



ESPAÑA

19 ES	11 459963	10 A I
21	FECHA DE PRESENTACION	
22	21 JUN. 1977	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
699.017	23.6.76	EE.UU. de A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C04C 11A612	

54 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1-(ARALCOXIFENILO AZACICLICO)-
2- O -3-(BIS-ARILALQUILAMINO)-ALCANOS.

71 SOLICITANTE (S)

CIBA-GEIGY AG.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Basilea, Suiza.

72 INVENTOR (ES)

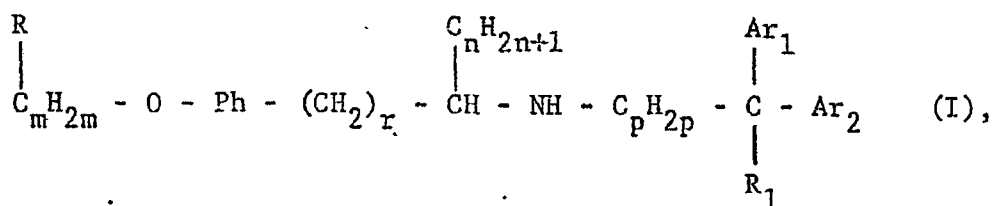
Dr. John E. Francis.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

GOMEZ-ACEBO

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



5 donde R significa un resto aromático, nitrogenoso, mono- o
bicíclico, de 5 ó de 6 miembros, insustituído o sustituído
por 1 o varios grupos alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi infe-
rior, trifluórometilo o amino, o uno o varios átomos de halóge-
no, Ph significa un resto fenileno, que, en caso dado, puede
10 estar sustituído por uno de los sustituyentes mencionados pa-
ra R, cada uno de los símbolos Ar_1 y Ar_2 significa un resto
fenilo, en caso dado puede estar sustituído por uno de los
sustituyentes mencionados para R, n representa un número de 0
a 4, y cada uno de los símbolos m y p representa un número de
15 1 a 4, r significa el número 1 ó 2, y R_1 significa hidrógeno o
hidroxilo, y las sales de estos compuestos.

El mencionado resto R azacíclico contiene preferen-
temente un átomo de nitrógeno y es especialmente monocíclico,
por ejemplo, 2- ó 3-pirrolilo, 2-, 3- ó 4-piridilo. El resto R
20 puede llevar también, sin embargo, dos anillos aromáticos,
tales como el resto 2-, 3- ó 4-indolílico o -quinolílico,
el resto 1-, 3- ó 4-isoindolílico o -isoquinolílico. Los res-
tos R están preferentemente sin sustituir, pero también pueden
estar sustituídos, en primer lugar por uno ó dos sustituyentes.
25 Estos son alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo, n- o

i-propilo o -butilo; hidroxí; alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, etoxi, n- o i-propoxi o -butoxi; halógeno, por ejemplo, flúor, cloro o bromo; trifluórmétilo; o amino.

5 La expresión "inferior" define en los restos o compuestos orgánicos mencionados más arriba o a continuación, aquéllos con un máximo de 7, preferentemente hasta 4, en primer lugar con 1 ó 2 átomos de carbono.

10 El resto fenileno Ph y los restos fenilo Ar_1 y Ar_2 están preferentemente por 1,4-fenileno insustituído, pero también por 1,2- ó 1,3-fenileno, o bien fenilo, o por aquellos restos que llevan un sustituyente alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o trifluórmétilo, por ejemplo, uno de los sustituyentes mencionados para el resto R. El símbolo R_1 significa preferentemente hidrógeno, pero también hidroxí.

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

25 Las sales de los compuestos de fórmula general I son, preferentemente, las sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables, por ejemplo, aquéllas de los ácidos mencionados más abajo.

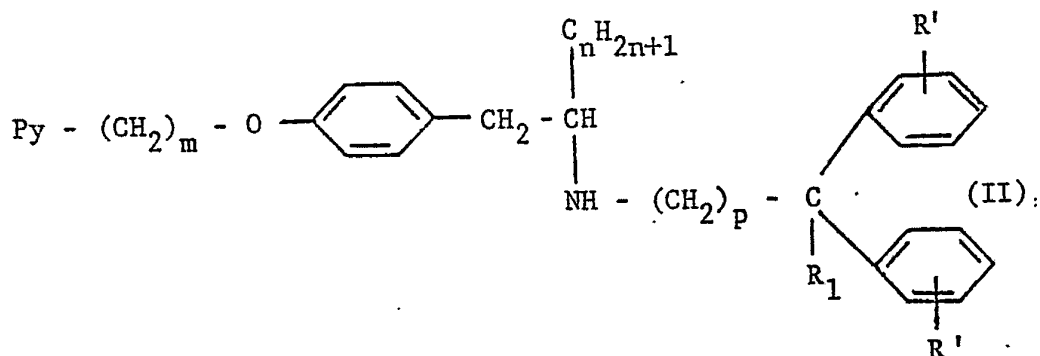
30 Los compuestos de la invención muestran valiosas propiedades farmacológicas, en primer lugar efectos hipotensivos, antihipertensivos y reductores de la frecuencia cardíaca. Estas propiedades farmacológicas se pueden demostrar en ensayos

con animales, preferentemente en mamíferos, tales como ratas, gatos, perros o monos como objetos de ensayo. Los animales pueden ser normotensivos o hipertensivos, por ejemplo, ratas genética o adrenal-regenerativamente hipertensivas. Los nuevos
5 compuestos se les pueden administrar por vía enteral o parenteral, preferentemente oral, o subcutánea, intravenosa, intraperitoneal o intraduodenalmente, por ejemplo, mediante cápsulas de gelatina o en forma de suspensiones o bien soluciones acuosas que contengan fécula. La dosis empleada puede encontrarse en un margen desde aproximadamente entre 0,1 y 100
10 mg/kg/día, preferentemente aproximadamente 1 y 50 mg/kg/día, especialmente aproximadamente 5 y 25 mg/kg/día. El efecto reductor de la presión sanguínea se registra bien directamente con un catéter, que, por ejemplo, se ha introducido en la arteria femoral de un perro, o en la arteria caudal de una rata,
15 o indirectamente por esfigmomanometría en el rabo de la rata o un instrumento de transmisión. La presión sanguínea se determina antes y después de la administración de la sustancia activa en mm Hg. Así, por ejemplo, el $d, \ell\text{-}1\text{-}\sqrt{4}\text{-}(2\text{-piridilmetoxi})\text{-fenil}\text{-}2\text{-}(3,3\text{-difenilpropilamino})\text{-propano}$, un representante
20 típico de los compuestos de la presente invención, preferentemente en forma de su maleato, fumarato u oxalato, o especialmente su antípoda levogiro, es altamente eficaz en las ratas hipertensivas mencionadas en una dosis peroral de 5 mg/kg/día o menos, y como máximo 24 horas después de la administración. Las dosis antihipertensivamente eficaces influyen sólo poco la función nerviosa simpática contrario a los agentes antihipertensivos, que desarrollan su efecto por bloqueo neurónico adrenérgico. Esto se puede apreciar por variaciones de presión
30 después de irritación eléctrica del tramo de nervios espinal en las ratas, cuya médula ha sido destruída. El mencionado com

5 puesto se diferencia también de ciertos medios antihipertensivos de efecto central, que producen sedación. Además, en los monos no se pueden apreciar sedaciones en dosis hipotensivas, tal y como las provoca el α -metil-dopa. Los compuestos de la presente invención se pueden emplear, por lo tanto, como antihipertensivos o medios provocadores de bradicardia, por ejemplo, para el tratamiento o manipulación de presión sanguínea primaria o secundaria alta, o bien Angina pectoris. También se pueden emplear como productos intermedios para la preparación de otros compuestos o preparados valiosos, especialmente de 10 eficacia farmacológica.

