

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria a. junta.

PATENTE DE INVENCION

471437

10 ES	11 NUMERO	10 A1
21	471437	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	5-7-78	

20 DIC 1978

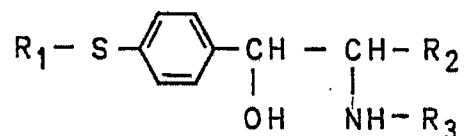
46 PRIORIDADES:		32 PAIS
31 NUMERO	32 FECHA	
Int. Cl. ³ C07C 149/34 // A61K 31/075		
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C//A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ALQUILTIOFENIL ALQUIL- MINOALCANOLES".		
71 SOLICITANTE (S)		
CENTRO DE INVESTIGACION FARMACUTICA, S. A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Barcelona, calle Montaña, 83-87		
72 INVENTOR (ES)		
Don Alberto DURÁN ESCRIBÁ; Don Juan SALLARÉS ROSELL; y Don Alberto JURADO SOLER.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
Don Ignacio PONTI GRAU		

La presente patente de invención tiene por objeto un nuevo procedimiento para la obtención de alquiltiofenil alquilaminoalcanoles.

Dichos compuestos son de gran interés en la práctica clínica, puesto que, diferenciándose estructuralmente de otros productos de la misma línea farmacológica, están dotados de importante acción hemovasoactivadora tanto a nivel vascular, como a nivel hemático.

Dicha acción se traduce en una reducción del vasoespasmo y simultáneamente en un control de la viscosidad de la sangre y de la posible hiperagregabilidad plaquetaria, por todo lo cual su administración provoca gran mejoría en los trastornos isquémicos de diversos territorios vasculares.

Los compuestos objeto de la presente patente de invención responden a la siguiente fórmula estructural:



en la que R_1 , R_2 y R_3 son radicales alquilo lineales o ramificados conteniendo de 1 a 10 átomos de carbono.

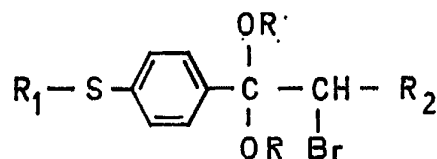
Este nuevo procedimiento de obtención se basa en hacer reaccionar una α -bromo- α -alquil-4-alquiltioacetofenona, con el grupo carbonilo cetónico previamente protegido, con la correspondiente amina, y posterior eliminación mediante hidrólisis del grupo protector. La aminocetona así obtenida se reduce finalmente a las alcanolaminas objeto de

la presente invención.

La α -bromo- α -alquil-4-alquiltioacetofenona empleada se obtiene según se detalla en los ejemplos prácticos, partiendo del tiofenol, producto comercial.

5 La mejora básica que aporta este nuevo procedimiento, es el conseguir mejores rendimientos y mayor pureza de los productos finales. Ello se debe a que la protección del grupo cetónico elimina reacciones secundarias en competencia durante el proceso de sustitución del bromo por la
10 amina.

Dicha protección consiste en la transformación del carbonilo cetónico en un grupo acetal, inerte frente a la reacción de aminólisis. Para la obtención de dichos acetales se usan ortoformatos de alquilo, de modo que los inter-
15 medios que se obtienen responden a la siguiente fórmula estructural:



en la que R_1 y R_2 representan los grupos químicos anteriormente mencionados y R es un grupo alquilo inferior.

A título ilustrativo y no limitativo del procedimiento de obtención expuesto en la presente memoria, se detallan a continuación unos ejemplos prácticos de preparación de estos compuestos.

