



ESPAÑA

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

19 ES	11 NUMERO 472 013	10 A1
	21	
22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		

67 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C; A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN N-PROPANOL-1,2-DISUSTITUIDO"

71 SOLICITANTE (S)

FERRER INTERNACIONAL, S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Gran Vía Carlos III, 94 - BARCELONA.-

72 INVENTOR (ES)

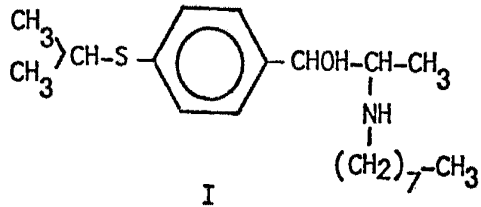
D. Carlos Ferrer Salat y Dr. Juan Colomé Riera

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

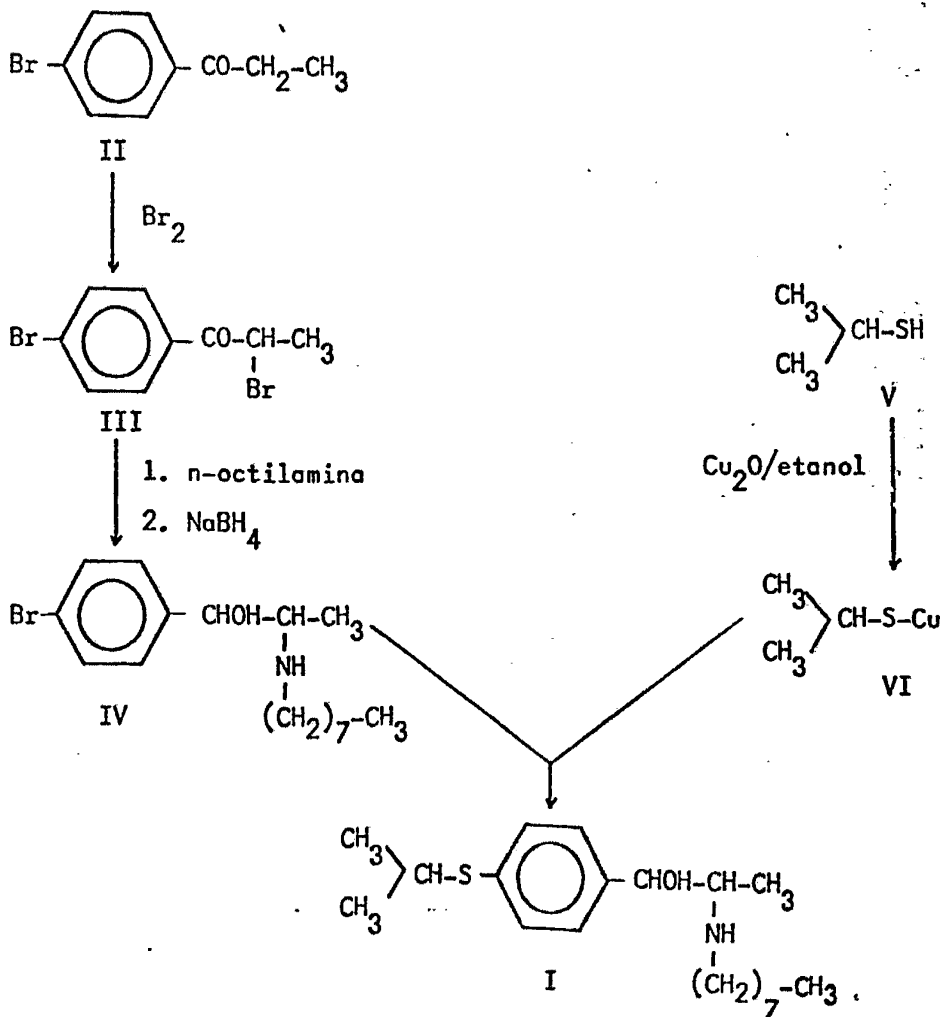
D. Pascual Civanto Canto

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de obtención de un n-propanol-1,2-disustituído de fórmula I:



y sus sales de adición no tóxicas. Dicho compuesto se emplea en clínica como vasodilatador cerebral.

