

30 MAR



Int. Cl.²: C07C, D/HAGIK

438367

PATENTE
DE
INVENCIÓN

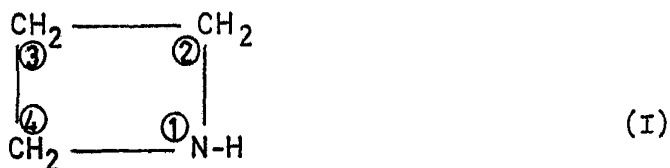
a favor de LABORATORIO MARTÍN CUATRECASAS, S. A., entidad española, domiciliada en Barcelona, calle Vizcaya, 417, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE PRODUCTOS DE CONDENSACIÓN DE DERIVADOS FENOLICOS CON AZETIDINOLES N-SUSTITUIDOS DE INTERÉS FARMACOLÓGICO".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

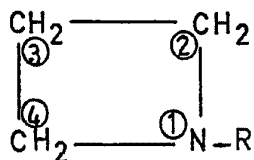
Las aminas cíclicas cuyo anillo está constituido por tres átomos de carbono, se denominan azetidinas.

La más sencilla de la serie es la que tiene la siguiente fórmula:



5. Los productos N-sustituídos, tendrían por tanto la siguiente estructura:

438367

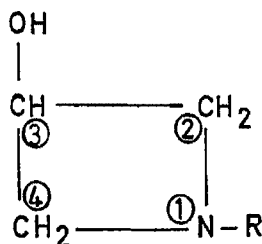


(II)

Debido a tensiones internas, ocasionadas por la pequeñez del anillo de cuatro átomos, estos derivados no resultan químicamente muy estables. La estabilidad de dicha estructura anular, puede incrementarse, sin embargo, por la introducción de algunos grupos en cualquiera de los tres grupos metileno. Así, por ejemplo, son muy estables los productos resultantes de sustituir un átomo de hidrógeno por un grupo hidróxilo en la posición número 3 del anillo, ya que debido al carácter electronegativo del grupo hidroxilo introducido, se compensan las tensiones internas propias de un anillo de este tipo; tal como se expone a continuación:

5.

10.



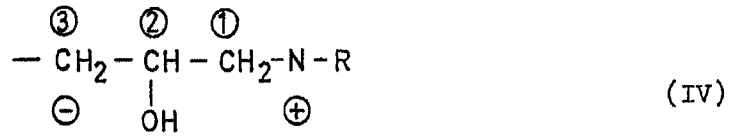
(III)

Tales compuestos, por poseer un grupo alcohólico se denominan, por consiguiente, azetidinoles.

15.

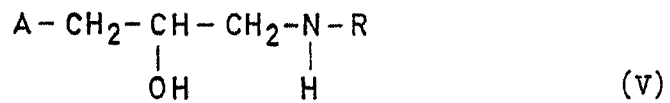
El interés sintético de tales estructuras reside en la posibilidad de que en condiciones apropiadas, el anillo del azetidinol puede abrirse, conduciendo a una estructura alifática del siguiente tipo:

438367³⁰



Esta estructura alifática es común a algunas moléculas, con actividad farmacológica demostrada. Por ejemplo, existe un grupo terapéutico de amplia utilización actualmente, denominado de los bloqueadores B-adrenérgicos, cuya fórmula general, es la siguiente:

5.

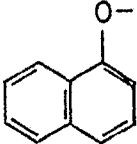
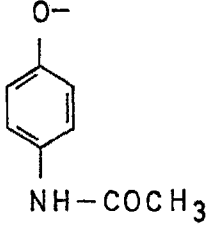
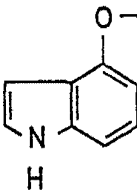
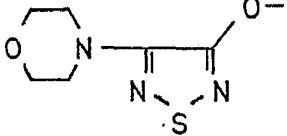
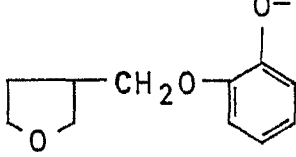
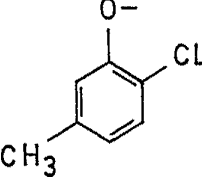


