



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 653 325 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 C 149/42**Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein**

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑲ Numéro de la demande: 8259/81

⑳ Date de dépôt: 23.12.1981

③① Priorité(s): 24.12.1980 LU 83039

㉔ Brevet délivré le: 31.12.1985

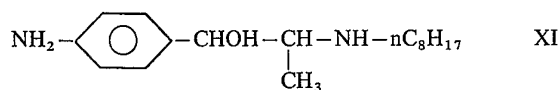
④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 31.12.1985⑦③ Titulaire(s):
Continental Pharma, Inc., Bruxelles (BE)⑦② Inventeur(s):
Lambelin, Georges E., Forest (BE)
Gillet, Claude, Blanmont (BE)
Hermans, Johnny, Wespelaar (BE)⑦④ Mandataire:
Bovard AG, Bern 25

⑤④ Procédé de synthèse du 1-(4-isopropylthiophényl)-2-n-octyl-aminopropanol, de ses esters et de ses sels.

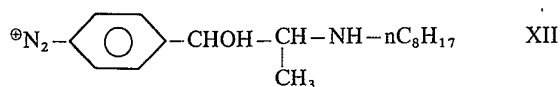
⑤⑦ On prépare le 1-(4-isopropylthiophényl)-2-n-octyl- amino-propanol par diazotation d'une amine de formule XI et de soumettre le sel de diazonium obtenu par l'action d'isopropylmercaptan ou par l'action de l'acide sulfhydrique, suivie d'une alkylation. L' aminoalcool peut ensuite être transformé en son sel d'addition par réaction avec un acide ou être estérifié par réaction avec un acide ou un dérivé de ce dernier. Les composés obtenus sont doués d'activités sur le système cardiovasculaire, par exemple, des activités antispasmodique, antihypertensive, vasodilatatrice périphérique, protectrice contre l'anoxie du myocarde, ainsi que des activités inhibitrice de l'agrégation plaquettaire, antithrombotique, antilipolytique et anti-hypercholestérolémiant.

REVENDECATIONS

1. Procédé de synthèse du 1-(4-isopropylthiophényl)-2-n-octylaminopropanol, et de ses sels, caractérisé en ce qu'on soumet une amine de formule

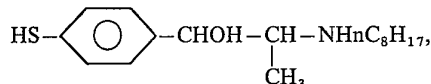


à une diazotation de manière à obtenir le sel de diazonium correspondant, de formule



et à ce qu'on soumet ce sel à l'action d'isopropylmercaptan $\text{iC}_3\text{H}_7\text{SH}$ en milieu basique et qu'on transforme le composé obtenu dans le cas échéant dans un sel correspondant.

2. Procédé de synthèse du 1-(4-isopropylthiophényl)-2-n-octylaminopropanol, et de ses sels, caractérisé en ce qu'on soumet une amine de formule XI comme indiquée à la revendication 1 à une diazotation de manière à obtenir le sel de diazonium correspondant, de formule XII comme indiquée à la revendication 1 et à ce qu'on soumet ce sel à l'action d'acide sulfhydrique jusqu'à obtenir le 1-(4-mercaptophényl)-2-n-octylaminopropanol de formule



suivi d'une alkylation pour introduire le groupement isopropyle et qu'on transforme le composé obtenu dans le cas échéant dans un sel correspondant.

3. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce qu'on soumet le 1-(4-mercaptophényl)-2-n-octylaminopropanol à une alkylation par du propène en milieu acide.

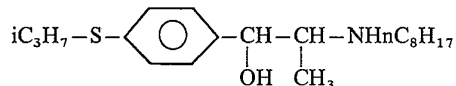
4. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce qu'on soumet le 1-(4-mercaptophényl)-2-n-octylaminopropanol à une alkylation par un composé répondant à la formule $\text{iC}_3\text{H}_7\text{X}$, dans laquelle X représente un atome d'halogène ou un groupe tosyle ou mésyle.

5. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le sel de diazonium du 1-(4-aminophényl)-2-n-octylaminopropanol est traité par de l'isopropylmercaptan en milieu basique pour donner l'aminoalcool susdit.

6. Procédé de synthèse d'un ester du 1-(4-isopropylthiophényl)-2-n-octylaminopropanol, caractérisé en ce que l'on estérifie le composé obtenu par le procédé selon l'une des revendications 1 ou 5.

7. Procédé de synthèse d'un ester du 1-(4-isopropylthiophényl)-2-n-octylaminopropanol, caractérisé en ce que l'on estérifie le composé obtenu par le procédé selon l'une des revendications 2 à 4.

La présente invention a pour objet des procédés de synthèse du 1-(4-isopropylthiophényl)-2-n-octylamino-propanol (suloctidil) représenté par la formule I,



et de ses sels comme définis dans les revendications 1 et 2 et les procédés de synthèse de ses esters comme définis dans les revendications 6 et 7.

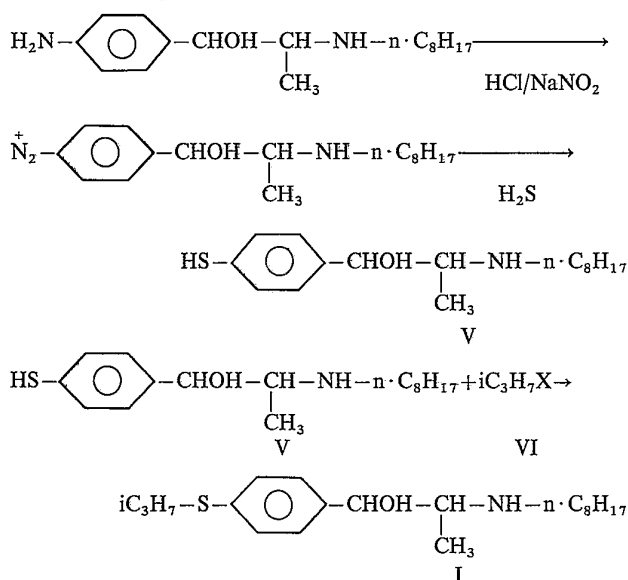
Si les dérivés suivant la formule I se présentent sous forme de sels d'addition avec des acides, on peut les transformer, selon les procédés usuels, en leur base libre ou en sels avec d'autres acides.

Les sels les plus couramment utilisés sont des sels d'addition d'acides, en particulier des sels d'addition d'acides non toxiques, pharmaceutiquement utilisables, formés avec des acides inorganiques appropriés, par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique ou l'acide phosphorique ou avec des acides organiques appropriés, comme des acides aliphatiques, cycloaliphatiques, aromatiques, araliphatiques ou hétérocycliques, carbocycliques ou sulfoniques, par exemple les acides formique, acétique, propionique, succinique, glycolique, gluconique, lactique, malique, tartrique, citrique, ascorbique, maléique, fumarique, pyruvique, aspartique, glutamique, benzoïque, anthranilique, hydroxybenzoïque, salicylique, phénylacétique, mandélique, embonique, méthanesulfonique, éthanesulfonique, panthoténique, toluènesulfonique, sulfanilique, cyclohexylaminosulfonique, glucuronique. Des exemples d'esters sont les esters d'acide acétique, propionique, cyclohexanecarboxylique, cyclopentanecarboxylique, pivalique, tertiobutylacétique, cyclohexaneacétique, alkoxyphénylacétique et 2-méthyl-propionique.

