



ESPAÑA

ES 11 ES 11
10 A1
NUMERO 471.808
FECHA DE PRESENTACION 17-7-1978
Concedido el Registro de acuerdo con los datos de esta presente descripción y el contenido de la memoria y figuras.

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO P 26 44 833.9	52 FECHA 5-10-76	53 PAIS R.F.A.
---	---------------------	-------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA No 462.868
------------------------	--	--

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS AZETIDINOLES"

71 SOLICITANTE (S)
C. H. BOEHRINGER SOHN
(Case 1/559 Div. XV)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Ingelheim am Rhein, R.F.A.

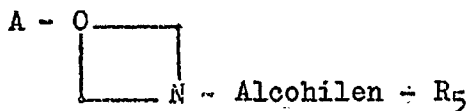
72 INVENTOR (ES)
Dr. Herbert Köppe, Dr. Anton Mentrup, Dr. Ernst-Otto Renth, Dr. Kurt Schromm, Dr. Wolfgang Hoefke y Dr. Gojko Muacevic.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ
(P-69.554)

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos azetidínoles de la fórmula

5



I

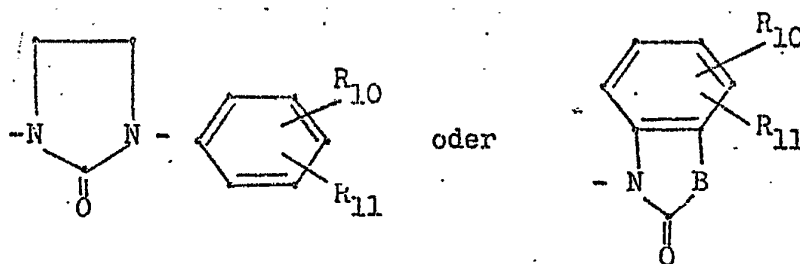
los cuales son valiosos productos intermedios para la preparación de medicamentos.

10

En esta fórmula:

R_5 significa los grupos heterocíclicos

15



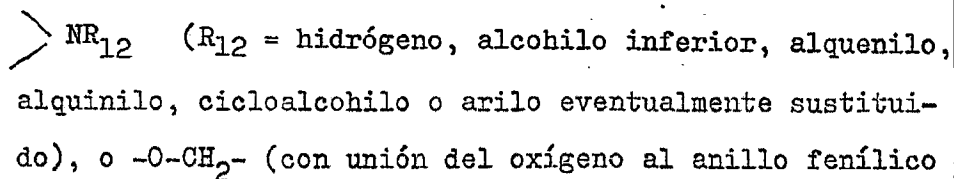
20

en donde R_{10} y R_{11} significan un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoholo o alcoxi recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo o carboxamido, o significan un grupo divalente con la fórmula parcial $-O-(CH_2)_y-O-$ ($y = 1$ ó 2) con unión de las dos valencias libres en posición orto una con relación a la otra,

25

y

B significa un radical divalente de la fórmula parcial



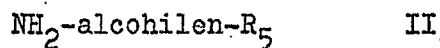
30

condensado) así como $-(CH_2)_2-$, alcoholen significa un grupo alcoholeno recto o ramificado con 1 a 12 átomos de carbono,

A significa preferiblemente hidrógeno o también un radical acilo.

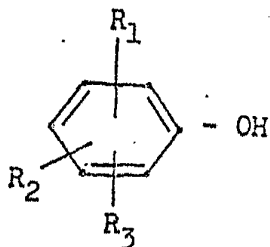
Caso de que A signifique un grupo acilo, entran en consideración para ello, por ejemplo, el radical acetilo, propionilo, butirilo o isobutirilo, un radical fenacetilo, benzoilo o naftoilo, eventualmente sustituido en el grupo fenilo con halógeno, con grupos alcoholo inferior, nitro, ciano y/o carboxilo. Los mismos grupos pueden ser tomados en consideración también para la esterificación del grupo 2-hidroxilo en la cadena lateral propano, es decir, para A.

La preparación se efectúa de tal forma que se hace reaccionar un compuesto amino de la fórmula general II



en donde alcoholen y R_5 tienen los significados arriba indicados, con epiclorhidrina, y en caso deseado, se acila posteriormente el compuesto hidroxílico obtenido (A = H).

