

AÑO

Expediente núm.



242361

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN.

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCIÓN** por 20 años, en España

a favor de

SANDOZ, A.G., entidad suiza, de nacionalidad

domiciliado en **Basilea, Suiza.**

calle de

núm.

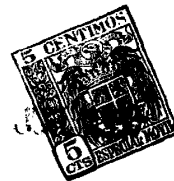
por:

« Procedimiento para la obtención de nuevos derivados acetidínicos ».

Nº 8304

Agente Sr. Gómez-Acebo y Mofat.

12361



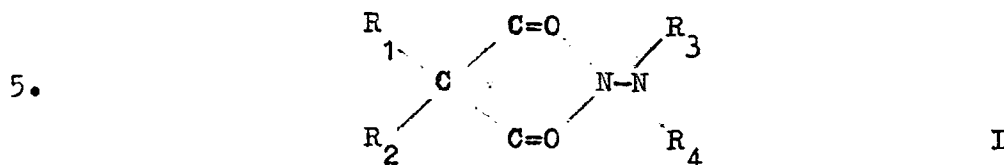
Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos derivados acetidínicos".

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, domiciliada en Basilea, SUIZA.

La presente invención se refiere a la obtención de nuevos derivados acetidínicos de la fórmula general I



En esta fórmula significan R_1 y R_2 grupos bajos iguales o distintos de alquilo, arilo o aralquilo; R_3 puede estar por un átomo de hidrógeno o por un grupo acílico y R_4 por un grupo alquílico o un res

10.



- 3 - 242361

- 2,4-dioxo-acetidínicos que se caracterizan porque en la posición 1 están sustituidos por un grupo amínico. Este puede ser un grupo amínico libre o acilado, primario o secundario, pero también terciario, es decir, que puede estar libre o sustituido por distintos grupos alifáticos, aromáticos o ariloalifáticos, o con el resto N-alquilo-piperidínico. Además este grupo puede formar por sí mismo el miembro de un sistema saturado o insaturado heterocíclico de 5 o 6 miembros, que aún puede contener otro átomo hetero o estar sustituido por restos alifáticos o aromáticos. En la posición 3 los nuevos derivados acetidínicos llevan dos sustituyentes alifáticos, aromáticos o ariloalifáticos.

- De acuerdo con el presente procedimiento, los nuevos derivados acetidínicos se obtienen goteando un derivado hidracínico unilateralmente mono- o bisubstituido p.e. (N-metilo-piperidilo-4)-hidracina, disuelto en un disolvente orgánico, tal como tetrahidrofurano, cloruro metilénico, cloroformo, benzol, enfriando o a temperatura de ambiente, a una solución de un derivado de ácido malónico reaccionable, por ejemplo dicloruro difenilomalónico, mezclando la mezcla en solución acuosa de hidroxido de alcali o una base terciaria como trietiloamina, con objeto de ligar el clorohidrógeno que se libera y dejando finalmente la mezcla, para completar su reacción, reposar por sí sola durante cierto tiempo a temperatura de ambiente o a temperatura más elevada.

- Como disolvente es asimismo adecuada una base orgánica terciaria, por ejemplo piridina, pudiendo entonces suprimirse la adición de un agente librador



- del hidrógeno. Los productos finales son, a temperatura de ambiente, compuestos sólidos cristalinos. De la mezcla de reacción se pueden aislar por métodos usuales, por ejemplo, mediante vaporización de la mezcla de reacción y limpieza del residuo por cromatografía y/o por recristalización. Los compuestos se pueden destilar en vacío sin descomposición, razón por la que se pueden limpiar también por fraccionación, en vacío. En caso de emplearse, como material inicial, un derivado hidracínico acilado, entonces se obtienen según el presente procedimiento, derivados 1-aciloaminoacetidínicos. Si se tiene la intención de obtener el compuesto libre de acilo, entonces se puede dissociar el grupo acílico según métodos ya conocidos, por ejemplo, por calentamiento con ácido mineral.
- 5.
- 10.
- 15.

- Para obtener derivados acetidínicos con grupo amino libre en la posición 1 se condensa ventajosamente una hidracina alquilidénica, por ejemplo hidracina isopropilidénica (acetona-hidrazona) con un derivado de ácido malónico reaccionable, por ejemplo, dicloruro dietilomalonílico, y del producto de condensación se disocia el grupo alquilidénico por métodos ya conocidos. Las 1-amino-2,4-dioxo-acetidinas, así obtenidas, se pueden seguir elaborando reaccionándolas con una N-alquilo-4-piperidona en etanol o en un disolvente orgánico indiferente, como por ejemplo cloroformo, cloruro metilénico, tetrahidrofurano o bencol y reduciendo la hidrazona formada con hidrógeno, catalíticamente excitado, a la hidracina deseada. Si se desean obtener de esta manera compuestos acilados, entonces se puede introducir el grupo acíli
- 20.
- 25.
- 30.



co según métodos ya conocidos.

- Las acetidina-2,4-dionas nuevas obtenidas según el presente procedimiento representan una nueva clase de compuestos que, debido a sus excelentes propiedades farmacodinámicas y toxicidad muy reducida son adecuadas en grado máximo para su empleo como medicamentos. Muchos de éstos muestran en los ensayos con animales un fuerte efecto restrictivo de la inflamación (antiflogístico). Restringen la formación del edema que se presenta en la rata después de la aplicación subcutánea de formalina. Además, tienen un fuerte efecto analgético. Los preparados se caracterizan por su buena compatibilidad local y por su reducida toxicidad. Son adecuados para el tratamiento del reumatismo crónico, la poliartritis reumática crónica y diferentes procesos artríticos.
5.
10.
15.

- La fórmula estructural de los nuevos compuestos muestra que sus moléculas contienen grupos reaccionables. Se desprende de ello, que las sustancias obtenidas de acuerdo con la presente invención por vía química se pueden transformar en otros productos; éstos son asimismo farmacológicamente activos y por lo tanto se pueden emplear como medicamentos. Los compuestos obtenidos según la presente invención se pueden, por lo tanto, emplear como productos intermedios para la obtención de medicamentos.
20.
25.

- En los siguientes ejemplos, que aclaran la ejecución del procedimiento, y sin embargo no limitan en forma alguna el alcance de la presente invención, se indican todas las temperaturas en grados Celsius. Los puntos de fusión y de ebullición están sin corregir.
- 30.

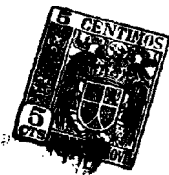


Ejemplo 1 1-feniloamino-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina.

5. A una solución de 2,93 gr. de dicloruro difenilomalonílico en 40 cm³ de cloroformo se gotea lentamente, agitando y enfriando con hielo, una solución de 1,08 g de fenilhidracina y 2,8 cm³ de trietiloamina en 30 cm³ de cloroformo. Terminada la adición se sigue agitando la mezcla durante dos horas a temperatura de ambiente, después se lava consecutivamente con ácido
10. clorhídrico 2-n y solución de sosa 1-n, se seca con sulfato de sodio y, en vacío, se vaporiza hasta secar. Recristalizando una vez el producto en bruto de etanol-ligroina se obtiene la 1-feniloamino-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina en agujas del punto de fusión 115-116° que,
15. después de recristalizar varias veces, a 116,5-117,5°, es el grado de su subida.

Ejemplo 2 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-amino-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina.

20. A una solución de 47,5 g de dicloruro difenilomalonílico en 275 cm³ de tetrahidrofurano se gotean, agitando y enfriando con hielo, primeramente una solución de 20,91 g de (1-metilo-piperidilo-4)-hidracina en 80 cm³ de tetrahidrofurano y después 45 cm³ de trietiloamina. A continuación, y continuando la agitación, se
25. calienta durante 4 horas hasta hervir. Después de enfriar se diluye con éter, se extrae con ácido clorhídrico 2-n, el extracto acuoso ácido se pone, enfriando con hielo, alcalino con sosa cáustica concentrada y se extrae con cloroformo. El extracto clorofórmico se seca sobre sulfato de sodio y se vaporiza en vacío. El residuo cristala
- 30.