Les procédés suivant l'invention sont illustrés dans la suite:

Procédé A:

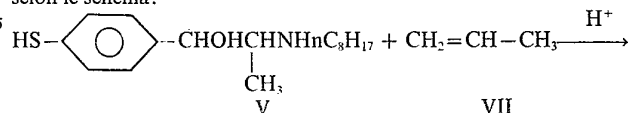
Selon cette façon de procéder, le 1-(4-mercaptophényl)-2-n-octylaminopropanol de formule V, obtenu par diazotation du dérivé aminé correspondant et traitement du sel de diazonium avec de l'acide sulfhydrique, est alkylé selon le schéma suivant:

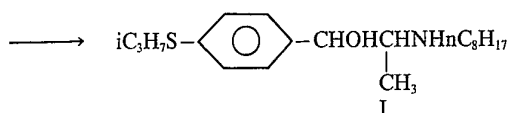


Dans le produit VI, X représente un groupe qui donne facilement lieu à des réactions de substitution comme, par exemple, les groupements tosyle ou mésyle ou les halogènes comme le chlore, le brome et l'iode.

Classiquement, la réaction se fait dans l'eau ou dans un solvant organique inerte tel que les solvants chlorés comme le chloroforme ou le dichlorométhane, les hydrocarbures tels que le benzène, le toluène ou l'éther de pétrole, les cétones comme l'acétone ou la méthyléthylcétone. Avantagusement, une base organique ou minérale est introduite dans le mélange réactionnel. La base peut ainsi être de l'hydroxyde de sodium ou de potassium, de la triéthylamine, de la pyridine ou encore de la N-diméthylaniline. Cette réaction peut également se dérouler en présence d'un catalyseur de transfert de phase comme, par exemple, l'hydroxyde de tétra-n-butylammonium. Selon les réactifs engagés, la température sera comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant choisi.

Une variante de ce procédé consiste à mettre en réaction le 1-(4-mercaptophényl)-2-n-octylaminopropanol V avec le propène VII selon le schéma:

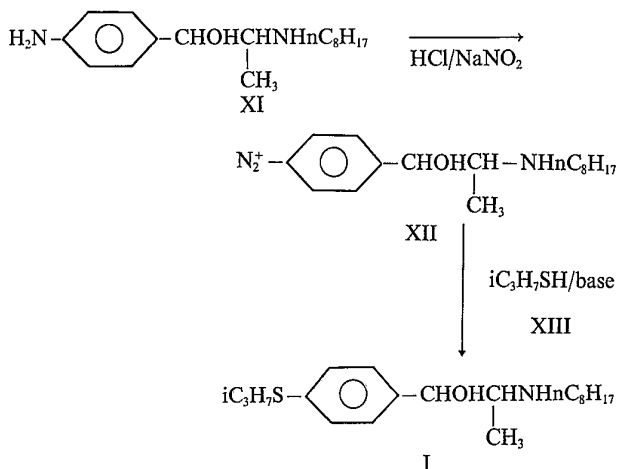




D'une façon générale, un excès d'oléfine est mis en présence d'acide fort comme, par exemple, l'acide sulfurique à 75% ou de l'acide chlorhydrique concentré, de l'acide nitrique ou de l'acide phosphorique. Ensuite, sous agitation et à une température comprise entre -20°C et 50°C , de préférence à une température proche de 0°C , on ajoute le dérivé thiophénolique. On laisse ensuite revenir la température du mélange réactionnel à la température normale et on isole le produit I selon des procédés classiques en chimie organique.

Procédé B:

Selon cette façon de procéder, le 1-(4-aminophényl)-2-n-octylaminopropanol XI est transformé en 1-(4-isopropylthiophényl)-2-n-octylaminopropanol I via le sel de diazonium XII selon le schéma:



Le sel de diazonium XII est formé classiquement par addition à basse température, c'est-à-dire à température comprise entre -20 et 10°C d'une solution aqueuse de nitrite de sodium à une solution aqueuse d'amine et d'acide chlorhydrique. Le sel de diazonium ainsi obtenu n'est pas isolé, ni purifié, il est opposé à une solution aqueuse d'isopropylmercaptan XIII en milieu basique. La base peut être minérale comme l'hydroxyde de sodium ou de potassium ou organique comme la triéthylamine ou la pyridine. Cette seconde réaction se produit d'abord à basse température comme expliqué ci-dessus, mais il peut être avantageux en fin de réaction d'augmenter la température jusqu'à environ $50-100^\circ\text{C}$, de préférence 70°C .

