

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

20 NOV. 1978 ES

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

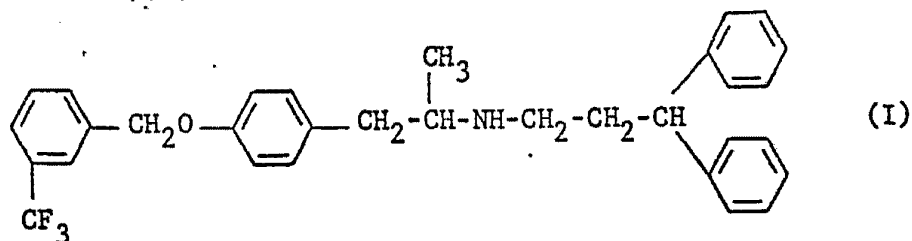
NUMERO	469.936
FECHA DE PRESENTACION	17-5-78

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO		32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C 87/28//A61K		62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 31/135
64 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL 2-1-4-(3-TRIFLUORMETIL-BEN CILOXI)-FENIL-2-(3,3-DIFENILPROPILAMINO)-PROPANO.			
71 SOLICITANTE (S) CIBA-GEIGY AG.,			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Basilea, Suiza.			
72 INVENTOR (ES) Dr. John Elsworth Francis.			
73 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO,			

En nuestra patente belga 832 082 se describen 1-(aralcoxifenil)-2- ó -3-(bis-aralquilamino)-alcanos reductores de la presión sanguínea. Se ha descubierto ahora que un compuesto levogiro específico del tipo mencionado posee unas propiedades farmacológicas especialmente buenas.

La invención se refiere por lo tanto a la obtención de éste nuevo l -1- $\sqrt{4}$ -(3-trifluormetil-benciloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -2-(3,3-difenilpropilamino)-propano de fórmula I



10 y de sus sales de adición de ácido, especialmente las sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables.

Las sales de adición de ácido del compuesto de fórmula I son preferentemente las sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables, por ejemplo, aquellas de los ácido mencionados más abajo.

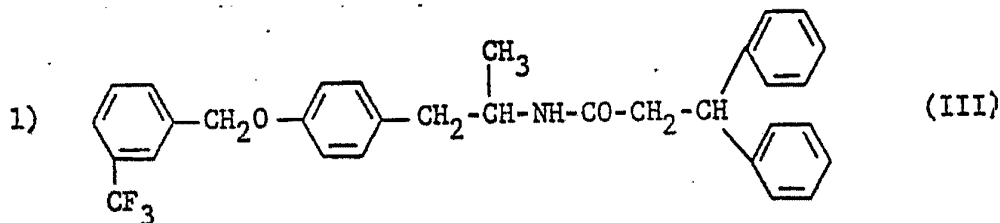
El compuesto de la invención muestra valiosas propiedades farmacológicas, en primer lugar, efectos hipotensivos, antihipertensivos y reductores de la frecuencia cardiaca. Estas propiedades farmacológicas se pueden demostrar en ensayos con animales, especialmente en mamíferos tales como ratas, gatos ó monos como objetos de ensayo. Los animales pueden ser ratas normotensivas ó hipertensivas, por ejemplo, ratas genéticamente ó adrenal-regenerativamente hipertensivas. Los nuevos compuestos se les pueden administrar por vía enteral ó parenteral, preferentemente oral ó subcutánea, intravenosa, intraperitoneal ó intraduodenalmente, por ejemplo,

mediante cápsulas de gelatina ó en forma de suspensiones ó bien soluciones acuosas conteniendo fécula. La dosis empleada se puede encontrar en una zona desde aproximadamente 1 hasta 50 mg/kg/día, especialmente entre aproximadamente 3 y 25 mg/kg/día.

5 El efecto reductor de la presión sanguínea se registra bien directamente con un cateter, que se ha introducido, por ejemplo, en la arteria caudal de una rata ó en la arterial femoral de un perro ó indirectamente por esfigmomanometría en el rabo de la rata y un instrumento de transmisión. La presión sanguínea se determi-
10 na antes y después de la administración de la sustancia activa en mm Hg. Así el α -1- β -(3-trifluormetil-benciloxi)-fenil- γ -2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, preferentemente en forma de su hidroclo-
15 ruro es en las mencionadas ratas hipertensivas fuertemente eficaz en una dosis de 5 mg/kg/día ó menos y máximo a las 24 horas después de su administración. Las dosis de efecto antihipertensivo influyen solo ligeramente la función de los nervios simpáticos contrario a los agentes hipertensivos que desarrollan su efecto por bloqueo adrenergético de neuronas. Esto se puede apreciar por la variación de la presión después de una irritación del tramo de nervios espina-
20 les de ratas cuya médula espinal está destruida. Los compuestos mencionados se diferencian también de ciertos agentes antihipertensivos de efecto central que provocan efectos sedantes. Además, el mencionado -hidrocloruro no produce ninguna evacuación de la catecolamina cerebral, tal y como sucede con los medios de efecto central;
25 sí bien reduce una evacuación en el tejido periférico, tal como el corazón. Además, en los monos no se aprecia ningún efecto sedante en dosis hipotensivas, tal y como las provoca la α -metil-dopa. El compuesto de la presente invención se puede emplear, por lo tanto como antihipertensivo ó como agente provocador de la bradicardia, por
30 ejemplo, para el tratamiento de presión sanguínea primaria ó secundaria