- lino se recristaliza una vez de etanol. Se obtiene la 1-(1'-metilo-piperidilo 4')-amino-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina en agujas bastas del punto de fusión 173-174°. El hidrocbruro, recristalizado de etanol-éter, funde a 228-232°.
- 5.

Ejemplo 3 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-amino-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina.

- A una solución de 9,85 g de dicloruro dietilo malónilico en 200 cm³ de cloruro metilénico se gotea lentamente, agitando y enfriando con hielo, una solución de 6.45 g de (1-metilo-piperidilo-4)-hidracina y 14,0 cm³ de trietiloamina en 70 cm³ de cloruro metilénico. Terminada la adición se sigue agitando la mezcla durante 2 horas a temperatura de ambiente, después se agita con sosa cáustica al 20 %, fría como hielo y saturada con sal común, se seca con sulfato de sodio y se vaporiza en vacío. El residuo se extrae a temperatura de ambiente con éter, se filtra lo insoluble y el filtrado se vaporiza en vacío. El residuo se extrae con petroléter hirviendo, el extracto se filtra claramente a través de un filtro de vacío de cristal y se vaporiza a un pequeño volumen con lo que cristaliza la 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-amino-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina en agujas delgadas enmarañadas. Después de volver a recristalizar de petroléter la sustancia funde a 94-95°. El hidroccloruro funde a 227-229°.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Ejemplo 4 1-(1'-metilo-piperidilo-4)-acetilamino-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina:

- A una solución de 5,86 g de dicloruro difenilo malonílico en 160 cm³ de cloroformo se agrega gota a gota lentamente y agitando, así como enfriando con hielo, una
- 30.



- solución de 3,42 g de w-acetileno-w-(1-metilo-piperidilo-4)-hidracina y 5,6 cm³ de trietiloamina en 80 cm³ de cloroformo. A continuación se sigue agitando la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura de ambiente, después se agita con sosa caústica al 20 %, fría como el hielo, se seca sobre sulfato de sodio y se vaporiza en vacío. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico 2-n, frío como el hielo, la solución se lava con éter, después se pone alcalina con sosa caústica fría como el hielo y, enfriando con hielo, se extrae con cloroformo. El extracto cloroformico se seca sobre sulfato de sodio y se vaporiza en vacío. El producto en bruto cristalino se recrystaliza de éter-cloruro-metilénico-petroléter obteniéndose así la 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-acetilamino-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina pura del punto de fusión 175^o.
- 5.
- 10.
- 15.

Ejemplo 5 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-acetilamino-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina.

- A una solución de 9,85 g de dicloruro dietilomalonílico en 250 cm³ de cloruro metilénico se gottea lentamente, agitando y enfriando con hielo, una solución de 8,55 g de w-acetilo-w-(1-metilo-piperidilo-4)-hidracina y 14,0 cm³ de trietiloamina en 100cm³ de cloruro metilénico. A continuación se sigue agitando la mezcla durante 3 horas a temperatura de ambiente, después se agita con sosa caústica al 20 % fría como el hielo y saturada con sal común, se seca sobre sulfato de sodio y se vaporiza en vacío. El producto en bruto se disuelve en poco metanol, la solución se mezcla con ácido clorhídrico metanólico hasta que reaccione ácida y en
- 20.
- 25.
- 30.



vacio se vaporiza hasta secar. El hidrocloreto de la 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-acetiloamino-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina se recristaliza de acetona-éter y funde a 228-231°. La base libre se puede cristalizar de éter-petroléter (Prismas).

5.

Ejemplo 6 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-amino-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina.

Se calientan al reflujo, a 100°, 0,5 g de 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-acetilo-amino-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina (Obtenida según el ejemplo 4) con 25 cm³ de ácido clorhídrico 2-n. La solución se enfría a 0°, después de 0-5°, se pone alcalina con sosa cáustica concentrada y se extrae con cloroformo. El extracto se seca y se vaporiza en vacio. El residuo cristaliza en agujas al humedecer con éter. Los cristales funden a 173-174° y dan, en mezcla con el material inicial, una fuerte depresión, pero ninguna con el compuesto descrito en el ejemplo 2.

10.

15.

Ejemplo 7 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-amino-3,3-dietilo-2,4dioxo-acetidina.

Se calientan 2,4 g de 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-acetiloamino-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina (obtenida según el ejemplo 5) con 20 cm³ de ácido clorhídrico 0,385-n durante 1 hora al baño María y la solución se vaporiza en vacio hasta secar. El residuo se agita con sosa cáustica al 20 %, fría como el hielo, y saturada con sal común, y con cloroformo, la solución clorofórmica se seca sobre sulfato de sodio y se vaporiza en vacio. Después de recristalizar dos veces de petroléter se obtiene, el compuesto, libre de acetilo, en forma de cristales

25.

30.



del punto de fusión 92-93°. Con el compuesto descrito en el ejemplo 3 no dá depresión alguna.

Ejemplo 8 1-acetiloamino-3,3-difenilo-2,4-dioxo acetidina

5. A una solución de 11,72 g de dicloruro difenilo-malonílico en 250 cm³ de cloruro metilénico se gottean lentamente, agitando y enfriando con hielo, una solución de 2,96 g de acetilohidracina y 11,2 cm³ de trietiloamina en 100 cm³ de cloruro metilénico. Terminada la adición se sigue agitando la solución durante 1 hora sin enfriar y después se vaporiza en vacío hasta que se forme una fuerte separación de sal. Se diluye con éter al doble de su volúmen, después de reposar poco tiempo se filtra el hidrocioruro trietiloamínico y el filtrado se vaporiza en vacío. El producto en bruto cristalino se
10. Se obtiene la 1-acetiloamino-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina en cristales del punto de fusión 174-176°

Ejemplo 9 1-amino-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina.

20. Se calientan al reflujo sobre el baño María, durante 1 hora, 1,0 g de 1-acetiloamino-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina (obtenida según el ejemplo 8) con 10 cm³ de dioxano. A continuación se enfría la mezcla a 0°, a esta temperatura se pone alcalina con sosa cáustica concentrada y se extrae con cloroformo. La solución clorfórmica, secada sobre sulfato de sodio, se vaporiza en vacío. Se obtiene así un aceite que, al reposar, cristaliza solo. La 1-amino-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina
25. cristaliza de cloruro metilénico-petroléter en agujas
- 30.

2 4 2 3 6 1



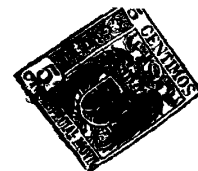
del punto de fusión 120-122°

Ejemplo 10 1-(piperidilo-1')-3,3-difenilo-
2,4-dioxo-acetidina.

5. La solución de 14,6 g de dicloruro difenilo-malonílico en 120 cm³ de tetrahidrofurano se mezcla, enfriando con hielo y agitando bien, con 14 cm³ de trietilcamina y a continuación, gota a gota, en el plazo de una hora con la solución de 5 g de 1-amino-piperidina en 140 cm³ de tetrahidrofurano. A continuación se calienta durante 5 horas hasta hervir y después de enfriar la mezcla de reacción se filtra del hidrocioruro trietiloamínico precipitado. El filtrado claro se vaporiza a 70°, bajo presión reducida, hasta secar. El residuo viscoso espeso se recibe en unos 200 cm³ de una mezcla de volúmenes iguales de bencol y petroléter, se filtra de la sustancia insoluble y la solución clara se vierte sobre una columna de 400 g de óxido de aluminio. La columna se eluye con la mezcla bencol/petroléter (1:1) y todo el eluado se vaporiza bajo presión reducida, a 70° hasta secar. Del residuo espeso se obtiene por cristalización fraccionada con éter y petroléter la 1-(piperidilo-1')-2,4-dioxo-3,3-difenilo-acetidina pura del punto de fusión 80-81°.
- 10.
- 15.
- 20.