Pertenecientes a este grupo, los de mayor empleo terapéutico son los siguientes:

<u>A</u>	<u>R</u>	<u>Nombre genérico</u>
	-CH(CH ₃) ₂	Oxiprenolol
	-CH(CH ₃) ₂	Alprenolol

438367³⁰ MAY 1975



<u>A</u>	<u>R</u>	<u>Nombre genérico</u>
	- CH(CH ₃) ₂	Propranolol
	- CH(CH ₃) ₂	Practolol
	- CH(CH ₃) ₂	Pindolol
	- C(CH ₃) ₃	Timololol
	- C(CH ₃) ₃	Bufetolol
	- C(CH ₃) ₃	Bupranolol

438367

30 MAY



<u>A</u>	<u>R</u>	<u>Nombre genérico</u>
	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	Triprenol
	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Toliprolol
	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	Bunolol

En el nombre genérico de todos estos compuestos, la terminación ol hace referencia a la presencia del grupo hidroxílico del 2-propanol, presente en todas estas estructuras.

5. La originalidad y novedad del presente procedimiento para la preparación de compuestos cuya estructura química es análoga a las de la tabla anterior, todos los cuales derivan de la fórmula (V), reside en el hecho de que para su obtención se han venido utilizando derivados del
10. 1, 2, 3 propanotriol:



438367

30 MAY 1954



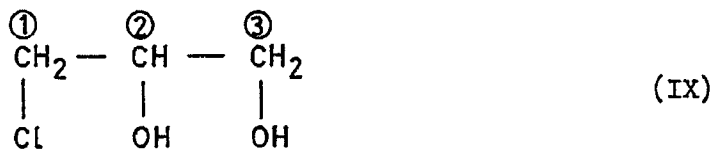
Por ejemplo, el epóxido correspondiente:



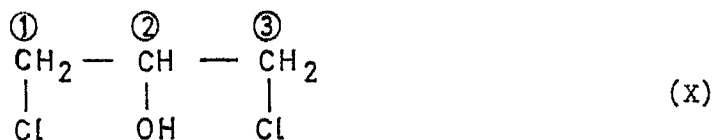
ó la epiclorhidrina:



ó la clorhidrina:



ó la diclorhidrina:



5. Todos estos compuestos, tienen radicales unidos a los carbonos núms: 1 y 3 mucho más reaccionables que la función hidroxílica unida al carbono nº 2. Elló conduce a que estos derivados del 1,2,3-propanotriol reaccionen por un extremo de su molécula con las aminas correspondientes,
10. y por el otro con derivados fenólicos, para dar los compuestos de fórmula general (V), en los cuales se mantiene la función hidroxilo del carbono nº 2. Sin embargo, tal como se expone en la bibliografía al respecto, este tipo de reacción, que utiliza como productos de partida compuestos de cadena abierta, no permite obtenciones de elevado rendimiento. Por lo tanto, y tal como se reivindica en la pre-
- 15.

438367 30 MAR 1957



sente memoria, aquí se parte de los productos cíclicos de fórmula general (III), denominados 1-alkil-3-azetidinoles, productos de fácil obtención, de purificación sencilla y que, al entrar en reacción con los correspondientes derivados fenólicos, producen con muy elevado rendimiento, y en un solo paso, los productos de interés farmacológico del tipo de los expuestos en la tabla anterior.

5. El interés farmacológico de los productos reivindicados en la presente memoria, entre los que se encuentran los reseñados en la tabla, reside, tal como se ha mencionado, en su actividad bloqueadora β -adrenérgica.

10. Los agentes bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos presentan la propiedad de producir un antagonismo competitivo específico y reversible en el lugar del β -receptor. El lugar del β -receptor se ha definido como la estructura molecular de una célula efectora con la que los agonistas adrenérgicos, es decir la adrenalina y la noradrenalina, reaccionan de tal forma que se manifiesta la respuesta característica de la célula.

15. El antagonismo específico comporta el bloqueo de la estimulación a través de un receptor dado. Por ejemplo, un agente bloqueador adrenérgico no bloquea los efectos cronotrópicos positivos del calcio o de la teofilina, sino únicamente los del estimulante específico β (isoprenalina).

