

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10	ES	11	NUMERO	10	A
		21	455490		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			31 ENE 1977		

PATENTE DE INVENCION

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

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			e07c//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.

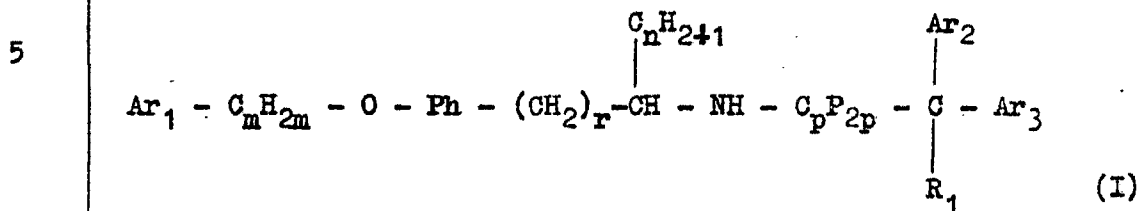
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Basilea, Suiza.

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, di-alquilo inferior-amino, alcancilo inferior-amino, ciano, carbonalcoxi inferior 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

15 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 hidrox*i*, y a las sales de estos compuestos.

20 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

25 ejemplo, fluor, cloro o bromo; trifluormetilo; nitro; di-alquilo inferior-amino, por ejemplo, dimetilamino ó dietilamino; alcancilo inferior-amino, por ejemplo, acetilamino ó propionilamino; ciano; carboalcoxi inferior, por ejemplo, carbometoxi ó carboetoxi; di-alquilo inferior-aminometilo, por ejemplo, dimetilaminometilo.

30

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.

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 hidroxí.

El grupo alquilo inferior C_nH_{2n+1} significa preferentemente metilo, pero también otro de los grupos alquilo inferior arriba mencionados. El grupo alquilenó 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 alquilenó arriba mencionados.

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.

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

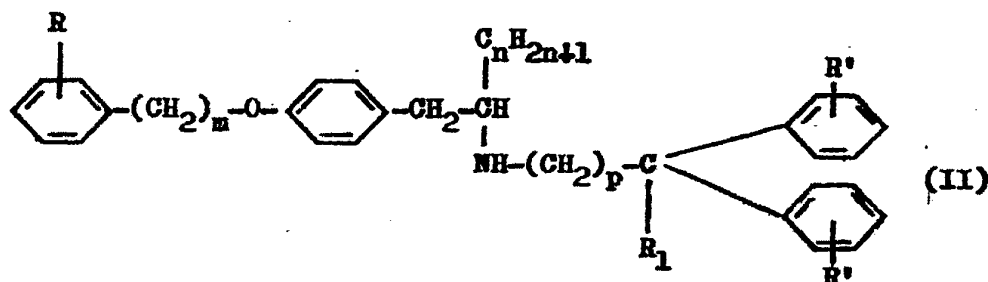
normotensivas o hipertensivas, por ejemplo, ratas genética o adrenal-regenerativamente hipertensivas. Los nuevos compuestos se pueden administrar por vía enteral o parenteral, preferentemente oral, ó subcutánea, intravenosa, intraperitoneal o intraduodenal, por ejemplo, mediante cápsulas de gelatina 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 femural 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 $d,1-1-\left[4-(4\text{-clorobenciloxi})\text{-fenil}\right]-2-(3,3\text{-difenilpropilamino})\text{-propano}$, un representante típico de los compuestos de la presente invención, preferentemente en forma de su 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 $d,1-$

-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 co razón. Además, en los monos no se puede apreciar ninguna seda ción en dosis hipotensivas tal y como la provoca la α -metil-do pa. 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 san guinea primaria o secundaria alta o bien Angina pectoris. Asi mismo se pueden emplear como productos intermedios para la ob tención de otros compuestos o preparados valiosos, especialmen te de compuestos o preparados de eficacia farmacológica.

Compuestos preferentes son aquellos de fórmula I, don de cada uno de los símbolos Ar_1 , Ar_2 y Ar_3 significa fenilo, (alquilo inferior) $_x$ -fenilo, (alcoxi inferior) $_x$ -fenilo, (halóge no) $_x$ -fenilo ó (trifluormetil)-fenilo, Ph significa 1,3- ó 1,4- -fenileno, (alquilo inferior)-1,3- ó -1,4-fenileno, (alcoxi in ferior)-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 hidroxil, y sus sales de adición de ácido de aplicación terapéutica.

