

Case 952 - S8

388752



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>e07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

P A T E N T E
D E **388752**
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE AZETIDINOL", a favor de la firma suiza SCHERICO LTD., residente en LUCERNA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de azetidinol.

Los compuestos preparados de acuerdo con la presente invención son intermediarios útiles para la preparación de compuestos que producen una actividad analgésica en animales de sangre caliente cuando se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de los mismos.

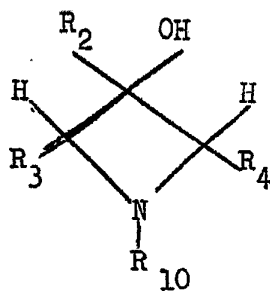
Los nuevos derivados de azetidinol son compuestos de la fórmula general:

**POOR
QUALITY**

388752



5.



en que R_2 representa fenilo que puede estar sustituido por

10. hidroxilo inferior, alquilo, cicloalquilo, alcoxilo inferior, fluor cloro, bromo o trifluorometilo, R_3 y R_4 representan cada una hidrógeno, alquilo inferior o cicloalquilo, y R_{10} representa un radical acilo.

15.

Los radicales fenilo representados por R_2 pueden estar sustituidos con uno o más grupos funcionales, tal como hidroxilo, alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxilo inferior, fluor, cloro, bromo o trifluorometilo.

20.

Los radicales alquilo inferior mencionados más arriba, son grupos alquilo de cadena recta o ramificada de hasta 6 átomos de carbono e incluyen por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, butilo normal, butilo secundario, iso-amilo, hexilo normal y similares. Los radicales cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

25.

388752

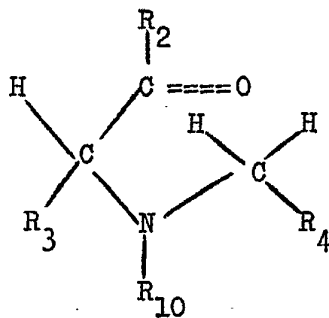


Los radicales acilo representados por R_{10} incluyen cualquier radical de ácido orgánico y de ácido sulfónico y son ejemplificados por radicales de ácido fórmico, acético, propiónico, caproico, haloacético, halopropiónico, glicocóli-
5. co, láctico, metoxiacético, fenilacético, benzoico, toluico, halobenzoico, arilsulfónico y alquilsulfónico.

El procedimiento de esta invención comprende someter un compuesto de la fórmula general II

10.

15.



(II),

en donde R_2 , R_3 , R_4 y R_{10} están de acuerdo con lo definido
20. anteriormente, a una reacción de ciclización fotolítica.

La ciclización de los compuestos de la fórmula II se realiza de preferencia por irradiación, para lo cual es más ventajosa la luz que tiene una longitud de onda mayor de 280 milimicras. La condensación fotolítica puede realizarse en un disolvente orgánico inerte tal como éter o t-butanol.
25.

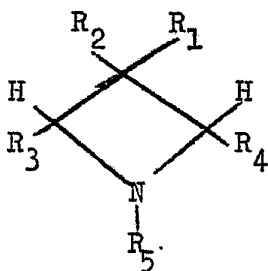


388752

5. Los compuestos de partida de la fórmula II pueden obtener por procedimientos bien conocidos, por ejemplo, como se describe en J. Am. Chem. Soc., 78 1941 (1956). Un método para la preparación de estos compuestos incluye la reacción de la amina secundaria con el haluro de acilo correspondiente.

Los compuestos de la fórmula general I son intermedios útiles para la preparación de compuestos de la fórmula general III

10.



(III)

15.

20. en donde R_2 , R_3 y R_4 están de acuerdo con lo definido anteriormente, R_1 representa hidroxilo libre o hidroxilo esterificado o eterificado, y R_5 representa alquilo inferior, alqueno inferior o fenilalquilo inferior, en donde estas fracciones pueden estar sustituidas funcionalmente.

25.

