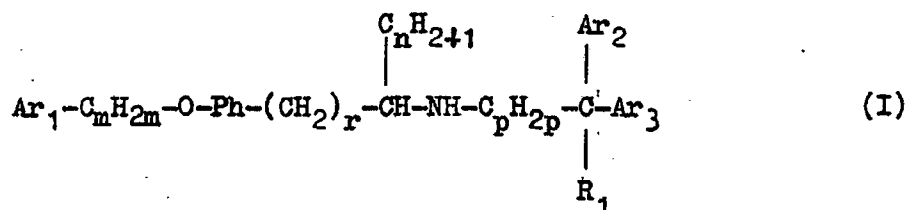


La invención se refiere a la obtención de nuevos
1-(aralcoxifenil)-2- ó -3-(bis-arilalquilamino)-alcanos de fórmula general I

5



10

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, alcancilo 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 a las sales de estos compuestos.

15

20

25

30

El símbolo Ar₁ 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; alcancilo inferior-amino, por ejem-

plo, acetilamino ó propionilamino; ciano; carboxi, carboalcoxi inferior, por ejemplo, carbometoxi ó carboestoxi; 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 insustituido, 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 insustituido, 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.

20 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,

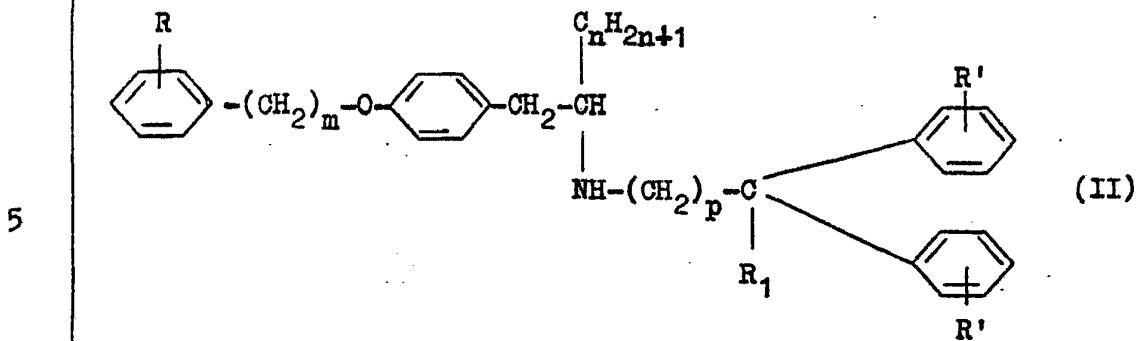
antihipertensivos y reductores de la frecuencia cardiaca. Estas propiedades farmacológicas se pueden demostrar en ensayos con animales, preferentemente en mamíferos, tales como ratas, gatos o monos, como objetos de ensayo. Los animales pueden ser ratas normotensivas o hipertensivas, por ejemplo, ratas 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 femural de un perro, o bien indirectamente por sfigmomanotría 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. Asi muestra una fuerte eficacia, por ejemplo, el α , β -1- $\left[4-(4\text{-clorobenciloxi})\text{-fenil}\right]\text{-2-(3,3\text{-difenilpropilamino})\text{-propano}$, 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 adrebergético. Esto se puede apreciar por las variaciones de presión después de la excita-

ción 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-hi
droclorurp no provoca ninguna conmoción de la catecolamina cere
bral, 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 se-
dación en dosis hipotensivas tal y como la provoca la α -metil-
-dopa. Los compuestos de la presente invención se pueden em-
plear por lo tanto, como antihipertensivos o agentes provocado-
res de la bradicardia, por ejemplo, para el tratamiento de pre-
sión sanguínea primaria o secundaria alta o bien Angina pecto-
ris. Asimismo se pueden emplear como productos intermedios pa-
ra la obtención de otros compuestos o preparados valiosos, es-
pecialmente de compuestos o preparados de eficacia farmacoló-
gica.

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, (haló-
geno)_x-fenilo ó (trifluormetil)-fenilo, Ph significa 1,3- ó
1,4-fenileno, (alquilo inferior)-1,3- ó -1,4-fenileno, (alco-
xi inferior)-1,3- ó -1,4-fenileno, (halógeno)-1,3- ó -1,4-feni-
leno 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 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 hidroxil, y sus sa-
les de adición de ácido de aplicación terapéutica.

