

Case 952-11



388754

388754

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

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE 007	A61
SUBCLASE D	K

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

= . =

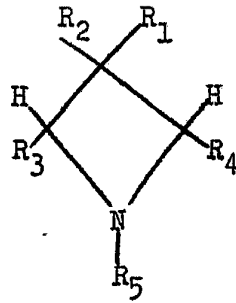
MEMORIA DESCRIPTIVA

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 producen una actividad analgésica en animales de sangre caliente cuando se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de los mismos.

Los nuevos derivados de azetidinol preparados de acuerdo con esta invención son compuestos de la fórmula general:

388754



(I),

5.

y sus sales farmacéuticamente aceptables, en que R_1 representa hidroxilo libre o hidroxilo esterificado por un ácido o alcoxilo inferior, que puede estar substituido por hidroxilo, farmacéuticamente aceptable, R_2 representa fe-

10.

nilo que puede estar substituido por hidroxilo, alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxilo inferior, fluor, cloro, bromo o trifluorometilo, R_3 y R_4 representan cada una hidrógeno, alquilo inferior o cicloalquilo y R_5 representa alquilo inferior, alqueno inferior o fenil alquilo inferior, en

15.

donde la fracción de fenilo puede estar substituida por fluor, cloro, bromo, hidroxilo o alcoxilo inferior y en donde cada una de estas fracciones de alquilo o de alqueno puede estar substituida por hidroxilo.

20.

Los grupos aciloxilo, posiblemente representados por R_1 , pueden ser derivados de ácidos monobásicos farmacéuticamente aceptables tales como ácidos acético, propiónico, butírico e isobutírico y ácidos polibásicos tales

388754



107

como ácidos succínico, maléico, tartárico y cítrico. Los grupos acilo preferidos son radicales alcanilo inferior, es decir aquellos que tienen 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo formilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, valerilo y caproilo.

5.

Los radicales alquilo inferior posiblemente representados por R_3 y R_4 y siendo posiblemente sustituyentes en R_2 , 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.

10.

Los radicales fenilo representados por R_2 , pueden estar sustituidos con uno o más grupos funcionales tales como hidroxilo, alquilo inferior, cicloalquilo, alcoilo inferior, fluor, cloro, bromo y trifluorometilo. Los radicales ciclo-alquilo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

15.

Los radicales alquilo inferior posiblemente representados por R_5 y las porciones de alquilo de los radicales fenilalquilo inferior referidas anteriormente, son grupos alquilo que tienen hasta 6 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isoamilo, n-hexilo y similares. Los radicales alquenilo inferior posiblemente representados por R_5 incluyen por ejemplo alilo, isobute-

20.

388754



nilo, crotonilo y similares. Cada uno de estos radicales alquenilo inferior puede estar funcionalmente sustituido, por ejemplo con un grupo hidroxilo.

5. Corresponde observar que el átomo de carbono fijado al átomo de nitrógeno puede ser asimétrico, de manera de dar lugar a isómeros ópticos. La presente invención comprende los isómeros tanto D como L, como así también las mezclas racémicas.

10. Si, mediante cualquiera de los procedimientos descritos, se obtiene mezclas racémicas y se desea un isómero específico, se puede aislar el isómero en una manera convencional, por ejemplo mediante la formación de sal con un ácido resolvente ópticamente activo, seguido por separación de la mezcla de sal diastereómera así obtenida. Son conocidas las técnicas de formación de sal y de separación de las sales, por ejemplo mediante cristalización fraccionada.

15. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, de compuestos de la fórmula I, son las formadas con ácido maléico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, málico, cinámico, sulfónico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico. Se puede preparar las sales de adición de ácido en la manera convencional, por ejemplo tratando una solución o suspensión de la base libre en un solvente orgánico con el ácido deseado y, recuperando entonces la sal que

20.