alta ó bién angina pectoris. Se puede emplear también como producto intermedio para la preparación de otros compuestos valiosos, especialmente de compuestos ó preparados farmacológicamente eficaces.

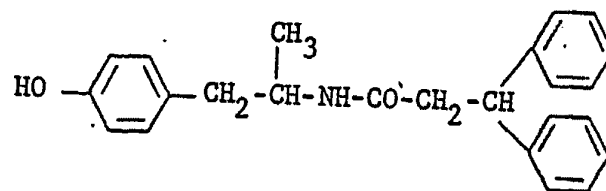
5 El compuesto de la presente invención se puede obtener según métodos en sí conocidos, preferentemente reduciendo un compuesto d,ℓ ó ℓ de fórmula III



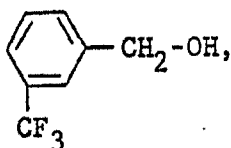
y, en caso de obtenerse el compuesto d,ℓ disociando éste.

10 La reducción de la amida de fórmula III se realiza según métodos en sí conocidos. Así se reduce la amida, preferentemente, con agentes reductores, tales como hidruros sencillos ó complejos de metal ligero, por ejemplo, boranos ó hidruro de aluminio, especialmente hidruros de metal alcalino-boro, hidruros de metal alcalino-aluminio, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, hidruro de sodio-boro ó hidruros de litio- ó sodio-trialcoxi inferior- ó -bis-
15 alcoxi-alcoxi-aluminio, tales como hidruro de litio-tri-t-butoxi- ó sodio-bis-(2-metoxi-etoxi)-aluminio.

Los productos de partida del procedimiento 1) y también de los demás procedimientos se pueden obtener según los métodos descritos en nuestra patente belga 832 082, partiendo de los
20 correspondientes compuestos d,ℓ ó ℓ, preferentemente según los métodos descritos en los ejemplos. Así se puede obtener, por ejemplo, un producto de partida de fórmula III por reacción de un fenolato correspondiente, por ejemplo, de una sal de metal alcalino, tal como
25 la sal sódica ó potásica, del d,ℓ - ó ℓ-fenol de fórmula



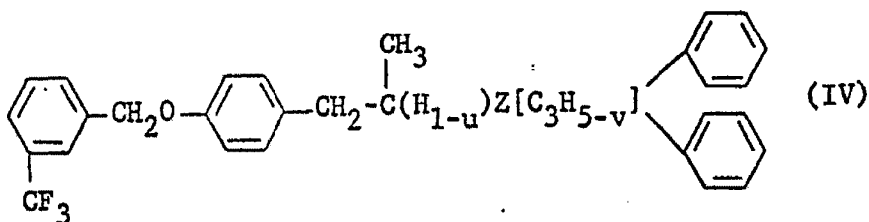
con un éster reactivo del alcohol de fórmula



Estos ésteres reactivos se derivan de ácidos inor-
 5 gánicos ú orgánicos fuertes, preferentemente, hidrácidos halogenados,
 por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico ó yodhídrico ó ácidos
 alcansulfónicos ó ácidos bencenosulfónicos, por ejemplo, ácidos metan-
 p-tolueno- ó m-bromobeneno-sulfónicos.

Otro procedimiento para la obtención del compues-
 10 to de fórmula I consiste en

2) reducir olefinas ó bases de Schiff de fórmula gene-
 ral IV

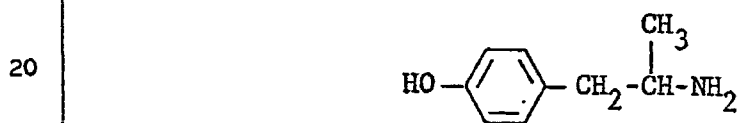


15 que son compuestos d, l ó l, donde v significa el número 2, u es cero
 y Z significa el grupo NH, ó Z significa un átomo de nitrógeno, u es-

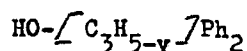
tá por l y v significa cero ó 2, ó Z significa un átomo de nitrógeno, u está por cero y v significa el número 1 ó 3, donde el resto C_3H_5 es de cadena recta, y, en caso de obtenerse el compuesto d, l éste se disocia.