Compuestos preferentes son aquéllos de fórmula I, donde R significa un resto 2- ó 3-pirrolilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 3- ó 4-indolilo o -quinolilo, 1-, 3- ó 4-isoindolilo o -isoquinolilo, insustituído o sustituido como máximo por 15 dos grupos alquilo inferior o alcoxi inferior o átomos de halógeno, 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 o (trifluórmetil)-1,3- ó -1,4-fenileno, cada uno de los símbolos Ar_1 y Ar_2 significan fenilo, (alquilo inferior)-fenilo, (alcoxi inferior)-fenilo, 20 (halógeno)-fenilo o (trifluórmetil)-fenilo, cada uno de los símbolos m, n y p representa un número de 1 a 4, r el número 1 ó 2, y R_1 significa hidrógeno o hidroxilo, y sus sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables. 25

Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula general II



5 donde Py significa un resto 2-, 3- ó 4-piridilo, en caso dado sustituido por uno ó dos sustituyentes seleccionados de entre alquilo, alcoxi, flúor o cloro, el símbolo R' significa hidrógeno, alquilo, alcoxi, flúor, cloro o trifluórmtilo, conteniendo en los restos Py y R' el alquilo y el alcoxi 1 - 4 átomos de carbono, 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 utilizables.

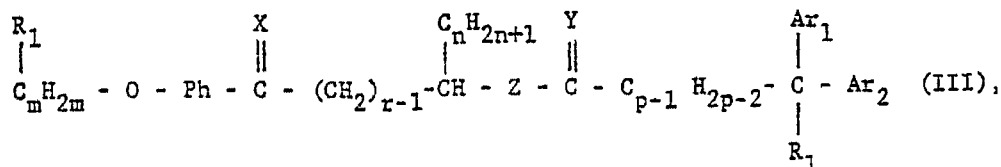
10 También tienen preferencia los compuestos de fórmula general II, donde Py significa un resto 2-, 3- ó 4-piridilo, que, en caso dado, está sustituido por un sustituyente seleccionado de entre metilo, metoxi o cloro, R' significa hidrógeno, metilo, metoxi, flúor, cloro, o trifluórmtilo, cada uno de los símbolos m, n y p significan el número 1 ó 2, R₁ significa hidrógeno o hidroxí, y sus sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables.

20 Tienen especial preferencia los compuestos de fórmula general II, donde Py significa 2- ó 4-piridilo, cada uno de los símbolos m y n representa 1, p representa 2, y cada uno de los símbolos R₁ y R' significan hidrógeno, y sus sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables.

Los compuestos de la presente invención se pueden ob

tener según métodos en sí conocidos, preferentemente

1) reduciendo los compuestos carbonilo de fórmula general
III

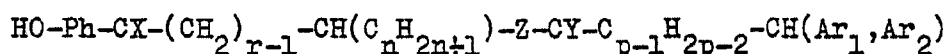


5 donde uno o ambos símbolos X e Y significan oxígeno, o bien el otro símbolo significa H₂, y Z significa un grupo -NH libre o protegido.

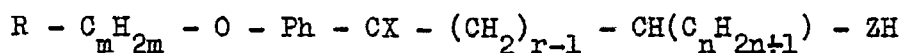
Un grupo amino Z protegido es, preferentemente, un grupo fácilmente liberable, por ejemplo, por hidrólisis o hidrogenólisis, por ejemplo, una agrupación amida o, preferente-
10 mente, una agrupación bencilo. Tales son, por ejemplo, los grupos alcancoilamino inferior, aralcancoilamino o α-aralquil-amino, por ejemplo, C_nH_{2n+1}-CON o Ar₁-C_nH_{2n}-CON, cuando Y = H₂, o C_nH_{2n+1}-CHAR₁-N, cuando Y = O ó H₂.

15 La reducción de las cetonas y/o amidas de fórmula III se realiza según métodos en sí conocidos. Así se reducen las cetonas, por ejemplo, por reacción con un hidrazida aril-sulfonílico y a continuación con hidruro de sodio-boro. Las amidas se reducen preferentemente con agentes reductores, ta-
20 les como 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, hidruro de sodio-boro o hidruro de litio- o sodio-trial-coxi inferior- o -bis-alcoxi-alcoxi-aluminio, tales como hidru-
25 ro de litio-tri-t-butoxi- o sodio-bis-(2-metoxi-etoxi)-aluminio.

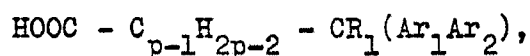
Los productos de partida se pueden obtener en forma en sí conocida, preferentemente según los métodos descritos en los ejemplos. Así se obtienen, por ejemplo, los productos de partida de fórmula III por reacción de los correspondientes fenolatos, por ejemplo, las sales de metal alcalino, tales como las sales del sodio o del potasio de fenoles de fórmula



con ésteres reactivos de alcoholes de fórmula $\text{R-C}_m\text{H}_{2m}\text{-OH}$. Estos ésteres reactivos se derivan de ácidos fuertes inorgánicos u orgánicos, preferentemente hidrácidos halogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido iodhídrico o ácidos alcansulfónicos o ácidos bencenosulfónicos, por ejemplo, ácidos metan-, p-tolueno- ó m-bromobenceno-sulfónicos. Los productos de partida de fórmula III se pueden obtener también por reacción de aminas de fórmula

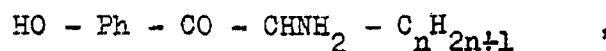


con derivados funcionales reactivos de ácidos de fórmula



por ejemplo, con sus haluros o anhídridos.

Los fenoles anteriormente mencionados o bien son conocidos o se pueden obtener por condensación de los compuestos descritos en la patente belga nº 660.217, es decir, aquéllos de la fórmula general

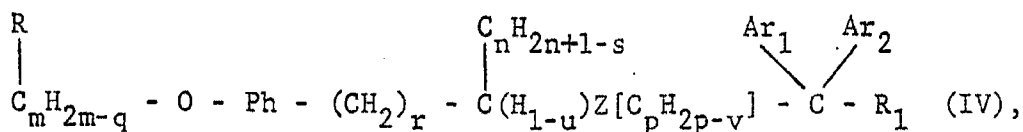


con los derivados de alcohol o bien de ácido arriba menciona-

dos, en etapas consecutivas, o también según las condiciones mencionadas más adelante en el procedimiento 3).

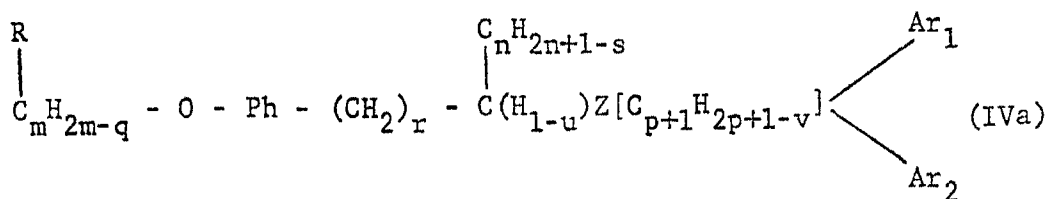
Otro procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula I consiste en

- 5 2) reducir las olefinas o bases de Schiff de fórmula general IV



10 donde uno de los símbolos q, s y v es el número 2 y los otros están por 0 ó 2, u es 0, y Z significa NH libre o protegido, o Z es un átomo de nitrógeno, u significa 1, v es 0 ó 2, y los demás índices tienen los significados arriba indicados, o Z significa un átomo de nitrógeno, u está por 0, v es el número 1 ó 3 y los demás índices tienen los significados arriba indicados.

- 15 Para los compuestos, donde R₁ significa hidrógeno, este procedimiento consiste en reducir las olefinas o bases de Schiff de la fórmula general IVa

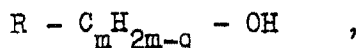


20 donde uno de los símbolos q, s y v es el número 2 y los demás significan 0 ó 2, u es 0, y Z significa NH libre o protegido, o Z es un átomo de nitrógeno, u significa 1, v significa 0 ó

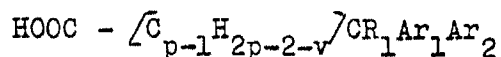
2 y los demás índices tienen los significados arriba indicados, o Z significa un átomo de nitrógeno, u está por O, v significa el número 1 ó 3, y los demás índices tienen los significados más arriba indicados.

