

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES	11	NUMERO	10 A
		455488	
21	22	FECHA DE PRESENTACION	
		31 ENE. 1977	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
494.948	5 de agosto de 1974	NORTEAMERICA

43 FECHA DE PUBLICIDAD	45 CLASIFICACION INTERNACIONAL	42 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C//A61K	

44 TITULO DE LA INVENCION

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

47 SOLICITANTE(S)

CIBA-GEIGY A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Basilea, Suiza,

48 INVENTOR(ES)

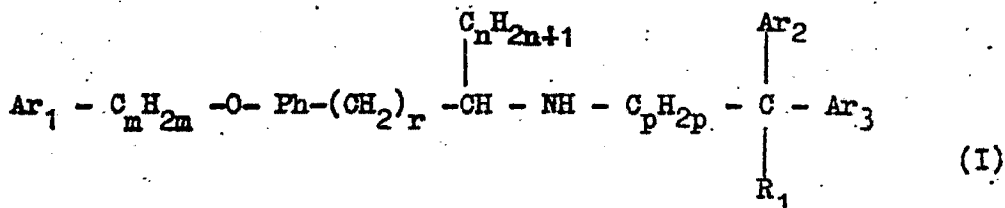
Dr. John E. Francis.

49 TITULAR ES:

50 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



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, alcancillo 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 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 R_1 significa hidrógeno o hidroxilo, 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 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 dimetil-amino, mono- ó dietilamino; alcancillo inferior-amino, por ejemplo, acetilamino ó propionilamino; ciano; carboxi; carbonalcoxi

inferior, por ejemplo, carbometoxi ó carboetoxi; carbamoilo; 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 trifluorometilo, 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 alquileo inferior C_mH_{2m} significa preferentemente $(CH_2)_m$, especialmente metileno, pero también 20 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 alquileo 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,

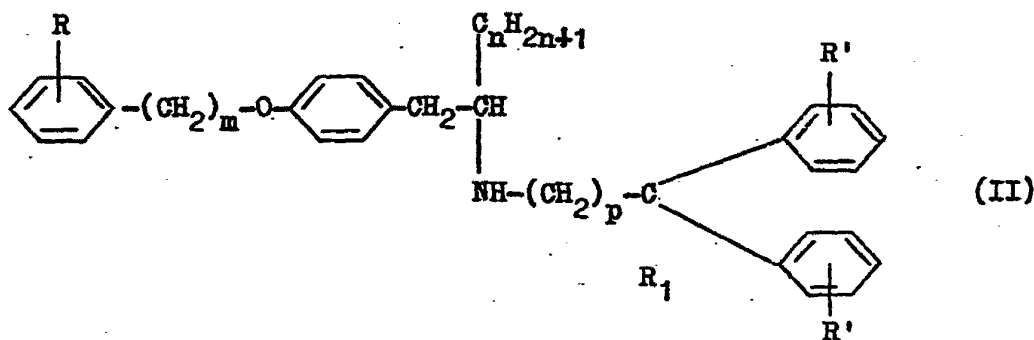
antihipertensivos y reductores de la frecuencia cardiaca. Estas propiedades farmacológicas se pueden demostrar en ensayos con animales, preferentemente en mamíferos, tales como ratas, gatos o monos, como objetos de ensayo. Los animales pueden ser ratas normotensivas o hipertensivas, por ejemplo, ratas 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 sfigmomanetría 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 $d,1-1-\left[4-(4\text{-clorobenciloxi})\text{-fenil}\right]-2-(3,3\text{-difenilpropilamino})\text{-propano}$, un representante típico de los compuestos de la presente invención, preferentemente en forma de su hidrocloreuro, 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 influncian solo poco la función nerviosa simática, 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 α ,1-hidrocloruro no provoca ninguna commoción de la catecolamina cerebral, tal y como sucede con los medios de efecto central, si bien origina una commoción en el tejido periférico, tal como es la razón. Además, en los monos no se puede apreciar ninguna sedación en dosis hipotensivas tal y como la provoca la α -metil-dopa. Los 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 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-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 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 sus sales de adición de ácido de aplicación terapéutica.

Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula general II

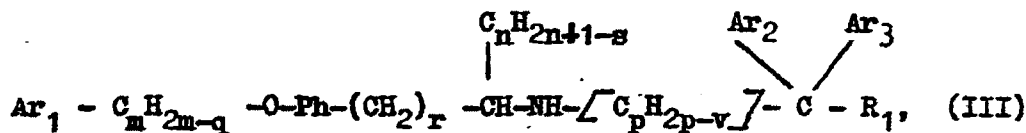


10 donde cada uno de los símbolos R y R' significan hidrógeno, metilo, metoxi, fluor, cloro, bromo, trifluormetilo y cada uno de los símbolos m, n y p representan el número 1 ó 2, R₁ significa hidrógeno o hidroxilo, y sus sales de adición de ácido terapéuticamente compatibles.

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.

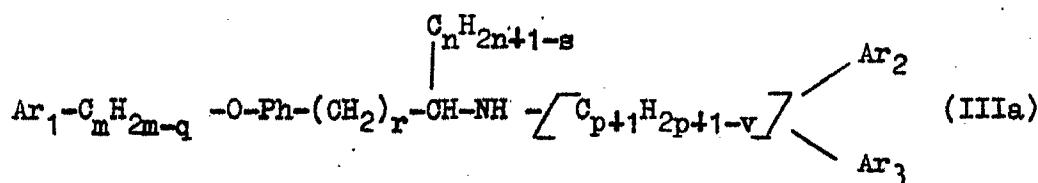
20 Especial preferencia la tienen los compuestos de fórmula general II, donde R significa cloro, preferentemente en la posición meta o para, R₁ y R' significan hidrógeno, cada uno de los símbolos m y n representan el número 1 y p representa el número 2, y sus sales de adición de ácido terapéuticamente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

25 Los compuestos se pueden obtener, según la presente invención, reduciendo olefinas de fórmula general III



donde R_1 , Ar_1 , Ar_2 , Ar_3 , Ph, m, n y p tienen el significado de arriba, uno de los símbolos q, s y v es el número 2 y los otros representan 0 ó 2.

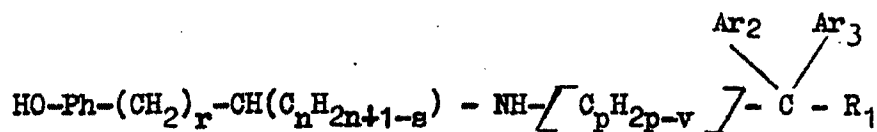
Para los compuestos donde R_1 significa hidrógeno consiste este procedimiento en reducir olefinas de fórmula general IIIa



donde uno de los símbolos s, y v significa el número 2 y los demás son 0 ó 2, y los demás símbolos tienen los significados arriba indicados.

La reducción de los productos de partida de fórmulas III y IIIa se efectúa según métodos en si conocidos, por ejemplo con hidrógeno en presencia de catalizadores, por ejemplo, catalizadores de platino o de níquel.

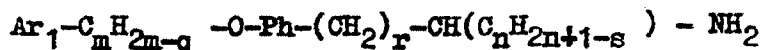
Los productos de partida de olefina de fórmulas III y IIIa se pueden obtener en forma conocida, preferentemente según los métodos descritos en los ejemplos, por ejemplo, por reacción de los fenolatos correspondientes, por ejemplo, las sales de metal alcalino, tales como la sal sódica o potásica, de fenoles de fórmula general



con ésteres reactivos de alcoholes de fórmula general

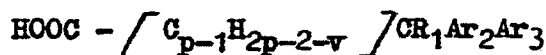


ó por reacción de aminas de fórmula



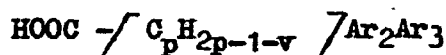
con derivados de ácidos de fórmula

5



para la obtención de los compuestos de fórmula III, o con derivados de ácidos de fórmula

10



para la obtención de los productos de partida de fórmula IIIa, y reducción de un grupo carbonilo en los compuestos de amida obtenidos con hidruros complejos de metal ligero, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio.

15

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 intercambiadores 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 ó ácido bromhídrico, ó ácido sulfúrico, fosfórico, nítrico o perclórico; o ácidos orgánicos, tales como ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo, los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, maleínico, hidroximaleínico, pirúvico, fenilacético, benzoico, amino-benzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, salicílico, 4-aminosa-

20

25

30

licílico, embónico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico, halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico, sulfanílico o ciclohexilsulfamínico; metionina, triptofano, lisina ó arginina, ó ácido ascórbico. 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 sales, según sentido y finalidad, en caso dado también las correspondientes sales o bien los compuestos libres.

Las mezclas de isómeros obtenidas se pueden separar según métodos en sí conocidos, por ejemplo, por destilación fraccionada, cristalización y/o cromatografía, en los distintos isómeros. Los productos racémicos se pueden separar en los antípodas 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 sí 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 co-

mo 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 contengan 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 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, agar, ácido algínico ó 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 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 tampon-

nes. Los preparados farmacéuticos, que si se desea pueden con-
tener ulteriores sustancias farmacológicamente valiosas, se pre-
paran en forma en si conocida, por ejemplo, mediante procesos
de mezclado, granulación o grageamiento convencionales y contie-
nen desde aproximadamente un 0,1 % hasta aproximadamente un 75%,
especialmente desde un 1 % hasta un 50 % de la sustancia 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.

Ejemplo 1

El d,l-1-(4-benciloxifenil)-2-(3,3-difenilalilamino)-
-propano, que se prepara como más abajo se describe, se disuel-
ve en 200 cc de 2-metoxietanol, se mezcla con 4 g de cataliza-
dor al 10 % de platino sobre carbón y se agita a temperatura am-
biente y presión normal en una atmósfera de hidrógeno hasta ter-
minar la recepción de hidrógeno. La mezcla de reacción se fil-
tra y el filtrado se evapora bajo presión reducida hasta seque-
dad. El residuo se recoge en una cantidad mínima de etanol abso-
luto y se trata con una cantidad equivalente de ácido clorhídri-
co concentrado. La mezcla se evapora bajo presión reducida y
el residuo se recristaliza en isopropanol-metanol. Se obtiene
el hidrocloreuro del d,l-1-(4-benciloxifenil)-2-(3,3-difenilpro-
pilamino)-propano, que funde a 187 - 190°.

El producto de partida se obtiene como sigue: Una so-
lución de 12 g de d,l-benciloxiamfetamina, 10,4 g de β -fenil-
-cinamonaldehido en 300 cc de etanol absoluto se mezcla gota a
gota, bajo agitación, con 3 g de hidruro de sodio-boro en 6,2 cc
de agua. La mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante
18 horas, después se evapora bajo presión reducida hasta elimi-

nar casi totalmente el etanol y se diluye con agua. La base deseada se extrae con éster acético, la capa éster acética se lava con solución acuosa concentrada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y bajo presión reducida se evapora hasta sequedad. El d,1-1-(4-benciloxifenil)-2-(3,3-difenilalilamino)-propano en bruto obtenido se emplea como producto de partida.

Ejemplo 2

Análogo al método descrito en el ejemplo anterior se preparan también los compuestos siguientes:

10 Hidrocloruro de 1- \int 4-(3-clorobenciloxi)-fenil \int -2-(3,3-difenilpropilamino)-propano que, después de récrystalizar en metanol-éter, funde a 157 - 160°;

Hidrocloruro de d,1-1- \int 4-(4-clorobenciloxi)-fenil \int -2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 178 - 180°;

15 Hidrocloruro de 1- \int 4-(3,4-diclorobenciloxi)-fenil \int -2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 147 - 148°;

1- \int 4-(4-cianbenciloxi)-fenil \int -2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 132 - 138,5°, el maleato correspondiente funde a 80 - 82°;

20 1- \int 4-(4-clorobenciloxi)-fenil \int -2-(3,3-difenil-3-hidroxi-propilamino)-propano (récrystalizado en isopropanol), p.f. 125 - 127°;

Maleato de 1-1- \int 4-(4-clorobenciloxi)-fenil \int -2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 177 - 178°, $\int M \int_D = -58,1^\circ$ (5 % en metanol);

25 d-1-(4-(4-clorobenciloxi)-fenil \int -2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 244 - 246°, $\int M \int_D = +31,9^\circ$ (5 % en metanol). Su maleato funde a 176 - 178°, $\int M \int_D = +57,3^\circ$ (5 % en metanol);

Maleato de 1- \int 4-(4-clorobenciloxi)-fenil \int -3-(3,3-difenilpropilamino)-butano, p.f. 154 - 156°;

30

Hidrocloruro de 1-[3-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 184 - 189°;

Hidrocloruro de 1-[3-(2-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 165 - 167°;