Ejemplo 11 1-(pirrolidilo-1')-3,3-difenilo-
2,4-dioxo-acetidina.

25. La solución de 14,65 g de dicloruro difenilo-malonílico en 250 cm³ de cloruro metilénico se mezcla a temperatura de ambiente, agitando bien, gota a gota con la solución de 4,3 g de 1-aminopirrolidina en 100 cm³ de trietiloamina. Se sigue agitando durante la noche
- 30.



- y a continuación se extrae la solución ligeramente turbia, una vez con 150 cm³ de solución saturada de bicarbonato de sosa y, a continuación, dos veces, cada una con 150 cm³ de agua. A continuación se vaporiza el
5. cloruro metilénico a 50° bajo presión reducida. El residuo se disuelve en aprox. 200 cm³ de una mezcla de benzol/petroléter 1:1 y la solución se vierte sobre una columna de 400 g de óxido de aluminio. La columna se eluye con la mezcla de disolventes benzol/petroléter
10. (1:1) y el eluado se vaporiza hasta secar bajo presión reducida a 70°. El residuo obtenido se destila en alto vacío en el tubo esférico. De la fracción que se obtiene a 200-200° bajo 0,3 mm se puede obtener, por cristalización con éter y petroléter, la 1-(pirrolidilo-1')-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina pura. Punto de fusión
15. 77-79°.

- La 1-amino-pirrolidina necesaria como material inicial se obtiene de la siguiente manera: La solución de 71 g de pirrolidina en 75 cm³ de agua se neutraliza,
20. enfriando con hielo y agitando bien, con la cantidad calculada de ácido sulfúrico al 30%, y, a continuación, se mezcla gota a gota con la solución de 170 g de nitrito de sodio en 220 cm³ de agua. La temperatura de la mezcla de reacción no debe sobrepasar los 10°. Terminada la adición de la solución de nitrito de sodio se sigue agitando
25. aún durante una hora a temperatura de ambiente y a continuación se extrae varias veces con éter. El extracto secado sobre sulfato de sodio se vaporiza bajo presión reducida hasta secar y el residuo se fracciona. La 1-nitroso-pirrolidina hierve a 98,5-99,5° bajo 12 mm Hg.
- 30.



- La suspensión de 14,5 g de hidruro de litio-aluminio en 600 cm³ de tetrahidrofurano abs. se mezcla a temperatura de ambiente, gota a gota, con la solución de 37,65 g de 1-nitroso-pirrolidina en 600 cm³ de tetrahidrofurano abs. Se sigue agitando durante la noche y entonces se descompone la mezcla de reacción, enfriando con hielo, bajo atmósfera de nitrógeno, con una solución de 100 g de hidróxido de sodio en 100 cm³ de agua. Se decanta la solución tetrahidrofuránica, la precipitación pegajosa, que queda, se lava con cloruro metilénico y los extractos orgánicos reunidos, secados sobre hidróxido de sodio, se vaporizan bajo presión normal hasta secar. Mediante fraccionización del residuo bajo presión atmosférica se obtiene la 1-aminopirrolidina pura. Punto de fusión 120-122°.
- 5.
- 10.
- 15.

Ejemplo 12 1-(1'-etilo-piperacilo-4')-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina

- La solución de 14,65 g de dicloruro difenilo-amonílico en 250 cm³ de cloruro de metilénico se mezcla, enfriando con hielo y agitando bien, gota a gota, con la solución de 6,45 g de 1-etilo-4-amino-piperacina en 100 cm³ de trietiloamina. Se sigue agitando durante la noche a temperatura de ambiente y a continuación se extrae la mezcla de reacción dos veces, cada una con 75 cm³ de solución de bicarbonato sódico saturada y después otras dos veces, cada una con 100 cm³ de agua. El cloruro metilénico se vaporiza entonces a 60° bajo presión reducida y el residuo viscoso se destila en alto vacío en el tubo esférico. De la fracción obtenida a 200-250°/0,3 mm se obtiene por cristalización repetida de éter petroléter
- 20.
- 25.
- 30.



5. la 1-(1'-etilo-piperacilo-4')-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina pura del punto de fusión 93,5-96,5°. Para obtener el hidrocioruro se conduce en la solución etérica de la base clorhidrógeno gaseoso, hasta que la reacción sea ácida al congo. Se filtra el hidrocioruro en bruto precipitado y recristalizando dos veces de etanol/éter se obtiene el hidrocioruro puro de la 1-(1'-etilo-piperacilo-4')-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina del punto de fusión 199,5-203,5° (descomposición). El hidrocioruro cristaliza con una molécula de etanol.
- 10.

Ejemplo 13 1-(1'-isopropilo-piperacilo-4')-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina.

15. La solución de 8,2 g de dicloruro difenilomalonílico en 200 cm³ de cloruro metilénico se mezcla a temperatura de ambiente y agitando bien, gota a gota, con la solución de 4 g de 1-isopropilo-4-aminopiperacina en 100 cm³ de trietiloamina. Se sigue agitando durante la noche y entonces se extrae la mezcla de reacción dos veces, cada una con 100 cm³ de solución de bicarbonato sódico y dos veces, cada una con 100 cm³ de agua. El cloruro metilénico se vaporiza entonces a 60° bajo presión reducida y el residuo viscoso se destila en alto vacío en el tubo esférico. De la fracción que se obtiene a 200-245°/0,3 mm se obtiene, por cristalización fraccionada de éter y petroléter, la 1-(1'-isopropilo-piperacilo-4')-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina pura. Punto de fusión 101-103°. Para la obtención del hidrocioruro se mezcla la solución metanólica de la base con un pequeño exceso de ácido clorhídrico metanólico y se vaporiza hasta secar. Después de recristalizar dos veces el resi-
- 20.
- 25.
- 30.



duo de etanol/éter se obtiene el hidrocioruro puro de la 1-(1'-isopropilo-piperacilo-4')-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina (punto de fusión 241-246° (descomp.)). El hidrocioruro cristaliza con una molécula de etanol.

5. Ejemplo 14 1-difeniloamino-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina.

A una solución de 14,65 g de dicloruro difenilo-malonílico en 50 cm³ de piridina abs. se gotea, enfriando y agitando bien a 5°, una solución de 9,2 g de w, w-difenilo-hidracina en 30 cm³ de piridina. Se agita aún durante 4 horas a temperatura de ambiente, se vierte entonces sobre agua, se filtra la precipitación separada, se le lava bien con agua y se seca. El producto en bruto se recrystaliza fraccionado alternativamente de cloroformo y acetona. Se obtiene primero algo de ácido difenilmalónico-bis-(difenilo-hidracina) de muy difícil solución en cloroformo, y después, como producto principal, de acetona, la 1-difeniloamino-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina. Esta cristaliza en placas que funden a 186-187°.

20. Ejemplo 15 1-difeniloamino-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina.

A una solución de 3,94 g dicloruro dietilomalonílico en 25 cm³ de benzol se gotea primeramente una solución de 3,68 de w, w-difenilo-hidracina en 15 cm³ de benzol y después, agitando bien a 5°, 16 cm³ de sosa caústica 2,52-n. Se agita durante 1 hora a 5°, después durante 4 horas a temperatura de ambiente, se filtra la precipitación obtenida, la [dietilo-ácido malónico-bis-(difenilohidracida)], la solución benzólica se lava

242361



5. con agua y solución de sal común, se seca sobre sulfato de sodio y se vaporiza. El residuo se frota con éter, se filtra poco dietilo-ácido malónico-bis-(difenioldracida) y, después de vaporizar el éter, se destila la lejía madre en el tubo esférico. La fracción que se obtiene bajo 0,02 mm Hg de 130-160° dá, después de recrystalizar de metanol, la 1-difenilo-amino-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina en primas. Estos funden, después de cristalizar de hexano y metanol, a 81-83°.