5 La reducción de los productos de partida de fórmula IV y IVa se efectúa según métodos en sí conocidos, por ejemplo, con hidrógeno en presencia de catalizadores, por ejemplo, catalizadores de platino o níquel, o con hidrógeno nascente, por ejemplo, con hidrógeno electrolíticamente producido, prefe-
10 rentemente en las bases de Schiff IV y IVa. Estas se pueden reducir también con los agentes de reducción mencionados más arriba en el procedimiento 1), preferentemente con hidruros de metal ligero sencillos o complejos, por ejemplo, boranos o hidruro de sodio-boro. Las bases de Schiff, donde n significa
15 O, u está por 1 y v representa 1 (ó 3), se pueden reducir también con compuestos de $C_n H_{2n+1}$ -Grignard, por ejemplo, haluros de alquilo inferior-magnesio. El producto de adición obtenido se hidroliza con agua o sales de amonio acuosas. Se obtienen así productos de procedimiento de fórmula I, donde n es un núme-
20 ro de 1 a 4, o el resto $C_p H_{2p}$ representa una cadena ramifica-
da.

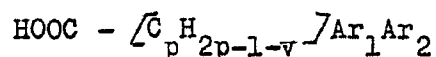
 Los productos de partida de olefina de fórmulas IV y IVa se pueden obtener análogo a los productos de partida de carbonilo de fórmula III, por las condensaciones arriba men-
25 cionadas, seleccionándose compuestos insaturados correspondientes, esto es, ésteres reactivos de alcoholes de fórmula general



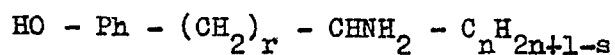
o derivados de ácidos de fórmula



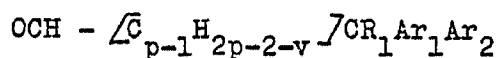
para la preparación de los compuestos de fórmula IV, o derivados de ácidos de fórmula



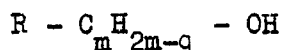
5 para la obtención de los productos de partida de fórmula IVa, y reducción de un grupo carbonilo en los compuestos de amida obtenidos con los agentes de reducción mencionados en el procedimiento 1), preferentemente con hidruros de metal ligero complejos, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, Las bases de Schiff de fórmula IV se pueden obtener de las correspondien
10 tes aminas libres o protegidas de fórmula



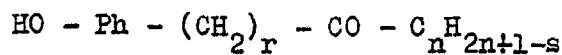
por condensación con aldehidos de fórmula



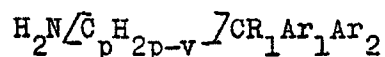
15 y a continuación con un éster reactivo de un alcohol de fórmula



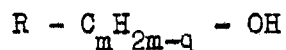
Las bases de Schiff de fórmula IV se pueden obtener también de las correspondientes cetonas libres o protegidas
20 de fórmula



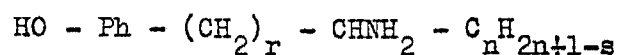
por condensación con aminas de fórmula



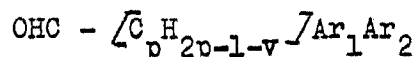
y a continuación con un éster reactivo de un alcohol de fórmula



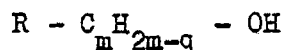
5 Las bases de Schiff de fórmula IVA se pueden obtener de aminas libres o protegidas de fórmula



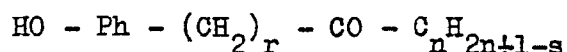
por condensación con aldehidos de fórmula



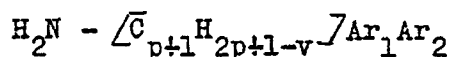
10 y a continuación con un éster reactivo de un alcohol de fórmula



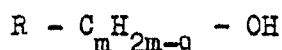
Las bases de Schiff de fórmula IVA se preparan también de las correspondientes cetonas libres o protegidas de fórmula



15 por condensación con aminas de fórmula

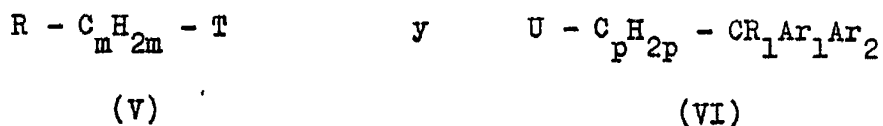


y a continuación con un éster reactivo de un alcohol de fórmula

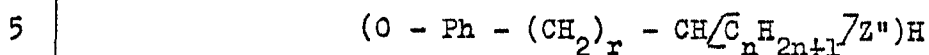


20 Otro procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula general I consiste en

3) condensar los compuestos de fórmula general V y VI



o sus sales reactivas, donde uno de los símbolos T y U representa el grupo de fórmula



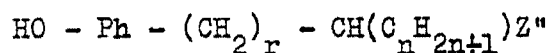
donde Z'' significa NH libre o protegido, y el otro de los símbolos T y U significa un grupo hidroxil esterificado reactivo, o U significa amino y T está por el grupo mencionado, donde Z'' significa un grupo hidroxil esterificado reactivo, por ejemplo, bromo.

10 Los ésteres reactivos se derivan de ácidos fuertes, inorgánicos u orgánicos, preferentemente hidrácidos halogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o iodhídrico, y ácidos alcansulfónicos o ácidos bencenosulfónicos, por ejemplo, ácidos metan-, p-tolueno- o m-bromobencenosulfónicos.

15 La condensación de los productos de partida V y VI se efectúa preferentemente empleando sales reactivas de fenoles o bien aminas, por ejemplo, sales de metal alcalino, tales como sales sódicas o potásicas, o en presencia de medios de condensación, donde los ácidos eliminados (TH, UH o Z''H) son neutralizados, y/o recogiendo el agua formada. Tales medios son bases (nitrogeno) inorgánicas u orgánicas, por ejemplo, carbonatos o hidrógenocarbonatos de metal alcalino o de metal
20 alcalinotérreo, tri- alquilo inferior-aminas, o piridinas, o bien formas anhídrido de hidratos de sal o disolventes azeotró

picos.

Los compuestos de partida de fórmulas V y VI se obtienen, en forma similar a los productos de partida anteriormente descritos, por ejemplo, por condensación de los compuestos de fórmula



con compuestos de fórmula $\text{R} - \text{C}_m\text{H}_{2m} - \text{T} \text{ ó } \text{U} - \text{C}_p\text{H}_{2p} - \text{CH}(\text{Ar}_1\text{Ar}_2)$ donde T significa un grupo hidroxil esterificado reactivo, y uno de los símbolos U y Z" significa T y el otro significa el grupo amino primario. La protección de los grupos amino se puede realizar en forma conocida, por ejemplo, similar a como se describe en las patentes francesas 2.013.686 y 2.013.689.

Los correspondientes productos de partida de fórmulas III, IV, IVa, V y VI, donde $\text{R} - \text{C}_m\text{H}_{2m}$ significa un grupo bencilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, $\text{Ar}_1 - \text{CH}_2$, han sido descritos en la patente sudafricana 75/5018 del mismo solicitante. Estos compuestos se pueden hidrogenolizar según los ejemplos 8 ó 10 de la presente solicitud, obteniéndose productos de partida adecuados para la obtención de los productos del procedimiento de las fórmulas I ó II.

Los grupos amino Z y Z" protegidos o metalizados se pueden liberar bien en el transcurso de los procedimientos 1) a 3) de arriba o, ulteriormente, en forma en sí conocida, por ejemplo, por hidrólisis de las agrupaciones amida o por hidrogenólisis de los grupos α -aralquilo, bien con agua o, preferentemente, con ácidos acuosos o bien bases, especialmente con ácidos minerales acuosos o hidróxidos de metal alcalino, o bien grupos α -aralquilo con hidrógeno catalíticamente activado.

Los compuestos obtenidos según la presente invención se pueden transformar en forma conocida entre sí. Así, por ejemplo, los compuestos de halógeno obtenidos se pueden deshalogenizar bien en el transcurso de las hidrogenaciones
5 arriba descritas o ulteriormente bajo condiciones drásticas, por ejemplo, a temperatura más elevada y/o presión. El desarrollo de estas reacciones se puede observar y controlar por la cantidad del hidrógeno consumido.