5 La reducción de los productos de partida de fórmula IV se efectua según métodos en sí conocidos, por ejemplo, con hidrógeno en presencia de catalizadores, por ejemplo, catalizadores de platino ó níquel, ó con hidrógeno nascente, por ejemplo, con hidrógeno catalíticamente generado, preferentemente en las bases de Schiff IV. Estas se pueden reducir también con los agentes de reducción mencionados arriba en el procedimiento 1), preferentemente con hidruros de metal ligero sencillos, por ejemplo, boranos.

10 Los productos de partida de olefina de fórmula IV se pueden obtener análogo a los productos de partida carbonilo de fórmula III, mediante las condensaciones arriba mencionadas seleccionandose compuestos correspondientes. Así se puede hacer reaccionar un éster reactivo del alcohol 3-trifluormetil-bencílico con un fenolato, por ejemplo, sal de metal alcalino, tal como sal sódica ó potásica del fenol de fórmula



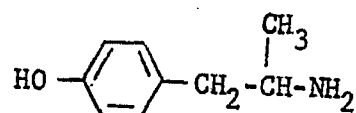
y hacer reaccionar la amina obtenida con un éster reactivo de un alcohol de fórmula



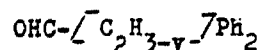
donde v significa 2 y Ph significa fenilo.

25 La base de Schiff de fórmula IV se puede obtener de

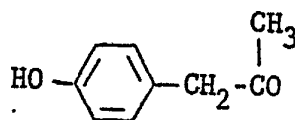
una amina de fórmula



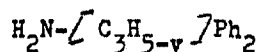
por condensación con aldehidos de fórmula



- 5 donde v es cero ó 2 y Ph tiene el significado arriba indicado y, a continuación, con un éster reactivo del alcohol 3-trifluormetil-bencílico. La base de Schiff de fórmula IV se obtiene también de una cetona correspondiente de fórmula



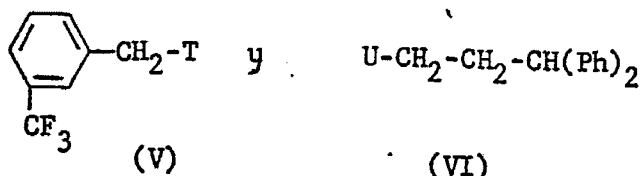
- 10 por condensación con aminas de fórmula



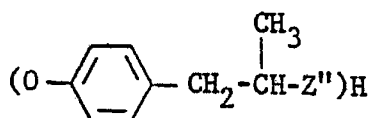
- donde v es cero ó 2 y Ph tiene el significado arriba indicado, y a continuación con un éster reactivo del alcohol 3-trifluormetil-bencílico. En todos los productos intermedios y productos de partida arriba
- 15 mencionados los restos hidrocarburo de fórmula C_2H_3 ó bien C_3H_5 son de cadena recta. Los compuestos con un centro de asimetría se pueden presentar en su forma d, l ó e.

Otro procedimiento para la obtención del compuesto de fórmula I consiste en

3) condensar los compuestos de fórmulas generales V y VI



5 donde Ph significa el resto fenilo, ó sus sales reactivas, donde uno de los símbolos T y U está por el grupo de fórmula



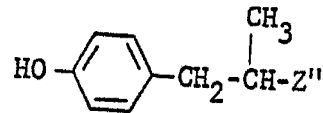
10 donde Z'' significa NH y el compuesto conteniendo éste grupo es un racemato ó levogiro y el otro de los símbolos T y U significa un grupo hidroxí esterificado reactivo, ó U significa amino y T el grupo mencionado, donde Z'' significa un grupo hidroxí esterificado reactivo, por ejemplo, bromo, y en caso de obtenerse el compuesto d, l éste se disocia.

15 Los ésteres reactivos se derivan de ácidos inorgánicos ú orgánicos fuertes, preferentemente hidrácidos halogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico ó yodhídrico ó ácidos alcansulfónicos ó bencenosulfónicos, por ejemplo, ácidos metan-, p-tolueno- ó m-bromobencenosulfónico.

