

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

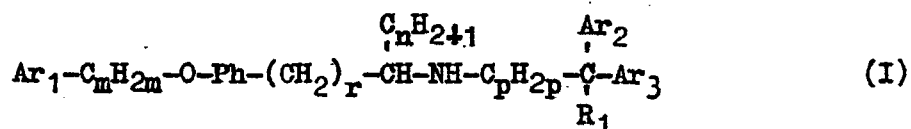


18	ES	11	NUMERO	10	A 1
		21	455491		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			31 ENF 1974		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES.		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
494.948	5 de agosto de 1974	NORTEAMERICA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	48 CLASIFICACION INTERNACIONAL	42 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C04C	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1--(ARALCOXIFENIL)-2- & -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



5

10

15

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, di-alquilo inferior-amino, alcanilo 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 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.

20

25

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; trifluorometilo; nitro; di-alquilo inferior-amino, por ejemplo, dimetilamino ó dietilamino; alcanilo inferior-amino, por ejemplo, acetilamino ó propionilamino; ciano; carbonalcoxi inferior, por ejemplo, carbometoxi ó carboetoxi; di-alquilo inferior-aminometilo, por ejemplo, dimetilaminometilo.

30

Cada uno de los símbolos Ar₂ y Ar₃ significa preferentemente fenilo insustituido, ó fenilo que lleva uno de los sustituyentes mencionados para el resto Ar₁.

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.

5 El símbolo Ph representa preferentemente 1,4-fenileno insustituido, pero también 1,2- ó 1,3-fenileno, ó aquellos restos que levan un sustituyente alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o trifluormetilo, por ejemplo, uno de los sustituyentes mencionados para el resto Ar₁. El símbolo R₁ significa preferentemente hidrógeno, pero también hidroxi.

10 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 (CH₂)_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 (CH₂)_p, especialmente 1,2-etileno, pero también otro de los grupos alquileo 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.

25 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 hiperten-

30

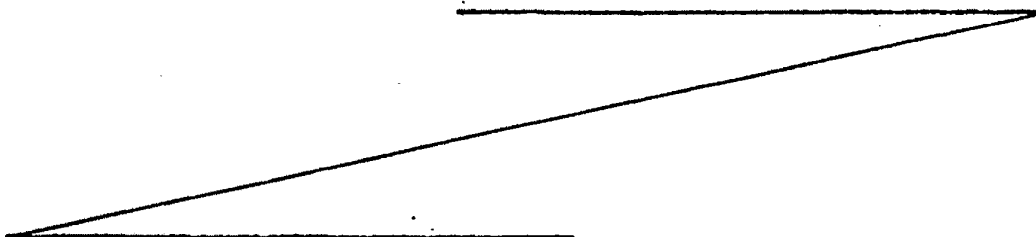
sivas. Los nuevos compuestos se pueden administrar por vía enteral o parenteral, preferentemente oral, ó subcutánea, intravenosa, intraperitoneal o intraduodenal, por ejemplo, mediante cápsulas de gelatina o en forma de suspensiones conteniendo féculas o bien soluciones acuosas. La dosis empleada puede 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.

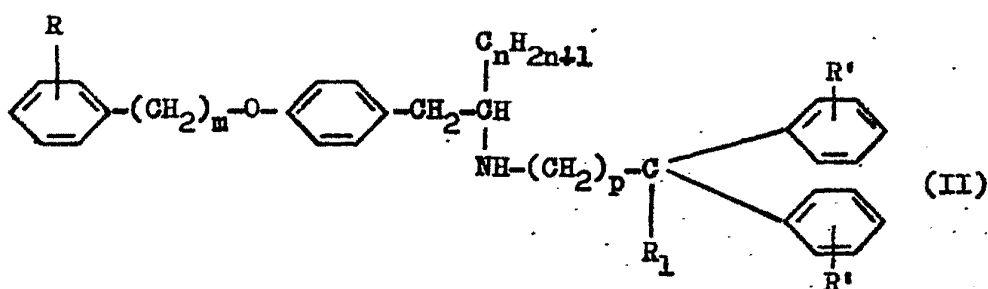
El efecto reductor de la presión sanguínea se registra bien directamente con un cateter que se introduce en la arteria caudal de una rata o en la arteria femural de un perro, o bien indirectamente por sfigmomanotria en el rabo de la rata, y un instrumento de transmisión. La presión sanguínea se determina antes y después de la administración de la sustancia activa en mm Hg. Asi muestra una fuerte eficacia, por ejemplo, el $\alpha,1-1-[4-(4\text{-clorobenciloxi})\text{-fenil}]-2-(3,3\text{-difenilpropilamino})\text{-propano}$, 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 $\alpha,1\text{-hidrocloreuro}$ no provoca ninguna commoción de la catecol-