Los compuestos de la invención se pueden obtener,
10 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 forma en sí conocida, por ejemplo, con amoníaco, alcalis o intercambiadores de iones en las bases libres. Las bases libres obtenidas se pueden trans-
15 formar en sus sales con ácidos, especialmente con aquéllos que dan sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables. Tales ácidos son los ácidos inorgánicos, por ejemplo, los ácidos minerales, tales como los hidrácidos halogenados, por ejemplo, el ácido clorhídrico o bromhídrico, o el ácido sulfúrico,
20 fosfórico, nítrico o perclórico; o ácidos orgánicos, tales como ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo, ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, maléico, hidroximaléico, pirúvico, fenilacético, benzóico, aminobenzóico, an-
25 tranílico, 4-hidroxibenzóico, salicílico, 4-aminosalicílico, embóico, nicotínico, metanosulfónico, etansulfónico, hidroxietansulfónico, etilensulfónico, halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico, sulfanílico o ciclohexil-sulfamínico; metionina, triptofano, lisina o arginina, o ácido
30 ascórbico. Estas u otras sales, por ejemplo, los picratos,

se pueden emplear también para la purificación del compuesto libre obtenido.

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 li-
5 bres y sales, según sentido y finalidad, en caso dado también las correspondientes sales o bien compuestos libres.

Las mezclas de isómeros obtenidas se pueden separar según métodos en sí conocidos, por ejemplo, por destilación
10 fraccionada, cristalización y/o cromatografía, en los distintos isómeros. Los productos racémicos se pueden separar en los antípodas ópticos, por ejemplo, al separar sus sales diastereo-
isómeras, por ejemplo, por cristalización fraccionada de los d- ó l-tartratos.

Las reacciones arriba mencionadas se realizan según métodos conocidos, en presencia o bajo ausencia de diluyentes, preferentemente en aquéllos que sean inertes con respecto a
15 los reactantes y los disuelvan, catalizadores, agentes de condensación o neutralización y/o en una atmósfera inerte, bajo
20 refrigeración, a temperatura ambiente o a temperaturas más elevadas, preferentemente en el punto de ebullición del disolvente empleado, a presión normal o más elevada.

La invención se refiere asimismo a la variaciones del presente procedimiento, según las cuales como producto de
25 partida se emplea un producto intermedio obtenido en cualquier etapa del procedimiento, y con él se realizan las etapas de procedimiento que quedan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o según las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o donde un producto
30 de partida se emplea en forma de una sal o de los antípodas

ópticamente puros.

Los compuestos farmacológicamente utilizables de la presente invención se pueden utilizar, por ejemplo, para la obtención de preparados farmacéuticos, que contienen una cantidad eficaz de la sustancia activa junto o en mezcla con excipientes que sean adecuados para la administración enteral o parenteral. Preferentemente se emplean tabletas o cápsulas de gelatina que contienen 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 esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o estearato de calcio, y/o polietilenglicol; las tabletas contienen asimismo aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, pasta de fécula, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa carboximetilica sódica, y/o polivinilpirrolidona, y, si se desea, agentes disgregantes, por ejemplo, féculas, agar, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato sódico, enzimas de los aglutinantes y/o mezclas efervescentes, o agentes de absorción, colorantes, sazonantes y edulcorantes. Los preparados inyectables son, preferentemente, soluciones o suspensiones acuosas isotónicas y los supositorios en primer lugar emulsiones o suspensiones grasas. Los preparados farmacológicos pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, de estabilización, de humectación y/o emulsión, facilitadores de la solubilidad, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Los presentes preparados farmacéuticos, que, si se desea, pueden contener ulteriores sustancias farmacológicamente variadas, se preparan en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procedi-

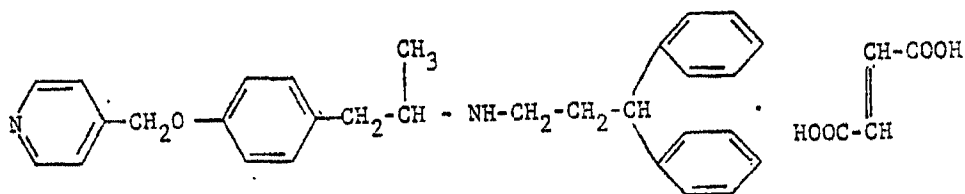
mientos convencionales de mezcla, granulación o grageado, y contienen desde aproximadamente un 0,1 % hasta aproximadamente un 75 %, especialmente desde aproximadamente un 1 % hasta aproximadamente un 50 % de la sustancia activa.

5 Los ejemplos a continuación sirven para ilustrar la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados, y las indicaciones referentes a partes se refieren a partes en peso. Siempre que no se defina de otra manera, la evaporación de los disolventes se efectúa bajo presión reducida.

10 Ejemplo 1

Una mezcla de 10 g de 1-(4-hidroxifenil)-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano (obtenido según Ehrhart et al., patente US 3.152.173), 50 cc de sulfóxido dimetílico, 5 cc de agua y 2,4 g de hidróxido sódico se agita durante una hora a 60°. Esta mezcla se mezclan entonces con 4,9 g de hidrocloro de cloruro 4-piridilmetílico y todo ello se agita en una atmósfera de nitrógeno durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en 300 cc de agua y se extrae con cloruro metilénico. El extracto se trata con carbón activo, se seca y evapora. El residuo se recoge en dietiléter, la solución se lava con solución de hidróxido sódico acuoso 3-n, se seca y evapora. El residuo se disuelve en una cantidad mínima de metanol-acetato de etilo, la solución se neutraliza con ácido fumárico metanólico y se enfría. Se obtiene el fumarato del d,l-1-[4-(4-piridilmetoxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano de fórmula

25



que funde a 142 - 144°.

Ejemplo 2

Una mezcla de 18,8 g de hidrocloreuro de *l*-1-(4-hi-
5 droxifenil)-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, 150 cc de
sulfóxido dimetílico y 15 cc de solución acuosa 10-n de hidróxi-
do sódico se agita durante 75 minutos a temperatura ambiente
en una atmósfera de nitrógeno, después se mezcla con 8,2 g
de hidrocloreuro de cloruro 4-piridilmetílico y todo ello se
10 agita durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de
reacción se vierte en 1500 cc de agua, se extrae con cloruro
metilénico, el extracto se seca y se evapora. El residuo se
disuelve en 500 cc de dietiléter, la solución se lava con so-
lución acuosa 2-n de hidróxido sódico y solución acuosa satu-
15 rada de cloruro sódico, se seca y evapora. 20,6 g del residuo
se disuelven en una cantidad mínima de isopropanol y la solu-
ción se mezcla con 5,48 g de ácido fumárico en isopropanol.
La mezcla se diluye con acetato de etilo y se filtra. El resi-
duo se recoge en solución acuosa 2-n de hidróxido sódico, la
20 mezcla se extrae con acetato de etilo, el extracto se seca
y se evapora. El residuo se recoge en isopropanol y la solución
se neutraliza con ácido oxálico en isopropanol. Se obtiene el
hemioxalato del *l*-1-[4-(4-piridilmetoxi)-fenil]-2-(3,3-dife-
nilpropilamino)-propano, que funde a 199 - 200°. $[\bar{M}]_D = -35,4^\circ$

(al 5 % en metanol). En forma análoga se obtiene el hemihidrato del acetato. P.f. 85 - 88°. $[\bar{M}]_D = -48,2^\circ$ (c = 1 en metanol). El correspondiente diaceton-2-ceto-L-gulonato funde a 211 - 212°. $[\bar{M}]_D = -89,6^\circ$ (c = 0,5 en dimetilacetamida).

5 El producto de partida se prepara como sigue: Una mezcla de 23 g de β -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 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, el precipitado se separa y se lava con isopropanol y dietiléter. Se obtiene el hidrocloreuro del β -1-(4-hidroxifenil)-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, que funde a 244-247°; $[\bar{M}]_D = -35,1^\circ$ (al 5 % en metanol).