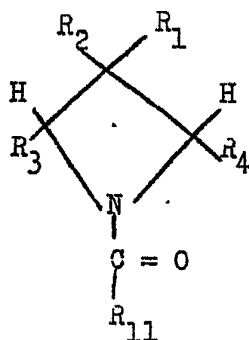
388754



se forma, mediante técnicas de cristalización

El procedimiento de esta invención comprende someter un compuesto de la fórmula general (VII)

5.



(VII)

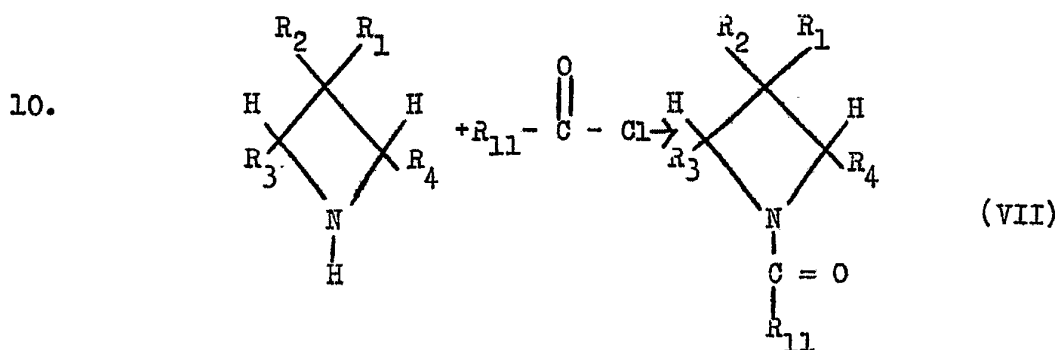
10. a una reducción, con lo que el grupo ceto se transforma en el grupo metileno, y en donde en la fórmula R₁, R₂, R₃ y R₄ están de acuerdo con lo definido anteriormente y la agrupación -CH₂-R₁₁ es igual a R₅ y que para transformar un producto final en otro producto final, el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, si se desea, se somete a
15. una o más de las reacciones siguientes:
- i) conversión de una sal de un compuesto de la fórmula (I) en la base libre,
 - ii) conversión de una base libre de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable,
20. iii) conversión de un grupo eterificado o esterificado que constituye R₁ en un grupo hidroxilo libre, y



iv) conversión de un grupo hidroxilo libre que constituye R_1 en un grupo hidroxilo eterificado o esterificado.