10. Ejemplo 16 1-(N-bencilo-N-fenilo)-amino-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina

15. A una solución de 5,86 g de dicloruro difenilomalonílico en 25 cm³ de piridina se gotea, enfriando y agitando, una solución de 3,96 g de w-bencilo-w-fenilohidracina en 25 cm³ de piridina. Se agita aún durante 5 horas a temperatura de ambiente, se filtra entonces el hidrocioruro piridínico precipitada y el filtrado se vaporiza en vacío. El residuo se disuelve en cloroformo, la solución se lava con agua, ácido clorhídrico 1-n frío y solución de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato de sodio y se vaporiza. El residuo viscoso, marrón oscuro, se disuelve en metanol caliente con lo que con el calor ya empieza la cristalización. La 1-(N-bencilo-N-fenilo)-amino-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina cristaliza en prismas que, después de recrystalizar de etanol y acetona funden a 139-141°.

25. Ejemplo 17 1-feniloamino-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina

30. A una solución de 15,76 g de dicloruro dietilomalonílico en 100 cm³ de piridina se gotea a 5°,



- agitando bien, una solución de 8,64 g de fenilohidracina en 50 cm³ de piridina. Se agita durante 4 horas a temperatura de ambiente, se filtra del hidrocloreto piridínico precipitado y la solución se vaporiza. El
5. residuo se mezcla con agua de hielo y éter y se filtra del dietilo-ácido malónico-bis-(fenilohidracida) insoluble. Se separa la capa acuosa, la solución éterica se agita primeramente tres veces con ácido clorhídrico 1-n frío, después cinco veces con solución de potasa,
10. se seca sobre sulfato de sodio y se vaporiza. El residuo se disuelve en tetraclorocarbono y se mezcla con hexano, con lo que cristaliza la 1-fenilo-amino-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina. Punto de fusión 72-75°. La lejía madre se vaporiza y el residuo se cromatografía
15. en 100 g de óxido de aluminio neutral. De las fracciones eluadas con benzol se obtiene, por cristalización de tetraclorocarbono/hexano, otra cantidad más de 1-feniloamino-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina del punto de fusión 76-77°.

20. Ejemplo 18 1-(carbazolilo-9')-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina

- A una solución de 3,94 g de dicloruro dietilomalónico en 25 cm³ de piridina se gotean, agitando a 5°, una solución de 3,64 g de 9-aminocarbazol en 10 cm³
25. de piridina. Se agita durante 16 horas a temperatura de ambiente, se filtra del hidrocloreto piridínico precipitado y el filtrado se vaporiza en vacío. El residuo se disuelve en cloroformo, la solución se lava con agua, ácido clorhídrico 1-n y solución de bicarbonato sódico,
30. se seca sobre sulfato de sodio y se vaporiza. El residuo



- se disuelve en etanol caliente. Con el frío se precipita la 1-(carbazolilo-9')-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina en forma de prismas largos del punto de fusión 120-122°. La lejía madre suministra una fracción del punto de fusión 116-117°; ésta se hierve con 20 cm³ de éter, se filtra lo insoluble, la solución etérica se vaporiza y el residuo se cristaliza de etanol. Se obtiene así otra fracción más del punto de fusión 117-120°. El compuesto funde después de recrystalizar dos veces a 120-122°.

Ejemplo 19 1-(carbazolilo-9')-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina

- A una solución de 5,84 g de dicloruro difenilo-malonílico en 25 cm³ de piridina se gotea, agitando a unos 5°, una solución de 3,64 g de 9-amino-carbazol en 10 cm³ de piridina. Se agita durante 16 horas a temperatura de ambiente con lo que la mezcla de reacción se solidifica a una masa espesa. Se vierte sobre agua de hielo, se filtra la precipitación, se lava bien con agua y se seca. El producto en bruto se cristaliza fraccionalmente alternativamente a partir de una gran cantidad de acetona y cloroformo. Se obtiene así la 1-(carbazolilo-9')-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina en prismas del punto de fusión 249-251° que se disuelven muy difícilmente en casi todos los disolventes usuales, pero que, sin embargo, se puede recrystalizar de acetona.

Ejemplo 20 1-(N-benzilo-N-fenilo)-amino-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina

- A una solución de 3,94 g de dicloruro dietilomalónico en 25 cm³ de piridina se gotea, agitando a



- 5^o, una solución de 3,96 g de w-bencilo-w-fenilo-hidracina en 25 cm³ de piridina, se agita durante 5 horas a temperatura de ambiente y la solución filtrada del hidrocloruro piridínico precipitado, se vaporiza en vacío. La solución del residuo en cloroformo se lava con agua, ácido clorhídrico 1-n frío y solución fría de bicarbonato sódico y, después de secar sobre sulfato de sodio, se vaporiza. De la solución del residuo en éter cristaliza agujas que, al recristalizar de metanol, dan una reducida cantidad de una sustancia del punto de fusión 202-207^o. La lejía madre metanólica deja, al vaporizar, un residuo que se digiere con hexano hirviendo. La solución hexánica filtrada sobre carbón dá, al estrechar, prismas bastos del punto de fusión 75-82^o. La lejía madre etérica se vaporiza y el residuo aceitoso destila en el tubo esférico. La fracción principal, que destila bajo 0,08 mm Hg a 140-170^o, se vuelve a destilar (punto de ebullición 140-155^o/0,03 mm Hg) y después se cristaliza de metanol. Se obtienen prismas del punto de fusión 73-82^o. Las dos fracciones de punto de fusión bajo se reúnen y se recristalizan primeramente de hexano y después de metanol. Se obtiene así la 1-(N-bencilo-N-fenilo)-amino-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina del punto de fusión 81-83^o.

25. Ejemplo 21 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-carbofenoxi-amino-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina.

- A una solución de 3,16 g de dicloruro dietilomalonílico en 100 cm³ de cloruro metilénico se gotea lentamente, agitando y enfriando con hielo, una solución de 4,0 g de w-carbofenoxi-w-(1-metilo-piperidilo-4)-



hidracina y 4,5 cm³ de trietiloamina en 50 cm³ de cloruro metilénico. A continuación se sigue agitando la mezcla durante 2 horas a temperatura de ambiente, después de agitar con sosa caústica, fría como el hielo, al 20 % y saturada con cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se vaporiza en vacío. El residuo se cristaliza de petroléter. Punto de fusión 83-90°. El hidrocioruro funde después de recrystalizar de acetona-éter a 243-245°.

10. Ejemplo 22 1-fenilocarbamoilamino-3,3-difenilo-2,4-diceto-acetidina

A una solución de 9,77 g de dicloruro difenilomalonílico en 200 cm³ de cloruro metilénico se gotea agitando y enfriando con hielo una solución de 5,04 g de 4-fenilosemicarbácida y 9,45 cm³ de trietiloamina en 150 cm³ de una mezcla de cloroformo-tetrahidro-furano. Terminada la adición se sigue agitando la solución durante 5 horas a temperatura de ambiente y después se vaporiza al baño María hasta que empieza a cristalizar el hidrocioruro trietiloamínico. Después de dejar reposar en frío se filtra, el filtrado se estrecha fuertemente en el baño María y se mezcla con éter, con lo que se precipita la 1-fenilocarbamoilamino-3,3-difenilo-2,4 diceto-acetidina en forma cristalina. Después de filtrar se recrystaliza el derivado acetidínico de cloruro metilénico-acetona-petroléter. Punto de fusión 183-185°.

25. Ejemplo 23 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-benzoilamin o-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina

A una solución de 3,94 g de dicloruro dietilomalonílico en 100 cm³ de cloruro metilénico se gotea

30.



242361

- lenta^{mente}, agitando y enfriando con hielo, una solución de 4,66 g de w-benzoil-w-(1-metilo-piperidilo-4)-hidracina y 5,6 cm³ de trietiloamina en 100 cm³ de cloruro metilénico. A continuación se sigue agitando la mezcla durante 1½ horas a temperatura de ambiente y después de agitar con sosa caústica al 20 %, fría como el hielo, y saturada con cloruro sódico, se seca sobre sulfato de sodio y en vacío se vaporiza hasta secar. El residuo se recrystaliza de éter-petroléter. Punto de fusión 93-94°. El hidrocioruro funde después de recrystalizar de acetona-éter a 215-216°.
- 5.
- 10.