10

15

Ejemplo 3

Una mezcla de 5,7 g de hidrobromuro de 1-(4-hidroxifenil)-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, 3,2 g del correspondiente hidrocloreuro de propano, 50 cc de sulfóxido dimetílico y 6,7 cc de solución acuosa 10-n de hidróxido sódico se agita durante una hora a 60°. La mezcla se enfría con hielo, se mezcla con 3,6 g de hidrocloreuro de cloruro 3-piridilmetílico, se agita hasta disolverse todos los componentes sólidos, se calienta durante una hora a 60° y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo-agua, se extrae con acetato de etilo, el extracto se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y evapora. El residuo se recoge en etanol, la solución se acidifica con 2,45 g de ácido maléico en etanol y se diluye con

20

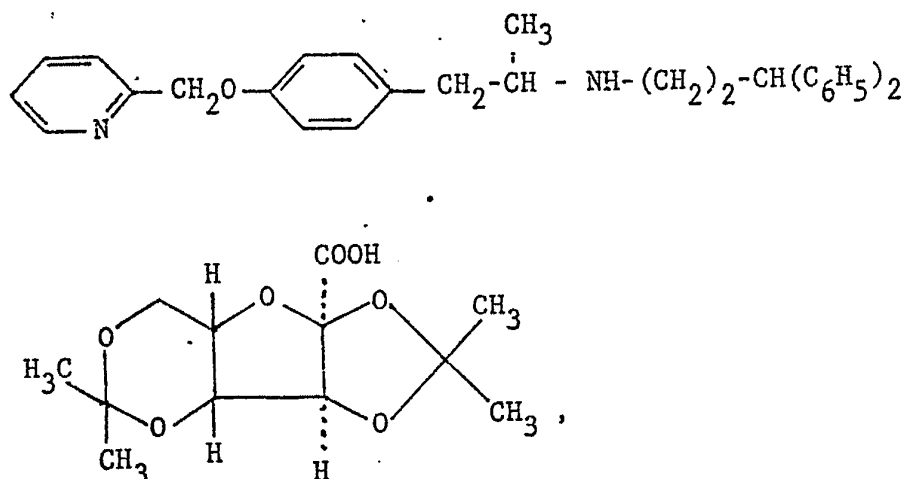
25

30

dietiléter. Se obtiene el maleato del d,ℓ-1- $\sqrt{4}$ -(3-piridilmetoxi)-fenil-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, que funde a 135 - 137°.

Ejemplo 4

5 Una solución de 10,36 g de d,ℓ-1-(4-hidroxifenil)-
2-(3,3-difenilpropilamino)-propano en 75 cc de sulfóxido dime-
tílico y 6 cc de solución acuosa 10-n de hidróxido sódico se
agita durante 45 minutos bajo nitrógeno, después se mezcla,
gota a gota, con 4,92 g de hidrocioruro de cloruro 2-piridil-
10 metílico en 50 cc de sulfóxido dimetílico y la mezcla se agi-
ta durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reac-
ción se vierte sobre 500 cc de agua, se extrae con cloruro me-
tilénico, el extracto se seca y evapora. El residuo se disuel-
ve en una cantidad mínima de etanol y la solución se neutrali-
15 za con hidrato de ácido diaceton-2-ceto-L-gulónico en etanol.
La mezcla se diluye con agua hasta presentarse un enturbiamien-
to. El precipitado obtenido después de enfriar se separa y se
recristaliza en etanol acuoso. Se obtiene el diaceton-2-ceto-
L-gulonato de d,ℓ-1- $\sqrt{4}$ -(2-piridilmetoxi)-fenil-2-(3,3-dife-
20 nilpropilamino)-propano de fórmula



que funde a $147 - 150^{\circ}$. $[\alpha]_D^{25} = -48,3^{\circ}$ ($c = 1$ en metanol).

En forma análoga, partiendo del producto de partida del ejemplo 2, se obtiene el isómero levogiro del compuesto antes mencionado. P.f. $180 - 182^{\circ}$; $[\alpha]_D^{25} = -81,3^{\circ}$. El maleato correspondiente funde a $164 - 165^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} = -52,5^{\circ}$ (para los dos compuestos mencionados en último lugar es $c = 1$ en metanol).

Haciendo reaccionar el compuesto de partida d, mencionado al principio del ejemplo con una cantidad equivalente de hidrocloreto de cloruro α -quinolilmetílico, se obtiene el d, ℓ -1-[4-(2-quinolilmetoxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano. Su maleato funde a $177 - 179^{\circ}$.

Ejemplo 5

Una solución de 7,8 g de 1-(3-metil-4-hidroxifenil)-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano en 18,5 cc de sulfóxido dimetílico se mezcla con 1 cc de solución acuosa 10-n de hidróxido sódico y todo ello se agita durante 40 minutos a 60° . La solución se mezcla con 0,82 g de hidrocloreto de cloruro 2-piridilmetílico y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en 100 cc de agua, la solución se pone fuertemente básica con 5 cc de solución acuosa 10-n de hidróxido sódico y se extrae con dietiléter. El extracto se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y evapora. El aceite obtenido como residuo se recoge en una cantidad mínima de isopropanol, la solución se mezcla con 0,58 g de ácido maléico y se calienta en el baño maría hasta alcanzar homogeneidad. Después de enfriar se separa el precipitado, se lava con dietiléter y se seca. Se obtiene el maleato de d, ℓ -1-[3-metil-4-(2-piridilmetoxi)-fenil]-

2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, que funde a 177 - 178°.

Ejemplo 6

Una mezcla de 5 g de 1-(4-hidroxifenil)-3-(3,3-difenilpropilamino)-butano (patente US 3.262.977), 1,2 g de hidróxido sódico, 10 cc de agua y 100 cc de sulfóxido dimetílico se calienta durante 30 minutos a 60°. La mezcla se mezcla entonces con 2,3 g de hidrocloreuro de cloruro 2-piridilmetílico, se agita durante la noche a temperatura ambiente y se diluye con agua. La mezcla de reacción se extrae con éster acético, el extracto se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y evapora. El aceite obtenido como residuo se disuelve en 200 cc de acetato de etilo seco, la solución se trata con 3,2 g de ácido maléico y se agita durante 5 horas. El precipitado se separa y se recristaliza en isopropanol. Se obtiene el maleato de d, l -1-4-(2-piridilmetoxi)-fenil-3-(3,3-difenilpropilamino)-butano puro, que funde a 155 - 156°.

Ejemplo 7

Una mezcla de 4,3 g de hidrobromuro de 1-(3-flúor-4-hidroxifenil)-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, 1,4 g de hidróxido sódico en 5 cc de agua y 50 cc de sulfóxido dimetílico se calienta a 60° y se mezcla con 1,7 g de hidrocloreuro de cloruro 2-piridilmetílico. Todo ello se agita durante la noche a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y evapora. El aceite obtenido como residuo se recoge en metanol caliente, la solución se filtra y el filtrado se mezcla con 1 g de ácido maléico y se

enfría en la nevera. El precipitado se separa, se lava con acetato de etilo y se seca. Se obtiene el maleato de d, ℓ -1-[3-flúor-4-(2-piridilmetoxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, que funde a 145 - 150°.

5 Ejemplo 8

Una mezcla de 3,4 g de 1-(4-hidroxifenil)-2-(2,2-difeniletilamino)-propano, 1 g de hidróxido sódico en 5 cc de agua y 50 cc de sulfóxido dimetílico se calienta a 60° y se mezcla con 1,7 g de hidrocloreuro de cloruro 2-piridilmetílico. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente, después se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca, evapora y el residuo se disuelve en 30 cc de metanol caliente. La solución se mezcla con 1,1 g de ácido maléico, se enfría y después se trata con 30 cc de dietiléter. El precipitado obtenido se lava con acetato de etilo y se seca. Se obtiene el maleato de d, ℓ -1-[4-(2-piridilmetoxi)-fenil]-2-(2,2-difeniletilamino)-propano, que funde a 167-169°.

El producto de partida se obtiene como sigue: Una mezcla de 4,6 g de hidrocloreuro de d, ℓ -1-(4-benciloxifenil)-2-(2,2-difeniletilamino)-propano, 0,4 g de hidróxido sódico, 50 cc de etanol y 0,5 g de catalizador de paladio sobre carbón al 10 % se agita bajo nitrógeno a 3 atmósferas durante 72 horas. Se obtiene el 1-(4-hidroxifenil)-2-(2,2-difeniletilamino)-propano, que se emplean sin ulterior purificación.

En forma análoga se hidrogena también el hidrocloreuro de d, ℓ -1-(4-benciloxifenil)-2-(3,3-difenilpropilamino)-butano y se transforma en el maleato de d, ℓ -1-[4-(2-piridilmetoxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-butano, que funde a

122,5 - 124,5°. En forma análoga se prepara también el maleato de d, ℓ -1-[4-(2-piridilmetoxi)-fenil]-2-[4,4-di-(4-flúorfenil)-butilamino]-propano. P.f. 169 - 171°.