amina 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 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 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 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 hidroxí, y sus sales de adición de ácido terapéu-
ticamente compatibles.

15 Tienen además preferencia los compuestos de fórmula general II, donde R₁, m, n y p tienen los significados indica-
dos en el párrafo anterior, R significa cloro y R' significa hi-
drógeno, y sus sales de adición de ácido terapéuticamente compa-
tibles.

20 Especial preferencia la tienen los compuestos de fór-
mula 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 nú-
mero 2, y sus sales de adición de ácido terapéuticamente compa-
tibles.

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



30 donde T significa un grupo hidroxí esterificado, capaz de reac-
ción, y Ar₁ tiene el significado de arriba, con compuestos de
fórmula general



donde todos los símbolos tienen los significados arriba indicados, ó sus sales capaces de reacción.

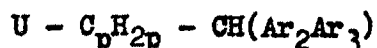
5 Los ésteres reactivos se derivan de ácidos inorgánicos fuertes ó de ácidos orgánicos, preferentemente de hidrácidos halogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido iodhídrico, o de ácidos alcanosulfónicos ó ácidos benzenosulfónicos, por ejemplo, ácidos metano-, n-tolueno- ó m-bromobenzenosulfónicos.

10 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
15 agentes de condensación, neutralizando los ácidos eliminados (TH, UH ó Z"H), y/o recogiendo el agua formada. Tales agentes con bases inorgánicas u orgánicas (de nitrógeno), por ejemplo, carbonatos o hidrogenocarbonatos de metal alcalino ó alcalino-térreo, tri-alquilo inferior-aminas ó piridinas.

20 Los productos de partida de fórmula III y IV se obtienen en forma conocida, preferentemente como descrito en los ejemplos, ó por condensación de los compuestos de fórmula



25 con compuestos de fórmula



donde U significa un grupo hidroxí esterificado, capaz de reacción.

30 Los compuestos de la invención se pueden obtener, se

gún 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 sí conocida, por ejemplo, con amoníaco, 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 hidrócido 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, hidroxímaleínico, pirúvico, fenilacético, benzóico, aminobenzóico, 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 sí conocidos, por ejemplo, por destilación fraccionada, cristalización y/o cromatografía, en los distintos isó

meros. 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.

5 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 disuelven, 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.

10 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.

15 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, 20 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 metilica, 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, sazonzantes 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 ultteriores 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 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 solución de 85 g de hidrocioruro de 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano (p.f. 204 - 207° C), obtenido de la base libre que, a su vez se obtiene según

Ehrhart et al., patente US 3.152.173, en 50 cc de sulfóxido dimetílico se mezcla con 4,1 cc de una solución 10-n acuosa de hidróxido sódico. La mezcla de reacción se calienta a 60°, se mantiene durante una hora a esta temperatura, después se mezcla con 4 g de cloruro 3,4-diclorobencílico y se agita fuertemente a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se vierte en 500 cc de agua de hielo, que contiene 5 cc de solución acuosa 10-n de hidróxido sódico, y se extrae con éster acético. La capa orgánica se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y bajo presión reducida se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en poco isopropanol, se acidifica con ácido clorhídrico etérico y se guarda en la nevera. Se obtiene el hidrocloreto cristalino blanco del 1-[4-(3,4-diclorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano que funde a 147 - 148°.

Ejemplo 2

En el ejemplo 1 se sustituye el cloruro 3,4-dicloro-bencílico por el cloruro p-ciano-bencílico y se obtiene el 1-[4-(4-cianbenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenil-propilamino)-propano. La extracción de la mezcla acuosa con éster acético da la base libre como material blanco cristalino que funde a 132 - 138,5°. El maleato correspondiente funde a 80 - 82°.

