituyentes mencionados para el resto Ar_1 .

La expresión "inferior" define en los restos o compuestos orgánicos mencionados más arriba y a continuación aquellos con un máximo de 4, preferentemente 3, en primer lugar con uno ó dos átomos de carbono.

10 El símbolo Ph representa preferentemente 1,4-fenileno insustituído, pero también 1,2- ó 1,3-fenileno, ó aquellos restos que llevan un sustituyente alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o trifluormetilo, por ejemplo, uno de los sustituyentes mencionados para el resto Ar_1 . El símbolo R_1 significa preferentemente hidrógeno, pero también hidroxilo.

15 El grupo alquilo inferior C_nH_{2n+1} significa preferentemente metilo, pero también otro de los grupos alquilo inferior arriba mencionados. El grupo alquilenos inferior C_mH_{2m} significa preferentemente $(CH_2)_m$, especialmente metileno, pero también 1,1- ó 1,2-etileno, 1,1-, 2,2-, 1,2- ó 1,3-propileno ó butileno. El grupo C_pH_{2p} es, preferentemente $(CH_2)_p$, especialmente 1,2-etileno, pero también otro de los grupos alquilenos arriba mencionados.

25 Las sales de los compuestos de fórmula general I son preferentemente sales de adición de ácido de aplicación terapéutica, por ejemplo, aquellas de los ácidos mencionados más abajo.

30 Los compuestos de la invención muestran valiosas propiedades farmacológicas, en primer lugar efectos hipotensivos,

antihipertensivos y reductores de la frecuencia cardíaca. Estas propiedades farmacológicas se pueden demostrar en ensayos con animales, preferentemente en mamíferos, tales como ratas, gatos o monos, como objetos de ensayo. Los animales pueden ser ratas normotensivas o hipertensivas, por ejemplo, ratas genética o adrenal-regenerativamente hipertensivas. Los nuevos compuestos se pueden administrar por vía enteral o parenteral, preferentemente oral, ó subcutánea, intravenosa, intraperitoneal o intraduodenal, por ejemplo, mediante cápsulas de gelatina o en forma de suspensiones conteniendo féculas o bien soluciones acuosas. La dosis empleada puede encontrarse en una zona desde unos 0,1 a 100 mg/kg/día, preferentemente entre aproximadamente 1 y 50 mg/kg/día, especialmente entre aproximadamente 5 y 25 mg/kg/día.

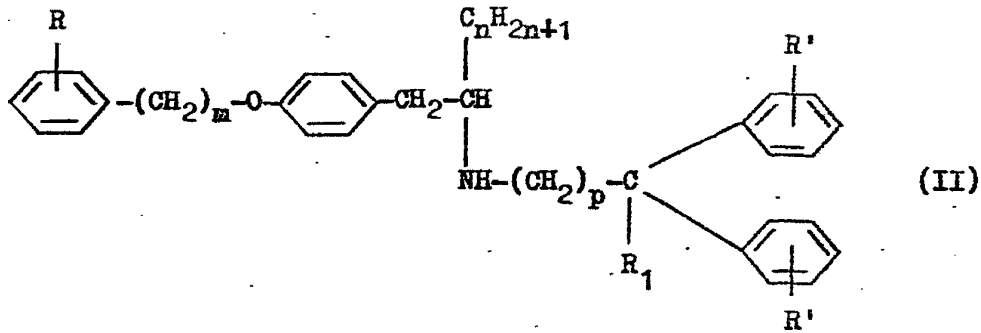
El efecto reductor de la presión sanguínea se registra bien directamente con un cateter que se introduce en la arteria caudal de una rata o en la arteria femoral de un perro, o bien indirectamente por sfigmomanografía en el rabo de la rata, y un instrumento de transmisión. La presión sanguínea se determina antes y después de la administración de la sustancia activa en mm Hg. Así muestra una fuerte eficacia, por ejemplo, el d,l-1-[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, un representante típico de los compuestos de la presente invención, preferentemente en forma de su hidrocloruro, ó especialmente de su antípoda levogiro, en las mencionadas ratas hipertensivas en una dosis de 5 mg/kg/día o menos, y como máximo 24 horas después de su administración. Las dosis de efecto antihipertensivo influyen solo poco la función nerviosa simpática, contrario a los agentes antihipertensivos, que desarrollan su efecto por bloqueo de neurona adrenergético. Esto se puede apreciar por las variaciones de presión después de la excitación