Ejemplo 24 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-acetilo-amino-3,3-dibencilo-2,4-dioxo-acetidina.

- A una solución de 5,7 g de dicloruro dibencilo-malonílico en 150 cm³ de cloruro metilénico se gotean agitando y enfriando con hielo una solución de 3,03 g de w-acetilo-w-(1-metilo-piperidilo-4)-hidracina y 4,97 cm³ de trietiloamina en 60 cm³ de cloruro metilénico. A continuación se sigue agitando la mezcla durante 2 horas a temperatura de ambiente, se agita con sosa caústica, fría como el hielo, al 20% y saturada con cloruro sódico, se seca sobre sulfato de sodio y el cloruro metilénico se vaporiza en vacío. El residuo aceitoso se transforma con clorhidrógeno metanólico en el hidrocioruro. Después de recrystalizar de etanol/éter funde la sal a 238-241°.
- 15.
- 20.
- 25.

Ejemplo 25 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-acetilo-amino-3,3-di-n-propilo-2,4-dioxo-acetidina

- A una solución de 4,5 g de dicloruro di-n-propilo-malonílico en 150 cm³ de cloruro metilénico
- 30.



se gotea una solución de 3,42 g de w-acetilo-w-(1-metilo-piperidilo-4)-hidracina y 5,6 cm³ de trietiloamina en 100 cm³ de cloruro metilénico y se sigue agitando durante 3 horas a temperatura de ambiente.

5. La elaboración se realiza como descrito en los ejemplos anteriores. La 1-(1'-metilo-piperidilo-4)-acetilamino-3,3-di-n-propilo-2,4-dioxo-acetidina se recristaliza de petroléter. Punto de fusión 86-87°. El hidrobromuro funde, después de recristalizar de etanol-éter, a 137-138°.
- 10.

Ejemplo 26 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-propioniloamino-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina

- A una solución de 3,94 g. de dicloruro dietilomalonílico en 150 cm³ de cloruro metilénico se gotea agitando y enfriando con hielo una solución de 3,7 g. de w-propionilo-w-(1'-metilo-piperidilo-4')-hidracina y 5,6 cm³ de trietiloamina en 100 cm³ de cloruro metilénico y se sigue agitando durante 3 horas a temperatura de ambiente. La ulterior elaboración se efectúa en la forma usual. La 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-propioniloamino-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina se recristaliza de petroléter. Punto de fusión 67-68°.
- 15.
- 20.

Ejemplo 27 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-n-butiriloamino-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina.

- A una solución de 3,94 g de dicloruro dietilomanolínico en 150 cm³ de cloruro-metilénico se gotea agitando y enfriando con hielo una solución de 3,98 g de w-n-butirilo-w-(1-metilo-piperidilo-4)-hidracina y 5,6 cm³ de trietiloamina en 75 cm³ de cloruro metilénico y a temperatura de ambiente se sigue agitando durante
- 25.
- 30.



3 horas. La ulterior elaboración se efectúa en la forma usual. La 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-n-butiriloamin o-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina se recristaliza de petroléter y funde a 72-73°. El hidrocloruro muestra, después de recristalizar de acetona-éter y de benzol, un punto de fusión de 198°.

Ejemplo 28 1-/metilo-(fenilo-tiocarbamoilo)-amino / -3,3-dimetilo-2,4-dioxo-acetidina

A una solución de 3,62 g de 2-metilo-4-fenilo-tiosemicarbácida en 10 cm³ de piridina se gotean agitando a 0,5° 3,38 g de dicloruro dimetilomalónico. Después de agitar durante 1½ horas se mezcla la mezcla con 100 cm³ de ácido clorhídrico 1-n frío. Después de algún tiempo se decantiza, el residuo se frota con agua se filtra y el residuo de filtración húmedo se recristaliza de etanol, con lo que se obtienen pocas agujas finas enmarañadas. Después de ulterior recristalización de benzol, etanol y éter sinteriza el compuesto a 117° y funde a 118-120°.

Ejemplo 29 1-/metilo-(fenilo-tiocarbamoilo)-amino / -3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina

A una solución de 5,46 g de 2-metilo-4-fenilo-tiosemicarbácida en 15 cm³ de piridina se gotean a 0° y agitando 5,61 g de dicloruro dietilomalónico. Se agita aún durante 1 hora a 0°, se agregan 150 cm³ de ácido clorhídrico 1-n frío, cristalizando entonces, después de algún tiempo, el aceite precipitado. Se filtra, los cristales se lavan con ácido clorhídrico y agua y se recristaliza de metanol y a continuación de éter acético. Barritas del punto de fusión 151-154. Sinterización

a 144°.

Ejemplo 30 1-(metilo-(fenilo-tiocarbamoilo)-
-amino)-3,3-di-n-propilo-2,4-dioxo-acetidina

5. A una solución de 2,72 g de 2-metilo-4-fenilo-tiosenicarbácida en 10 cm³ de piridina se gotea agitando y enfriando con hielo 3,38 g de dicloruro di-n-propilo-malonílico. Se sigue agitando aún durante 1 hora a 0° y después se agregan 100 cm³ de ácido clorhídrico 1-n frío con lo que el aceite precipitado solidifica después de algún tiempo. Se filtra, los cristales se lavan con agua y se recristalizan varias veces de etanol y benzol. Punto de fusión 116-119°.

Ejemplo 31 1-(fenilo-(tiocarbamoilo)-amino)-
-3,3-diétilo-2,4-dioxo-acetidina

15. A una solución de 29,5 g de 2-fenilo-tiosemicarbácida en 90 cm³ de piridina se gotea a 0-10° durante 45 minutos 34,8 g de dicloruro dietilomalonílico, obteniéndose después de algún tiempo una precipitación. Se agita durante 1 hora a temperatura de ambiente, se vierte sobre agua de hielo, se filtra y el residuo de filtración se seca en el secador. El compuesto se obtiene, después de recristalizar varias veces de etanol, en forma de prismas que, sinterizando antes, funden a 183-185°.

25. Ejemplo 32 1-metiloamino-3,3-diétilo-2,4-
dioxo-acetidina

30. 2 g de 1-(metilo-(fenilo-tiocarbamoilo)-amino)-3,3-diétilo-2,4-dioxo-acetidina, obtenida según el ejemplo 29, se calientan durante 10 minutos a una temperatura del baño de 170°. Después de enfriar



el producto de reacción se destila a 11 mm Hg obteniéndose la fracción principal de 120-170°. Después de separar de la sustancia algo cristalina se disuelve en destilado de éter, se mezcla con anilina, se hierve brevemente, y se filtra de la difenilo-tiourea precipitada.

5.

El filtrado se agita con ácido clorhídrico 2-n, se lava con solución de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se vaporiza. El residuo aceitoso se destila a 11 mm Hg obteniéndose a una temperatura del baño de 115-

10.

130° un aceite incoloro. Este aceite, la 1-metiloamino-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina se disuelve en piridina y se mezcla con cloruro p-toluolsulfónico y,

15.

después de la elaboración usual, se cristaliza la 1-/metilo-(p-toluol-sulfonilo)-amino -3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina obtenida de etanol. Barritas del punto de fusión 69-70°.

Ejemplo 33 1-metiloamino-3,3-di-n-propilo-2,4-dioxo-acetidina

20.

2 g de 1-/metilo-(fenilo-tiocarbamoilo)-amino -3,3-di-n-propilo-2,4-dioxo-acetidina, obtenida según el ejemplo 30, se calientan a una temperatura del baño de 170° durante 10 minutos. Se sigue procediendo como indicado en el ejemplo 32 y se obtiene la 1-metiloamino-3,3-di-n-propilo-2,4-dioxo-acetidina que, en forma análoga a lo descrito en el ejemplo 32, con cloruro p-toluolsulfónico en piridina se transforma en la 1-/metilo-(p-toluolsulfonilo)-amino -3,3-di-n-propilo-2,4-dioxo-acetidina. Punto de fusión 93-95°.