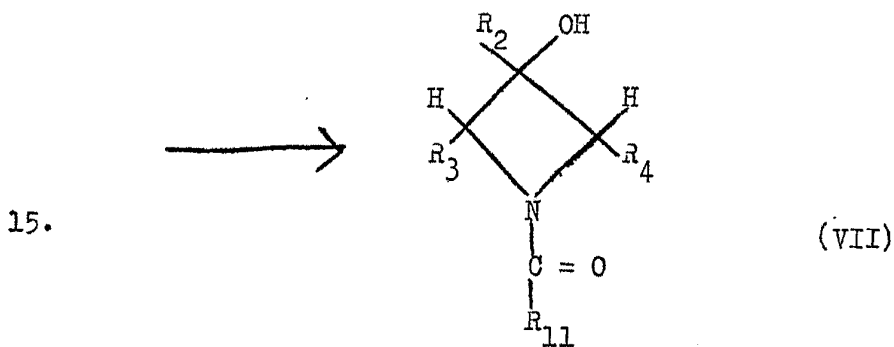
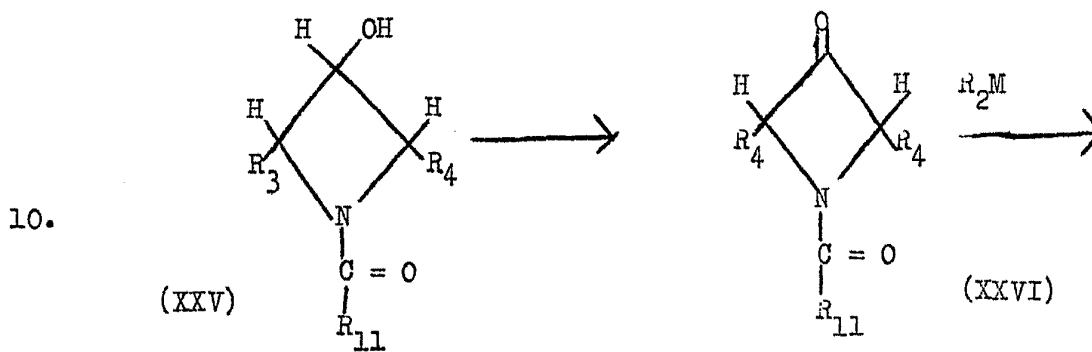
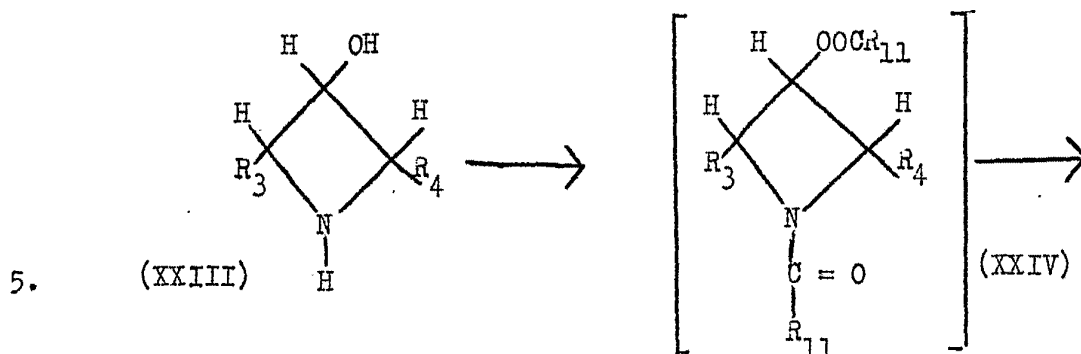
La reducción puede realizarse con cualquier agente reductor apropiado, preferentemente en un disolvente orgánico inerte. Un método conveniente comprende utilizar hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofureano o éter.

Los compuestos de partida de la fórmula (VII) pueden obtenerse de acuerdo con el esquema reaccional siguiente:



15. Un método ulterior para la preparación de los compuestos de partida de la fórmula (VII) se ejemplifica en el esquema reaccional siguiente:

388754



20. Los 3-azetidinoles XXIII pueden N-acilarse mediante un radical acilo $R_{11}C(=O)-$ en la forma convencional, por ejemplo con un haluro de acilo. Puede hallarse conveniente for-

388754



mar primero el N,O-diacilato XXIV y luego separar el radical O-acilo.

5. El N-acilato (XXV) puede formarse directamente por adición de solamente un mol de haluro de acilo al 3-azetidinol a 0°C en solución de piridina. El N-acilato (XXV) se oxida luego con un agente oxidante apropiado para formar la 3-acetidinona (XXVI) correspondiente, por ejemplo mediante adición de aducto piridina-trióxido de azufre a una solución de sulfóxido dimetílico de XXV. Luego se puede
10. adicionar un compuesto aril-metálico R_2M tal como bromuro aril-magnésico a la cetona XXVI, generalmente a temperatura reducida y en un disolvente inerte, con lo que se forma el 3- R_2 -3-azetidinol N-acilado (VII), que puede esterificarse o eterificarse en posición 3.
15. En el procedimiento de esta invención se puede obtener los compuestos de la fórmula (I) en los cuales R_1 es un grupo hidroxilo libre, eterificado o esterificado, seleccionando un compuesto de partida que tiene el grupo deseado. Para los entendidos en esta técnica resultará sin embargo
20. evidente que también es posible convertir subsiguientemente un compuesto de la fórmula (I), en que R_1 es un grupo hidroxilo libre, a un compuesto que tiene un grupo hidroxilo eterificado o esterificado, mediante métodos comunes de eterificación o esterificación, o convertir un compuesto

388754



de la fórmula I, en que R es un grupo hidroxilo eterificado o esterificado, a un compuesto que tiene un grupo hidroxilo libre mediante métodos ya conocidos tales como escisión en éter o hidrólisis.