Ejemplo 9

5 Una mezcla de 21,76 g de d, ℓ -1-(4-hidroxifenil)-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, 6,3 cc de solución acuosa 10-n de hidróxido sódico y 100 cc de sulfóxido dimetílico se agita durante 2 horas a 60° y después se mezcla con 8,91 g de cloruro 5-metil-2-piridilmetílico. La mezcla de reacción
10 se agita durante 24 horas a temperatura ambiente, se diluye con 400 cc de agua y se extrae con cloruro metilénico. El extracto se seca, se evapora y el aceite que queda como residuo se recoge en isopropanol. La solución se acidifica con ácido maléico en isopropanol hasta un pH de 5. Se obtiene el maleato
15 de d, ℓ -1-[4-(5-metil-2-piridilmetoxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, que funde a 155 - 157°.

En forma análoga se prepara también el maleato de d, ℓ -1-[4-(6-metil-2-piridilmetoxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano. P.f. 131-133°.

20 Ejemplo 10

Una mezcla de 1,9 g de N-[2-(4-hidroxifenil)etil]-3,3-difenilpropilamina, 0,6 cc de solución acuosa 10-n de hidróxido sódico y 40 cc de sulfóxido dimetílico se calienta durante 30 minutos a 60° y después se mezcla con una mezcla
25 de 0,94 g de hidrocloruro de cloruro 2-piridilmetílico y 0,6 cc de solución acuosa 10-n de hidróxido sódico. La mezcla se agita en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 20 horas, se diluye con 50 cc de agua y con otros 7

cc de solución acuosa 10-n de hidróxido sódico, y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca, evapora y el aceite obtenido se recoge en cloroformo. La solución se mezcla con dietil-
5 éter seco y el material sólido obtenido se separa. La solución residual se lava con solución acuosa 2-n de hidróxido sódico, se seca y evapora. El residuo se recoge en una cantidad mínima de isopropanol. La solución se acidifica con ácido maléico, con lo que se separa el maleato de 1- $\sqrt{4}$ -(2-piridilmetoxi)-fenil-
10 2-(3,3-difenilpropilamino)-etano. P.f. 181 - 182°.

El producto de partida se prepara como sigue: Una mezcla de 7,5 g de N- $\sqrt{2}$ -(4-benciloxifenil)-etil-3,3-difenilpropilamina, 125 cc de etanol y 0,25 g de catalizador de paladio sobre carbón al 10 %, se agita bajo hidrógeno a 3 atmósferas durante 20 horas. Se agregan entonces 4,5 g de catalizador fresco y la hidrogenación se continúa a 3 atmósferas durante 70 horas. La mezcla de reacción se filtra y se evapora. Se obtiene la N- $\sqrt{2}$ -(4-hidroxifenil)-etil-3,3-difenilpropilamina, que está lo suficientemente pura para la ulterior elaboración.

20 Ejemplo 11

Una solución de 22 g de d, l-1- $\sqrt{4}$ -(2-piridilmetoxi)-fenil-2-(3,3-difenilalilamino)-propano en 300 cc de etanol se mezcla con 5 g de un catalizador de platino sobre carbón al 10 % y la mezcla se hidrogena a temperatura ambiente hasta
25 terminar la recepción de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se evapora y el residuo se recoge en etanol. La solución se acidifica con ácido diaceton-2-ceto-L-gulonico, Se obtiene el diaceton-2-ceto-L-gulonato de d, l-1- $\sqrt{4}$ -(2-piridilmetoxi)-fenil-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano,
30 que funde a 147 - 150°. El producto es idéntico a aquél del

ejemplo 4.

El producto de partida se prepara como sigue: Una mezcla de 12,1 g de d,ℓ-4-(2-piridilmetoxi)-anfetamina, 400 cc de etanol absoluto y 10,4 g de aldehído β-fenilcinamónico se mezcla gota a gota, bajo agitación, con una solución de 3,5 g de hidruro de sodio-boro en 10 cc de agua. Todo ello es entonces agitado y se hierve durante la noche bajo reflujo, se concentra y el concentrado se diluye con agua. La mezcla se extrae con acetato de etilo, la capa orgánica se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y evapora. Se obtiene el d,ℓ-1-[4-(2-piridilmetoxi)-fenil]-2-(3,3-difenilalilamino)-propano.

Ejemplo 12

Una mezcla de 15 g de d,ℓ-1-[4-(2-piridilmetoxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropionamido)-propano en 150 cc de tetrahidrofurano se mezcla, gota a gota, en una atmósfera de nitrógeno, a 0°, con 200 cc de borano 1-molar en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita entonces durante la noche en una atmósfera de nitrógeno y se hierve bajo reflujo, se enfría a 0°, se trata en porciones con 200 cc de metanol, se calienta a 50° y se evapora. El residuo se recoge de nuevo en 200 cc de metanol, se calienta a 50° y evapora. El compuesto libre obtenido como residuo se transforma entonces en su sal según el ejemplo 4. Se obtiene el diacetón-2-ceto-L-gulonato de d,ℓ-1-[4-(2-piridilmetoxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, que funde a 147 - 150°. El producto es idéntico a aquél del ejemplo 4.

El producto de partida se prepara como sigue: Una mezcla de 6 g de d,ℓ-4-(2-piridilmetoxi)-anfetamina, 10,9 g

de anhídrido de ácido 3,3-difenilpropiónico, 80 cc de benceno y dos gotas de ácido sulfúrico concentrado se calienta bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla enfriada se lava con solución acuosa de hidrógenocarbonato sódico y agua, se seca y evapora. Se obtiene el d, ℓ -1-[4-(2-piridilmetoxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropionamido)-propano.

Ejemplo 13

Una mezcla de 5 g de d, ℓ -4-(2-piridilmetoxi)-anfetamina, 5,4 g de bromuro 3,3-difenilpropílico, 4 g de diisopropil-etilamina y 50 cc de dimetilformamida se agita en una atmósfera de nitrógeno durante 3 días a 100°. La mezcla de reacción se diluye con agua, se extrae varias veces con dietiléter, el extracto se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora aproximadamente a 1,0 mm Hg. El residuo se trata entonces con ácido diacetón-2-ceto-L-gulónico según el ejemplo 4. Se obtiene el diacetón-2-ceto-gulonato de d, ℓ -1-[4-(2-piridilmetoxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropil-amino)-propano, que funde a 147 - 150°. El producto es idéntico a aquél del ejemplo 4.

Ejemplo 14

Una mezcla de 4,5 g de 4-(2-piridilmetoxi)-fenilacetona, 4,2 g de 3,3-difenilpropilamina y 50 cc de etanol absoluto se hierve durante una hora bajo reflujo, se enfría a temperatura ambiente y bajo agitación se trata cuidadosamente con 3 g de hidruro de sodio-boro en 12 cc de agua. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente, se diluye con agua, y, para eliminar la mayor parte del etanol, se concentra. El residuo se purifica según el ejemplo 4.

Se obtiene el diacetón-2-ceto-L-gulonato de d, ℓ -1- $\sqrt{4}$ -(2-piridilmetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, que funde a 147 - 150°. El producto es idéntico a aquél del ejemplo 4.

5 Ejemplo 15

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

Componentes:

10	maleato de ℓ -1- $\sqrt{4}$ -(2-piridilmetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -2-(3,3-difenilpropilamino)-propano	500 g
	lactosa	1706 g
	fécula de maíz	90 g
	polietilenglicol 6000	90 g
	polvo de talco	90 g
15	estearato de magnesio	24 g
	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 la 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 al material pulverulento y, en caso dado, bajo adición de ulterior cantidad de agua se granula. El granulado se seca durante la noche a 35°, se impulsa 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 una muesca de rotura.

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

Componentes:

5	fumarato de d, l -1- $\sqrt{4}$ -(4-piridilmetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -2-(3,3-difenilpropilamino)-propano	1000 g
	Lactosa	2800 g
	Polvo de talco	200 g

10 Procedimiento: Los materiales pulverulentos se tamizan a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. Después se homogeniza la sustancia activa primeramente con el talco y seguidamente con la lactosa en un mezclador adecuado. Con una máquina llenadora se llenan cápsulas del número 1 en cada caso con 400 mg de la mezcla.