Los compuestos de la fórmula III efectúan una actividad analgésica en animales de sangre caliente. Utilizando técnicas y procedimientos estandar, se estudió la eficacia y la toxicidad de los compuestos de la fórmula III en ra-

388752

11 JUL 1973



tas con resultados favorables. De tales ensayos como el ensayo con lavadura en pata de rata, que se describe en Randell and Selitto "A method of measurement of analgesic activity on inflamed tissue", Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., vol. 111, 5 página 409 (1957), se considera que la dosificación analgésica efectiva del ingrediente activo de las composiciones se encuentra dentro de la gama de 1 a 20 mg por kg del peso del cuerpo del mamífero. Esta dosificación puede darse una vez al día o puede dividirse y tomarse a intervalos dados durante 10 el día. Sin embargo, en cada caso específico el facultativo determinará la dosificación, cantidad y frecuencia teniendo en cuenta factores de salud referidos al sujeto.

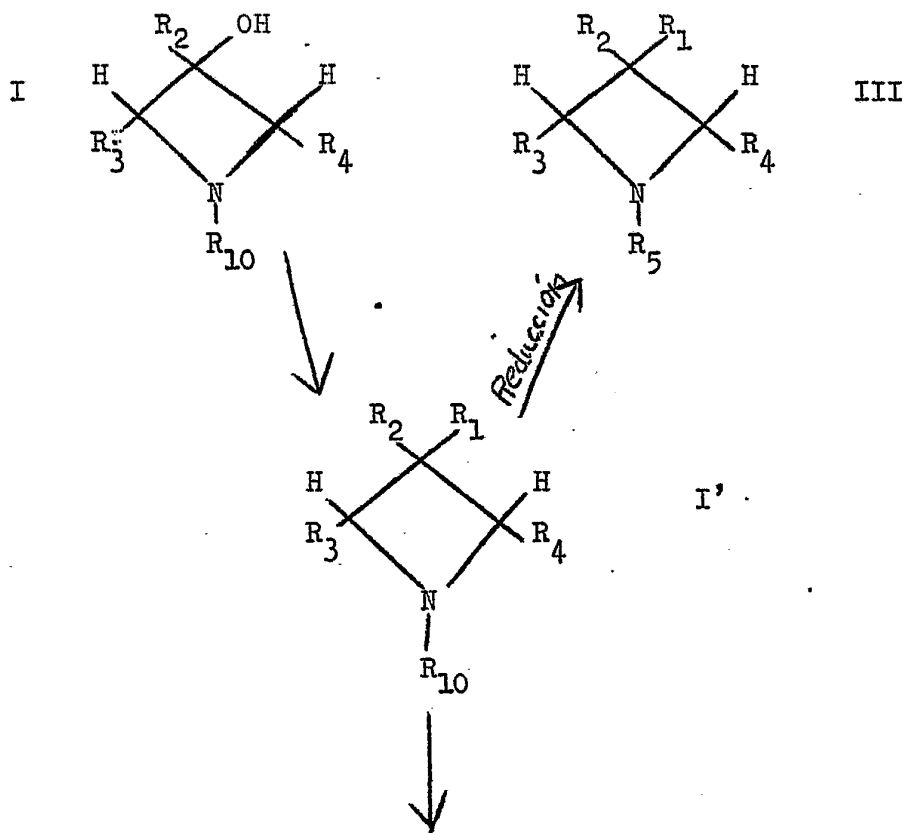
Los compuestos de la formula III pueden administrarse como tales o junto con vehículos apropiados que son farmacéuticamente aceptables. Un vehículo se selecciona de acuerdo 15 con la ruta de administración a ser utilizada así como también de acuerdo con las propiedades físicas de los compuestos y práctica farmacéutica estandar. En una realización preferida estas composiciones se administran oralmente, aunque asimismo 20 es efectiva la administración parentérica. Tales preparaciones pueden ser en formas sólidas, como por ejemplo tabletas y cápsulas, o en formas líquidas, como por ejemplo jarabes, elixires, emulsiones o inyectables.