Son de destacar especialmente los compuestos de fórmu la general II



donde cada uno de los símbolos R y R' significa 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 hidroxí, y sus sales de adición de ácido terapéuticamente compatibles.

5

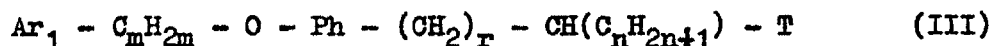
Tienen además preferencia los compuestos de fórmula general II, donde R₁, m, n y p tienen los significados indicados en el párrafo anterior, R significa cloro y R' significa hidrógeno, y sus sales de adición de ácido terapéuticamente compatibles.

10

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.

15

Los compuestos se pueden obtener, según la presente invención, condensando los compuestos de fórmula general



20

con compuestos de fórmula general



o de sus sales reactivas, donde uno de los símbolos T y U significa un grupo hidroxí esterificado, capaz de reacción y el otro significa el grupo amino, y los demás símbolos tienen los significados arriba indicados.

25

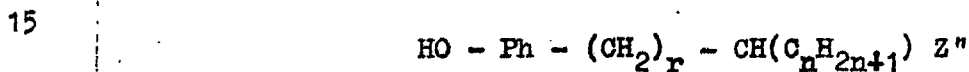
Los ésteres reactivos se derivan de ácidos inorgánicos fuertes ó de ácidos orgánicos, preferentemente de hidrácidos halogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhí-

30

drico ó ácido iodhídrico, o de ácidos alcanosulfónicos ó ácidos bencenosulfónicos, por ejemplo, ácidos metano-, n-tolueno- ó m-bromobencenosulfónicos.

5 La condensación de los productos de partida III y IV se efectúa preferentemente empleando sales reactivas de los fenoles o bien aminas, por ejemplo, las sales de metal alcalino tales como las sales sódicas o potásicas, o en presencia de agentes de condensación, neutralizando los ácidos eliminados. Tales agentes son bases inorgánicas u orgánicas (de nitrógeno), por ejemplo, carbonatos o hidrogenocarbonatos de metal alcalino ó 10 alcalino-térreo, tri-alquilo inferior-aminas ó piridinas.

Los productos de partida de fórmula III y IV se obtienen en forma conocida, por ejemplo, por condensación de los compuestos de fórmula



con compuestos de fórmula



20 donde T significa un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción, y Z'' representa T ó el grupo amino primario. La protección de los grupos amino se puede realizar en forma en si conocida, por ejemplo, en forma similar a como se describe en las patentes francesas nº 2.013.686 y nº 2.013.689. Los grupos hidroxil esterificados capaces de reacción se derivan de los ácidos arriba 25 mencionados.

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 30 obtenidas se pueden transformar en las bases libres, en forma en

si conocida, por ejemplo, con amoniaco, álcalis ó intercambia-
dores de iones. Las bases libres obtenidas se pueden transfor-
mar en sus sales con ácidos, especialmente con aquellos que den
sales de adición de ácido terapéuticamente compatibles, por ejem-
5 plo, ácidos minerales, tales como un hidrácido halogenado, por
ejemplo, ácido clorhídrico ó ácido bromhídrico, ó ácido sulfúri-
co, fosfórico, nítrico o perclórico; o ácidos orgánicos, tales
como ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos,
por ejemplo, los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico,
10 glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, maleínico, hidro-
ximaleínico, pirúvico, fenilacético, benzoico, aminobenzóico, an-
tranílico, 4-hidroxibenzoico, salicílico, 4-aminosalicílico, em-
bónico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietan-
nosulfónico, etilensulfónico, halogenobencenosulfónico, tolueno-
15 sulfónico, naftalinsulfónico, sulfanílico o ciclohexilsulfaní-
lico; 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 com-
20 puestos 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 co-
rrespondientes sales o bien los compuestos libres.