25.

30.

Ejemplo 34 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-



acetilo-amino-3,3-di-n-butilo-2,4-dioxo-acetidina

5. A una solución de 15,55 g de dicloruro di-n-butilo-malonílico en 300 cm³ de cloruro metilénico se gotea, agitando y enfriando con hielo, una solución de 10,53 g de w-acetilo-w-(1-metilo-piperidilo-4)-hidracina y 17,2 cm³ de trietiloamina en 100 cm³ de cloruro metilénico. A continuación se sigue agitando la mezcla durante 3 horas a temperatura de ambiente, después se agita con sosa caústica al 20 %, fría como el hielo, y saturada con sal común, la solución clorometilénica se seca sobre sulfato de sodio y se vaporiza en vacío hasta secar. Después de recristalizar una vez de éter-petroléter funde la 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-acetilo-amino-3,3-di-n-butilo-2,4-dioxo-acetidina a 102-103°.
10. Para la transformación en el hidrocloruro se disuelve la base en metanol y enfriando con hielo se introduce clorohidrógeno, y la solución se vaporiza en vacío hasta secar. Después de recristalizar 4 veces de benzol/petroléter el hidrocloruro funde a 133-135° (agujas).

20. Ejemplo 35 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-acetilo-amino-3-fenilo-3-metilo-2,4-dioxo-acetidina

25. A una solución de 6,75 g de dicloruro fenilo-metilo-malonílico en 36 cm³ de cloruro metilénico se gotea agitando y enfriando con hielo una solución de 5,0 g de w-acetilo-w-(1-metilo-piperidilo-4)-hidracina y 8,2 cm³ de trietiloamina en 15,5 cm³ de cloruro metilénico. A continuación se sigue agitando la mezcla aún durante 3 horas a temperatura de ambiente y después se agita con sosa caústica al 20 %, fría como el hielo, saturada con sal común, la solución cloruro metilénica
- 30.



5. se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre tierra Fuller altamente limpiada y se vaporizan en vacio hasta secar. El residuo cristalino, la 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-acetiloamino-3-metilo-3-fenilo-2,4-dioxo-acetidina se recristaliza de cloruro metilénico/petroléter o de hexano. Punto de fusión 128,6-129,2°.

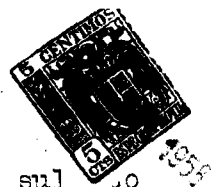
Ejemplo 36 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-bencilosalicoilo-amino-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina

10. A una solución de 1,05 g de dicloruro dietilomalónico en 50 cm³ de cloruro metilénico se gotean agitando y enfriando con hielo una solución de 1,81 g de w-bencilosalicoilo-w-(1-metilo-piperidilo-4)-hidracina y 1,5 cm³ de trietiloamina en 40 cm³ de cloruro metilénico. Se sigue agitando la mezcla durante 2 horas a temperatura de ambiente y se elabora como indicado más arriba. La 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-bencilosalicoiloamino-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina se recristaliza varias veces de éter/petroléter (poliedros). Punto de fusión 127-128°.

Ejemplo 37 1-(1'-metilopiperidilo-4')-pivaloiloamino-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina

25. A una solución de 7,88 g de dicloruro dietilomalónico en 250 cm³ de cloruro metilénico se gotea agitando y enfriando con hielo una solución de 8,52 g de w-pivaloilo-w-(1-metilo-piperidilo-4)-hidracina y 11,2 cm³ de trietiloamina en 100 cm³ de cloruro metilénico. Se sigue agitando la solución durante 3 horas a temperatura de ambiente, después se agita con sosa cáustica al 20 % fría como el hielo y saturada con sal común,

30.



la solución cloruro metilénica se seca sobre sulfato de sodio y en vacío se vaporiza hasta secar. El producto en bruto se recristaliza de petroléter; placas del punto de fusión 87-88°.

5. El hidrocloreto cristaliza en hojitas y funde, después de recristalizar de etanol/éter a 251-252°.

Ejemplo 38 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-amino-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina

10. Una solución de 4,48 g de 1-amino-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina (obtenida según las indicaciones de ejemplo 9) en 50 cm³ de cloroformo se mezcla con 2,01 g de N-metilo-4-piperidona y la mezcla se hierve al reflujo durante 1 hora hasta hervir. A continuación se vaporiza la solución en vacío hasta secar.
15. El residuo se recristaliza varias veces de éter/petroléter o metanol, obteniéndose así la hidrazona en prismas grandes del punto de fusión 135-136°.

20. 0,56 g de hidrazona se disuelven en 100 cm³ de etanol calentando ligeramente y la solución se agita, después de agregar 100 mg de óxido de platino, con una atmósfera de hidrógeno a temperatura de ambiente y presión normal. La cantidad calculada de hidrógeno se ha recibido en 6 horas. Después de la filtración
25. se vaporiza el filtrado en vacío hasta secar y el residuo cristalino se recristaliza dos veces de etanol. La 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-amino-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina funde a 172-173°. El hidrocloreto a 228-232° después de recristalizar de etanol/éter.

30. Ejemplo 39 1-amino-3,3-diétilo-2,4-dioxo-



acetidina

1. La solución de 19,71 g de dicloruro dietilomalonílico en 250 cm³ de cloruro metilénico se mezcla, a una temperatura interior de 0°, gota a gota con la
5. solución de 7,21 g de acetona-hidrazona y 28 cm³ de trietiloamina en 100 cm³ de cloruro metilénico y a continuación se deja, agitando la mezcla durante 4 horas a temperatura de ambiente.

10. La mezcla diluida con 200 cm³ de éter se enfría con hielo y se filtra del hidrocloreto trietiloamónico precipitado y el filtrado se vaporiza hasta secar. El residuo aceitoso se fracciona en alto vacío, destilándose la 1-isopropilidencamino-3,3-dietilo-2,4-

15. -dioxo-acetidina bajo 0,8 mm Hg a 82° como aceite incoloro. En la solución de 15,48 g del compuesto isopropilidénico así obtenido en 100 cm³ de etanol al 90 % se conduce a 0° clorohidrógeno hasta que la mezcla tenga reacción ácida al congo. Después de reposar durante 1 hora a temperatura de ambiente la mezcla se vaporiza

20. bajo 15 mm Hg a 30° hasta secar, la solución del residuo en cloruro metilénico se agita con sosa cáustica al 20 %, enfriada a -15° y saturada con sal común, entonces se seca con sulfato de sodio y en vacío a 30° se vaporiza hasta secar, con lo que se obtiene la 1-

25. amino-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina como aceite.

Ejemplo 4C 1-(1'-isopropilo-piperidilo-4')-acetilamino-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina.

30. A una solución de 4,94 g de dicloruro dietilomalonílico en 200 cm³ de cloruro metilénico se gotea agitando y enfriando con hielo una solución de 5,0 g de



- 1-acetilo-1-(1'-isopropilo-piperidilo-4')-hidracina y 7,1 cm³ de trietiloamina en 100 cm³ de cloruro metilénico y la mezcla se sigue agitando durante 2 horas a temperatura de ambiente. Se agita entonces la
5. solución con sosa caústica al 20 %, enfriada a -15°, y saturada con sal común, se seca con sulfato de sodio y se vaporiza en vacío. El residuo aceitoso cristaliza al enfriar con cloroformo-nieve de ácido carbónico. Para transformarle en el hidrocioruro se conduce a la
10. solución de la base en metanol, enfriando con hielo, clorohidrógeno seco. El hidrocioruro se recristaliza de metanol-éter y de acetona-metanol-éter. Prismas del punto de fusión 218-220° (descomp.).