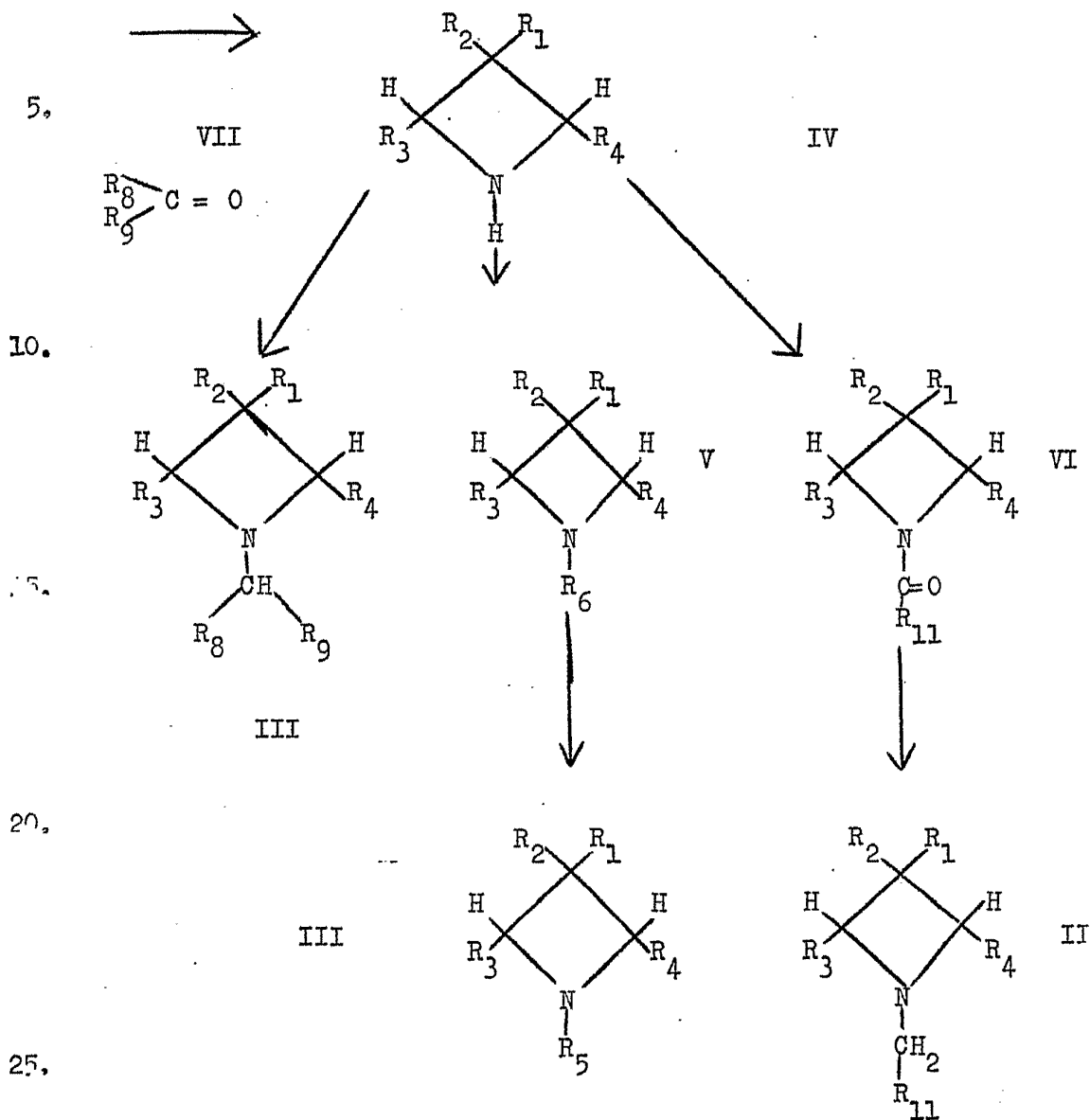
En las formulaciones de preparaciones farmacéuticas 25 pueden emplearse aquellas sustancias que no reaccionan



con los compuestos, como por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato magnésico, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, gomas, polialquilenglicoles y jalea de petróleo.

Los compuestos de la fórmula III pueden prepararse utilizando los compuestos de la fórmula I como materiales de partida, como se muestra en el esquema reaccional siguiente:





388752



5. Un compuesto de la fórmula general I puede esterificarse o esterificarse por métodos bien conocidos. Por consiguiente, puede utilizarse en calidad de material de partida, un compuesto de la fórmula general I', en la que R_1 representa, además de hidroxilo libre, hidroxilo esterificado o esterificado mediante una fracción farmacéuticamente aceptable.

10. Si en la fórmula I', R_{10} representa un radical acilo convertible en R_5 , tal como benzoilo, puede realizarse la reducción de un compuesto de la fórmula I' para obtener un compuesto de la fórmula III. Esta reducción puede realizarse utilizando hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano. Si en la fórmula I', R_{10} representa un grupo acilo que no puede convertirse directamente en R_5 , tal como el radical tosilo, entonces se puede preparar un compuesto de la fórmula general IV al hidrolizar o disociar reductivamente un compuesto de la fórmula general I'. Un compuesto de la fórmula IV se hace reaccionar ulteriormente con un haluro de acilo, para obtener un compuesto de la fórmula VI, que se reduce para formar un compuesto de la fórmula III, en la que la agrupación $-CH_2-R_{11}$ es igual a R_5 .