Exemple 1:

11,8 g de 1-(4-mercaptophényl)-2-n-octylaminopropanol et 14,7 g (0,05 mol) de tosylate d'isopropyle sont dissous dans 25 ml d'une solution aqueuse à 15% d'hydroxyde de sodium et chauffés à

75°C durant 2 h, sous agitation. Après refroidissement, ajouter 50 ml d'eau et filtrer. Recrystalliser dans le n-heptane à -20°C et filtrer. Recrystalliser éventuellement dans le n-heptane ou dans l'acétone.

5 Point de fusion: $61-64^\circ\text{C}$.

Exemple 2:

Un mélange composé de 14,7 g (0,05 mol) de 1-(4-mercaptophényl)-2-octylaminopropanol et de 2,2 g d'hydroxyde de sodium dans 50 ml d'isopropanol est chauffé à 60°C puis traité lentement par 7,38 g (0,06 mol) de bromure d'isopropyle. Refluer durant 4 h. Evaporer à sec, reprendre le résidu par 30 ml d'eau et 50 ml de toluène. Après dissolution complète, séparer la phase organique, la laver, la traiter au noir animal et la filtrer à chaud sur célite. Evaporer le solvant sous vide, recrystalliser dans le n-heptane et filtrer à -20°C . Recrystalliser dans l'acétone. Point de fusion: $63,4^\circ\text{C}$.

Exemple 3:

20 a) Formation du sel de diazonium XII.

Dans un ballon de 250 ml, un mélange de 17 g (0,06 mol) de 1-(4-aminophényl)-2-n-octylaminopropanol XI et de 67,5 ml HCl 4N est refroidi avec agitation à -5°C . Ensuite, une solution de 9,3 g (0,135 mol) de nitrite de sodium dans 70 ml d'eau est ajoutée en gardant la température entre -5 et 0°C et le mélange obtenu (solution jaunâtre trouble) est agité pendant 2 h à basse température. Le produit ainsi obtenu (intermédiaire XII) n'est pas isolé et le mélange réactionnel est utilisé tel quel dans le stade suivant.

b) Thioalkylation du sel de diazonium.

30 Sous atmosphère d'azote, une solution de 11 g d'hydroxyde de sodium et de 5,2 g (0,068 mol) d'isopropylmercaptan dans 100 ml d'eau est préparée et refroidie à -5°C . Puis, sous atmosphère d'azote et avec agitation, le produit intermédiaire obtenu ci-dessus y est ajouté en environ 2 h à une température comprise entre -5 et 0°C . Ensuite le mélange est agité pendant 16 h à température ambiante, puis chauffé prudemment jusqu'à 70°C et refroidi de nouveau à 0°C .

Acidifier ($\text{pH}=0$) avec 25 ml d'acide chlorhydrique concentré et faire barboter un courant d'azote pendant 30 min pour chasser l'excès d'isopropylmercaptan. Ajouter ensuite en 15 min, 12,5 g de chlorure cuivreux (CuCl) dissous dans 75 ml d'HCl concentré et agiter pendant 30 min à température ambiante, afin de transformer la nitrosamine en amine secondaire. Ensuite, 250 ml de toluène sont ajoutés et le mélange réactionnel est porté à $\text{pH}=14$ avec 250 ml d'hydroxyde de soude à 15%.

Le mélange obtenu est filtré, le filtrat est décanté et la phase organique est évaporée sous pression réduite. Le résidu est redissous dans 250 ml d'acétate d'éthyle et cette solution est filtrée sur un lit de Silicagel et évaporée sous pression réduite. Recrystalliser deux fois dans le n-heptane à -15°C . Eventuellement, traiter au charbon actif et recrystalliser.

Point de fusion: 62°C .