Ejemplo 41 1-(1'-etilo-piperidilo-4')-

15. acetilo-amino-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina

- A una solución de 7,4 g de dicloruro dietilo-malonílico en 200 cm³ de cloruro metilénico se gotea, agitando y enfriando con hielo, una solución de 6,96 g de 1-acetilo-1-(1'-etilo-piperidilo-4')-hidracina y 10,5 cm³ de trietiloamina en 100 cm³ de cloruro metilénico, y la mezcla se sigue agitando durante 2½ horas a temperatura de ambiente. Se sigue alaboreando como descrito en el ejemplo anterior. La base aceitosa se transforma en el hidrocioruro y éste se recristaliza de acetona-éter. Placas brillantes del punto de fusión 221-224° (descomp.).
- 20.
- 25.

Ejemplo 42 1-(1'-n-etilo-piperidilo-4')-
n-caproniloamino-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina

- A una solución de 5,2 g de dicloruro dietilo-malonílico en 200 cm³ de cloruro metilénico se gotea,
- 30.



242361

agitando y enfriando con hielo, una solución de 6,0 g de 1-n-capronilo-1-(1'-metilo-piperidilo-4') y 7,4 cm³ de trietiloamina en 100 cm³ de cloruro metilénico y la mezcla se sigue agitando durante 2½ horas a temperatura de ambiente. Se sigue elaborando como descrito en el ejemplo 40. La base cristaliza de petroléter en agujas largas del punto de fusión 95-96°. El hidrocioruro se recrystaliza de acetona-éter; pequeñas hojas empañadas del punto de fusión 170° (descomp.).

5.

10.

Ejemplo 43 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-butiriloamino-3,3-di-n-butilo-2,4-dioxo-acetidina

A una solución de 38,38 g de dicloruro di-n butirmalonílico en 161 cm³ de tricloroetileno se gotea una solución de 30,0 g de 1-butirilo-(1'-metilo-piperidilo-4')-hidracina y 41,9 cm³ de trietiloamina en 81 cm³ de tricloroetileno, en el plazo de 20 minutos a una temperatura de máximo 25°. A continuación se interrumpe el enfriamiento, subiendo entonces la temperatura a 35°. Después de 4 horas se enfría con hielo, se filtra del hidrocioruro trietiloamínico precipitado, éste se lava con un total de 250 cm³ de tricloroetileno y las soluciones tricloroetilénicas reunidas se vaporizan bajo 15 mm Hg. La solución del residuo en 150 cm³ de agua se agita con un total de 350 cm³ de hexano, se vaporiza la capa hexánica y el residuo se cristaliza de hexano-petroléter. Punto de fusión 82,0-82,4°.

15.

20.

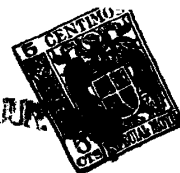
25.

Ejemplo 44 - 1-(1'-metilo-piperidilo-4')-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina

La solución de 19,7 g de dicloruro de dietilo ácido malónico en 500 cm³ de cloruro metilénico se mez-

30.

242361

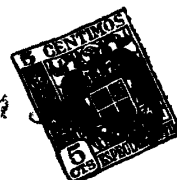


- clagota a gota, a temperatura de ambiente y agitando con la solución de una mezcla de 11,5 de 1-metilo-4-amino-piperacina y 100 cm³ de trietiloamina en 500 cm³ de cloruro metilénico. Se sigue agitando durante 16
5. horas a temperatura de ambiente y la solución clara se vaporiza, bajo presión reducida, a 45° hasta secar. El residuo semi-cristalino se recibe en 90 cm³ de agua y la suspensión se mezcla, enfriando con hielo, con ácido clorhídrico conc. hasta que la reacción sea ácida
10. al congo. Se extrae dos veces con éter y la solución ácido clorhídrica, ahora clara, se satura, enfriando con hielo, con potasa sólida. Las bases liberadas se extraen con cloruro metilénico, el extracto se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se destila bajo
15. presión reducida a 45°. Para retirar totalmente la trietiloamina aún existente se calienta el residuo aceitoso bajo 15 mm Hg durante 2 horas a 100°. El residuo enfriado a temperatura de ambiente se recibe entonces en 250 cm³ de éter y se filtra. El filtrado se vaporiza bajo
20. presión reducida a 40° hasta secar y el residuo se destila en el baño de aire. Punto de ebullición 155-170°/0,3 mm Hg bajo ligera descomposición. El destilado solidificado se recristaliza para limpiar totalmente una vez de petroléter y a continuación dos veces de cloruro metilénico/petroléter ó acetona/petroléter.
- 25.

La 1-(1'-metilo-piperacilo-4')-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina pura funde a 75-79°.

- Para obtener el hidrocioruro se introduce clorohidrógeno en la solución de la base de cloruro metilénico, enfriando bien (-5 hasta -10°), hasta que
- 30.

242361



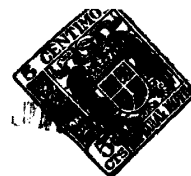
- la reacción sea ácida al congo. La solución se vaporiza, bajo presión reducida, a 45° hasta secar y el residuo se recristaliza tres veces de etanol/éter. El hidrocloruro de la 1-(1'-metilo-piperacilo-4')-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina tiene el punto de fusión 232-236° (descomposición).
- 5.
- Ejemplo 45 1-(1'-metilo-piperacilo-4')-3,3 difenilo-2,4-dioxo-acetidina
- La solución de 29,3 g de dicloruro de difenilo-ácido malónico en 500 cm³ de cloruro metilénico se mezcla gota a gota, a temperatura de ambiente, con la solución de la mezcla de 11,5 g de 1-metilo-4-amino-piperacina y 100 cm³ de trietiloamina en 500 cm³ de cloruro metilénico. Se deja reposar, agitando a temperatura de ambiente, durante 20 horas y a continuación se vaporiza la solución clara bajo presión reducida a 45° hasta secar. El residuo semi-cristalino se recibe en la menor cantidad de agua posible y la suspensión se pone, enfriando con hielo, con ácido clorhídrico concentrado ácida al congo. Se extrae dos veces con éter y la solución ácido clorhídrica clara se satura, enfriando con hielo, con potasa sólida. Las bases liberadas se extraen con éter, el extracto se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se destila bajo presión reducida a 40°. Para retirar la trietilo-aminación existente se calienta el residuo durante 2 horas bajo 15 mm Hg a 100°. El residuo da, después de recristalizar tres veces de cloruro metilénico/petroléter, la 1-(1'-metilo-piperacilo-4')-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina para del punto de fusión 143-145°.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



Para obtener el hidrocioruro se conduce clorohidrógeno en la solución de la base en cloruro metilénico, enfriando bien (-5 hasta -10°), hasta que la reacción sea ácida al congo. La solución se vaporiza, bajo presión reducida, a 45° hasta secar y el residuo se recristaliza tres veces de etanol abs. El hidrocioruro de la 1-(1'-metilo-piperacilo-4')-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina tiene el punto de fusión 236-238°. (descomp.).

10. Ejemplo 46 1-(1'-etilo-piperacilo-4')-3,3 dietilo-2,4-dioxo-acetidina

La solución de 13,75 g de dicloruro de dietilo-ácido malónico en 400 cm³ de cloruro metilénico se mezcla gota a gota, a temperatura de ambiente y agitando, con la solución de la mezcla de 9,0 g de 1-etilo-4-amino-piperacina y 70 cm³ de trietiloamina en 400 cm³ de cloruro metilénico. Se deja reposar durante 16 horas a temperatura de ambiente, agitando, y la solución clara se vaporiza, bajo presión reducida, a 45° hasta secar. El residuo semi-cristalino se recibe en agua y la suspensión se mezcla, enfriando con hielo, con ácido clorhídrico concentrado hasta la reacción ácida al congo. Se extrae dos veces con éter y la solución ácido clorhídrica, ahora clara, se satura, enfriando con hielo, con potasa sólida. Las bases liberadas se extraen con éter, el extracto se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se destila bajo presión reducida a 40°. Para retirar totalmente la trietiloamina aún existente se calienta el residuo bajo presión reducida durante 2 horas a 100°. El residuo enfriado a

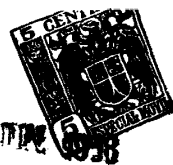


temperatura de ambiente se recibe en 250 cm³ de éter y se filtra. El filtrado se vaporiza bajo presión reducida hasta secar y el residuo se destila en el baño de aire. La 1-(1'-etilo-piperacilo-4')-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina tiene el punto de ebullición 155-165°/0,1 mm Hg bajo ligera descomposición.