eléctrica del cordón nervioso espinal de las ratas cuya médula espinal está destruida. Los compuestos mencionados se diferencian también de ciertos medios de efecto antihipertensivo central que provocan sedación. Además, el mencionado d,l-hidroclo
5 ruro no provoca ninguna conmoción de la catecolamina cerebral, tal y como sucede con los medios de efecto central, si bien origina una conmoción en el tejido periférico, tal como corazón. Además, en los monos no se puede apreciar ninguna sedación en dosis hipotensivas tal y como la provoca la α -metil-dopa. Los
10 compuestos de la presente invención se pueden emplear, por lo tanto, como antihipertensivos o agentes provocadores de la bradicardia, por ejemplo, para el tratamiento de presión sanguínea primaria o secundaria alta o bien Angina pectoris. Asimismo se pueden emplear como productos intermedios para la obtención de
15 otros compuestos o preparados valiosos, especialmente de compuestos o preparados de eficacia farmacológica.

Compuestos preferentes son aquellos de fórmula I, donde cada uno de los símbolos Ar_1 , Ar_2 y Ar_3 significa fenilo, (alquilo inferior)_x-fenilo, (alcoxi inferior)_x-fenilo, (halógeno)_x-fenilo ó (trifluormetil)-fenilo, Ph significa 1,3- ó 1,4-
20 -fenileno, (alquilo inferior)-1,3- ó -1,4-fenileno, (alcoxi inferior)-1,3- ó -1,4-fenileno, (halógeno)-1,3- ó -1,4-fenileno ó (trifluormetil)-1,3- ó -1,4-fenileno, n representa un número de 1 a 4, cada uno de los símbolos p y m representa un número
25 de 1 a 4, x significa un número de 1 a 5, r representa el número 1 ó 2, y R_1 significa hidrógeno o hidroxilo, y sus sales de adición de ácido de aplicación terapéutica.

Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula general II

5



10

donde cada uno de los símbolos R y R' significan hidrógeno, metilo, metoxi, fluor, cloro, bromo, trifluormetilo y cada uno de los símbolos m, n y p representan el número 1 ó 2, R₁ significa hidrógeno o hidroxilo, y sus sales de adición de ácido terapéuticamente compatibles.

15

Tienen además preferencia los compuestos de fórmula general II, donde R₁, m, n y p tienen los significados indicados en el párrafo anterior, R significa cloro y R' significa hidrógeno, y sus sales de adición de ácido terapéuticamente compatibles.

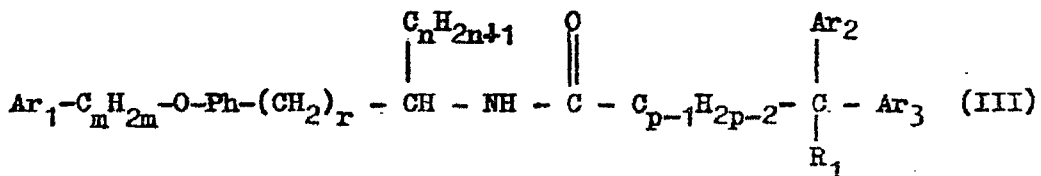
20

Especial preferencia la tienen los compuestos de fórmula general II, donde R significa cloro, preferentemente en la posición meta o para, R₁ y R' significan hidrógeno, cada uno de los símbolos m y n representan el número 1 y p representa el número 2, y sus sales de adición de ácido terapéuticamente compatibles.

25

Los compuestos de la presente invención se pueden obtener según métodos en sí conocidos, preferentemente reduciendo los compuestos carbonilo de fórmula general III

30



donde todos los símbolos tienen el significado arriba indicado.

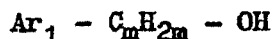
La reducción de las amidas de fórmula III se efectúa según métodos en si conocidos.

5 Asi, las amidas se reducen con hidruros de metal ligero sencillos o complejos, por ejemplo, boranos o hidruro de aluminio, especialmente borchidruros de metal alcalino o hidruros de metal-alcalino-aluminio, por ejemplo, hidruro de litio-
-aluminio, hidruro de sodio-boro ó hidruros de litio- ó sodio-
-tri-alcoxi inferior- ó -bis-alcoxi-alcoxi-aluminio, tales como
10 hidruro de litio-tri-t-butoxi- ó sodio-bis-(2-metoxi-etoxi)-
-aluminio.