Los compuestos de la fórmula general I se pueden hacer reaccionar con fenoles de la fórmula general



III

en donde

R_1 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo nitro, un grupo alcohol/recto o ramificado con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxialcoholo con 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenilo o alquinilo con 2 a 5 átomos de carbono, un grupo alqueniloxi o alquiniloxi con 3 a 6 átomos de carbono, un grupo ciclo alcoholo o cicloalcoxi (eventualmente) puenteadado y/o insaturado con 3 a 12 átomos de carbono, un radical con la fórmula parcial $(CH_2)_x-A'$, en que x significa cero o un número entero de 1 a 3, y A' significa un grupo ciano, amino, carboxamido o hidroxilo, un radical con la fórmula parcial $-COOR_6$, en que R_6 significa hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical acilo, aciloxi o acilamino alifático, aralifático o aromático de bajo peso molecular, un radical con la fórmula parcial $-NH-CO-NR_7R_8$ ó $-O-CO-NR_7R_8$, significando R_7 y R_8 hidrógeno, alcoholo o, conjuntamente con el átomo de nitrógeno, un heterociclo tal como un radical pirrolidino, piperidino o morfolino, o un radical arilo, ariloxi o aralcoxi de bajo peso molecular, (preferiblemente fenilo, fenoxi o benciloxi), eventualmente sustituido una o varias veces con halógeno, alcoholo, un grupo nitro, ciano y/o carboxilo, o un radical con la fórmula parcial $NH-R_9$ o N -alcohol- R_9 , en que R_9 significa grupos alcoholo o grupos acilo inferiores tales como los grupos CH_3SO_2- , $(CH_3)_2N-SO_2-$, alcohol- $O-CO$, o los grupos $-CONH$ -alcoholo, $-CON$ (alcoholo) $_2$, $-CONH-NH_2$, $-CH_2SO_2CH_3$ así como $-CO-NH-OH$;

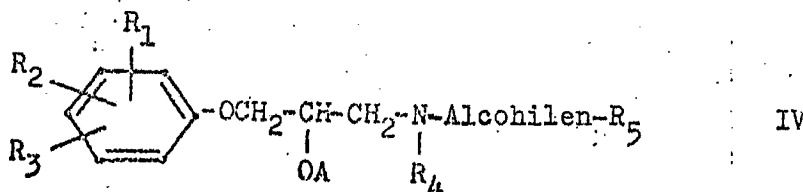
30

08.10.8

R_2 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, un grupo alcohilo o alcoxi recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo aralcoxi con 7 a 14 átomos de carbono, preferiblemente el radical benciloxi, un grupo alquenilo con 2 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano, nitro, hidroxilo o amino o, conjuntamente con R_3 , las agrupaciones divalentes:

-O-CH₂-O-, -O-(CH₂)₂-O-, -CH=CH-CH=CH-, -OCH₂-CONH-,
 -(CH₂)₂-CONH-, -CH=CH-NH-, -O-CO-NH-, -CH₂-CH=CH-CH₂-,
 -O-CH=CH-, -O-(CH₂)₃-, -S(CH₂)₃- ó -CO(CH₂)₃-, preferible-
 mente con unión de las dos valencias libres en posición orto una con relación a la otra;

R_3 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, un grupo alcohilo o alcoxi recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo aralcoxi con 7 a 14 átomos de carbono, preferiblemente el grupo benciloxi o un grupo OH, para formar los productos finales de la fórmula general IV



La invención es explicada mediante el siguiente ejemplo:

Ejemplo 1

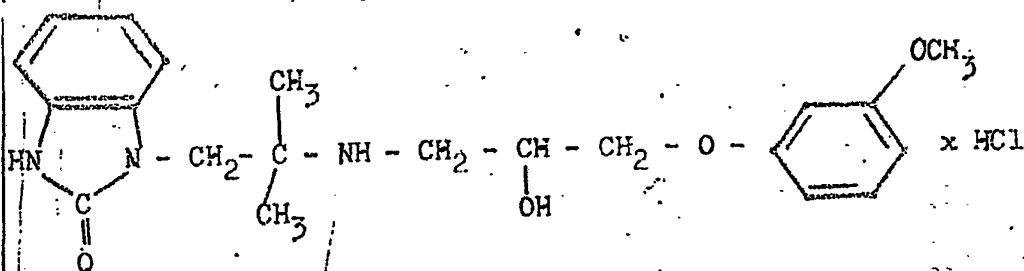
N-1,1-dimetil-2-bencimidazonil-etil-acetidinol

