



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

① CH 654 296 A5

⑤ 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: 443/85

⑥ Demande scindé de: 8259/81

⑳ Date de dépôt: 23.12.1981

③① Priorité(s): 24.12.1980 LU 83039

⑳ Brevet délivré le: 14.02.1986

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 14.02.1986

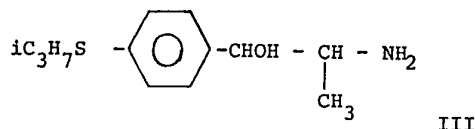
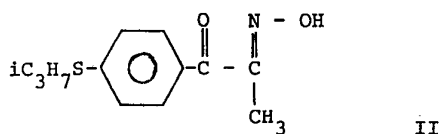
⑦③ Titulaire(s):
Continental Pharma, Inc., Bruxelles (BE)

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-octylaminopropanol, de ses esters et de ses sels.

⑤⑦ On prépare le 1-(4-isopropylthiophényl)-2-n-octylaminopropanol par condensation d'un composé de formule II ou III avec octanal ou respectivement avec de formaldéhyde et de l'heptanon-2-, suivie d'une réduction. 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 les systèmes 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, antipolytique et anti-hypercholestérolémiant.



sulfurique ou acétique. En général, le mélange réactionnel est refluxé durant plusieurs heures. Le produit peut alors être isolé et purifié ou subir immédiatement la réduction du groupement carbonyle.

Cette réduction peut se faire de manière habituelle, par exemple par hydrogénation en présence d'un catalyseur, tel que du palladium sur charbon, du nickel de Raney ou du platine, en présence d'un solvant, comme le méthanol ou l'éthanol, et cela à pression ordinaire ou à pression élevée, ou encore par action d'hydrures de métaux alcalins comme le borohydrure de sodium, dans un solvant comme le méthanol ou l'éthanol, de préférence à basse température, ou d'hydrure d'aluminium et de lithium dans l'éther ou le tétrahydrofurane, de préférence à basse température, ou encore par action d'un alcoolate d'aluminium comme l'isopropylate d'aluminium, et cela dans un solvant comme l'isopropanol, le plus avantageusement au reflux de celui-ci, ou encore par action de l'hydrate d'hydrazine dans les conditions requises pour la réduction de Wolff-Kishner ou de Huang-Minlon.

Le produit est alors isolé par cristallisation et purifié.

Exemple 1

a) Un mélange composé de 6,4 g (24,5 mmol) de chlorhydrate de 1-(4-isopropylthiophényl-2-aminopropanol), de 1,33 g (44,5 mmol) de paraformaldéhyde et de 10,15 g (89 mmol) d'heptanone-2 dans 25 ml d'éthanol est chauffé à reflux pendant 2 h.

Chasser le solvant sous vide et ajouter 40 ml d'éther au résidu. Filtrer le précipité obtenu et ajouter 100 ml d'éther au filtrat. Après

plusieurs heures, un précipité se dépose. Filtrer. Rassembler les deux fractions: on obtient 3 g du produit cétonique caractérisé par spectroscopie IR et RMN.

b) Dissoudre 2,2 g (55 mmol) d'hydroxyde de sodium dans 25 ml d'éthylène glycol à 110° C. Refroidir à 90° C et ajouter 3 g (7,8 mmol) de cétone obtenue ci-dessus et 2 ml (40 mmol) d'hydrate d'hydrazine à 80%. Chauffer progressivement jusqu'à 195° C en collectant le distillat (3 ml) et refluxer durant 2 h. Refroidir, verser dans 50 ml d'eau et extraire à l'éther. Sécher et évaporer l'éther sous vide. Reprendre le résidu par du pentane, refroidir à -20° C et filtrer. Recristalliser dans du n-heptane. On obtient ainsi le 1-(4-isopropylthiophényl)-2-n-octylaminopropanol.

Point de fusion: 62-64° C.

Exemple 2

Mettre en suspension, dans un réacteur d'hydrogénation, 5,3 g d'oxyde de platine dans 15 ml d'éthanol sec et introduire une légère surpression d'hydrogène. Ajouter ensuite, à température ambiante, une solution de 7 g (24,5 mmol) de 1-(4-isopropylthio)-2-hydroxyiminopropiophénol de formule II et de 3,75 g (29,3 mmol) d'octanal dans 75 ml d'éthanol sec. Agiter sous atmosphère d'hydrogène jusqu'à disparition des réactifs. Chasser le solvant sous vide et purifier le produit par chromatographie sur colonne et par recristallisation dans le n-pentane.

Point de fusion: 61-63° C.