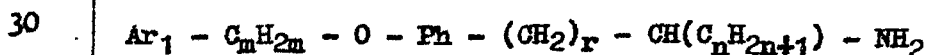
Los productos de partida se pueden obtener en forma en si conocida, preferentemente según los métodos descritos en el ejemplo. Así se pueden obtener, por ejemplo, los productos
15 de partida de fórmula III por reacción de los correspondientes fenolatos, por ejemplo, las sales de metal alcalino, tal como las sales sódica o potásica de los fenoles de fórmula



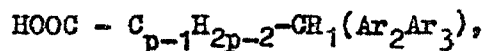
20 con ésteres reactivos de alcoholes de fórmula



Estos ésteres reactivos se derivan de ácidos inorgánicos fuertes u orgánicos, preferentemente hidrácidos halogenados, por
25 ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido iodhídrico, o de ácidos alcanosulfónicos o ácidos bencenosulfónicos, por ejemplo, ácido metano-, p-tolueno- ó m-bromobenceno-sulfónicos. Los productos de partida de fórmula III se pueden obtener también por reacción de aminas de fórmula



con derivados funcionales reactivos de ácidos de fórmula



por ejemplo, con sus haluros o anhídridos.

5 Los compuestos de la invención se pueden obtener, según las condiciones de reacción, bajo las cuales se realiza el procedimiento, en forma libre o en forma de sus sales. Las sales obtenidas se pueden transformar en las bases libres, en forma en si conocida, por ejemplo, con amoniaco, álcalis ó intercambia
10 dores de iones. Las bases libres obtenidas se pueden transformar en sus sales con ácidos, especialmente con aquellos que den sales de adición de ácido terapéuticamente compatibles, por ejemplo, ácidos minerales, tales como un hidrácido halogenado, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ó ácido sulfúrico, fosfórico, nítrico o perclórico; o ácidos orgánicos, tales
15 como ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo, los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartérico, cítrico, maleínico, hidroximaleínico, pirúvico, fenilacético, benzoico, aminobenzoico,
20 antranílico, 4-hidroxibenzoico, salicílico, 4-aminosalicílico, embónico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico, halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico, sulfanílico o ciclohexilsulfanílico; metionina, triptofano, lisina ó arginina, o ácido ascórbico.
25 Estas u otras sales, por ejemplo, los picratos, se pueden emplear también para la purificación de los compuestos libres.

 Debido a las estrechas relaciones entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderán en lo anterior y a continuación, bajo los compuestos libres, y las
30 sales, según sentido y finalidad, en caso dado también las co-

respondientes sales o bien los compuestos libres.

Las mezclas de isómeros obtenidas se pueden separar según métodos en si conocidos, por ejemplo, por destilación fraccionada, cristalización y/o cromatografía, en los distintos isómeros. Los productos racémicos se pueden separar en los antípodos ópticos, por ejemplo, en la separación de sus sales diastereoisómeras, por ejemplo, por cristalización fraccionada de los d- ó l-tartratos.

Las reacciones arriba indicadas se efectúan según métodos en si conocidos, en presencia o bajo ausencia de diluyentes, preferentemente en aquellos que son inertes con respecto a los reactantes y que los disuelvan, catalizadores, agentes de condensación o de neutralización y/o en una atmósfera de gas inerte, bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o a temperaturas más elevadas, preferentemente al punto de ebullición del disolvente empleado, a presión normal o más elevada.

La invención se refiere asimismo a las modificaciones del presente procedimiento según las cuales un producto intermedio obtenido en cualquier etapa del procedimiento se emplea como producto de partida y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o según la cual un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o donde un producto de partida se emplea en forma de una sal o de un antípoda óptico del mismo.