25. Puede utilizarse asimismo un compuesto de la fórmula general IV para la preparación de un compuesto de la fórmula III, en donde el compuesto de la fórmula IV se ha-

388752



ce reaccionar con un oxo compuesto de la fórmula VII, tal como formaldehído, acetona o benzaldehído, bajo condiciones reductivas. El N-sustituyente $\text{—CH} \begin{matrix} \text{R}_8 \\ \text{R}_9 \end{matrix}$ en el com-

5. puesto así obtenido de la fórmula III es igual a R_5 .

Un método ulterior para la preparación de compuestos de la fórmula general III se ilustra en el anterior esquema reaccional vía el compuesto V, en donde R_6 representa hidrógeno o un átomo de metal alcalino y con lo cual un compuesto V puede hacerse reaccionar con un compuesto $\text{R}_5\text{—R}_7$, en donde R_7 representa un grupo de éster orgánico o inorgánico reactivo, tal como halógeno o un radical de sulfonato.

10.

Los siguientes ejemplos ilustran métodos para la preparación de compuestos abarcados por la presente invención.

15.

EJEMPLO 1

Preparación de 1-bencil-3-fenil-3-azetidíol

En una atmósfera de nitrógeno, usando una lámpara para ultravioleta Hanovia de presión mediana y 450 W, en una cavidad de inmersión de purex enfriada con agua, se irradia internamente 16 g de N-metil-N'-benzamido-acetofenona disuelta en 2,3 lt de éter, con agitación durante 15 hr. Se filtra la solución y se cromatografía el producto crudo, después de separar la mayor parte del solvante,

20.

25.

388752



- sobre 900 g de gel de sílice. Se lava la columna con aproximadamente 6 lt de cloroformo y se eluye entonces el producto deseado con metanol al 3% en cloroformo (que contiene 0,75% de etanol) y se obtiene 9,4 g de l-benzoil-3-fenil-3-azetidinol sólido (por purificación, punto de fusión 101,5-103,5°C).
- 5.

EJEMPLO 2

Preparación de l-bencil-3-fenil-3-azetidinol

- A una mezcla agitada de 3,8 g de hidruro de litio aluminio en 100 ml de éter entre 15 y 20°C, se agrega gota a gota una solución de 6,6 g de l-benzoil-3-fenil-3-azetidinol en 220 ml de una mezcla seca de éter-tetrahidrofurano 10:1. Después de completar la adición, se somete la mezcla a reflujo durante 3 hr, se la hierve y, bajo atmósfera de nitrógeno, se descompone el hidruro de litio aluminio en exceso mediante 30 ml de cloruro de amonio acuoso al 20%. Se filtra a través de Celite, se lava bien con éter, se separa la fase acuosa con respecto al filtrado, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se ajusta el volumen de la solución etérea resultante aproximadamente a 200 ml. Con agitación se agrega 5 ml de cloruro de hidrógeno etéreo 3,5 N, se agita durante la noche, se filtra y se obtiene 6,0 g de la sal de clorhidrato cruda de l-bencil-3-fenil-3-azetidinol, punto de fusión 170-172°C. La cristalización en acetato de etilo-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