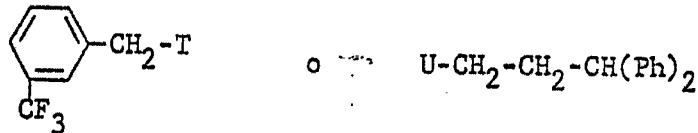
20 La condensación de los productos de partida V y VI se efectua preferentemente empleando sales reactivas de los fenoles ó bién aminas, por ejemplo, sales de metal alcalino, tales como sales sódicas ó potásicas, ó en presencia de agentes de condensación, neutralizandose los ácidos eliminados (TH, UH ó Z''H), y/ó recogiendo el agua que se forma. Tales medios son bases inorgánicas ú orgánicas (de nitrógeno), por ejemplo, carbonatos ó hidrogenocarbonatos de me-

tal alcalino ó de metal alcalino-terreo, tri-alquilo inferior-aminas ó piridinas, ó bién formas anhidro de hidratos de sal ó disolventes azeotrópicos.

5 Los productos 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



10 donde T significa un grupo hidroxí esterificado, reactivo, y uno de los símbolos U y Z'' está por T y el otro significa el grupo amino primario.

15 El compuesto de la invención se puede obtener, según las condiciones de reacción bajo las cuales se realiza el procedimiento, en forma libre ó en forma de sus sales de adición de ácido.

Las sales obtenidas se pueden transformar en la base libre en forma en sí conocida, por ejemplo, con amoníaco, alcalis ó intercambiadores de iones. La base libre obtenida se puede transformar en sus sales con ácidos, especialmente con aquellos que dan sales de adición de ácido de aplicación terapèutica. Tales ácidos
20 son los ácidos inorgánicos, por ejemplo, los ácidos minerales, tal como un hidrácido halogenado, por ejemplo, el ácido clorhídrico ó bromhídrico, el ácido sulfúrico, fosfórico, nítrico ó perclórico; ó los ácidos orgánicos, tales como los ácidos carboxílicos ó sulfónicos

alifáticos ó aromáticos, por ejemplo, ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, maléico, hidroximaléico, pirúvico, fenilacético, benzóico, aminobenzóico, antranílico, 4-hidroxibenzóico, salicílico, 4-aminosalicílico, embónico, nicotónico, metansulfónico, etansulfónico, hidroxietansulfónico, etilensulfónico, halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico, sulfanílico ó ciclohexilsulfanílico; metionina, triptifano, lisina ó arginina ó ácido ascórbico. Estas ó otras sales, por ejemplo, los picratos se pueden emplear también para la purificación del compuesto libre.

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 el compuesto libre y sus sales, según sentido y finalidad, en caso dado, también las sales correspondientes ó bien el compuesto libre.

Los productos racémicos obtenidos se pueden separar en los antípodos ópticos, por ejemplo, en la separación de sus sales diastereocisómeras, por ejemplo, por cristalización fraccionada de los d- ó l-tartratos.

Las reacciones arriba mencionadas se realizan según métodos en sí conocidos, en presencia ó bajo ausencia de diluyentes, preferentemente en aquellos que sean inertes con respecto a los reactivos y los disuelvan, catalizadores, agentes de condensación ó neutralización y/ó en una atmósfera inerte, bajo enfriamiento, a temperatura ambiente ó 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 las modificaciones del presente procedimiento según las cuales un producto intermedio obtenido en cualquier etapa del procedimiento se emplea como ma-

terial de partida y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, ó según las cuales el producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción ó donde un producto de partida se emplea en forma de una sal, racemato ó del ℓ -antípoda ópticamente puro.

5 Los compuestos farmacológicamente utilizables de la presente invención se pueden emplear, por ejemplo, para la obtención de preparados farmacéuticos que contengan una cantidad eficaz de la sustancia activa junto ó en mezcla con excipientes, que sean adecuados para la administración enteral ó parenteral. Preferentemente
10 se emplean tabletas ó cápsulas de gelatina que contengan la sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa dextrosa, azúcar de caña, manitol, sorbitol, celulosa y/ó glicina y lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido esteárico ó sales del mismo, tales como estearato de magnesio ó de calcio, y/ó polietilenglicol;
15 las tabletas contienen asimismo aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, pasta de fécula, gelatina, traganta, celulosa metélica, celulosa carboximética sódica y/ó polivinilpirrolidona, sí se desea, agentes disgregantes, por ejemplo, féculas; agar, ácido algínico ó una sal del mismo, tal como alginato sódico, enzimas de los
20 aglutinantes y/ó mezclas efervescentes, ó agentes de adsorción, colorantes, sazonzantes y edulcorantes. Preparados inyectables son preferentemente soluciones ó suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios, en primer lugar, las emulsiones ó suspensiones grasas. Los preparados farmacológicos pueden estar esterilizados y/ó contener
25 adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, de estabilización, de humectación y/ó emulsión, facilitadores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/ó tampones. Los preparados farmacéuticos presentes, que sí se desea pueden contener ulteriores sustancias farmacológicamente valiosas, se preparan según métodos en
30 sí conocidos, por ejemplo, mediante procedimientos de mezclado, gra-

nulación ó grageado convencionales, y contienen desde aproximadamente un 0,1 % hasta aproximadamente un 75 %, especialmente desde un 1 % hasta un 50 % de sustancia activa.