Los compuestos farmacológicamente compatibles de la presente invención se pueden emplear, por ejemplo, para la obtención de preparados farmacéuticos que contengan una cantidad eficaz de sustancia activa junto o en mezcla con un excipiente que sea adecuado para administración enteral o parenteral. Preferentemente se emplean tabletas o cápsulas de gelatina que con

tengan la sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, azúcar de caña, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina, y lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido estearínico ó sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol; las tabletas 5 contienen asimismo aglutinante, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, pasta de fécula, gelatina, traganta, celulosa metálica, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona, y, si se desea, agentes disgregadores, por ejemplo, féculas, 10 agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato sódico, enzimas de los aglutinantes y/o mezclas efervescentes, ó agentes de adsorción, colorantes, sazonantes y edulcorantes. Los preparados inyectables son principalmente soluciones acuosas isotónicas o suspensiones, y los supositorios son, en primer lugar emulsiones grasas o suspensiones grasas. Los preparados 15 farmacológicos pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, de estabilización, de humectación, y/o emulsionantes, facilitadores de la solubilidad, sales para regular la presión osmótica y/o tapones. Los preparados farmacéuticos, que si se desea pueden contener 20 ulteriores sustancias farmacológicamente valiosas, se preparan en forma en si conocida, por ejemplo, mediante procesos de mezclado, granulación o grageamiento convencionales y contienen desde aproximadamente un 0,1 % hasta aproximadamente un 75 %, especialmente desde un 1 % hasta un 50 % de la sustancia 25 activa.

Los ejemplos a continuación sirven para ilustrar la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados. Si no se define otra cosa, la evaporación de los disolventes se efectúa a presión reducida. 30

Ejemplo 1

Una suspensión de 11,2 g de d,l-1-(4-benciloxifenil)-2-(3,3-difenilpropionilamino)-propano en 200 cc de tetrahidrofurano se mezcla gota a gota en una atmósfera de nitrógeno a 0° con 150 cc de borano 1-molar en tetrahidrofurano. La mezcla se hierve durante la noche bajo reflujo, se enfría a 0° y gota a gota se trata primeramente con 150 cc de metanol y después con 30 cc de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida hasta sequedad, de nuevo se trata con 150 cc de metanol, se calienta a 50° y bajo presión reducida se vuelve a evaporar. El material sólido blanco, obtenido, se recristaliza en isopropanol que contiene algo de metanol. Se obtiene el hidrocloreuro del d,l-1-(4-benciloxifenil)-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano que funde a 187 - 190°.

El producto de partida se prepara como sigue: Una mezcla de 45 g de d,l-4-benciloxiamfetamina, 81 g de anhídrido de ácido 3,3-difenilpropiónico, 800 cc de benceno y 8 gotas de ácido sulfúrico concentrado se hierve bajo reflujo durante 18 horas bajo agitación al reflujo. La mezcla enfriada se lava con solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo se recristaliza en éster acético. Se obtiene el d,l-1-(4-benciloxifenil)-2-(3,3-difenilpropionilamino)-propano que funde a 121 - 125°.

Ejemplo 2

Análogo al método descrito en el ejemplo anterior se preparan también los compuestos siguientes:
Hidrocloreuro de 1-[4-(3-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano que, después de recristalizar en metanol-éter, funde a 157 - 160°;

- Hidrocioruro de d,l-1-[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 178 - 180°;
- Hidrocioruro de 1-[4-(3,4-diclorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 147 - 148°;
- 5 1-[4-(4-cianbenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 132 - 138,5°, el maleato correspondiente funde a 80 - 82°;
- 1-[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenil-3-hidroxi-propilamino)-propano (recristalizado en isopropanol), p.f. 125 - 127°;
- 10 Maleato de 1-[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 177 - 178°, $\Delta^M_D = -58,1^\circ$ (5 % en metanol);
- d-1-[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 244 - 246°, $\Delta^M_D = +31,9^\circ$ (5 % en metanol). Su maleato funde a 176 - 178°, $\Delta^M_D = +57,3^\circ$ (5 % en metanol);
- 15 Maleato de 1-[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-3-(3,3-difenilpropilamino)-butano, p.f. 154 - 156°;
- Hidrocioruro de 1-[3-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 184 - 189°;
- 20 Hidrocioruro de 1-[3-(2-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 165 - 167°;
- Hidrocioruro de 1-[2-(3-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 144 - 145°;
- Hidrocioruro de 1-[3-metoxi-4-(3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano (en isopropanol), p.f. 142 - 146°;
- 25 Hidrocioruro de 1-[3-metil-4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 166 - 168°;
- Hidrocioruro de 1-[3-fluor-4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 183 - 187°;
- 30

Maleato de 1-[4-(4-fluorbenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 161 - 163°;

Maleato de 1-[4-(pentafluorbenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 156 - 158°;

5 Maleato de 1-[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 183 - 184°;

Maleato de 1-[4-(4-bromobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 183 - 185°;

10 Maleato de 1-[4-(3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 135 - 137°;

Maleato de 1-[4-(4-carbamoilbenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 184 - 185°;

Hidrocloruro de 1-[4-(4-carboxibenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 188 - 190°.