EJEMPLO 1

α -bromo-4-isopropiltiopropiofenona

- 5 a) A 80 g (2 moles) de NaOH disueltos en 800 ml de alcohol, se adicionan 206 ml (2 moles) de tiofenol y 182,4 ml (2 moles) de 2-cloropropano. Se calienta a ebullición 3 horas. Al cabo de este tiempo se evapora el alcohol, se añaden 500 ml de H₂O, se extrae con diclorometano y se seca sobre SO₄Mg. Después de eliminar el disolvente, el residuo se destila a presión reducida. Se obtienen 260 g de isopropiltiobenceno. Rdto. 85% Pb: 87-90°C (12 mm Hg).
- 10 b) A 260 g (0,2 moles) de Cl₃Al suspendidos en 1 litro de cloroformo anhidro se adicionan 163 ml (1,9 moles) de cloruro de propionilo y 260 g (1,7 moles) de isopropiltiobenceno. Se calienta a 40°C dos horas. Se hidroliza con hielo, ácido clorhídrico, se decanta y se seca sobre SO₄Mg. Se elimina el disolvente obteniéndose 320 g de 4-isopropiltiopropiofenona. Rdto. 90%.
- 15 c) A 40 g (0,19 moles) de 4-isopropiltiopropiofenona disueltos en 120 ml de cloroformo y a una temperatura de 10°C, se añaden lentamente 9,6 ml (0,19 moles) de bromo disueltos en 22 ml de cloroformo. Finalizada la adición se deja agitando 2 horas y se diluye con 140 ml de agua. Después de decantar, secar la fase orgánica y eliminar el disolvente se obtiene un residuo que se recristaliza de éter de petróleo. Obteniéndose 38 g de α-bromo-4-isopropiltiopropiofenona (Rdto. 72%); sólido blanco de p.f.: 74-75°C.
- 20
- 25

EJEMPLO 2

α-bromo-4-isopropiltiopropiofenona dimetilacetal

Se añaden 17,2 g (0,06 moles) de α -bromo-4-isopropiltiopropiofenona a 100 ml de metanol anhidro que contiene 0,3 ml de ácido sulfúrico concentrado. A continuación lentamente se adicionan 95 g (0,9 moles) de ortoformiato de metilo. Se deja 36 horas a temperatura ambiente, se neutraliza con carbonato sódico y se elimina disolvente y exceso de ortoformiato de etilo por destilación a presión reducida. El aceite resultante se utiliza para el siguiente paso de reacción sin más purificación.

10 EJEMPLO 3

1-(4-isopropiltiofenil)-2-n-octilaminopropanol

16,7 g (0,05 moles) de α -bromo-4-isopropiltiopropiofenona dimetilacetal se disuelven en 100 ml de metanol, se añaden 12,9 g (0,1 moles) de octilamina y se calienta a ebullición 5 horas. Se elimina el metanol por destilación y el residuo una vez frío se disuelve en una mezcla de diclorometano-agua, se decanta y se seca sobre SO_4Mg .

Tras eliminación del disolvente, el residuo resultante se disuelve en 100 ml de ClH 3N. Se calienta 1 hora a ebullición, se enfría, se añade hielo triturado y se neutraliza con $NaOH$ 2N. Se extrae con diclorometano y se seca sobre SO_4Mg . Se elimina el disolvente y el residuo se disuelve en 80 ml de metanol, se enfría a $0^{\circ}C$ y lentamente se adicionan 2 g de borohidruro sódico. Después de la adición se deja 1 hora en agitación a temperatura ambiente y finalmente se elimina el metanol por destilación. El residuo se diluye con agua y se extrae con diclorometano, el cual se seca sobre SO_4Mg . Se elimina el disolvente y el sólido obtenido se recrystaliza de n-hexano. (P.f.: $62-64^{\circ}$).

R E I V I N D I C A C I O N E S

1. Nuevo procedimiento para la obtención de alquiltiofenil alquilaminoalcanoles, caracterizado porque se hace reaccionar una α -bromo- α -alquil-4-alquiltioacetofenona, con el grupo carbonilo cetónico, protegido, con una alquilamina, con posterior liberación y reducción del grupo cetónico.
2. Nuevo procedimiento para la obtención de alquiltiofenil alquilaminoalcanoles, según la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo protector es un acetal.
3. Nuevo procedimiento para la obtención de alquiltiofenil alquilaminoalcanoles, según la reivindicación 1, caracterizado porque para la obtención del acetal se usan preferentemente ortoformiatos de alquilo inferiores.
4. Nuevo procedimiento para la obtención de alquiltiofenil alquilaminoalcanoles, según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de acetalización se efectúa en presencia de catálisis ácida.
5. Nuevo procedimiento para la obtención de alquiltiofenil alquilaminoalcanoles.

La presente memoria consta de seis hojas foliadas.

Barcelona, 5 de julio de 1978

CENTRO DE INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA, S. A.

P.A.