Son de destacar especialmente los compuestos de fór-
mula general II

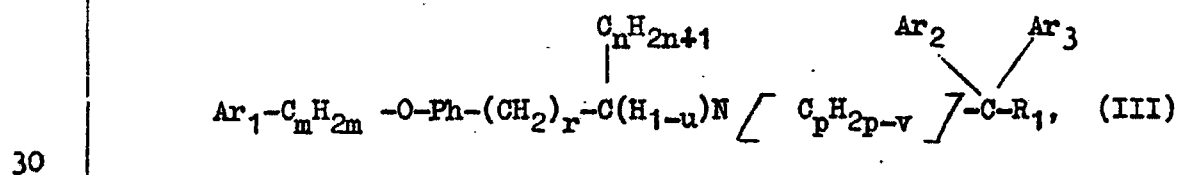


10 donde cada uno de los símbolos R y R' significan hidrógeno, metilo, metoxi, fluor, cloro, bromo, trifluormetilo y cada uno de los símbolos m, n y p representan el número 1 ó 2, R₁ significa hidrógeno o hidroxilo, y sus sales de adición de ácido terapéuticamente compatibles.

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.

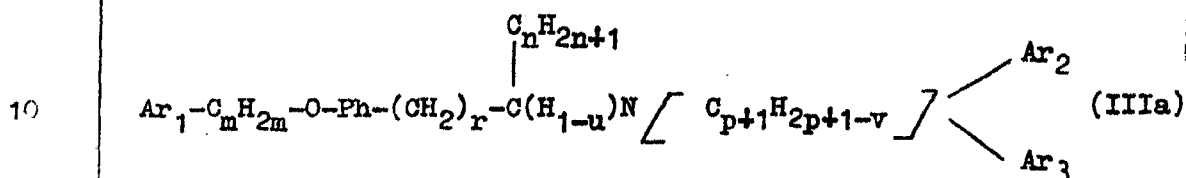
20 Especial preferencia la tienen los compuestos de fórmula general II, donde R significa cloro, preferentemente en la posición meta o para, R₁ y R' significan hidrógeno, cada uno de los símbolos m y n representan el número 1 y p representa el número 2, y sus sales de adición de ácido terapéuticamente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

25 Los compuestos se pueden obtener, según la presente invención, reduciendo bases de Schiff de la fórmula general I.



donde u significa 1, v es cero y los demás símbolos tienen los significados arriba indicados, ó u significa cero, v es el número 1 ó 3 y los demás símbolos tienen los significados arriba indicados.

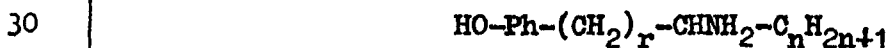
5 Para los compuestos donde R₁ significa hidrógeno consiste este procedimiento en reducir bases de Schiff de fórmula general IIIa



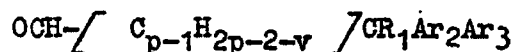
15 donde u significa 1, v es cero y los demás símbolos tienen los significados de arriba, ó u significa cero, v es el número 1 ó 3 y los demás símbolos tienen los significados arriba indicados.

20 La reducción de los productos de partida de fórmulas III y IIIa se efectúa según métodos en sí conocidos, por ejemplo, con hidrógeno en presencia de catalizadores, por ejemplo, catalizadores de platino o de níquel, ó con hidrógeno nascente, por ejemplo, con hidrógeno electrolíticamente generado, o con hidruros de metal ligero sencillos o complejos, por ejemplo, boranos o hidruro de aluminio, especialmente hidruros de metal alcalino-aluminio, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio o hi
25 druro de sodio-boro.

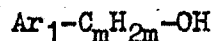
Los productos de partida se pueden obtener en forma conocida, preferentemente según los métodos descritos en los ejemplos. Así se pueden obtener los productos de partida de fórmula III de las correspondientes aminas de fórmula



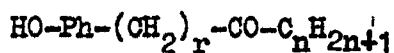
por condensación con aldehidos de fórmula



5 y a continuación con un éster reactivo de un alcohol de fórmula



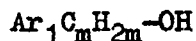
Las bases de Schiff de fórmula III se pueden obtener también de las correspondientes cetonas libres o protegidas de fórmula



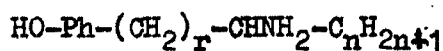
10 por condensación con aminas de fórmula