5 Los ejemplos a continuación sirven para ilustrar la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados. Si no se define de otra forma la evaporación de los disolventes se realiza bajo presión más reducida.

Ejemplo 1

10 Una solución de 805 g de ℓ -1- $\sqrt{4}$ -(3-trifluormetilbenciloxi)-fenil $\sqrt{2}$ -(3,3-difenilpropionamido)-propano en 6000 cc de tetrahidrofurano se mezcla bajo agitación en una atmósfera de nitrógeno, con 7775 cc de borano 1-molar en tetrahidrofurano, en el

15 transcurso de 1 hora a 0 - 5°. Después se deja calentar la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente y la solución incolora clara se calienta lentamente hasta reflujo. El hervor bajo reflujo se continúa durante 6 horas y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vuelve a enfriar a 5° y en

20 el transcurso de 1 hora se mezcla lentamente con 480 cc de agua, después con 800 cc de ácido clorhídrico concentrado. El matríz de reacción se apresta para la destilación y el disolvente se evapora a 40° bajo presión reducida. El residuo se trata con 2000 cc de metanol y la mezcla se vuelve a evaporar. El residuo se tritura durante

25 1 hora con 2000 cc de dietiléter, se filtra, se lava con dietiléter y se seca. Se obtiene el hidrocloruro del ℓ -1- $\sqrt{4}$ -(3-trifluormetilbenciloxi)-fenil $\sqrt{2}$ -(3,3-difenilpropil-amino)-propano. Este se disuelve en 8900 cc de isopropanol a 80°, la solución se filtra y el filtrado se deja reposar durante la noche en la nevera. La suspensión

30 obtenida se filtra, los cristales obtenidos se lavan con 500 cc de

isopropanol frío y se seca en vacío a 80°. 580 g del producto se disuelven en 2900 cc de etanol absoluto hirviendo, la solución clara se deja enfriar a temperatura ambiente y se coloca en la nevera durante la noche. Los cristales obtenidos se separan por filtración, se lavan con 500 cc de etanol absoluto frío y se seca en vacío a 90°. Se obtiene el hidrocioruro arriba mencionado que funde a 153 - 156°. $[\alpha]_D^{20} = -44,8^\circ$ (c = 1 en metanol).

El producto de partida se obtiene como sigue:

Una mezcla de 592 g de *l*-1-(4-hidroxifenil)-2-(3,3-difenilpropionamido)-propano en 1500 cc de sulfóxido dimetílico, 118,4 g de hidróxido sódico y 295 cc de agua se mezcla en una sola vez con una solución de 352,5 g de cloruro 3-trifluormetil-bencílico en 310 cc de sulfóxido dimetílico. La suspensión obtenida se agita durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y durante 2 horas a 55 - 60°. Se para el calentamiento y después de otra hora se mezcla la reacción en chorro débil con 600 cc de agua. Terminada la adición de agua se agita la suspensión durante 1 hora a 15°, se filtra, el residuo se lava con 2000 cc de agua y se seca en vacío a 60°. Se obtiene el *l*-1-*l*-(3-trifluormetil-benciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropionamido)-propano, que funde a 110 - 113°. $[\alpha]_D^{20} = +25,87^\circ$ (c = 1 en metanol).

En otra forma, éste producto de partida se puede obtener como sigue:

Una mezcla de 50,5 g de *l*-p-(3-trifluormetil-benciloxi)-amfetamina, 81 g de anhídrido de ácido 3,3-difenilpropiónico, 800 cc de benceno y 8 gotas de ácido sulfúrico concentrado se hierve bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla se enfría, se lava con solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, después con agua, se seca y evapora. El residuo sólido se lava con agua y se seca. Se obtiene la amida arriba mencionada.

Ejemplo 2

Una mezcla de 16 g de ℓ -1-(4-hidroxifenil)-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, 50 cc de sulfóxido dimetílico, 3,4 g de hidróxido sódico y 10 cc de agua se agita durante 1 hora a 60° y después se mezcla con 8,7 g de cloruro 3-trifluormetilbencílico. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente, se trata con 300 cc de solución acuosa de hidróxido sódico y se extrae con cloruro metilénico. El extracto se seca, se evapora y el residuo se disuelve en 50 cc de isopropanol. La solución se acidifica gota a gota con ácido clorhídrico en isopropanol y se deja reposar durante la noche en la nevera. Los cristales obtenidos se separan, se lavan con isopropanol frío y se recristaliza en etanol absoluto. Se obtiene el hidrocloruro del ℓ -1-[4-(3-trifluormetil-benciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano, que funde a $153 - 156^{\circ}$. $\frac{M}{D} = -44,7^{\circ}$ (c = 1% en metanol).