El compuesto de la presente invención se prepara según el siguiente esquema:



Según dicho esquema, la 1-(4-bromofenil)-1-propanona (II) se trata con bromo en solución etérea anhidra a baja temperatura procurando que ésta no alcance los 10°C, obteniéndose de este modo la 2-bromo-1-(4-bromofenil)-1-propanona (III). El compuesto III se hace reaccionar entonces con n-octilamina en solución de un alcohol de bajo peso molecular, como por ejemplo metanol, no siendo necesario aislar la aminocetona obtenida. Por reducción de la misma con un hidruro alcalino, tal como el borohidruro sódico, a baja temperatura se obtiene el 1-(4-bromofenil)-2-n-octilaminopropanol (IV).

La síntesis del 2-tiopropilato cuproso (VI) se efectúa preferentemente por tratamiento del 2-propanotiol (V) en medio alcohólico a reflujo con óxido cuproso.

El último paso en el proceso esquematizado consiste en la reacción del 1-(4-bromofenil)-2-n-octilaminopropanol (IV) con 2-tiopropilato cuproso (VI) en atmósfera de nitrógeno y en solución de quinoleína y piridina. Resulta conveniente efectuar esta reacción en atmósfera inerte, ya que de lo contrario aumentan los subproductos de oxidación. Además de esta condición, es muy importante para optimizar el rendimiento de la operación, trabajar en un pequeño intervalo de temperaturas. Experimentalmente se ha encontrado que el rendimiento óptimo se logra en baño termostático a 168°C (temperatura del reactor: 166-7°C). Así, temperaturas ligeramente superiores o inferiores causan una disminución considerable de rendimiento, de forma que si la temperatura es inferior, queda un ele

vado porcentaje de 2-tiopropilato cuproso sin reaccionar y si es superior aumentan los productos secundarios de oxidación.

A título ilustrativo no limitativo dentro de la esencia de la invención, se describen varios ejemplos referidos al posible camino para la obtención de I, según las líneas del procedimiento preconizado industrializable naturalmente, empleando cantidades mayores a las expuestas.

EJEMPLO 1: 2-Bromo-1-(4-bromofenil)-1-propanona (III)

A una disolución de 108,2 g de 1-(4-bromofenil)-1-propanona (II) en 350 ml de éter etílico anhidro, enfriada con baño de agua/hielo, se añaden 81,2 g de bromo con agitación y a velocidad tal que la temperatura de reacción no supere los 10°C. Terminada la adición se permite que alcance temperatura ambiente, se disuelve el sólido precipitado por adición de unos 500 ml de benceno y la disolución orgánica se lava con disolución saturada de bicarbonato sódico. Se evapora el disolvente en vacío, rindiendo una vez seco 142,3 g de sólido blanco con p.f. 83-84,5°C y análisis elemental conforme y que corresponden a la 2-bromo-1-(4-bromofenil)-propanona (III). El rendimiento es del 96%.

EJEMPLO 2: 1-(4-Bromofenil)-2-n-octilaminopropanol (IV)

Se refluxe durante 4 h una mezcla de 140,96 g de 2-bromo-1-(4-bromofenil)-1-propanona (III) y 62,4 g de n-octilamina en 0,8 l de metanol. Se enfría la mezcla reaccionante con baño de agua-hielo y se le añade lentamente una disolución de 19,55 g de borohidruro de sodio en 245 ml de agua. Terminada la adición se retira el ba-

ño refrigerante, con lo que al poco tiempo empieza un vivo desprendimiento gaseoso, pudiendo ser de nuevo necesario el enfriamiento; una vez controlada la reacción, se agita 16 h a temperatura ambiente. Se evapora el metanol en vacío, se diluye el residuo con solución saturada de bicarbonato sódico, se agita 30 minutos y se extrae con cloruro de metileno. Evaporado éste, se obtienen 160,0 g de sólido blanquecino. El rendimiento es del 97%. Por recristalización en hexano se obtiene un sólido blanco, floculento con p.f. 72-3°C, espectro de IR y análisis elemental conformes que corresponden al 1-(4-Bromofenil)-2-n-octilaminopropanol (IV).

EJEMPLO 3: 2-Tiopropilato cuproso (VI)

Se refluje con fuerte agitación durante 3 h una mezcla de 51,8 g de 2-propanotiol (V) en 750 ml de etanol de 96° y 42,9 g de óxido cuproso, rojo. Se deja enfriar, se filtra el derivado cuproso formado, color blanco, se lava varias veces con etanol y se seca en vacío. Se obtienen así 81 g de 2-tiopropilato cuproso (VI). El rendimiento es del 97%.