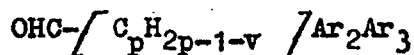
15 y a continuación con un éster reactivo de un alcohol de fórmula



20 Las bases de Schiff de fórmula IIIa se pueden obtener de las aminas libres o protegidas de fórmula



por condensación con aldehidos de fórmula

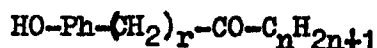


25 y a continuación con un éster reactivo de un alcohol de fórmula

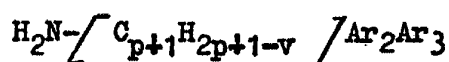


30 Las bases de Schiff de fórmula IIIa se obtienen tam-

bién de las correspondientes cetonas libres o protegidas de fórmula



5 por condensación con aminas de fórmula



y a continuación con éster reactivo de un alcohol de fórmula



10

Los ésteres reactivos se derivan de ácidos inorgánicos fuertes ó de ácidos orgánicos, preferentemente de hidrácidos halogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido iodhídrico, o de ácidos alcanosulfónicos o ácidos benzenosulfónicos, por ejemplo, ácidos metano-, n-tolueno- ó m-bromobenzenosulfónicos.

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; ó ácidos orgánicos, tales como ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo, los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico,

20

25

30

cítrico, maleínico, hidroximaleínico, pirúvico, fenilacético, benzoico, aminobenzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, salicílico, 4-aminosalicílico, 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 si 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 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 inter-
medio obtenido en cualquier etapa del procedimiento se emplea
como producto de partida y se realizan las etapas del procedi-
miento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier
5 etapa, o según la cual un producto de partida se forma bajo las
condiciones de reacción o donde un producto de partida se em-
plea 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 ob-
10 tención 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. Pre-
ferentemente se emplean tabletas o cápsulas de gelatina que
contengan la sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo,
15 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 esteara-
to de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol; las tabletas
contienen asimismo aglutinante, por ejemplo, silicato de magne-
20 sio-aluminio, pasta de fécula, gelatina, traganta, celulosa me-
tálica, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona,
y, si se desea, agentes disgregadores, por ejemplo, féculas,
agar, ácido alginico ó una sal del mismo, tal como alginato só-
dico, enzimas de los aglutinantes y/o mezclas efervescentes, ó
25 agentes de adsorción, colorantes, sazonantes y edulcorantes.
Los preparados inyectables son principalmente soluciones acuo-
sas isotónicas o suspensiones, y los supositorios son, en pri-
mer lugar emulsiones grasas o suspensiones grasas. Los prepara-
dos farmacológicos pueden estar esterilizados y/o contener adyu-
30 vantes, por ejemplo, agentes de conservación, de estabilización,

de humectación, y/o emulsionantes, facilitadores de la solubilidad, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Los preparados farmacéuticos, que si se desea pueden contener ulteriores sustancias farmacológicamente valiosas, se preparan en forma en si conocida, por ejemplo, mediante procesos de mezcla-
do, 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 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

Una mezcla de 210 g de 1- $\sqrt{4}$ -(3-clorobeniloxi)-fenil- $\sqrt{7}$ -2-aminopropano, 158 g de β -fenil-cinamonaldehido y 1000 cc de benceno seco se hierve bajo reflujo en un aparato que contiene un separador de agua, bajo agitación, hasta terminar el desarrollo de agua. La solución se evapora entonces bajo presión reducida. El residuo se tritura en 1000 cc de tetrahidrofurano seco y gota a gota, bajo agitación, se agrega en una atmósfera de nitrógeno a una pasta, enfriada, de 86,5 g de hidruro de litio-aluminio en 1500 cc de tetrahidrofurano secado. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas, después se enfría y para destruir el hidruro en exceso se trata con solución acuosa saturada de cloruro amónico. La mezcla se filtra y la torta de filtración se extrae con cloroformo. El extracto y el filtrado se reúnen, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y bajo presión reducida se evapora hasta sequedad. Se obtiene un producto oleinoso que es la base libre. Este material se disuelve en acetona y se acidifi-

ca con hidrógeno clorado etérico. Después de enfriar y agregar pequeñas porciones de éter seco se obtiene el hidrocioruro cristalino del 1-[4-(3-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano. La recrystalización en una mezcla de metanol y éter da el hidrocioruro analíticamente puro, que funde a 157 - 160°.