5 Hidrocloruro de 1-[2-(3-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 144 - 145°;

Hidrocloruro de 1-[3-metoxi-4-(3-trifluormetil-benciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano (en isopropanol), p.f. 142 - 146°;

10 Hidrocloruro de 1-[3-metil-4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 166 - 168°;

Hidrocloruro de 1-[3-fluor-4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 183 - 187°;

15 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°;

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

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

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

25 Maleato de 1-[4-(4-varbamoilbenciloxi)-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°.

Ejemplo 3

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

Componentes:

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

10 Procedimiento:

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
15 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°, se pasa a través
20 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:

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

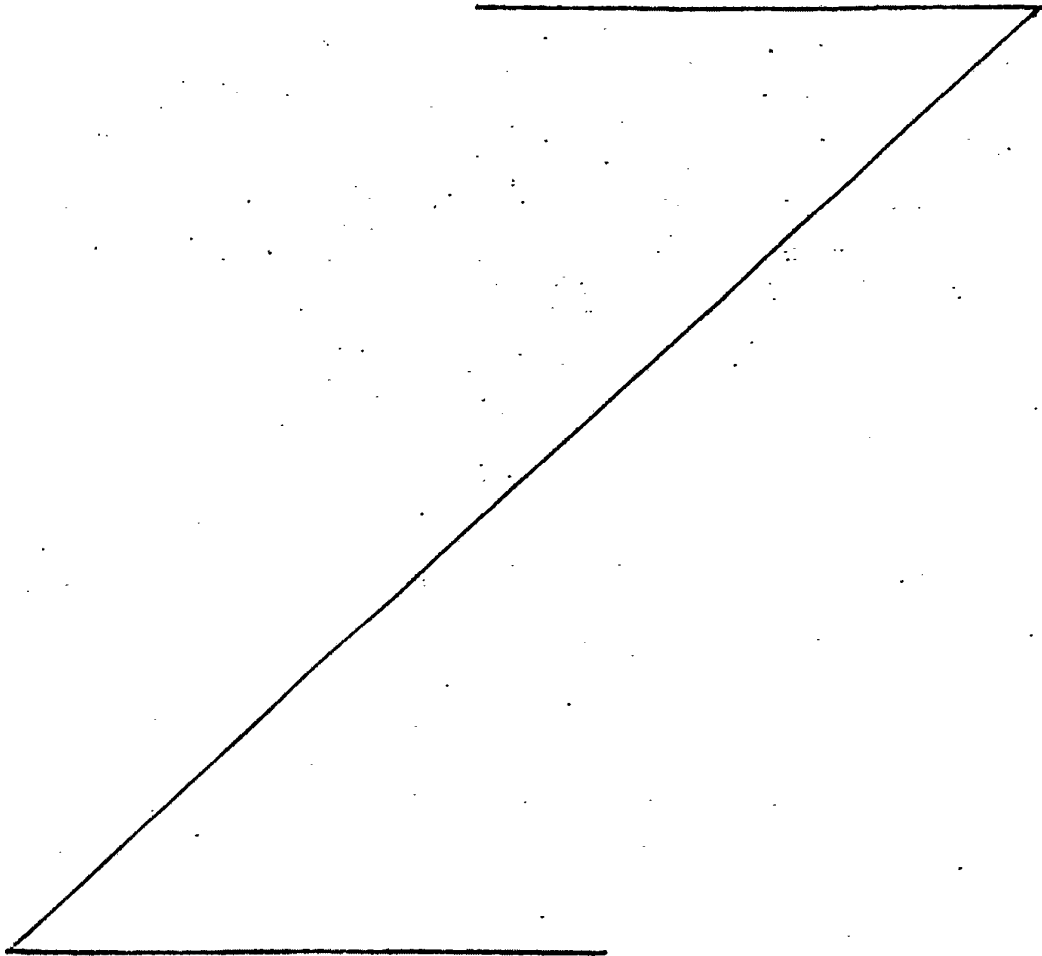
Procedimiento:

30 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.