15 Ejemplo 3

Preparación de 10.000 tabletas con un contenido cada una de 50 mg de sustancia activa:

Componentes:

20	Maleato de 1-[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano	500 g
	Lactosa	1706 g
	Fécula de maiz	90 g
	Poliethylenglicol 6000	90 g
	Polvo de talco	90 g
25	Estearato de magnesio	24 g
	Agua purificada	q.s.

Procedimiento:

30 Todos los componentes pulverulentos se tamizan a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. Después se mezcla la sustancia activa con lactosa, talco, estearato de magnesio y

con la mitad de la fécula en un mezclador adecuado. La otra mitad de la fécula se suspende en 45 cc de agua y la suspensión se agrega a la solución hirviendo de polietilenglicol en 180 cc de agua. La pasta obtenida se agrega a los polvos y en caso dado bajo adición de una ulterior cantidad de agua se granula. El granulado se seca durante la noche a 35^o, se pasa a través de un tamiz de 1,2 mm de ancho de malla y se prensa a tabletas de 7,1 mm de diámetro que tienen muesca de rotura.

Preparación de 10.000 cápsulas con un contenido cada una de 100 mg de sustancia activa:

Componentes:

Hidrocloruro de d,l-1-[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano	1000 g
Lactosa	2800 g
Polvo de talco	200 g

Procedimiento:

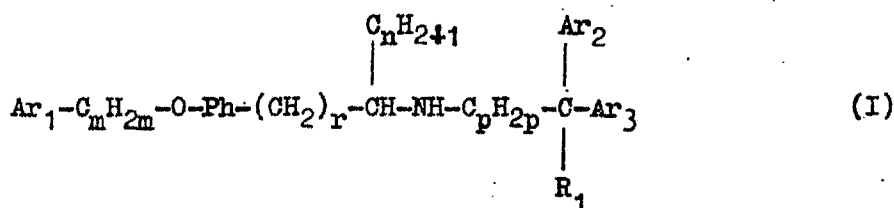
Los polvos se pasan a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. Después se homogeniza en un mezclador adecuado la sustancia activa primeramente con el talco y a continuación con la lactosa. Cápsulas del nº 1 se llenan cada una con 400 mg de la mezcla mediante una máquina de llenado.

En forma análoga se preparan también tabletas o cápsulas con los demás compuestos de los ejemplos.

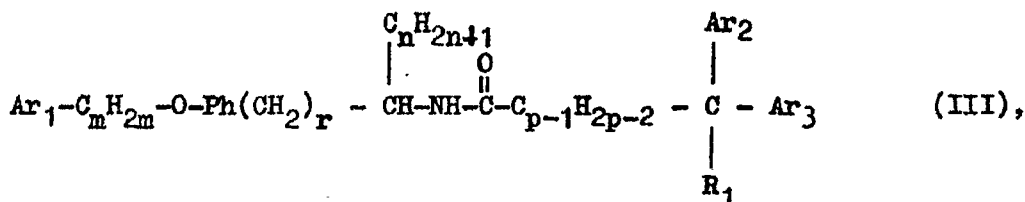
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos 1-(aralcoxifenil)-2- ó -3-(bis-arilalquilamino)-alcanos de fórmula general I



donde cada uno de los símbolos Ar₁, Ar₂ y Ar₃ significa un resto fenilo insustituido, ó sustituido por uno o varios grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo, nitro, amino, mono-alquilo inferior-amino ó di-alquilo inferior-amino, alcoilo inferior-amino, ciano, carboxi, carbonalcoxi inferior, carbamoilo, aminometilo, mono-alquilo inferior-aminometilo ó di-alquilo inferior-aminometilo ó uno o varios átomos de halógeno, Ph significa un resto fenileno que, en caso dado, puede estar sustituido por uno de los sustituyentes mencionados para Ar₁, n representa un número desde 0 a 4 y cada uno de los símbolos m y p representa un número de 1 a 4, r representa el número 1 ó 2 y R₁ significa hidrógeno o hidroxilo, y las sales de estos compuestos, caracterizado porque se reducen los compuestos carbonilo de fórmula general