El producto de partida se obtiene como sigue: Una mezcla de 244 g de p-hidroxibenzaldehído, 360 g de carbonato potásico, 32 g de ioduro potásico, 1200 cc de etanol acuoso al 95% y 160 cc de agua se mezcla lentamente, bajo agitación, con 367 g de cloruro m-cloro-bencilico. La mezcla se agita durante 4 horas bajo reflujo, se enfría a 80° y bajo agitación se mezcla con 2000 cc de agua de 80°. La mezcla de reacción se enfría, el producto obtenido se separa, se lava con agua y se recrystaliza en metanol. Se obtiene el 4-(3-clorobenciloxi)-benzaldehído que funde a 51 - 54°.

Bajo reflujo se calienta una mezcla de 200 g de 4-(3-clorobenciloxi)-benzaldehído, 40 g de acetato amónico y 400 cc de nitroetano durante 40 minutos y después se deja enfriar. El precipitado obtenido se separa por filtración, se exprime hasta secar y se recrystaliza en etanol. Se obtiene el 1-[4-(3-clorobenciloxi)-fenil]-2-nitropropeno, que funde a 110 - 114°. Después de recrystalizar en etanol sube el punto de fusión a 117 - 118°. El producto en bruto es adecuado para la siguiente etapa.

Una pasta enfriada de 57 g de hidruro de litio-aluminio en 750 cc de tetrahidrofurano seco se mezcla en una atmósfera de nitrógeno con 91 g de 1-[4-(3-clorobenciloxi)-fenil]-2-nitropropeno en 600 cc de tetrahidrofurano seco, gota a gota. La mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente

y el hidruro en exceso se destruye entonces bajo enfriamiento mediante adición cuidadosa, gota a gota, de una solución acuosa saturada de cloruro amónico. La mezcla se filtra y el precipitado se extrae con cloroformo. El filtrado y los extractos se reunen, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y bajo presión reducida se evapora hasta sequedad. Se obtiene el 1-[4-(3-clorobenciloxi)-fenil]-2-aminopropano como un aceite, que se sigue empleando. El hidrocioruro funde a 152 - 154°.

Ejemplo 2

En forma análoga se obtiene según el ejemplo 1 el hidrocioruro del d,l-1-[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 178 - 180°, a través de 4-(4-clorobenciloxi)-benzaldehido (p.f. 73 - 75°), 1-[4-clorobenciloxi)-fenil]-2-nitropropeno (p.f. 99-100°) y 1-[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-aminopropano (punto de fusión del hidrocioruro 199 - 201,5°).

Ejemplo 3

Una mezcla de 11,9 g de 4-(4-clorobenciloxi)-fenil-acetona, 9,8 g de 3,3-difenil-3-hidroxi-propilamina y 100 cc de metanol absoluto se hierve durante una hora bajo reflujo, se enfría a temperatura ambiente y en porciones se mezcla, bajo agitación, con 6 g de borohidruro sódico en 25 cc de agua. La mezcla se agita durante 18 horas y se vierte en agua de hielo. El precipitado obtenido se separa, se lava con agua y se recristaliza en isopropanol. El material obtenido se recoge en cloroformo, la solución se trata con carbon activo, se filtra, se evapora bajo presión reducida hasta sequedad y se recristaliza en isopropanol. Se obtiene el 1-[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenil-3-hidroxi-propilamino)-propano puro que funde a 125 - 127°.

El producto de partida se obtiene como sigue: Una mezcla de 30,4 g de 1-[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-nitropropano (producto intermedio en el ejemplo 2), 80 g de polvo de hierro, 3,2 g de cloruro de hierro-III, 40 cc de ácido clorhídrico concentrado, 400 cc de etanol y 1200 cc de agua se hierve bajo fuerte agitación durante 10 horas bajo reflujo, se enfría y se filtra. El precipitado se extrae con metanol. El filtrado y los extractos se reúnen y bajo presión reducida se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en isopropanol caliente, se trata con carbón activo, se filtra y el filtrado se mantiene en la nevera. El precipitado se separa, se lava con éter de petróleo y se seca. Se obtiene la 4-(4-clorobenciloxi)-fenilacetona que funde a 76 - 80°.