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

EJEMPLO 1

Preparación de 1-etil-3-fenil-3-azetidinol

10. A una solución agitada de 4,9 g de 3-fenil-3-azetidinol en 60 ml de piridina seca a 0-5°C, se agrega 5,7 g de cloruro de acetilo y se agita entonces durante 3 hr a la temperatura ambiente. Se vierte en 800 ml de agua enfriada con hielo, se satura con cloruro de sodio y se extrae
15. tres veces en porciones de 200 ml de cloroformo. Se lavados veces el extracto cloroformico combinado con porciones de 150 ml de ácido sulfúrico al 10%, una vez con 100 ml de cloruro de sodio acuoso saturado, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, se separa el solvente bajo presión reducida
20. y se obtiene 6,1 g de 1-acetil-3-acetoxi-3-fenilazetidina cruda.

Se agrega una solución etérea de este compuesto, gota a gota a una mezcla agitada de 11,6 de hidruro de litio alu-

388754



- minio en 150 ml de éter a 5-12°C, y se somete entonces la mezcla a reflujo durante 8 hr. Se enfría y, bajo atmósfera de nitrógeno, se descompone cuidadosamente el hidruro de litio aluminio en exceso mediante 60 ml de cloruro de amonio acuoso al 20%. Se filtra a través de celite, se lava bien con éter, se separa la fase acuosa, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se ajusta el volumen aproximadamente a 450 ml. Con agitación se agrega 16 ml de cloruro de hidrógeno etéreo 3,5N, se agita durante la noche, se filtra y se obtiene 7,3 g de la sal de clorhidrato crudo del producto de este ejemplo, punto de fusión 165-168°C (descomposición). La cristalización en acetonitrilo-metanol proporciona 1-etil-3-fenil-3-azetidinol analíticamente puro, punto de fusión 182-182,5°C.
- 5.
- 10.

15.

EJEMPLO 2

Preparación de 1-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 1-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.
- 20.

388754



- so 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
5. 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 1-bencil-3-fenil-3-azetidinol, punto de fusión 170-172°C. La cristalización en acetato de etilo-metanol proporciona material analíticamente puro, punto de fusión 187,5-188,5°C.
- 10.

- Se puede preparar los derivados acilados mediante acilación convencional del correspondiente azetidinol, por ejemplo con anhídrido acético, y similarmente los derivados alcoxilados mediante procedimientos convencionales de eterificación, por ejemplo con yoduro de metilo. Entre otros, se puede obtener los siguientes compuestos mediante los procedimientos de la presente invención:
- 15.

- 1-propenil-2-fenil-3-azetidinol
1-(α -fenetil)-3-fenil-3-azetidinol
20. 1-(α -fenil-iso-propenil)-3-fenilazetidinol
1-etil-2-metil-3-fenil-3-azetidinol
1-propil-2-metil-3-fenil-3-azetidinol

Utilizando técnicas y procedimientos normales, se estudia la eficacia y la toxicidad de los compuestos de la

388754



presente invención en ratas, con resultados favorables.
De acuerdo con ensayos como el ensayo con levadura de la
pata de rata, según se describe en Randell y Selitto "A
method of measurement of analgesic activity on inflamed
5 tissue", Arch Int.Pharmacodyn. Ther., Vol. lll pág. 409
(1957), se considera que la dosis analgésica eficaz del
ingrediente activo de las composiciones de la presente
invención está comprendida dentro de la gama de 1 a 20 mg
por kilogramo de peso del cuerpo del mamífero. Se puede
10 administrar esta dosis una vez por día o se la puede divi
dir e ingerir a intervalos determinado durante el día.
Sin embargo, en cada caso específico, el médico que atien
de el caso determinará la dosis, la cantidad y la frecuen
cia, teniendo en cuenta factores relacionados de la salud
15 del sujeto.