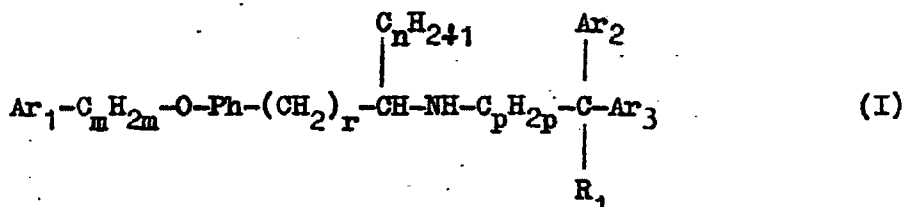
5 En forma análoga se preparan también tabletas o cápsulas con los demás compuestos de los ejemplos.

10 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.

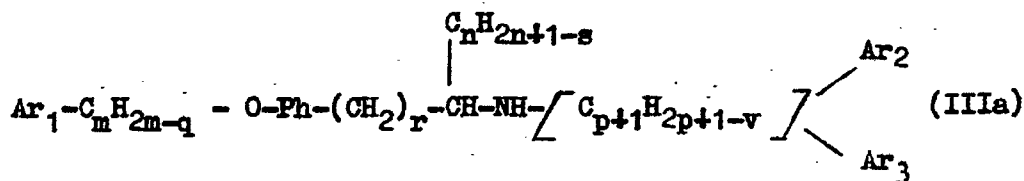


REIVINDICACIONES

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, trifluorometilo, 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 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 olefinas de la fórmula general IIIa

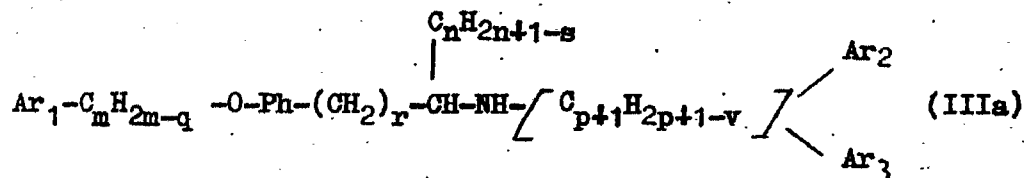


donde uno de los símbolos q, s y v es el número 2 y los otros representan 0 ó 2, y los demás símbolos tienen los significados

arriba indicados, 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.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se efectúa con hidrógeno catalíticamente activado.

3ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque en el procedimiento para los productos donde R₁ significa hidrógeno, se emplean productos de partida de fórmula IIIa



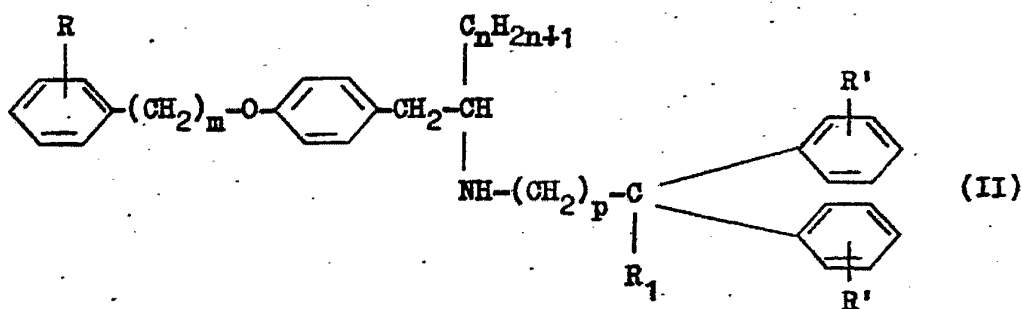
donde todos los símbolos tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

4ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, 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.

5ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, 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.

6^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula general II



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, R_1 significa hidrógeno ó hidroxilo, y las sales de estos compuestos.

7^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula II indicada en la reivindicación 6, donde R_1 , m, n y p tienen los significados indicados en la reivindicación 6, R significa cloro y R' significa hidrógeno, y las sales de estos compuestos.

5 8ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula II indicada en la reivindicación 6, donde R significa cloro en la posición meta ó para, R₁ y R' significan hidrógeno, cada uno de los símbolos m y n representan el número 1, y p significa el número 2, y las sales de estos compuestos.

10 9ª.-Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se preparan el 1-[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano y sus sales.

10 10ª.- Procedimiento para la obtención de 1-(aralcoxi fenil)-2- ó -3-(bis-arilalquilamino)-alcanos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

15 Madrid

31 ENE. 1977

CIBA-GEIGY S.A. Y HOJER
S. p. Firmados L. García Forcadell