Ejemplo 4

15 Análogo al método descrito en los ejemplos anteriores se preparan también los compuestos siguientes:

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

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

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);

25 d-1-[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 244 - 246°, $\Delta_{M/D} = +31,9^\circ$ (5 % en metanol). El maleato funde a 176 - 178°, $\Delta_{M/D} = +57,3^\circ$ (5 % en metanol);

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

30 Hidrocloruro de 1-[3-(4-clorobenciloxi)-fenil]-3-(3,3-difenil

propilamino)-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°;

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

15 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°;

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

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

Hidrocloruro de 1-(4-benciloxifenil)-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 187 - 190°.

Ejemplo 5

30 Preparación de 10.000 tabletas con un contenido cada

una de 50 mg de sustancia activa:

Componentes:

	Maleato de 1-1- $\sqrt{4}$ -(4-clorobenciloxi)- -fenil $\sqrt{2}$ -(3,3-difenilpropilamino)-propano	500 g
5	Lactosa	1706 g
	Fécula de maiz	90 g
	Polietilenglicol 6000	90 g
	Polvo de talco	90 g
	Estearato de magnesio	24 g
10	Agua purificada	q.s.

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 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:

25 Componentes:

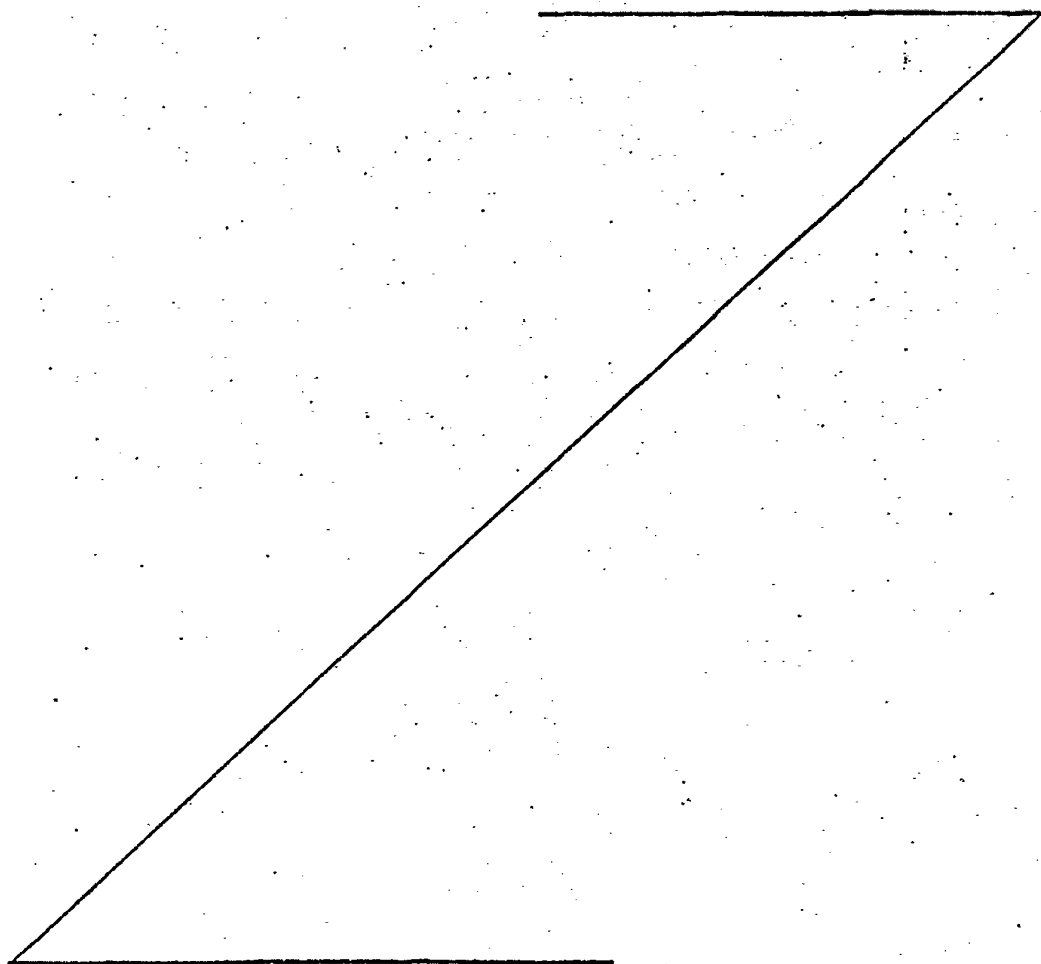
	Hidrocioruro de d,l-1- $\sqrt{4}$ -(4-clorobenciloxi)- -fenil $\sqrt{2}$ -(3,3-difenilpropilamino)-propano	1000 g
	Lactosa	2800 g
	Polvo de talco	200 g

30 Procedimiento:

5 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.