El producto de partida se obtiene como sigue:

Una mezcla de 23 g de ℓ -1-(4-hidroxi-fenil)-2-aminopropano, 31,2 g de difenilacroleína, 150 cc de etanol absoluto 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 y el filtrado se evapora.

Ejemplo 3

Una mezcla de 23,6 g de ℓ -p-(3-trifluormetil-benciloxi)-amfetamina, 15,8 g de aldehído β -fenil-cinamónico y 100 cc de benceno seco se hierve utilizando un separador de agua bajo reflujo, hasta que ya no se forme ningún agua. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se recoge en 100 cc de tetrahidrofurano seco y

en una atmósfera de nitrógeno se agrega gota a gota a una pasta agi-
 tada, enfriada, de 8,7 g de hidruro de litio-aluminio en 150 cc de
 tetrahidrofurano seco. La mezcla de reacción se agita durante la
 noche a temperatura ambiente, después se enfría con hielo y cuidado-
 5 samente se trata con solución acuosa de cloruro amónico saturada
 hasta destruir el residuo del hidruro. La mezcla se filtra y tanto el
 filtrado como el precipitado se extraen con cloroformo. Los extrac-
 tos reunidos se secan y se evaporan hasta sequedad. El residuo se
 disuelve en dietiléter seco y se trata con una cantidad equimolar
 10 de ácido metanosulfónico. La mezcla de reacción se mantiene durante
 la noche en una nevera, los cristales obtenidos se separan y se lavan
 con dietiléter y se seca en alto vacío a temperatura ambiente. Se
 obtiene el metansulfato del ℓ -1- $\sqrt[4]{4}$ -(3-trifluormetil-benciloxi)-
 fenil $\sqrt[7]{2}$ -(3,3-difenilpropilamino)-propano que funde a 100 - 101°.

15 $[\alpha]_D^{20} = -38,4^\circ$ (c = 5 % en metanol).

En otro caso se recoge la base libre en bruto en metanol, la solución se trata con una cantidad equivalente de hidra-
 to de ácido ℓ -dibenzoil-tartárico y se deja cristalizar a tempera-
 tura ambiente. La sal obtenida se tritura con metanol caliente, se
 20 separa y se seca. Se obtiene el tartrato ℓ -dibenzoílico del ℓ -1-
 $\sqrt[4]{4}$ -(3-trifluormetil-bencilóxi)-fenil $\sqrt[7]{2}$ -(3,3-difenilpropilamino)-
 propano que funde a 184 - 185°. $[\alpha]_D^{20} = -349^\circ$ (c = 5 % en metanol).

Ejemplo 4

25 Una solución de 5,27 g de d, ℓ -1- $\sqrt[4]{4}$ -(3-trifluor-
 metil-benciloxi)-fenil $\sqrt[7]{2}$ -(3,3-difenilpropilamino)-propano en 50 cc
 de metanol se mezcla con 3,8 g de hidrato de ácido ℓ -dibenzoil-tar-
 tárico en 50 cc de metanol. La mezcla se deja reposar durante 6 horas
 30 y después se mezcla, gota a gota con agua hasta enturbiar. Rascando

la pared interior del recipiente en las proximidades de la superficie del líquido se inicia la cristalización. El matraz de reacción se deja reposar durante varios días. Los cristales obtenidos se separan, se recrystalizan primeramente en metanol-agua y después en metanol absoluto. Se obtiene la sal del tartrato *ℓ*-dibenzoílico descrita en el ejemplo 3, que funde a 182 - 183°. $[\alpha]_D^{20} = -330^\circ$ (c = 0,5 % en metanol).

El producto de partida se obtiene como sigue:

Una mezcla de 55,27 g del 1-(4-hidroxifenil)-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano racémico, 500 cc de sulfóxido dimetílico y 16 cc de solución acuosa 10-n de hidróxido sódico se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, se mezcla con 31,2 g de cloruro 3-trifluormetil-bencílico y se sigue agitando durante otras 64 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua, se extrae con cloruro metilénico, el extracto se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora. Se obtiene el producto de partida, éste es el d, *ℓ*-1-[4-(3-trifluormetil-benciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano. Una reducida cantidad de éste compuesto se recoge en una cantidad mínima de isopropanol, la solución se acidifica ligeramente con ácido maléico en isopropanol, el precipitado obtenido se separa y se recrystaliza en isopropanol. Se obtiene el correspondiente maleato que funde a 135 - 137°.