Se puede administrar los compuestos de la pre
sente invención con tales, o juntamente con portadores apro
piados que son farmacéuticamente aceptables. Se elige el
portador de acuerdo con la vía de administración que se de
20 be utilizar, como así también de acuerdo con las propieda
des físicas de los compuestos y la práctica normal farmacéu
tica. En una forma preferida de acuerdo con la presente in
vención, se administra oralmente las composiciones de la
invención, aunque también es eficaz la administración pa
25 renteral y se encuentra dentro del alcance de la invención.

388754



Estas preparaciones pueden afectar formas sólidas, como por ejemplo tabletas y cápsulas, o formas líquidas como por ejemplo jarabes, elixires, emulsiones e inyectables.

5. En las formulaciones de preparaciones farmacéuticas, se puede emplear sustancias tales que no reaccionen con los compuestos, como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, gomas, glicoles de polialquilenoleno y jalea de petróleo.

10. Los siguientes ejemplos muestran formulaciones típicas en tabletas, elixires y cápsulas, que incorporan las formas tangibles de poner en práctica la presente invención. Se ilustra estas formulaciones a simple título de ejemplo y no se debe interpretar limitaciones.

15. EJEMPLO 3

Formulación para Elixir

<u>Fórmula</u>	<u>g/lt</u>
Glorhidrato de 1-isopropil-3-fenil-3-azetidino	20
Citrato de sodio, USP	10
20. Benzoato de sodio, USP	1
Solución de sorbitol, USP	200
Glicol propilénico, USP	50
Sacarosa, calidad para alimentación	600

388754



Aceite de menta, 0,1 ml

Agua purificada, USP, c.s.p. 1,0 lt

- Se disuelve sucesivamente el citrato de sodio, benzoato de sodio y clorhidrato de 1-isopropil-3-fenil-3-azetidínol en aproximadamente 300-400 ml de agua purificada, con calentamiento suave y agitación. A la solución clara se agrega la solución de sorbitol, glicol propilénico y sacarosa, y se agita hasta homogeneidad. Se enfría la tanda a la temperatura ambiente y se agrega el aromatizante aceite de menta. Se agrega 5 g de un auxiliar de filtración apropiado (Hi flow super cel-Johns Mansville) y se filtra la solución. Se lleva la solución hasta el volumen final (1,0 lt) mediante agua purificada adicional. Se embotella el jarabe en envases de tamaño apropiado. Cada cucharita de té (5 ml) de esta formulación proporciona 100 mg del azetidínol activo.

EJEMPLO 4

Formulación para Tabletás

	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (g)</u>
20.	1-isopropil-3-fenil-3-azetidínol	100
	Lactosa	400
	Almidón de maíz	240
	Almidón de maíz bajo la forma de pasta al 10%	20
25.	Se mezcla el 1-isopropil-3-fenil-3-azetidínol, lac-	

388754



- tosa y almidón de maíz, y se hace pasar a través de un molino pulverizador si fuera necesario. Se granula la mezcla con la pasta de almidón y se agrega agua adicional, si fuera necesario, para producir una granulación húmeda. Se hace pasar la granulación a través de un molino de impacto de manera de producir gránulos de malla 8-12. Se esparce la granulación sobre bandejas y se seca en un horno con tiraje a 35-40°C. Si reduce la granulación, así secada, a malla 16-24. Se mezcla los precedentes 760 g de granulación "húmeda" con 32 g de almidón de maíz y 80 g de estearato de magnesio hasta que se obtiene una mezcla uniforme. Se comprime en tabletas de 500 mg cada una, y cada una de las cuales contiene 62,5 mg del ingrediente activo.