3,1 g de N-1-amino-2,2-dimetiletilbencimidazolona son disueltos en 30 ml de acetonitrilo y se añaden

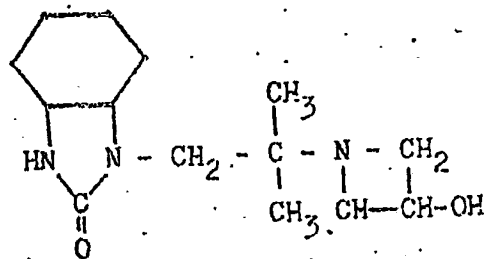
1,4 g de epíclorhidrina. Todo ello es calentado a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar es concentrado en vacío. El residuo es digerido con agua y es extraído por agitación con acetato de etilo. La fase acuosa es alcalinizada con NaOH y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica es secada y el acetato de etilo es separado por destilación. Se obtienen 1,4 g de N-1,1-dimetil-2-bencimidazoloni-etil-azetidinol.

La reacción de los nuevos productos intermedios de la fórmula general I para formar los productos finales es ilustrada por el siguiente ejemplo:

Ejemplo 2



0,7 g ($\sim 0,0025$ moles) de



son disueltos en 20 cm³ de alcohol bencílico, y luego se añaden 0,4 g ($\sim 0,003$ moles) de 3-metoxifenol y 0,1 g de KOH. Con agitación, se hace reaccionar luego durante 5 horas a una temperatura del baño de aceite de 140°C.

El disolvente es separado por destilación en vacío. El residuo es acidificado en HCl 1n y extraído por agitación 2 veces con acetato de etilo.

5 La fase en agua es alcalinizada con NaOH 1n y extraída por agitación 2 veces con un poco de acetato de etilo. El acetato de etilo es secado sobre Na_2SO_4 y concentrado por evaporación, y el residuo es purificado sobre una columna de gel de sílice.

10

15

20

25

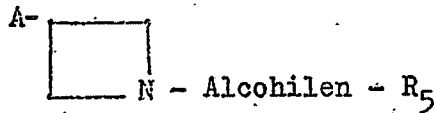
30

08.10.8

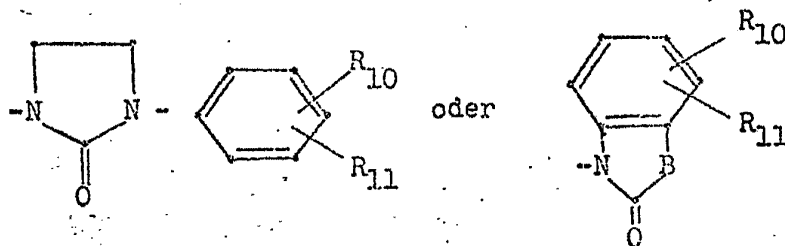
REIVINDICACIONES

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:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos azetidinoles de la fórmula general



en donde R₅ significa los grupos heterocíclicos



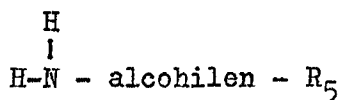
20

en que R₁₀ y R₁₁ significan un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoholo o alcoxi recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo o carboxamido, o significan un grupo divalente con la fórmula parcial -O-(CH₂)_y-O- (y= 1 ó 2) con unión de las dos valencias libres en posición orto una con relación a la otra, y B significa un radical divalente de la fórmula parcial >NR_{12} (R₁₂ = hidrógeno, alcoholo inferior, alquenoilo, alquinoilo, cicloalcoholo o arilo eventualmente

25

30

sustituido), o $-\text{OCH}_2-$ (con unión del oxígeno al anillo fenílico condensado) así como $-(\text{CH}_2)_2-$; alcoholen significa un grupo alcoholeno recto o ramificado con 1 a 12 átomos de carbono y A significa preferiblemente hidrógeno o también un radical acilo, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general



en donde alcoholen y R_5 tienen los significados arriba indicados con epíclorhidrina, y en caso deseado, se acila posteriormente el compuesto hidroxílico obtenido ($\text{A} = \text{H}$).

2a.- Procedimiento para la preparación de nuevos azetidinoles.

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

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

Madrid, 11. OCT. 1978

P.A.

Albert de Azaburu
Por FODA

