



5 010 1078 ES 11 21 19 21 19 A 1  
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

470122  
FECHA DE PRESENTACION  
23-5-78

(Case S 20)

**PATENTE DE INVENCION**

60 PRIORIDADES 61 INVENCIÓN			63 FECHA			64 PAÍS		
3455-A/77			24 Mayo 1.977			Italia		
65 FECHA DE PUBLICIDAD		66 CLASIFICACION INTERNACIONAL			67 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA			
		C07C // A61K						
68 TITULO DE LA INVENCION								
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-(3'-FENILTIOPROPIL)-3,3'-DIFENILPROPILAMINA"								
70 SOLICITANTE (S)								
ALFA FARMACEUTICI, S.p.A .								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE								
Via Ragazzi del '99, nº 5 40133 -BOLOGNA (Italia)								
72 INVENTOR (ES)								
VALERIO BORZATTA								
73 TITULAR (ES)								
ALFA FARMACEUTICI, S.p.A.								
74 REPRESENTANTE								
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.								

POOR  
QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de N-(3'-feniltiopropil)-3,3-difenilpropilamina.

5. Por la patente estadounidense nº 3.884.939 a nombre de la peticionaria se conoce que la N-(3'-feniltiopropil)-3,3-difenilpropilamina (tiopropamina) y sus sales aceptables en farmacia exhiben buena actividad en calidad de compuestos antiúlceras.

10. El presente invento tiene por objeto un nuevo procedimiento para la preparación del producto antes citado, que ofrece grandes rendimientos y un producto con un elevado grado de pureza.

15. El procedimiento de conformidad con el presente invento consiste en transformar el 3-(3,3-difenilpropilamina)-1-halo-propano y en hacer reaccionar este último con un derivado activo de tiofenol, tal como, por ejemplo una sal de metal alcalino de tiofenol.

20. Según una modalidad preferida el procedimiento del presente invento se lleva a cabo haciendo reaccionar 3-(3,3-difenilpropilamino)propan-1-ol con tribromuro de fósforo para obtener 3-(3,3-difenilpropilamino)-1-bromopropano que, a su vez, se hace reaccionar con tiofenato sódico.

25. El ejemplo que sigue tiene la única finalidad de ilustrar el presente invento sin que en forma alguna limite su alcance.

EJEMPLO

Preparación de clorhidrato de 3-(3,3-difenilpropilamino)-

propan-1-ol

5. Se agita y calienta en reflujo una solución de 8,44 g (0,04 moles) de 3,3-difenilpropilamina en 50 cc de etanol anhidro, conteniendo 12,5 cc de trietilamina y 6,0 g (0,04 moles) de yoduro sódico. Se adicionan, gradualmente, 3,32 cc (0,04 moles) de 3-cloropropan-1-ol.

10. La mezcla se somete a reflujo, bajo agitación, durante 15 horas. Se separa por filtración el precipitado y se evapora la solución bajo vacío. Se disuelve el residuo en 30 cc de benceno y se lava la solución unas pocas veces con agua, se seca y se evapora. El aceite residual se disuelve en cloroformo y se trata la solución con cloruro de hidrógeno acuoso, se lava con agua y se seca. El aceite residual se cristaliza primero en acetato de etilo
15. y luego en n-butanol. Se obtienen 4,2 g de producto con punto de fusión 133-135°C.

Preparación de 3-(3,3-difenilpropilamino)-1-bromo-propano

20. A una suspensión de 4,2 g (0,0137 moles) de clorhidrato de 3-(3,3-difenilpropilamino)propan-1-ol en 50 cc de benceno se adiciona, bajo agitación, una solución de tribromuro de fósforo en 10 cc de benceno. Después de 1 hora de agitación a la temperatura del ambiente y 150 minutos de reflujo la mezcla se enfría y vierte en una solución acuosa fría al 10% de bicarbonato sódico.
25. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca y se evapora bajo vacío. El aceite residual (3,7 g) se utiliza directamente para la reacción subsiguiente.

Preparación de clorhidrato de N-(3'-feniltiopropil)-3,3-difenilpropilamina

- A una solución de 1,225 g (0,0114 moles) de tiofenol en 20 cc de metanol se adiciona, gradualmente, bajo agitación, una solución de 0,256 g (0,0114 moles) de sodio en 20 cc de metanol. Al cabo de 2 horas de agitación a
5. 40-50°C se adiciona gradualmente una solución de 3,7 g (0,0114 moles) de 3-(3,3-difenilpropilamina)-1-bromopropano en 20 cc de metanol. Después de 15 horas de agitación a 50°C se enfría la mezcla y se evapora el disolvente bajo vacío.
10. Se disuelve el residuo en cloroformo y se lava la solución dos veces con hidróxido sódico acuoso al 5%, dos veces con agua y dos veces con ácido clorhídrico 2,4 N. Se separa la fase orgánica, se seca y se evapora. Después de cristalización en acetato de etilo se obtienen
15. 3,2 g de producto con punto de fusión 115-116°C.

= . =

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

5. 1. Procedimiento para la preparación de N-(3'-feniltiopropil)-3,3-difenilpropilamina que consiste en transformar 3-(3,3-difenilpropilamino)propan-1-ol en un derivado activo, tal como por ejemplo 3-(3,3-difenilpropilamino)-1-halopropano, y en hacer reaccionar este último con un derivado activo de tiofenol tal como, por ejemplo una sal de metal alcalino.

10. 2. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho 3-(3,3-difenilpropilamino)-1-halopropano es 3-(3,3-difenilpropilamino)-1-bromopropano y dicho derivado activo de tiofenol es la sal sódica de tiofenol.

15. 3. Procedimiento para la preparación de N-(3'-feniltiopropil)-3,3-difenilpropilamina.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 5 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a

23 MAYO 1978

p. a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO