

415424

15 JUN 1975



P.- 54.478

n/na 1540 E

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar

PATENTE DE INVENCION
en ESPAÑA
Por VEINTE años

A nombre de ROUSSEL-UCLAF

sociedad anónima francesa

establecida en 35, Boulevard des Invalides, París 7^e,
Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS HETERO-
CICLICOS"

(Clase Internacional CO7d)

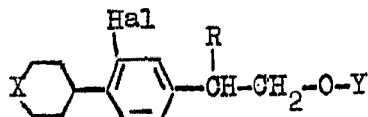
F.C. 10-6-75

Int. Cl.:	<i>C07D // A61K</i>
-----------	---------------------



El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de los nuevos derivados heterocíclicos de fórmula I:

5



en la cual X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Hal representa un átomo de halógeno, R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono e Y representa un átomo de hidrógeno o el radical acilo de un ácido orgánico carboxílico que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, siendo los compuestos de fórmula I racémicos u ópticamente activos cuando R representa un radical alcohilo.

15

En la fórmula I, cuando R representa un radical alcohilo, significa por ejemplo un radical etilo o propilo o, preferentemente, un radical metilo; Hal representa un átomo de flúor, bromo o, preferentemente, de cloro; cuando Y representa el radical acilo de un ácido orgánico carboxílico, se trata por ejemplo del radical de un ácido alifático o cicloalifático saturado o insaturado, y especialmente del radical de un ácido alcanoico, tal como por ejemplo ácido acético, propiónico, butírico o isobutírico; del radical de un ácido cicloalcoholcarboxílico o (cicloalcohol)-alcanoico tal como por ejemplo los

415424



ácidos ciclopropil-, ciclopentil- o ciclohexil-carboxílicos, o los ácidos ciclopentil- o ciclohexil-acéticos o -propiónicos; del radical de ácido benzoico o de un ácido fenilalcanoico tal como ácido fenilacético o fenilpropiónico; del radical de un aminoácido tal como ácido dietilaminoacético o aspártico; o del radical de ácido fórmico o de ácido salicílico.

5

Entre los compuestos de fórmula I pueden citarse, en particular, los descritos seguidamente en los ejemplos I a III.

10

Los compuestos de fórmula I poseen propiedades farmacológicas interesantes. Presentan especialmente una actividad antiinflamatoria y una actividad analgésica.

15

Estos productos pueden encontrar su empleo en terapéutica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, especialmente de afecciones reumáticas, artrosis, lumbagos, zonas y también, a título de tratamiento complementario, en estados infecciosos y febriles, así como en el tratamiento de algias musculares, articulares o nerviosas, dolores de dientes y jaquecas.

20

Los compuestos de fórmula I pueden ser empleados para preparar composiciones farmacéuticas que en calidad de principio activo contienen al menos uno de estos compuestos.

25

Estas composiciones farmacéuticas pueden ser



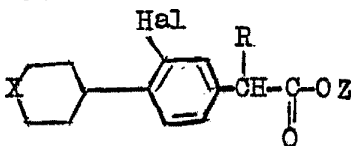
415424

administradas por vía parenteral, oral o rectal o por vía local en aplicación tópica sobre la piel o las mucosas.

5 A este efecto, las composiciones pueden presentarse bajo forma de soluciones o suspensiones inyectables, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina, solutos o emul
siones bebestibles, supositorios, pomadas, cremas o polvos tópicos. Estas formas farmacéuticas son preparadas según los procedimientos usuales.

10 La posología varía especialmente en función de la vía de administración y del efecto terapéutico buscado. Por ejemplo, en un adulto, puede variar entre 20 y 200 mg de principio activo por día.

15 El procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I está caracterizado porque se somete a un compuesto de fórmula II.

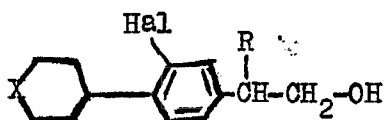


20 en la cual X, Hal y R son como se han definido precedentemente y Z representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, a la acción de un agente reductor para obtener el alcohol correspondiente de fórmula:

25



415424



5 que se somete, si se desea, a la acción de un agente de esterificación para obtener el éster correspondiente a la fórmula I en la que Y representa el radical acilo de un ácido orgánico carboxílico que tiene de 1 a 18 átomos de carbono.

10 El agente reductor es, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio o diborano.

El agente de esterificación es preferentemente el anhídrido o el cloruro de ácido que se deriva del ácido de fórmula Y-OH, estando definido Y como precedentemente. Se trabaja por ejemplo en una base terciaria tal como piridina.

15 Los ácidos o ésteres de alcohol de fórmula II, utilizados como productos de partida, pueden ser preparados según el procedimiento descrito en la patente belga número 753.539.

20 Cuando R representa un radical alcohol, los compuestos de fórmula II pueden ser productos racémicos u ópticamente activos, pudiendo obtenerse estos últimos por desdoblamiento del ácido de fórmula II mediante una base ópticamente activa.



415424

En este caso, los compuestos de fórmula I en que R = alcohol son por lo tanto, igual que los productos de partida de fórmula II, productos racémicos o productos ópticamente activos.

5 Los ejemplos siguientes ilustran el invento pero sin limitarlo.

Ejemplo I - 2-metil-2-[4'-(4"-tetrahidropirani-
nil)-3'-cloro-fenil]-etanol.