EJEMPLO 5

15. Formulación para Cápsulas

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (g)</u>
Clorhidrato de 1-isopropil-3-fenil-3-azetidinol	400
Lactosa	1590
20. Estearato de magnesio	10

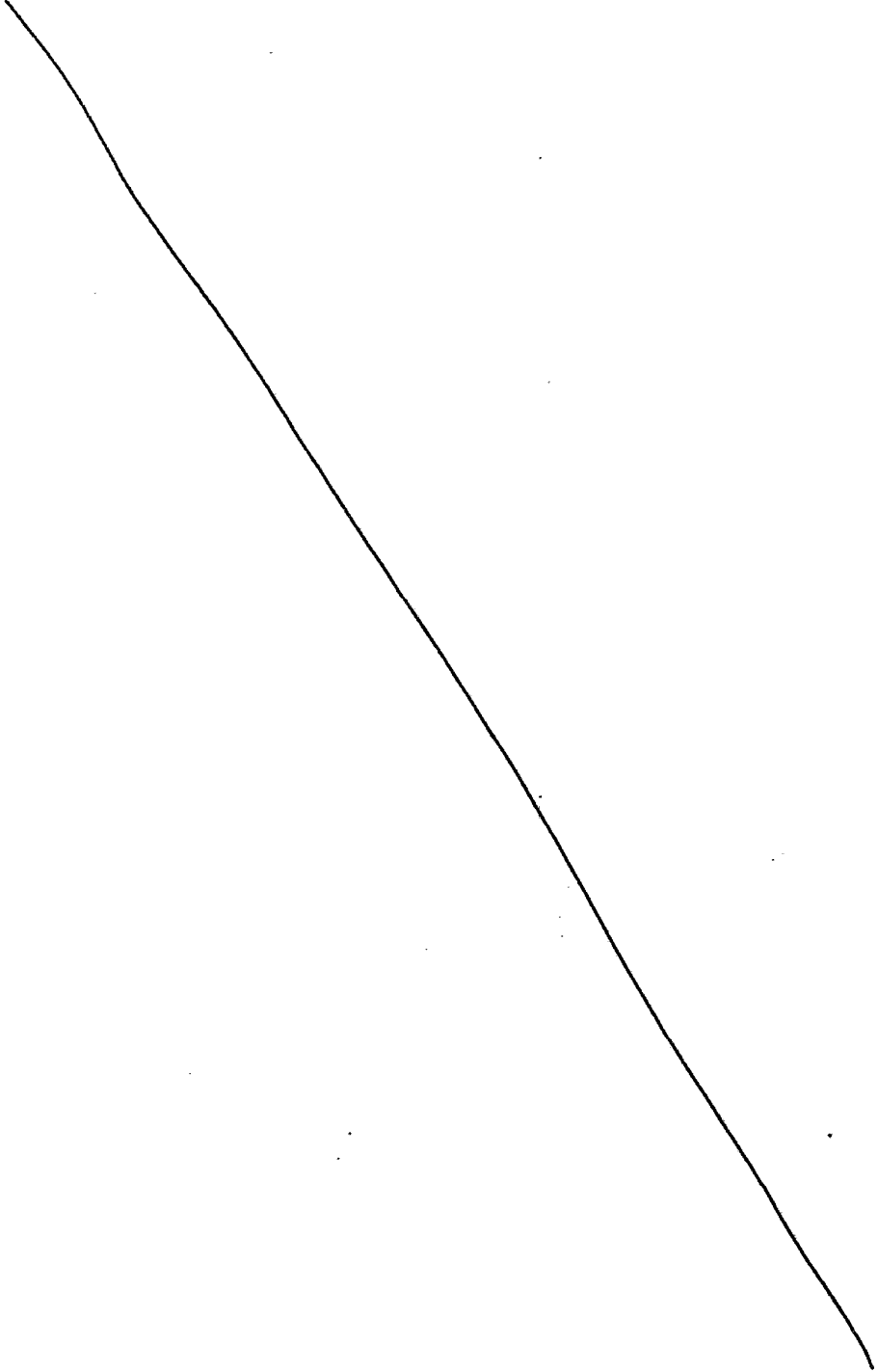
Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa y se introduce, mezclando, en el estearato de magnesio. Se llena cápsulas de gelatina dura con 500 mg cada una de la mezcla así obtenida, de modo de producir cápsulas que contienen



388754

100 mg de clorhidrato de 1-isopropil-3-fenil-3-azetidinol.