donde todos los símbolos tienen el significado arriba indicado, y si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una

sal, ó una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal, y/o, si se desea, una mezcla de isómeros o de racematos obtenida se separa en los distintos isómeros o racematos, y/o, si se desea, los racematos obtenidos se disocian en los antípodas ópticos.

5

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción de los productos de partida, se efectúa con hidruros de metal ligero sencillos o complejos.

10

3ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque un producto intermedio obtenido en cualquier etapa del procedimiento se emplea como producto de partida y se realizan las restantes etapas del procedimiento, ó el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, ó un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de una sal o de los antípodas ópticamente puros.

15

20

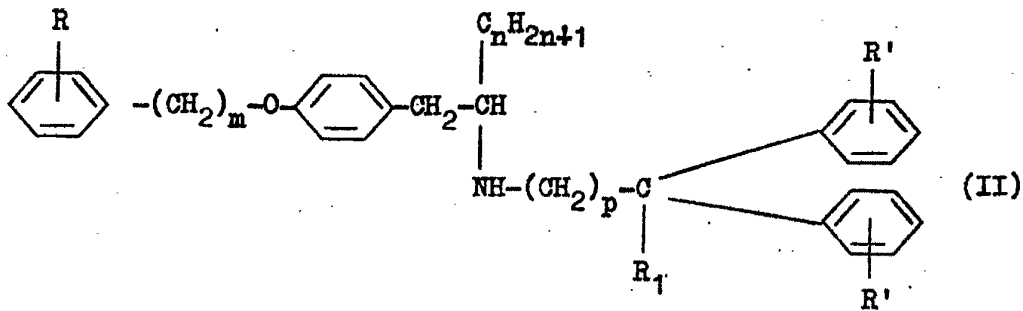
4ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula I indicada en la reivindicación 1, donde cada uno de los símbolos Ar_1 , Ar_2 y Ar_3 significa fenilo, (alquilo inferior)_x-fenilo, (alcoxi inferior)_x-fenilo, (halógeno)_x-fenilo ó (trifluormetil)-fenilo, Ph significa 1,3- ó 1,4-fenileno, (alquilo inferior-1,3- ó -1,4-fenileno, (alcoxi inferior)-1,3- ó -1,4-fenileno, (halógeno)-1,3- ó -1,4-fenileno ó (trifluormetil)-1,3- ó -1,4-fenileno, n representa un número de 1 a 4, cada uno de los símbolos m y p representan un número de 1 a 4, x significa un número de 1 a 5, r representa el número 1 ó 2, y R_1 significa hidrógeno o hidroxilo, y las sales de estos compuestos.

25

30

5ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones

1 a 3, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula general II



10

donde cada uno de los símbolos R y R' significa hidrógeno, metilo, metoxi, fluor, cloro, bromo ó trifluormetilo y cada uno de los símbolos m, n y p representan el número 1 ó 2, R₁ significa hidrógeno ó hidroxilo, y las sales de estos compuestos.

15

6ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula II indicada en la reivindicación 5, donde R₁, m, n y p tienen los significados indicados en la reivindicación 5, R significa cloro y R' significa hidrógeno, y las sales de estos compuestos.

20

7ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula II indicada en la reivindicación 5, donde R significa cloro en la posición meta ó para, R₁ y R' significan hidrógeno, cada uno de los símbolos m y n representa el número 1, y p significa el número 2, y las sales de estos compuestos.

25

8ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se preparan el 1-[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano y sus sales.

30

9ª.- Procedimiento para la obtención de 1-(aralcoxife-

nil)-2- ó -3-(bis-arilalquilamino)-alcanos, tal y como queda sug
tancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 17 hojas, escritas a máquina,
por una sola cara.

5

Madrid 3 0 ENE. 1977

CIBA-GEIGY A.G.

A SEÑOR...
La L. El...