Ejemplo 3

Una mezcla de 16 g de hidrocloreto de 1-1-(4-hidroxifenil)-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, 50 cc de sulfóxido dimetílico y 3,4 g de hidróxido sódico en 10 cc de agua se agita a 60° durante una hora y después se mezcla con 7,2 g de cloruro 4-cloro-bencílico. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente, se vierte en 300 cc de solución acuosa 1-n de hidróxido sódico y se extrae con cloruro

metilénico. El extracto se seca y se evapora. El residuo se disuelve en 250 cc de éster acético, la solución se mezcla con aquella de 7 g de ácido maleínico en 25 cc de metanol, la mezcla se agita durante una hora y se filtra. Se obtiene el maleato de 1-1-[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano que funde a 177 - 178°. $[\alpha]_D^{20} = -58,1^\circ$ (5 % en metanol).

El producto de partida se obtiene como sigue:
Una mezcla de 23 g de 1-1-(4-hidroxifenil)-2-aminopropano, 31,2 g de 3,3-difenilacroleína, 150 cc de etanol anhidro y 4 g de catalizador de paladio sobre carbón al 10 % se hidrogena durante 6 horas a 3,3 atmósferas. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se evapora, el residuo se disuelve en 400 cc de isopropanol y la solución se mezcla con 12,5 cc de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se deja reposar durante la noche, se separa el precipitado y se lava con isopropanol y dietiléter. Se obtiene el hidrocloreuro del 1-1-(4-hidroxifenil)-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano que funde a 244 - 247°. $[\alpha]_D^{20} = 35,1^\circ$ (5 % en metanol).

El correspondiente antípoda dextrogiro se obtiene en forma análoga. P.f. 244 - 246°. $[\alpha]_D^{20} = +31,9^\circ$ (5 % en metanol). Este se transforma como arriba descrito en el maleato de d-1-[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano. P.f. 176 - 178°, $[\alpha]_D^{20} = +57,3^\circ$ (5 % en metanol).

Ejemplo 4

Una mezcla de 11,85 g de 1-(4-hidroxifenil)-3-(3,3-difenilpropilamino)-butano (patente US 3.262.977), 50 cc de sulfóxido dimetílico y 3,1 cc de solución acuosa 10-n de hidróxido sódico se agita a 80° durante media hora y después se

mezcla con 5,1 g de cloruro 4-cloro-bencílico. La mezcla de reacción se agita durante 8 horas, dejándose enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se vierte en 600 cc de solución acuosa enfriada con hielo de hidróxido sódico y se extrae con un total de 700 cc de éster acético. El extracto se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora. El residuo se recoge en una cantidad mínima de etanol anhidro, la solución se mezcla con aquella de 3,48 g de ácido maleínico en etanol, se enfría y el precipitado se separa. Se obtiene el maleato de 1-[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-3-(3,3-difenilpropilamino)-butano que funde a 154 - 156°.

Ejemplo 5

Una mezcla de 17,3 g de 1-(3-hidroxifenil)-2-(3,3-difenil-propilamino)-propano, 100 cc de sulfoxido dimetílico y 5 cc de solución acuosa 10-n de hidróxido sódico se agita a temperatura ambiente durante media hora, se mezcla con 8,05 g de cloruro 4-clorobencílico y se sigue agitando durante 16 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua, se extrae con éster acético, el extracto se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora. El residuo se recoge en dietiléter y se acidifica con ácido clorhídrico en isopropanol. El precipitado se separa y se lava con dietiléter. Se obtiene el hidrocloreuro del 1-[3-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano que funde a 184 - 189°.

En forma análoga se obtienen también el hidrocloreuro de 1-[3-(2-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 165 - 167° y el hidrocloreuro del 1-[2-(3-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, p.f. 144 - 145°.