20. Un antagonista competitivo es aquel compuesto que en la curva dosis-respuesta produce un desplazamiento hacia la derecha, debido a la interacción entre el estimulante y un receptor, pero no evita la respuesta máxima del agonista.

25.

438367

30 MAY 1951



- Entre las numerosas situaciones clínicas en las que se utilizan los agentes β -bloqueadores cabe citar: angina de pecho, tirotoxicosis, parkinsonismo, glaucoma, arritmias, feocromocitoma, hipertensión, estados de ansiedad, tetralogía de Fallot, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, síndrome cardiaco hipercinético, etc. En la mayoría de estas situaciones clínicas, el concepto terapéutico unificador de bloqueo β , se debe al importante papel de la actividad simpática.
- 5.
10. Hecha la exposición de este procedimiento inédito para la obtención de compuestos de naturaleza β -bloqueadora, obtenidos por condensación de derivados fenólicos con azetidinoles N-sustituídos, y enumeradas las principales ventajas de dicho procedimiento de condensación, cuya
15. prioridad de obtención por este método se reivindica en la presente invención, se pasará a exponer la parte experimental de la misma, tal como se detalla minuciosamente en los ejemplos que se enumeran a continuación, los cuales sirven únicamente para ilustrar el al-cance de dicho procedimiento de obtención de la presente patente de invención, pero
20. que no presuponen ninguna limitación a ella.

EJEMPLO 1.

1-(4-Acetamido-fenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol.

25. En un matraz de 2 l de capacidad, al que se adapta un refrigerante de reflujo, se colocan 152 g de N-acetil-paraaminofenol (1 mol) (p.f. = 170°C), se añaden 115 g de 1-isopropil-3-azetidinol (1 mol) (p.f. = 58°C), 1000 ml de alcohol bencílico recién destilado (p.e. = 205°C) y 5 g

438367

30 MAY 1964



de KOH (aprox. 0,1 mol).

- La mezcla se calienta en un baño termostático de aceite a $150 \pm 1^{\circ}\text{C}$, durante 5 horas. Se deja enfriar a temperatura ambiente y seguidamente se somete a concentración al vacío a fin de eliminar alcohol bencílico utilizado. El producto resultante que se separa se filtra a través de un embudo de vidrio fritado nº 4, y una vez bien escurrido, se lava con agua para eliminar los vestigios alcalinos, se seca en estufa de vacío durante 3 horas a 60°C en presencia de P_2O_5 . El punto de fusión de la base libre obtenida es de 135°C .
- 5.
- 10.

- Dicho producto se disuelve en una cantidad suficiente de una mezcla anhidra de éter etílico-acetona en proporción 9:1, y por la solución resultante se hace burbujear una corriente de HCl seco. Inmediatamente se separan unos cristales blancos del hidrocioruro correspondiente. Una vez finalizada esta operación, el precipitado es filtrado y secado. Se obtienen 212 g (rendimiento = 70%) de cristales del hidrocioruro de 1-(4-acetamido-fenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, cuyo punto de fusión hallado es de 141°C (sin corregir). Los espectros UV e IR, así como el análisis elemental del producto obtenido corresponden a los teóricos.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 2.

25. 1-(1-naftiloxi)-3-isopropilamino-2-propanol.

En un matraz de 1 l de capacidad al que se adapta un refrigerante de reflujo, se colocan 145 g de 1-naftol (1 mol) (p.f. = 96°C), se añaden 115 g de 1-isopropil-3-

438367



-azetidinol (1 mol) (p.f. = 58°C) y 5 g de KOH (aprox. 0,1 mol).