10 Se introducen 2,4 g de hidruro de litio y aluminio en 20 cm³ de tetrahidrofurano, se lleva a reflujo y luego se añade gota a gota una solución de 2,4 g de ácido 2-metil-2-[4'-(4"-tetrahidropirani-
nil)-3'-cloro-fe
15 25 cm³ de isopropanol y 20 cm³ de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se filtra, se recoge el producto filtrado y se separa por decantación la fase orgánica. Se lava con agua hasta neutralidad y luego se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. Se obtiene,
20 con un rendimiento de 82%, el 2-metil-2-[4'-(4"-tetrahidropirani-
nil)-3'-cloro-fenil]-etanol, soluble en los disolventes orgánicos usuales, insoluble en agua.

Análisis: C₁₄H₁₉ClO₂ = 254,75

Calculado: C % 66 H % 7,51 Cl % 13,9 O % 12,56

25 Encontrado: 66 7,2 13,9 12,8



415424

El espectro de I.R. está de acuerdo con la estructura indicada.

Ejemplo II - Acetato de 2-metil-2-[4'-(4"-tetrahidropiranyl)-3'-cloro-fenil]-etanol.

5 Se introducen 7,05 g del alcohol obtenido en el ejemplo I en 21 cm³ de piridina, se enfría a 0°C y se añaden gota a gota 3 cm³ de cloruro de acetilo. Se agita a la temperatura ambiente durante una hora, se destruye el exceso de cloruro de acetilo añadiendo trozos de hielo y luego se vierte la mezcla de reacción en una solución de 23 cm³ de ácido clorhídrico concentrado en 200 cm³ de agua y de hielo. Se extrae con éter etílico, se lavan los extractos con agua hasta neutralidad y se les evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla de cloroformo-acetato de etilo (7:3). Después de evaporación de los disolventes, se obtiene el acetato de 2-metil-2-[4'-(4"-tetrahidropiranyl)-3'-cloro-fenil]-etanol con un rendimiento de 63%.

20 Análisis : C₁₆H₂₂ClO₃ = 297,80
Calculado : C% 64,53 H% 7,44 Cl% 11,9
Encontrado: 64,7 7,1 11,7

El espectro de I.R. está de acuerdo con la estructura indicada.

25 Ejemplo III. - 2-metil-2-[4'-(4"-tetrahidrotia

-5 JUN.



415424

piranil)-3'-cloro-fenil]-etanol.

Se introducen 1,75 g de hidruro de litio y alu-
minio en 70 cm³ de tetrahidrofurano, se calienta a refluj-
jo y luego se añade, agitanto, una solución de 1,93 g de
5 ácido 2-metil-2-[4'-(4"-tetrahidrotiapiranil)-3'-cloro-
-fenil]-acético en 90 cm³ de tetrahidrofurano. Después
de diez minutos de reflujo se añaden de nuevo, progresi-
vamente, 1,75 g de hidruro de litio y aluminio y se con-
tinúa el reflujo durante veinte minutos. Se enfría a las
10 proximidades de 0°C y se añade, agitando, una mezcla de
125 cm³ de ácido clorhídrico 5 N y 100 g de hielo. Se añ-
den 80 cm³ de éter etílico, y luego cloruro de sodio has-
ta saturación. Se separa por decantación la fase orgáni-
ca, se extrae la fase acuosa con éter etílico, se reúnen
15 las fases orgánicas y se las evapora hasta sequedad bajo
presión reducida. El residuo es purificado por cromato-
grafía sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla de clo-
roformo-acetona (3:2). Después de evaporación de los di-
solventes se obtiene el 2-metil-2-[4'-(4"-tetrahidrotia-
20 piranil)-3'-cloro-fenil]-etanol con un rendimiento de
75%. El producto es insoluble en agua y soluble en los
disolventes orgánicos usuales.

Análisis : C₁₄H₁₉Cl OS = 270,78

Calculado: C % 62,09 H % 7,07 Cl % 13,09 S % 11,84

25 Encontrado: 62,1 7,2 13,3 11,4



415424

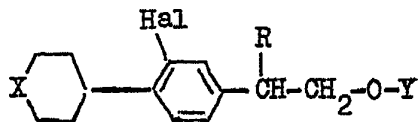
El espectro de I.R. y el espectro de masas están de acuerdo con la estructura indicada.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 1 de Junio de 1972, bajo el N^o 72-19690, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1^a.- Un procedimiento de preparación de derivados heterocíclicos de fórmula I.



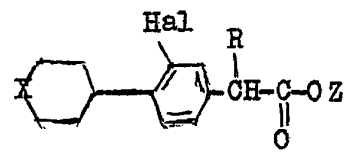
en que X representa un átomo de oxígeno o de azufre, Hal representa un átomo de halógeno, R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, e Y representa un átomo de hidrógeno o el radical acilo de un ácido orgánico carboxílico que tiene



415424

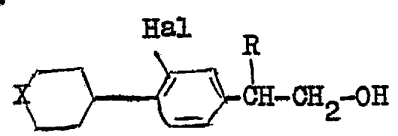
de 1 a 18 átomos de carbono, siendo los compuestos de fórmula I racémicos u ópticamente activos cuando R representa un radical alcohilo, caracterizado porque se somete a un compuesto de fórmula II:

5



en la cual H, Hal y R son como se han definido precedentemente y Z representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, a la acción de un agente reductor para obtener el alcohol correspondiente de fórmula:

10



15

que se somete, si se desea, a la acción de un agente de esterificación, para obtener el éster correspondiente a la fórmula I en la cual Y representa el radical acilo de un ácido orgánico carboxílico que tiene de 1 a 18 átomos de carbono.

20

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el agente reductor es hidruro de litio y aluminio.

3ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª o 2ª, caracterizado porque R representa un radi-

25

-5 JUN.



415424

cal metilo.

4ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª o 2ª, caracterizado porque Hal representa un átomo de cloro.

5 5ª.- Procedimiento de preparación de derivados heterocíclicos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid.

-5 JUN. 1973

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder

C G V

23-5-73

- 11 -