El producto de partida se obtiene como sigue: Una

mezcla de 100 g de m-metoxi-fenilacetona, 129 g de 3,3-difenilpropilamina y 500 cc de etanol anhidro se hierve durante 2 horas bajo reflujo, se enfría a 20° y a temperatura ambiente se mezcla bajo agitación, gota a gota con una solución de 95 g de borohidruro sódico en 300 cc de agua. La mezcla se agita durante la noche, se vierte en agua, se extrae con cloruro metilénico, el extracto se seca y se evapora. El residuo se recoge en dietiléter, la solución se acidifica con ácido clorhídrico en isopropanol y el precipitado se separa. Se obtiene el hidrocloreto del 1-(3-metoxifenil)-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, que funde a 95 - 98°.

Una mezcla de 145 g de hidrocloreto de 1-(3-metoxifenil)-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano y 1500 cc de ácido bromhídrico al 48 % se hierve bajo reflujo durante 45 minutos y se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre 4000 g de hielo y 1000 cc de amoníaco concentrado y la mezcla se extrae con cloruro metilénico. El extracto se seca, se evapora y el residuo se reprecipita en éster acético. Se obtiene el 1-(3-hidroxifenil)-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano que funde a 122 - 124°.

Si la (3-metoxi-4-hidroxifenil)-acetona se hace reaccionar con 3,3-difenilpropilamina, la base de Schiff obtenida se reduce como arriba indicado y el compuesto saturado obtenido se hace reaccionar con cloruro 3-trifluorometil-bencilico, se obtiene el hidrocloreto de 1-[3-metoxi-4-(3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano. El producto funde después de recrystalizar en isopropanol a 142 - 146°.

Ejemplo 6

Una mezcla de 7,18 g de 1-(3-metil-4-hidroxife-

nil)-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, 50 cc de sulfóxido di
metílico y 2 cc de una solución acuosa 10-n de hidróxido sódico
se agita durante 1 hora a 60°. Después de enfriar a tempe-
ratura ambiente se mezcla la mezcla de reacción con 3,32 g de
5 cloruro 4-clorobencílico y se agita durante la noche a esta
temperatura. La mezcla se vierte entonces en agua, se extrae
con éster acético, el extracto se seca y se evapora. El resi-
duo se recoge en isopropanol, la solución se acidifica con áci-
do clorhídrico en isopropanol, el precipitado se separa y se
10 lava con dietiléter. Se obtiene el hidrocioruro del 1- \int 3-me-
til-4-(4-clorobenciloxi)-fenil \int -2-(3,3-difenilpropilamino)-
-propano, que funde a 166 - 168°.

En forma análoga se obtiene también el hidroclo-
ruro del 1- \int 3-fluor-4-(4-clorobenciloxi)-fenil \int -2-(3,3-dife-
15 nilpropilamino)-propano, p.f. 183 - 187°.

El producto de partida se obtiene como sigue:
Una mezcla de 100 g de 3-metil-4-metoxi-benzaldehido, 300 cc
de nitroetano y 52 g de acetato amónico se hierve durante 4
horas bajo reflujo y se evapora. Se obtiene el 1-(3-metil-4-
20 metoxifenil)-2-nitropropeno.

Una solución de 185,9 g de 1-(3-metil-4-metoxi-
fenil)-2-nitropropeno en 500 cc de tetrahidrofurano se vierte
gota a gota en una pasta de 76 g de hidruro de litio-aluminio
en 250 cc de tetrahidrofurano, bajo agitación y enfriando con
25 hielo-cloruro sódico. La agitación se continúa durante la no-
che a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La
mezcla se mezcla lentamente con 300 cc de solución acuosa sa-
turada de cloruro amónico, para facilitar la agitación se di-
luye con 2000 cc de dietiléter y se filtra. El residuo se la-
30 va con un total de 1500 cc de dietiléter, el filtrado se lava

con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora. El residuo se recoge en dietiléter, la solución se acidifica con ácido clorhídrico en etanol y el precipitado se separa. Se obtiene el hidrocioruro del 1-(3-metil-4-metoxifenil)-2-aminopropano, que funde a 200 - 205°.