Las mezclas de isómeros obtenidas se pueden separar
25 según métodos en si conocidos, por ejemplo, por destilación frag-
cionada, cristalización y/o cromatografía, en los distintos isó-
meros. Los productos racémicos se pueden separar en los antípo-
das ópticos, por ejemplo, en la separación de sus sales diaste-
reoisómeras, por ejemplo, por cristalización fraccionada de los
30 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 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 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 me-

tífica, 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 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 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 6 g de 4-benciloxiamfetamina, 7 g de bromuro 3,3-difenilpropílico, 100 cc de metiletilcetona y 3,5 g de carbonato potásico anhidro se hierve durante 3 días bajo reflujo. La mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida hasta sequedad y el residuo se reparte entre agua y éster acético. La capa acuosa se lava con éster acético y las soluciones orgánicas reunidas se lavan con cloruro sódico acuoso con-

centrado, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. El residuo se recoge en isopropanol y se trata con hidrógeno clorado etérico. El precipitado obtenido se recristaliza en isopropanol-metanol. Se obtiene el d,l-1-(4-benciloxifenil)-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano que funde a 187 - 190°.

Ejemplo 2

Una solución de 7,3 g de bromuro 2-(4-benciloxifenil)-etilico y 10 g de 3,3-difenilpropilamina se calientan en 50 cc de dimetilformamida durante 2 horas a 100°. La mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida hasta sequedad y el residuo se reparte entre agua y dietiléter. La capa acuosa se extrae con dietiléter y los extractos etéricos se lavan con solución acuosa concentrada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo se trata con hidrógeno clorado etérico. Se obtiene el hidrocloreuro de 1-(4-benciloxifenil)-2-(3,3-difenilpropilamino)-etano.

Ejemplo 3

Análogo al método descrito en los ejemplos anteriores 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°;

Hidrocloreuro de d,l-1-[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 178 - 180°;

Hidrocloreuro 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°;

1-[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenil-3-hidroxi-propil

- amino)-propano (recristalizado 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° (5 % en metanol);
- 5 d-1- \int 4-(4-clorobenciloxi)-fenil \int -2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 244 - 246°, \int M \int D = +31,9° (5 % en metanol). Su maleato funde a 176 - 178°, \int M \int D = +57,3° (5 % en metanol);
Maleato de 1- \int 4-(4-clorobenciloxi)-fenil \int -3-(3,3-difenilpropilamino)-butano, p.f. 154 - 156°;
- 10 Hidrocloruro de 1- \int 3-(4-clorobenciloxi)-fenil \int -2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 184 - 189°;
Hidrocloruro de 1- \int 3-(2-clorobenciloxi)-fenil \int -2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 165 - 167°;
Hidrocloruro de 1- \int 2-(3-clorobenciloxi)-fenil \int -2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 144 - 145°;
- 15 Hidrocloruro de 1- \int 3-metoxi-4-(3-trifluormetil-benciloxi)-fenil \int -2-(3,3-difenilpropilamino)-propano (en isopropanol), p.f. 142 - 146°;
Hidrocloruro de 1- \int 3-metil-4-(4-clorobenciloxi)-fenil \int -2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 166 - 168°;
- 20 Hidrocloruro de 1- \int 3-fluor-4-(4-clorobenciloxi)-fenil \int -2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 183 - 187°;
Maleato de 1- \int 4-(4-fluorbenciloxi)-fenil \int -2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 161 - 163°;
- 25 Maleato de 1- \int 4-(pentafluorbenciloxi)-fenil \int -2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 156 - 158°;
Maleato de 1- \int 4-(4-clorobenciloxi)-fenil \int -2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 183 - 184°;
- 30 Maleato de 1- \int 4-(4-bromobenciloxi)-fenil \int -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°.

Ejemplo 4

5 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)-propano	500 g
Lactosa	1706 g
10 Fécula de maiz	90 g
Poliethylenglicol 6000	90 g
Polvo de talco	90 g
Estearato de magnesio	24 g
Agua purificada	q.s.