- La mezcla se calienta en un baño termostático de aceite a 150 ± 1°C durante 24 horas, se agita esporádica y manualmente mientras se hace pasar una corriente de N₂ puro y seco durante todo el proceso de calefacción. Se deja enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla obtenida se añaden 500 ml de ciclohexano y el conjunto se somete a reflujo, añadiendo pequeñas cantidades de disolvente hasta solubilización casi completa. Se filtra en caliente, y se deja cristalizar. El líquido de cristalización se concentra al vacío, y el producto obtenido se reúne al anterior. Los cristales cosechados se secan en estufa de vacío. El producto bruto obtenido tiene un punto de fusión de 96°C. Dicho producto se disuelve en una cantidad suficiente de una mezcla anhidra de éter etílico-acetona, en la proporción 9:1, y por la solución resultante se hace burbujear una corriente de HCl seco. Inmediatamente se separan unos cristales blancos del hidrocloreto correspondiente. Una vez finalizada esta operación el precipitado es filtrado y secado. Se obtienen 227 g (rendimiento = 77%) de cristales del hidrocloreto de 1-(1-naftiloxi)-3-isopropilamino-2-propanol, cuyo punto de fusión hallado es de 136°C (sin corregir). Los espectros UV e IR, así como el análisis elemental del producto obtenido corresponden a los teóricos.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 3.

1-(Indolol-4-iloxi)-3-isopropilamino-2-propanol.

En un matraz de 1 l de capacidad al que se adapta

438367

30 MAY 1961



- un refrigerante de reflujo, se colocan 134 g de 4-hidroxi-
-indol (4-indolol) (1 mol), se añaden 115 g de 1-isopropil-
-3-azetidinol (1 mol), y 5 g de KOH (aprox. 0,1 mol). La
mezcla se calienta en un baño termostático de aceite a
5. $160 \pm 1^{\circ}\text{C}$ durante 15 horas, se agita esporádica y manual-
mente mientras se hace pasar una corriente de N_2 puro y se-
co durante todo el proceso de calefacción. Se deja enfriar
a temperatura ambiente. A la mezcla obtenida se añaden 500
ml de benceno y el conjunto se somete a reflujo, añadiendo
10. pequeñas cantidades de dicho disolvente hasta solubiliza-
ción casi completa. Se filtra en caliente y se deja crista-
lizar. El líquido de cristalización se concentra al vacío
y el producto obtenido se reúne al anterior. Los cristales
cosechados se secan en estufa de vacío. El producto bruto
15. obtenido se disuelve en una cantidad suficiente de una mez-
cla anhidra de éter etílico-acetona, en la proporción 9:1,
y por la solución resultante se hace burbujear una corrien-
te de HCl seco. Inmediatamente se separan unos cristales
blancos del hidrocioruro correspondiente. Una vez finaliza-
da esta operación, el precipitado es filtrado y secado. Se
20. obtienen 193 g (rendimiento = 68%) de cristales del hidro-
cloruro de 1-(indolol-4-iloxi)-3-isopropilamino-2-propanol,
cuyo punto de fusión hallado es de 172°C (sin corregir).
Los espectros UV e IR, así como el análisis elemental del
25. producto obtenido corresponden a los teóricos.

La invención dentro de su esencialidad, puede ser
desarrollada en otras formas de realización que difieren
en mínimos detalles de los indicados a título de ejemplo,

438367

30 MA



a los cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello incluido en el espíritu de las siguientes reivindicaciones.

- . -

N O T A

5. Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:
1. Procedimiento para la obtención de productos de condensación de derivados fenólicos con azetidinoles n-sustituídos de interés farmacológico, que se caracteriza esencialmente por el hecho de que, en presencia de un álcali que actúa como catalizador, los 3-azetidinoles-1--sustituídos que se usan, sufren una apertura anular condensándose espontáneamente con los derivados fenólicos presentes.
10. 2. Procedimiento para la obtención de productos de condensación de derivados fenólicos con azetidinoles n-sustituídos de interés farmacológico, según la reivindicación 1, caracterizado porque la citada reacción se verifica en presencia o no de disolventes.
15. 3. Procedimiento para la obtención de productos de condensación de derivados fenólicos con azetidinoles n-sustituídos de interés farmacológico, según las reivindicaciones 1 y 2, que se caracteriza esencialmente porque los
- 20.

Rg

438367 30



productos farmacológicamente activos se obtienen en un solo paso.

4. Procedimiento para la obtención de productos de condensación de derivados fenólicos con azetidinoles n-sustituídos de interés farmacológico.

La presente memoria descriptiva consta de trece hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 30 de mayo de 1975

LABORATORIO MARTÍN CUATRECASAS, S. A.

P.a. I. PONTI

P.P.

Rey