Para obtener el hidrocloruro se conduce clorohidrógeno en la solución de la base en cloruro metilénico, enfriando bien (-5 hasta -10°), hasta la reacción ácida al congo. La solución se vaporiza bajo presión reducida a 45° hasta secar y el residuo se recristaliza tres veces de etanol/éter. El hidrocloruro de la 1-(1'-etilo-piperacilo-4')-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina tiene el punto de fusión 220-225° (descomp.).

Ejemplo 47 1-(1'-isopropilo-piperacilo-4')
-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina

La solución de 14,55 g de dicloruro de dietilo-ácido malónico en 500 cm³ de cloruro metilénico se gotea, agitando y a temperatura de ambiente, en la solución de la mezcla de 10,54 g de 1-isopropilo-4-amino-piperacina y 74 cm³ de trietiloamina en 500 cm³ de cloruro metilénico. Se sigue agitando durante 16 horas a temperatura de ambiente y la solución clara se extrae una vez con solución de hidróxido de sodio al 20 %, enfriada a -10° y saturada con sal común, la capa cloruro-metilénica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se destila bajo presión reducida a 45°. Para retirar la trietiloamina aún existente se calienta el



residuo bajo presión reducida durante 2 horas a 100°. El contenido del matraz, enfriando a temperatura de ambiente, se recibe en 200 cm³ de petroléter, se filtra y el filtrado claro se vaporiza hasta secar, bajo presión reducida.

5. Para transformar la base en el hidrocloreuro se conduce clorohidrógeno en la solución de la sustancia en bruto en cloruro metilénico, enfriando bien (-5 hasta -10°), hasta que la reacción sea ácida al congo. La solución se vaporiza bajo presión reducida hasta secar y el residuo se limpia recristalizando tres veces de etanol/éter. El hidrocloreuro de la 1-(1'-isopropilo-piperacilo-4')-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina funde a 198-200° (descomp.).

10. Ejemplo 48 1-(1'-n-butilo-piperacilo-4')-dietilo-2,4-dioxo-acetidina

La solución de 15,1 g de dicloruro de dietilo-ácido malónico en 500 cm³ de cloruro metilénico se mezcla gota a gota, agitando y a temperatura de ambiente, con la solución de la mezcla de 12,0 g de 1-n-butilo-4-amino-piperacina y 76 cm³ de trietiloamina en 500 cm³ de cloruro metilénico. Se sigue agitando durante 16 horas a temperatura de ambiente y la solución clara se vaporiza bajo presión reducida hasta secar. El residuo semi-cristalino se recibe en agua y la suspensión se mezcla, enfriando con hielo, con ácido clorhídrico cono. hasta la reacción ácida al congo, se extrae dos veces con éter y esta solución ácido clorhídrica, ahora clara, se satura, enfriando con hielo, con potasa sólida. Las bases liberadas se extraen con éter, el extracto se seca



- sobre sulfato de sodio y el disolvente se destila bajo presión reducida a 40°. Para retirar la trieti-
loamina aún existente se calienta el residuo bajo
presión reducida durante 2 horas a 100°. El contenido
del matraz, enfriado a temperatura de ambiente, se re-
cibe en acetona, se filtra y el filtrado se vaporiza
bajo presión reducida hasta secar. El residuo viscoso
se destila en el baño de aire. La 1-(1'-n-butilo-piper-
racilo-4')-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina hierve a
165-180°/0,04 mm Hg bajo ligera descomposición.

- Para obtener el hidrocioruro se conduce clo-
rohídrgeno en la solución de la base en cloruro meti-
lénico, enfriando bien (-5° hasta -10°) hasta que la
reacción sea ácida al congo. El disolvente se vaporiza
bajo presión reducida a 45° y el residuo se recristali-
za 3 veces de etanol/éter.

El hidrocioruro de la 1-(1'-n-butilo-piper-
acilo-4')-3,3-dietilo-2,4-dioxo-acetidina funde a 239-
241° (desc.) (sublima por encima de unos 200°).

20. Ejemplo 49 1-(1'-n-butilo-piperacilo-4')
-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina

- La solución de 22,4 g de dicloruro de difeni-
lo-ácido malónico en 500 cm³ de cloruro metilénico se
mezcla gota a gota a temperatura de ambiente y agitando
con la solución de la mezcla de 12,0g de 1-n-butilo-4-
amino-piperacina y 76 cm³ de trietiloamina en 500 cm³
de cloruro metilénico. Se sigue agitando durante 16
horas y la solución clara se extrae una vez con solución
de hidróxido de sodio enfriada a -10° y saturada con sal
común. La capa cloruro metilénica se seca sobre sulfato



de sodio y el disolvente se destila bajo presión reducida a 45°. Para retirar la trietiloamina aún existente, se calienta el residuo bajo presión reducida durante 2 horas a 100°. El contenido del matraz enfriado a temperatura de ambiente se recibe en 250 cm³ éter, se filtra y el filtrado se vaporiza bajo presión reducida hasta secar.

Para obtener el hidrocioruro se conduce clorhidrógeno en la solución de la substancia en bruto en cloruro metilénico, enfriando bien (-5° hasta -10°), hasta la reacción ácida al congo. El disolvente se vaporiza bajo presión reducida a 45° y el residuo se recristaliza tres veces de etanol abs.

El hidrocioruro de la 1-(1'-n-butilo-piperacilo-4')-3,3-difenilo-2,4-dioxo-acetidina funde a 260-262° (descomp.).

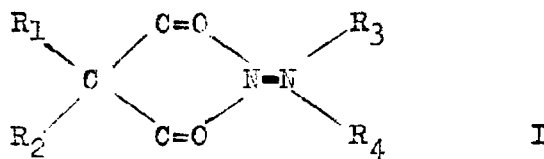
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las solicitudes de patentes presentadas en Suiza con las fechas y bajo los números siguientes: 12 junio 1957 n° 47144, 16 octubre 1957 n° 51.656, 12 diciembre 1957 n° 53.673, 21 febrero 1958 n° 56.140, 21 marzo 1958 n° 57.382, 6 marzo 1958 n° 56.676, 18 abril 1958 n° 58478, 30 abril 1958 n° 58961 y 9 Mayo 1958 n° 59344; acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los



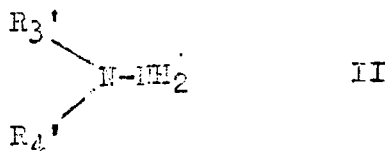
5. Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España; "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados acetidínicos"; caracterizándose por lo siguiente:

10. 1º.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados acetidínicos de la fórmula general I



15. donde R₁ y R₂ significan grupos bajos iguales o distintos de alquilo, arilo o aralquilo, R₃ está por un átomo de hidrógeno o por un grupo acílico y R₄ por un grupo alquílico o un resto piperidilo-4 o bien R₃ y R₄ pueden significar hidrógeno o grupos iguales o distintos de arilo o aralquilo o también R₃ y R₄ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno, que se encuentra fuera del anillo acetidínico, un sistema heterocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, que puede estar sustituido por restos aromáticos o puede contener aún un segundo átomo hetero, caracterizado, porque los

20. derivados hidracínicos de la fórmula general II



25. donde R₃' y R₄' juntos forman un grupo alquilidénico o tienen el mismo significado como R₃ y R₄ en la fórmula I, con la limitación que ambos no pueden significar hidrógeno, se reaccionan con derivados reaccionables

30.