15 En forma análoga se preparan también tabletas y cápsulas con los otros compuestos de los ejemplos.

Ejemplo 16

20 Una solución de 8000 cc de borano 1-molar en tetrahidrofurano se diluye con 1000 cc de tetrahidrofurano y en el transcurso de 30 minutos se mezcla en porciones, en una atmósfera de nitrógeno, bajo agitación a -5° , con 710 g de l-1- $\sqrt{4}$ -(2-piridilmetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -2-(3,3-difenilpropionamido)-propano. Terminada la adición se calienta la mezcla a temperatura ambiente en el transcurso de una hora y la solución incolora clara, se calienta débilmente hasta reflujo. La solución se hierve durante 5 horas bajo reflujo y se agita durante la noche 25 a temperatura ambiente. La solución se vuelve a enfriar a -5° y en el transcurso de 45 minutos se mezcla lentamente con 3000 cc de ácido clorhídrico al 37 %. El aparato de reacción se apresta para la destilación y el tetrahidrofurano se separa por

destilación a una presión de 5 mm Hg y 50°. La solución turbia residual se trata con 8000 cc de agua y la solución acuosa se lava con 4000 cc de dietiléter. La solución acuosa se agita y se enfría a 5°, se ajusta con 1800 cc de solución
5 acuosa al 50 % de hidróxido sódico a un pH de 13 y se extrae con dietiléter. El extracto se seca, se filtra y se evapora a 40°. Se obtiene el *l*-1-[4-(2-piridilmetoxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano.

685 g del compuesto mencionado en último lugar
10 se disuelve en 5000 cc de acetato de etilo y la solución se filtra en un matraz de 12000 cc, de capacidad, dotado de agitador, termómetro y embudo goteador. La solución clara se agita y se mezclan lentamente con una solución de 182,6 g de ácido maléico en 250 cc de metanol. La suspensión obtenida
15 se agita durante 4 horas, se enfría a 5° y se filtra. Los cristales blancos obtenidos se lavan con 1000 cc de acetato de etilo frío y se secan en vacío a 60°. Se obtiene el maleato correspondiente.

800 g del maleato en 4000 cc de una mezcla 1:1 de
20 etanol absoluto-agua se disuelven a 80°, y la solución clara se deja enfriar a temperatura ambiente y se deja reposar durante la noche, con lo que termina la cristalización. Los cristales se separan por filtración, se lavan con 200 cc de una mezcla 1 : 1 de etanol absoluto-agua y se seca en vacío a 60°.
25 Esta cristalización se repite una vez, obteniéndose el *l*-maleato, que funde a 165 - 166°.

665 g de este maleato se disuelven en 3000 cc de
etanol absoluto hirviendo y la solución se trata con 20 g de carbón descoloreador. La mezcla se filtra y el filtrado
30 casi incoloro se deja enfriar a temperatura ambiente. Se com-

pleta así la cristalización. Los cristales se separan por filtración, se lavan con 250 cc de etanol absoluto y se seca en vacío a 60°. Se obtiene el maleato arriba mencionado.

$$[\bar{M}]_D = -46,97^\circ \text{ (c = 1 en metanol).}$$

5 El producto de partida se prepara como sigue:

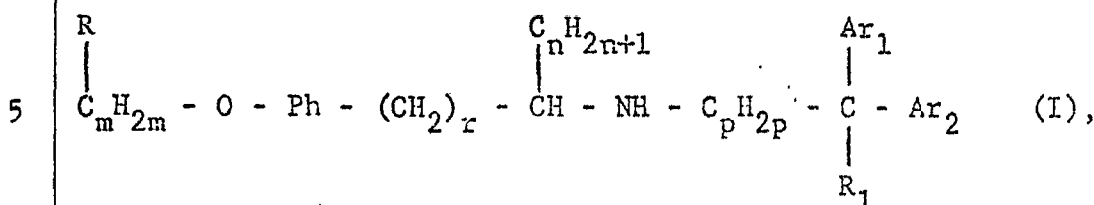
Una solución de 609,1 g de ρ -1-(4-hidroxifenil)-2-(3,3-difenilpropionamido)-propano en 2000 cc de sulfóxido dimetílico se mezcla lentamente con 450 cc de solución acuosa 10-n de hidróxido sódico. La solución amarilla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y después se mezcla en el transcurso de una hora lentamente con una solución de 375 g de hidroclo-
10 ruro de cloruro 2-piridilmetílico en 1700 cc de sulfóxido di-
metílico. La suspensión obtenida se agita durante la noche a temperatura ambiente y después se mezcla lentamente con 6000
15 cc de agua. Después de la adición del agua se agita la suspen-
sión durante 1 1/2 horas a temperatura ambiente, se filtra,
el residuo se lava con 4000 cc de agua y se seca en vacío a
60°. Se obtiene el ρ -1-[4-(2-piridilmetoxi)-fenil]-2-(3,3-
difenilpropionamido)-propano, que funde a 156 - 158°.

20 $[\bar{M}]_D = +38,75^\circ \text{ (c = 2 en sulfóxido dimetílico).}$

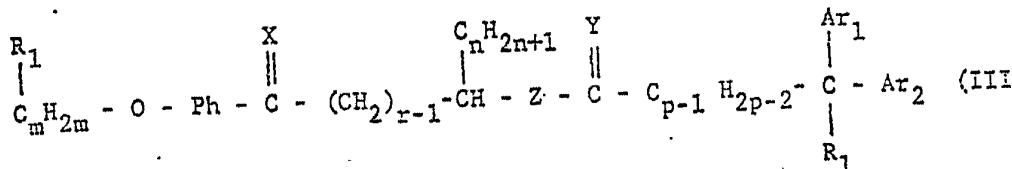
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son sus-
ceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su
25 principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de 1-(aralcoxi-
fenilo azacíclicos)-2- ó -3-(bis-arilalquilamino)-alcanos de
fórmula general I



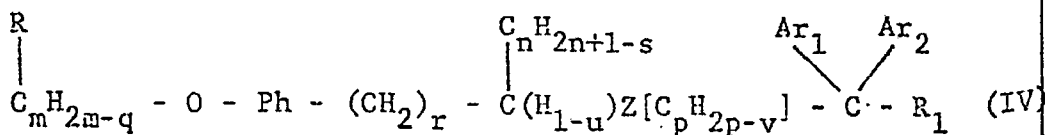
donde R significa un resto aromático, nitrogenoso, mono- o
bicíclico, de 5 ó de 6 miembros, insustituído o sustituido
por uno o varios grupos alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi infe
rior, trifluórmétilo o amino, o uno o varios átomos de halóge-
no, Ph significa un resto fenileno, que, en caso dado, puede
estar sustituido por uno de los sustituyentes mencionados para
R, cada uno de los símbolos Ar₁ y Ar₂ significa un resto feni-
lo, que en caso dado puede estar sustituido por uno de los
sustituyentes mencionados para R, n representa un número de 0
a 4, y cada uno de los símbolos m y p representa un número de
1 a 4, r significa el número 1 ó 2, y R₁ significa hidrógeno o
hidroxilo, y las sales de estos compuestos, caracterizado porque
se reducen compuestos carbonilo de fórmula general III



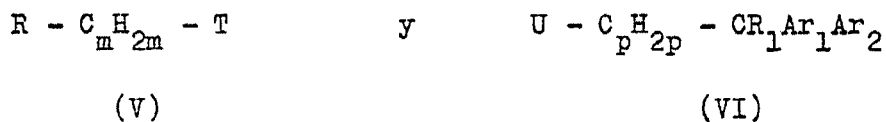
20 donde uno o ambos símbolos X e Y significan oxígeno o bien el

m/c

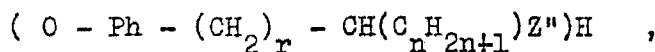
otro símbolo significa H₂, y Z significa un grupo -NH libre o protegido, o se reducen olefinas o bases de Schiff de fórmula general IV



5 donde uno de los símbolos q, s y v significa el número 2 y los otros representan 0 ó 2, u es 0, y Z significa NH libre o protegido, o Z es un átomo de nitrógeno, u representa 1, v es 0 ó 2 y los demás índices tienen los significados arriba indicados, o Z significa un átomo de nitrógeno, u está por 0, v
10 significa el número 1 ó 3, y los demás índices tienen los significados arriba indicados, o se condensan compuestos de fórmulas generales V y VI



15 o sus sales reactivas, donde uno de los símbolos T y U significa el grupo de fórmula



20 donde Z'' significa NH libre o protegido, y el otro de los símbolos T y U significa un grupo hidroxil esterificado reactivo, o U significa amino y T está por el grupo mencionado, donde Z'' significa un grupo hidroxil esterificado reactivo, y, si es necesario, los grupos amino protegidos se liberan y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto según la presente invención y/o, si se desea, un compuesto libre

ME

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

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la reacción 1) se emplean productos de partida, donde el grupo amino Z protegido es un grupo liberable por hidrólisis o hidrogenólisis.