Numerosas otras variantes resultarán evidentes para los entendidos en esta técnica, dentro del principio de la presente invención.



388754



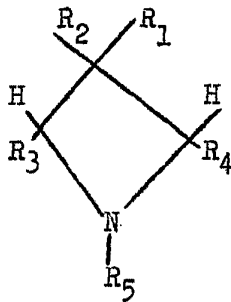
REIVINDICACIONES

Se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, como divisionales de la solicitud de patente de invención n° 368.859 del 27-6-69, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial n°.

5. 741.205 del 28 de junio de 1968.

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de azetidinol de la fórmula general (I)

10.



(I),

y sus sales farmacéuticamente aceptables, en que

15. R_1 representa hidroxilo libre o hidroxilo esterificado por un ácido o alcoxilo inferior, que puede estar sustituido por hidroxilo, farmacéuticamente aceptable,

R_2 representa fenilo, que puede estar sustituido por

hoy

388754



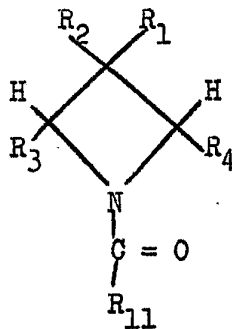
hidroxilo, alquilo inferior, cicloalquilo, alco-
xilo inferior, fluor, cloro, bromo o trifluoro-
metilo,

5. R_3 y R_4 representa, cada una, hidrógeno, alquilo inferior,
o cicloalquilo, y

R_5 representa alquilo inferior, alqueno inferior
o fenilalquilo inferior, en donde la fracción
de fenilo puede estar sustituida por fluor, cloro,
bromo, hidroxilo o alcoxilo inferior y en donde
10. cada una de estas fracciones de alquilo o alque-
nilo puede estar sustituida por hidroxilo,

que comprende someter un compuesto de la fórmula general
(VII)

15.



(VII),

20. a una reducción, con lo que el grupo ceto se transforma en
el grupo metileno y en donde en la fórmula R_1 , R_2 , R_3 y R_4
están de acuerdo con lo definido anteriormente y la agru-
pación $-CH_2-R_{11}$ es igual a R_5 y que para transformar un

Ref.

388754



producto final en otro producto final, el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, si se desea, se somete a una o más de las reacciones siguientes:

5. i) conversión de una sal de un compuesto de la fórmula (I) en la base libre,
- ii) conversión de una base libre de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable,
- iii) conversión de un grupo eterificado o esterificado que constituye R_1 en un grupo hidroxilo libre, y,
10. iv) conversión de un grupo hidroxilo libre que constituye R_1 en un grupo hidroxilo eterificado o esterificado.

2. Un procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado en que se utiliza un compuesto de la fórmula general (VII), en donde R_{11} es un grupo fenilo.

15. 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 (VII), en donde R_1 es un grupo alcanoiloxilo inferior.

20. 4. Un procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado en que se utiliza un compuesto de la fórmula general (VII), en donde R_1 es acetoxilo o propionoxilo.

5. Un procedimiento, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado en que se uti-

1/2

388754



liza un compuesto de la fórmula general (VII), en donde R_1 es un grupo hidroxilo libre.

5. 6. Un procedimiento, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que se utiliza un compuesto de la fórmula general (VII), en donde R_3 es metilo y R_4 es metilo o hidrógeno.

10. 7. Un procedimiento, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que se utiliza un compuesto de la fórmula general (VII), en donde tanto R_3 como R_4 son hidrógeno.

8. Un procedimiento, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado en que la reducción se realiza por medio de hidruro de litio y aluminio.

15. 9. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de azetidinol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 20 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a - 1 MAR. 1971

P.a.

JAMIE ISEEM

P. D.

timado: JOSÉ RODRIGUEZ

Ref.