Ejemplo 5

Una solución de 2 g de *ℓ*-1-[4-(3-trifluormetil-benciloxi)-fenil]-2-(3,3-difenilalilamino)-propano en 30 cc de 2-metoxi-etanol se hidrogena en presencia de 0,6 g de catalizador de platino-sobre-carbón al 10 % a temperatura ambiente y presión atmosférica hasta terminar la recepción de hidrógeno. La mezcla se filtra,

el filtrado se evapora y el residuo se recoge en una cantidad mínima de isopropanol. La solución se trata con hidrógeno clorado en isopropanol. Se obtiene el producto que es idéntico al del ejemplo 2.

El producto de partida se prepara como sigue:

5 Una mezcla de 1,5 g de *l*-p-hidroxi-amfetamina, 0,84 g de hidruro sódico al 57 % en aceite mineral y 50 cc de dimetilformamida seca, se trata en una atmósfera de nitrógeno con 20 g de cloruro m-trifluormetil-bencílico y la mezcla de reacción se agita durante 42 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vierte en 500 cc
10 de agua y se extrae varias veces con dietiléter. El extracto se seca y se evapora. Se obtiene la *l*-p-(3-trifluormetil-benciloxi)-amfetamina.

Una solución de 13,5 g del compuesto mencionado en último lugar, 10,4 g de aldehído β -fenilzimamónico y 300 cc de etanol se trata gota a gota, bajo agitación, con una solución de 3 g
15 de hidruro de sodio-boro en 6,7 cc de agua. La mezcla de reacción se calienta durante la noche bajo reflujo, se concentra para retirar la mayor parte del etanol y se diluye con agua. La mezcla se extrae con acetato de etilo, la capa orgánica se lava con solución acuosa
20 saturada de cloruro sódico, se seca y evapora. Se obtiene el *l*-1-4-(3-trifluormetil-benciloxi)-fenil-2-(3,3-difenilalilamino)-propano.

Ejemplo 6

25 Una mezcla de 6,75 g de *l*-p-(3-trifluormetil-benciloxi)-amfetamina, 7 g de bromuro 3,3-difenil-propílico, 100 cc de metiletil-cetona y 3,5 g de carbonato potásico anhidro se calienta durante 3 días bajo reflujo y después se evapora. El residuo se suspende en acetato de etilo y agua y la capa acuosa se vuelve a extraer
30 con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan con solución

acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y evapora. El residuo se recoge en isopropanol y se transforma en su sal hidrocioruro según el ejemplo 2. Se obtiene el producto, que es idéntico a aquel del ejemplo 2.

5

Ejemplo 7

Una mezcla de 11,8 g de *l*-p-(3-trifluormetilbenciloxi)-amfetamina, 8 g de aldehido β -fenil-cinamónico y 50 cc de benceno seco se hierva bajo reflujo, bajo agitación, empleando un separador de agua, hasta que ya no se separe más agua. La solución se evapora, el residuo se disuelve en 300 cc de etanol absoluto y la solución se mezcla con 3 g de un catalizador de platino-sobrecarbón al 10 %. La suspensión se hidrogena a 3 atmósferas y temperatura ambiente hasta terminar la recepción de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora. El residuo se recoge en isopropanol y según el ejemplo 2 se transforma en su hidrocioruro. El producto es idéntico a aquel del ejemplo 2.

15

20 Ejemplo 8

Preparación de 1000 cápsulas con un contenido de

50 mg de sustancia activa: cada una:

Componentes:

25	Hidrocioruro de <i>l</i> -1- β -(3-trifluormetilbenciloxi)-fenil-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano	50 g
	Fécula de maiz de libre fluidez	5 g
	Lactosa	144 g
	Estearato de magnesio	1 g

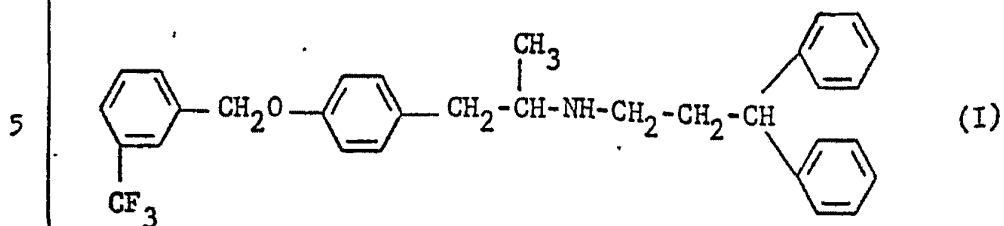
Procedimiento:

Todos los componentes pulverulentos se tamizan a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. Después se homogeniza la sustancia activa primeramente con estearato de magnesio y después con fécula y lactosa. Cápsulas del Nº 2 se llena en cada caso con 200 mg de la mezcla en una máquina de llenado.