10 3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque en la reacción 1) se emplean productos de partida, donde el grupo amino Z protegido es un grupo alcancoilamino, aralcancoilamino o α -aralquilamino inferior.

15 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la reducción de las cetonas de la reacción 1) se efectúa con un hidrazida arilsulfonílico y a continuación con hidruro de sodio-boro.

20 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la reducción de las amidas de la reacción 1) se efectúa con hidruros de metal ligero sencillos o complejos.

25 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la reacción 2) se emplean productos de partida, donde el grupo amino Z protegido es un grupo liberable por hidrólisis o hidrogenólisis.

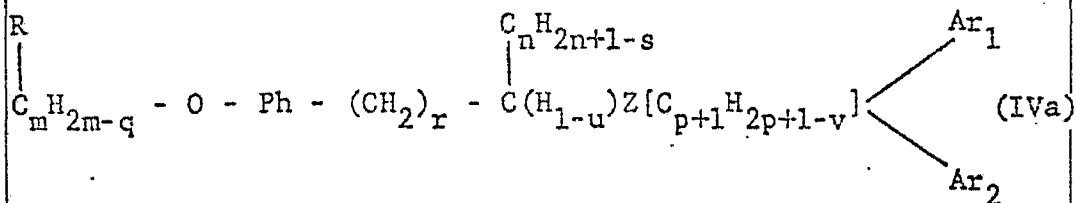
7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 6, caracterizado porque la reducción en la reacción 2) se efectúa con hidrógeno catalíticamente activado.

m/e

8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la reacción 2) las bases de Schiff se reducen con hidrógeno nascente o con hidruros de metal ligero sencillos o complejos.

5 9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la reacción 2) las bases de Schiff, donde n significa 0, u está por 1 y v significa 1 ó 3, se reduce con compuestos de $C_n H_{2n+1}$ -Grignard y el producto de adición obtenido se hidroliza.

10 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 6 a 9, caracterizado porque la reacción 2) se emplea para los productos, donde R_1 significa hidrógeno, productos de partida de fórmula IVa



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

11.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la reacción 3) se emplean productos de partida, donde el grupo amino Z" protegido es un grupo liberable por hidrólisis o hidrogenólisis.

12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ú 11, caracterizado porque en la reacción 3) se emplean productos de partida, donde un grupo hidroxí esterificado, reactivo, está derivado de un ácido inorgánico u orgánico fuerte.

M/G

13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 11 y 12, caracterizado porque la reacción de los productos de partida de las fórmulas V y VI indicadas en la reivindicación 1 se efectúa en presencia de agentes de condensación.

5 14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque los compuestos de halógeno obtenidos se deshalogenizan.

10 15.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque un producto intermedio obtenido en cualquier etapa del procedimiento se emplea como producto de partida y se realizan las etapas de procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de una sal o de un antípoda ópticamente puro.

15 16.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque se aísla el antípoda levogiro de los compuestos mencionados en estas reivindicaciones.

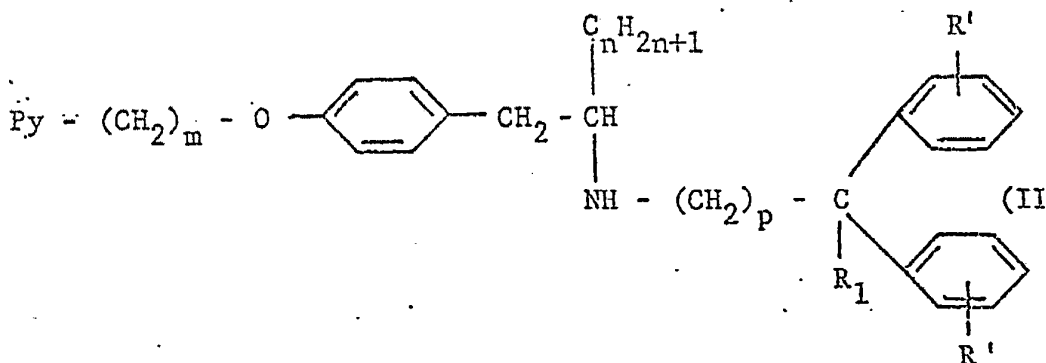
20 17.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque se aísla el antípoda dextrogiro de los compuestos mencionados en estas reivindicaciones.

25 18.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula I indicada en la reivindicación 1, donde R significa un resto 2- ó 3-pirrolilo, 2-, 3- ó 4-pirídilo, 2-, 3- ó 4-indolilo o -quinolilo, 1-, 3- ó 4-isoindolilo o -isoquinolilo, insustituído o sustituido como máximo por 2 grupos alquilo inferior o alcoxi inferior o átomos de halógeno, Ph significa 1,3- ó 1,4-fenileno, (alquilo inferior)-1,3- ó -1,4-feni-

m/e

leno, (alcoxi inferior)-1,3- ó 1,4-fenileno, (halógeno)-1,3-
 ó -1,4-fenileno o (trifluórmetil)-1,3- ó -1,4-fenileno, cada
 uno de los símbolos Ar_1 y Ar_2 significan fenilo, (alquilo in-
 5 ferior)-fenilo, (alcoxi inferior)-fenilo, (halógeno)-fenilo
 o (trifluórmetil)-fenilo, cada uno de los símbolos m, n y p
 está por un número de 1 a 4, r significa el número 1 ó 2, y
 R_1 significa hidrógeno o hidroxí, y sus sales.

10 19.- Procedimiento según una de las reivindicaciones
 1 a 17, caracterizado porque se preparan los compuestos
 de fórmula general II



15 donde Py significa un resto 2-, 3- ó 4-piridilo, en caso dado
 sustituido por uno ó dos sustituyentes seleccionados de entre
 alquilo, alcoxi, flúor o cloro, el símbolo R' significa hidró-
 geno, alquilo, alcoxi, flúor, cloro o trifluórmetiló, donde en
 los restos Py y R' el alquilo y el alcoxi contienen 1 - 4 áto-
 mos de carbono, y cada uno de los símbolos m, n y p representa
 el número 1 ó 2, R_1 significa hidrógeno o hidroxí, y las sales
 de estos compuestos.

20 20.- Procedimiento según una de las reivindicaciones
 1 - 13 y 15 - 17, caracterizado porque se preparan los compues-
 tos de la fórmula II indicada en la reivindicación 19, donde

ME

Py significa 2- ó 4-piridilo, cada uno de los símbolos m y n está por 1, p representa dos, y cada uno de los símbolos R_1 y R' significa hidrógeno, y las sales de estos compuestos.

5 21.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula II indicada en la reivindicación 19, donde Py significa un resto 2-, 3- ó 4-piridilo, que, en caso dado, está sustituido por un sustituyente seleccionado de entre metilo, metoxi o cloro, R' significa hidrógeno, metilo, metoxi, 10 flúor, cloro o trifluórmtilo, cada uno de los símbolos m, n y p representa el número 1 ó 2, R_1 significa hidrógeno o hidroxí, y las sales de estos compuestos.

15 22.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 13 y 15 - 17, caracterizado porque se prepara el 1- $\sqrt{4}$ -(2-piridilmetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -2-(3,3-difenilpropilamino)-propano y sus sales.

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

Esta Memoria consta de 39 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 JUN. 1977
CIBA-GEIGY AG.

J. M. GONZÁLEZ
P. P. Firmado: J. S. S. S.

017E