Una solución de 4,93 g de metilato sódico en 300 cc de etanol anhidro se mezcla bajo agitación con 19,7 g de hidrocioruro de 1-(3-metil-4-metoxifenil)-2-aminopropano. Después de algunos minutos la mezcla se filtra, el filtrado se evapora y el residuo se recoge en 500 cc de benceno. La solución se mezcla con 19,01 g de 3,3-difenilacroleína, empleando un separador de agua se hierve durante 2 1/2 horas bajo reflujo y se evapora. El residuo se recoge en 250 cc de tetrahidrofurano, la solución se mezcla con 14 g de hidruro de litio-aluminio y después se hierve, bajo agitación, en una atmósfera de nitrógeno durante 60 horas bajo reflujo. La mezcla se mezcla con 250 cc de solución acuosa saturada de cloruro amónico, se filtra y el residuo se lava con dietiléter y éster acético. El filtrado se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora. El residuo se recoge en dietiléter, la solución se neutraliza con ácido clorhídrico en etanol y el precipitado se recristaliza en isopropanol. Se obtiene el hidrocioruro del 1-(3-metil-4-metoxifenil)-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano que funde a 174 - 179°.

Una mezcla de 20,5 g de hidrocioruro de 1-(3-metil-4-metoxifenil)-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, 100 cc de cloruro metilénico y 50 g de tribromuro de boro se agita durante 9 horas a 0° y durante 9 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se vierte sobre hielo y hidróxido amónico saturado, la mezcla se filtra y el

precipitado se recristaliza en benceno. Se obtiene el 1-(3-metil-4-hidroxifenil)-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, que funde a 115 - 118°.

5 El 1-(3-fluor-4-hidroxifenil)-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano obtenido en forma análoga funde, después de recristalizar en celosolve metílica a 186 - 188°.

Ejemplo 7

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

10 Hidrocloruro de 1-[4-(3-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano que, después de recristalizar en metanol-éster, funde a 157 - 160°;

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

15 1-[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenil-3-hidroxipropilamino)-propano (recristalizado en isopropanol), p.f. 125 - 127°;

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

20 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°;

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

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

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

Ejemplo 8

30 Preparación de 10.000 tabletas con un conteni-

do cada una de 50 mg de sustancia activa:

Componentes:

	Maleato de 1-1- \int 4-(4-clorobenciloxi)- -fenil \int -2-(3,3-difenilpropilamino)-pro- pano	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°, 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,1-1- \int 4-(4-clorobenciloxi)- fenil \int -2-(3,3-difenilpropilamino)-propano	1000 g
	Lactosa	2800 g
	Polvo de talco	200 g