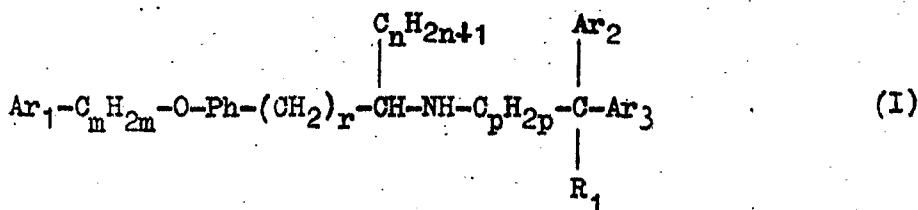
En forma análoga se preparan también tabletas o cápsulas con los demás compuestos de los ejemplos.

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.

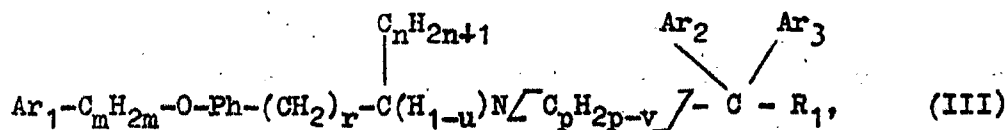


REIVINDICACIONES

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 insustituído, 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 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 bases de Schiff de la fórmula general III

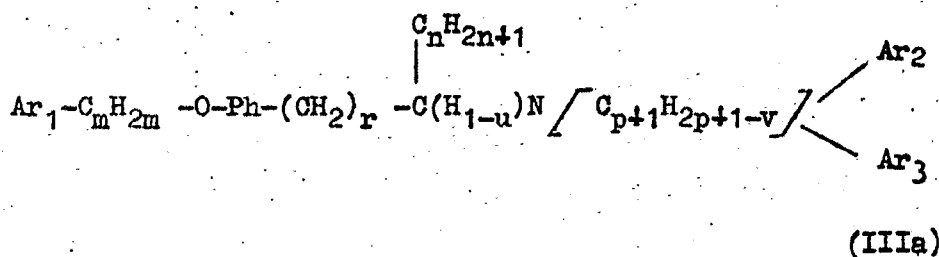


donde u representa 1, v significa cero y los demás símbolos tienen los significados arriba indicados, ó u representa cero,

v es el número 1 ó 3, 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 se reduce con hidrógeno catalíticamente activado, con hidrógeno nascente o con hidruros de metal ligero sencillos o complejos.

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

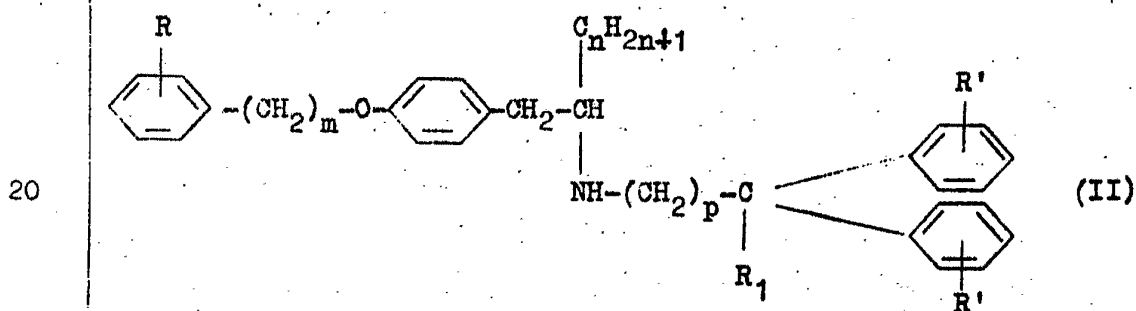


donde todos los símbolos tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

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.

5 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 Ar₁, Ar₂ y Ar₃ 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 R₁ significa hidrógeno o hidroxilo, y las sales de estos compuestos.

15 6ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula general II



25 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.

30 7ª.- 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 R₁, 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.

15

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

Esta Memoria consta de 21 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

31 ENE. 1977

Madrid

CIBA-GEIGY A.G.

SOMEZ ACOBO Y MUJER

a. p. Firmado: L. Gasta Fernández