EJEMPLO 4: 1-(4-Isopropiltiofenil)-2-n-octilaminopropanol (I)

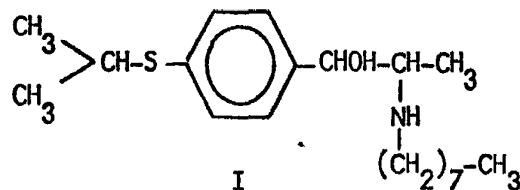
En un matraz provisto de agitador mecánico, refrigerante de reflujo y termómetro, se disuelven 35,52 g de 1-(4-bromofenil)-2-n-octilaminopropanol (IV) en 142 ml de quinoleína y 10,5 ml de piridina, se añaden 21,60 g de 2-tiopropilato cuproso (VI) y se calienta la mezcla con agitación en baño de aceite, bajo atmósfera de nitrógeno, primero a 150°C durante 30 minutos y luego, con baño termostático a 168°C, a 166-7°C. Se mantiene durante 15 h en estos

condiciones. Se deja enfriar, con lo que aparece abundante sólido cristalizado; se vierte lentamente y con agitación sobre 1 litro de ácido clorhídrico concentrado y hielo, se deja 30 minutos y se filtra. El precipitado se suspende en agua (0,5 l) y éter etílico (1 litro) y se hace alcalino con solución de hidróxido sódico 5N, se agita 30 minutos, se filtra el insoluble (que se desprecia) y la solución orgánica se lava con hidróxido amónico concentrado hasta que las aguas de lavado no tengan coloración azulada, luego con agua y se seca. Evaporado el disolvente, el residuo pesa 32,2 g. Por recristalización en pentano o metanol-agua se obtienen 21 g de sólido blanco con p.f. 62-3°C, espectro de IR y análisis elemental conformes con la estructura del 1-(4-isopropiltiofenil)-2-n-octilaminopropanol (I). El rendimiento es del 60%.

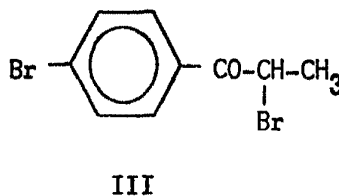
Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente como para poder ser llevada a la práctica por técnico en la materia, se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita a las variaciones de detalle que no alteren a la esencia de la invención resumida en sus detalles de novedad en las siguientes reivindicaciones que extractan, resumen y complementan a la memoria que antecede.

REIVINDICACIONES

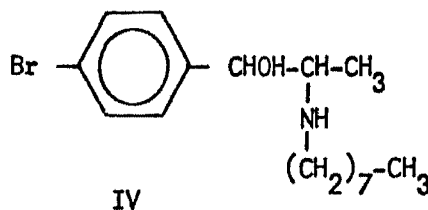
1ª) - Procedimiento de obtención de un n-propanol-1,2-disustituído de fórmula I:



y sus sales de adición no tóxicas, caracterizado por hacer reaccionar el compuesto de fórmula III:



15 con n-octilamina a reflujo en disolución de un alcohol de bajo peso molecular, como por ejemplo metanol, no siendo necesario aislar la aminocetona obtenida, la cual a su vez es susceptible de reducirse en presencia de un hidruro alcalino, tal como el borohidruro sódico, en medio preferentemente acuoso con lo que se obtiene el compuesto de fórmula IV:



25 el cual se hace reaccionar con 2-tiopropionato cuproso en disolución de heterociclos aromáticos nitrogenados, preferentemente una

mezcla de quinoleína y piridina en atmósfera inerte y alta temperatura, seguido de precipitación en forma de sal por acidificación con ácido mineral, alcalinización de la sal formada con una base inorgánica, preferentemente un hidróxido alcalino, lavado con hidróxido amónico y agua, secado, eliminación del disolvente y recristalización.

5

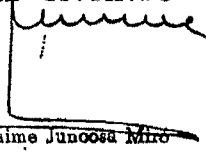
2ª) - PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN N-PROPANOL-1,2-DISUSTITUIDO.

10

Todo ello tal y como ha quedado descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de siete hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Barcelona, 12 de Mayo de 1970

15

PASCUAL CIVANTO
P. P. 
Firmado: Jaime Juncoosa Miro

20

25