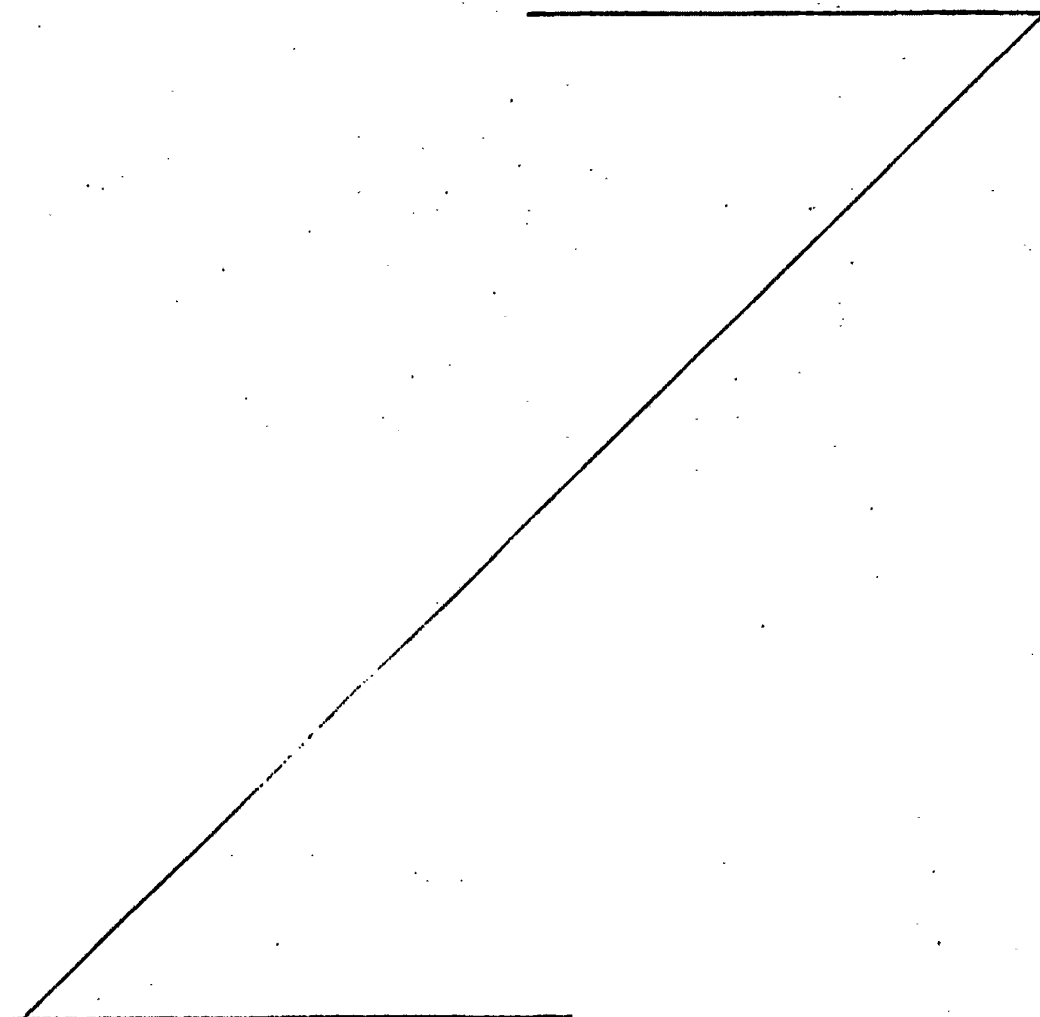
Procedimiento:

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.



donde todos los símbolos tienen los significados arriba indicados, o sus sales capaces de reacción, y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto de la presente invención, y/o, 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 de fórmula general III donde un grupo hidróxi esterificado capaz de reacción se deriva de un ácido fuerte inorgánico u orgánico.

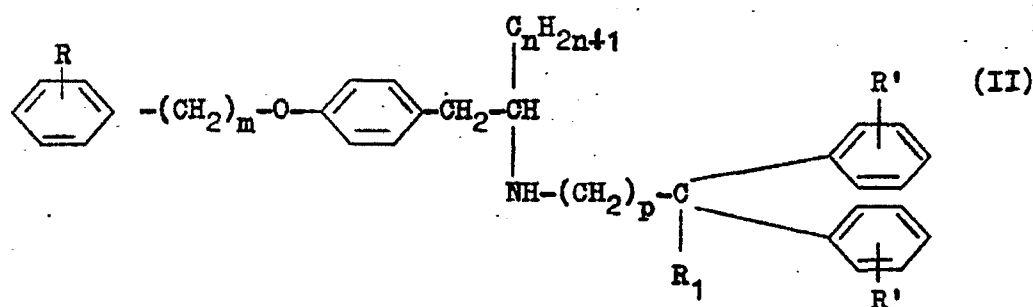
3^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción de los compuestos de partida de las fórmulas III y IV indicadas en la reivindicación 1 se efectúa en presencia de agentes de condensación.

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 (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.

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, R₁ 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 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.

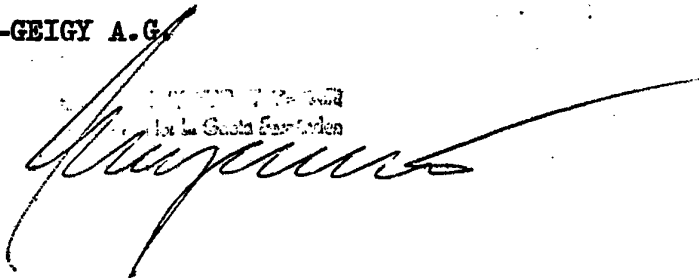
10 9ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se preparan el 1-[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano y sus sales.

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

15 Esta Memoria consta de 22 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 31 ENE. 1977

CIBA-GEIGY A.G.


La Gaceta de Madrid