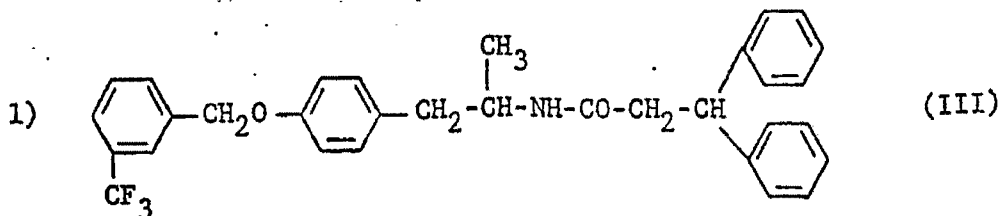
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente mencionadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

Reivindicaciones

1.- Procedimiento para la obtención del 2-1-4-(3-trifluormetil-benciloxi)-fenil-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano de fórmula I

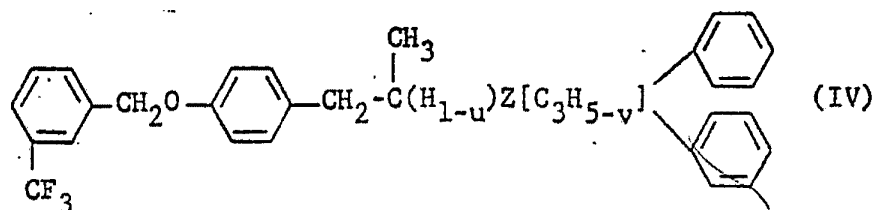


y de sus sales de adición de ácido, caracterizado porque un compuesto d,l ó l de fórmula III



se reduce, ó

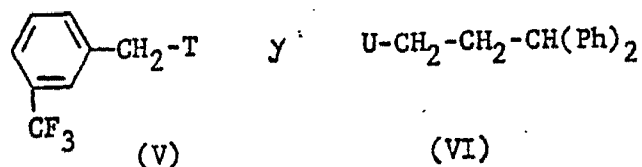
10 olefinas o bases de Schiff de la fórmula general IV



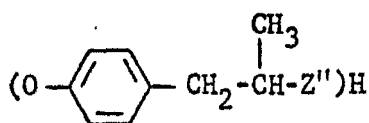
que son compuestos d,l ó l , donde v representa el número 2, u es cero y Z significa el grupo NH, ó Z significa un átomo de nitrógeno, u está por 1 y v es cero ó 2, ó Z significa un átomo de nitrógeno,

Handwritten signature

u está por cero y v representa el número 1 ó 3, donde el resto C_3H_5 es de cadena recta, se reduce, ó compuestos de fórmulas generales V y VI



5 donde Ph significa el resto fenilo, o sus sales reactivas, donde uno de los símbolos T y U significa el grupo de fórmula



10 donde Z'' significa NH, y el compuesto conteniendo este grupo en un racemato o levogiro, y el otro de los símbolos T y U significa un grupo hidroxí esterificado, reactivo, ó U significa amino y T significa el grupo mencionado, donde Z'' significa un grupo hidroxí esterificado reactivo, se condensa y, si en una de las reacciones mencio-
 15 nadas se obtiene un compuesto d,ℓ, éste se disocia, y, si se desea el compuesto libre obtenido se transforma en una sal de adición de ácido o una sal de adición de ácido obtenida en el compuesto libre o en otra sal de adición de ácido.

20 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en las reacciones mencionadas los productos de partida, que llevan un centro asimétrico, se emplean en forma del antipoda ℓ ópticamente puro.

3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reducción de las amidas de la primera

Alvarez

reacción se realiza con hidruros de metal ligero sencillos o complejos.

4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reducción en la segunda reacción se efectua con hidrógeno catalíticamente activado, con hidrógeno nascente ó con hidruros de metal ligero sencillos o complejos.

5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque en la tercera reacción se emplean productos de partida en los cuales un grupo hidroxí esterificado reactivo se deriva de un ácido fuerte inorgánico u orgánico.

6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2 y 5, caracterizado porque la reacción de los productos de partida de las fórmulas V y VI mostradas en la reivindicación 1 se efectua en presencia de agentes de condensación.

7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque un producto intermedio, obtenido en cualquier etapa del procedimiento, se emplea como producto de partida y se realizan las etapas de procedimiento restantes, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de una sal, racemato o de un antípoda ópticamente puro.

8.- Procedimiento para la obtención del l -1 $\frac{1}{4}$ -(3-trifluormetil-benciloxi)-fenil-2-(3,3-difenilpropilamino)-propano tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.



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

29 JUN. 1978

Madrid,

CIBA-GEIGY AG.

J. M. GUERRA
Dr. J. E. SANCHEZ