15 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
20 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 de
25 do bajo adición de una ulterior cantidad de agua se granula. El granulado se seca durante la noche a 35°, 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 de cada una de 100 mg de sustancia activa:

Componentes:

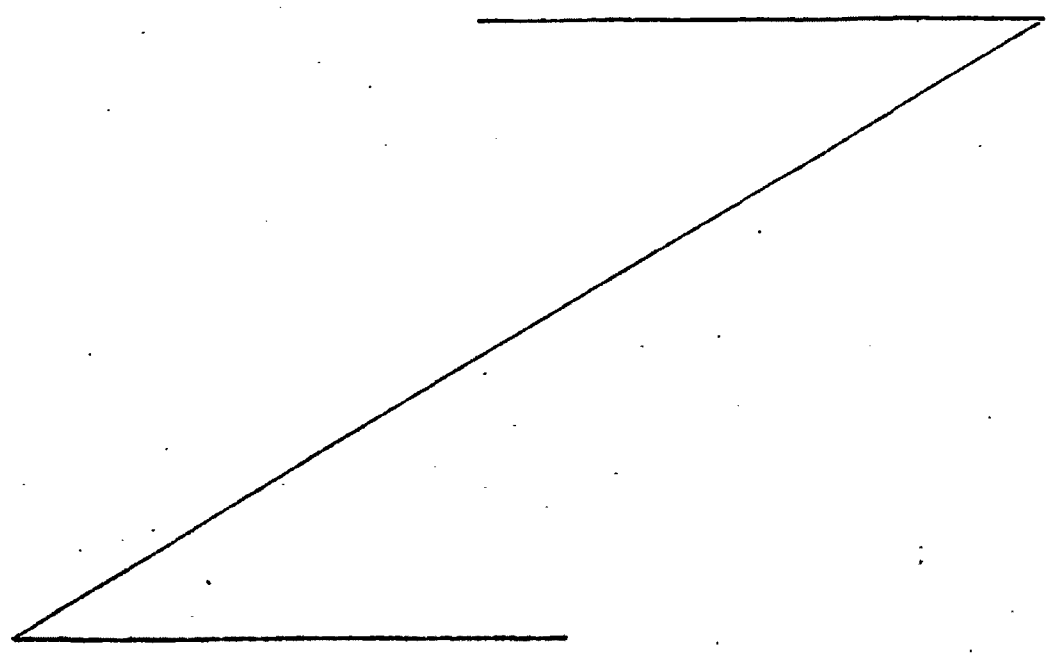
	Hidrocloruro de d,l-1- $\sqrt{4}$ -(4-clorobenciloxi)-fenil-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano	1000 g
	Lactosa	2800 g
5	Polvo de talco	200 g

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.



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.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el procedimiento se emplean productos de partida donde un grupo hidroxil esterificado capaz de reacción se deriva de un ácido fuerte inorgánico u orgánico.

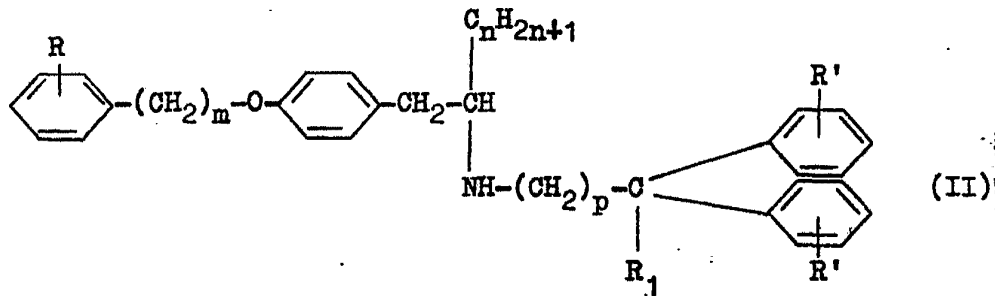
3^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción de los compuestos de partida de las fórmulas III y IV indicadas en la reivindicación 1 se efectúa en presencia de agentes de condensación.

4^a.- 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^a.- 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 (trifluorme-

5 til)-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.

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



15 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.

20 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 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.

25 8^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 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 sig

30

nifica el número 2, y las sales de estos compuestos.

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.

5 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 17 hojas, escritas a máquina, por una sola cara.

10

Madrid

CIBA-GEIGY A. S. 31 ENE. 1977

SOMEZ ACEBO Y MOUET

s. p. Fideicomiso L. García Fernández