= 11 =

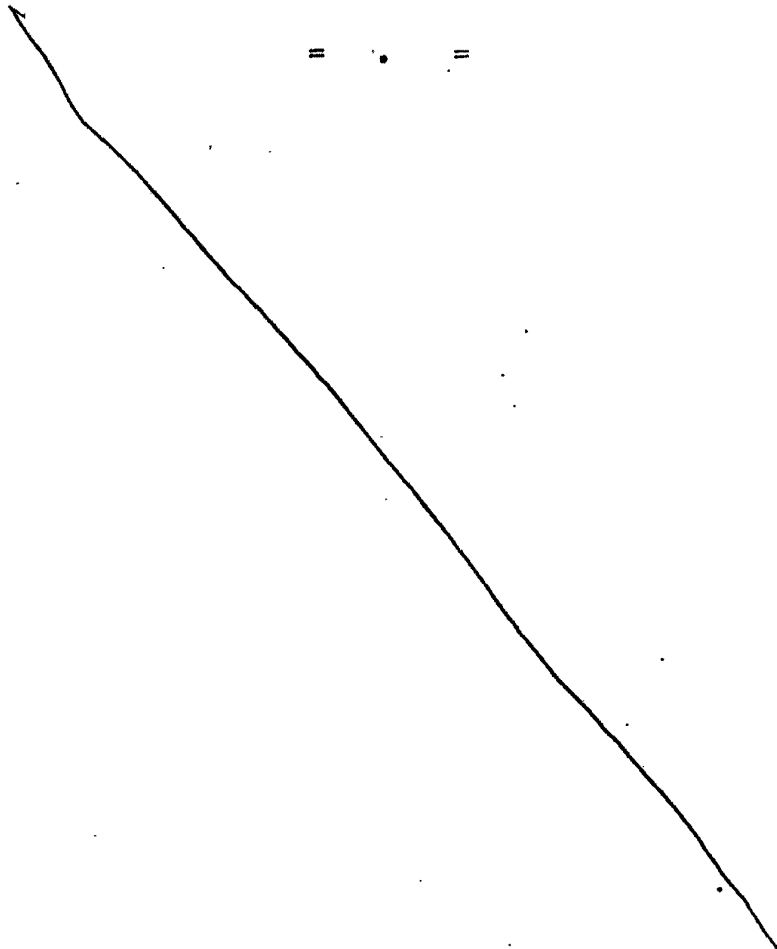
388752



-metanol proporciona material analíticamente puro, punto de fusión 187,5-188,5°C.

- Usando el procedimiento de la invención descrito más arriba y empleando reactivos análogos, se puede preparar en una manera similar los otros compuestos de la fórmula general I. Por ejemplo, usando N-etil- α -benzamida-acetofenona, o N-metil- α -tosilamido-acetofenona, se puede preparar los correspondientes 1-benzóil-2-metil-3-fenil-3-azetidinoles y 1-tosil-2,4-dimetil-3-fenil-3-azetidinoles.

= . =



388752



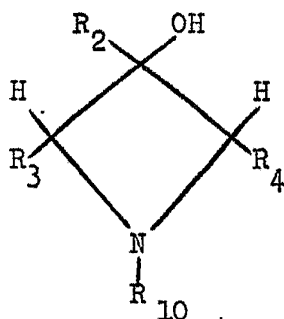
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, como divisionales de la solicitud de patente de invención nº 368.859 del 27.6.69, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial núm. 741.205 del 28 de Junio de 1968.

1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de azetidíol de la fórmula general I

10.

15.



(I),

en donde

20. R₂ representa fenilo que puede estar sustituido por hidroxilo, alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxilo inferior, fluor, cloro, bromo o trifluorometilo,

Rep.

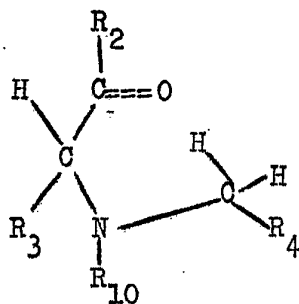


R_3 y R_4 representan, cada una, hidrógeno, alquilo inferior o cicloalquilo, y

R_{10} representa un radical acilo, que comprende someter un compuesto de la fórmula general II

5.

10.



(II),

15.

en donde R_2 , R_3 , R_4 y R_{10} están de acuerdo con lo definido anteriormente, a una reacción de ciclización foto-lítica.

20.

2.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que la reacción de ciclización foto-lítica se realiza con una luz que tiene una longitud de onda mayor de 280 milimicras.

25.

3.- Un procedimiento, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado en que se utiliza un compuesto de la fórmula general II, en la que R_{10} representa un radical de ácido orgánico.

Handwritten signature or initials.



1971

388752

4.- Un procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado en que el radical de ácido orgánico es el radical benzoilo.

5.- Un procedimiento, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado en que se utiliza un compuesto de la fórmula general (II), en la que R_{10} representa un radical de ácido sulfónico.

6.- Un procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado en que el radical de ácido sulfónico es el radical de tosilo.

7.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de azetidinol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 1 MAR. 1971

p.a.

J. P. JAIME ISE

Firmado: JOSE RODRIGUEZ

mpc.

12/11

POOR
QUALITY