



25 3930

Memoria Descriptiva

para

una patente de INVENCIÓN, por 20 años,

a favor de

LEPETIT S.p.A.

-sociedad italiana-

residente en

Milano -Italia-

Via Roberto Lepetit, 10,

por:

-Procedimiento para la obtención de compuestos
con actividad farmacológica-.

Prioridad:

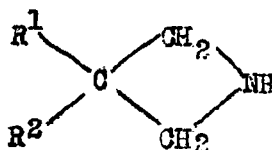
Sol.pte. Británica No. 41.523/58 del día 23 Diciembre 1958.

Inventores: Emilio Testa
Luigi Fontanella -nacionalidad italiana-
Giulio Maffii



25 3930

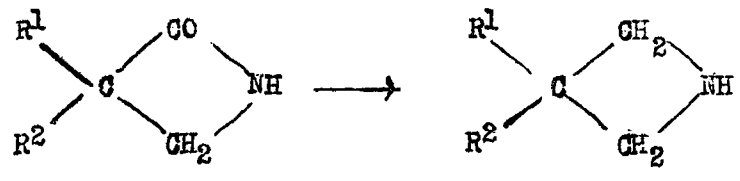
El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos compuestos con actividad farmacológica y más particularmente a la obtención de nuevas azetidinas 3,3-disustituidas de la fórmula



5 en que R¹ representa hidrógeno, radicales alquílicos inferiores, cicloalquílicos, fenílicos y fenilalquílicos, R² representa radicales alquílicos inferiores, cicloalquílicos, fenílicos y fenilalquílicos y sus sales de ácidos minerales por adición.

10 Los compuestos del invento se han descubierto que poseen propiedades farmacológicas apreciables. Por ejemplo, el compuesto 3-fenil-azetidina en dosis de 1,5 a 3 mg/kg produce en los animales de laboratorio un efecto hipotensivo muy prolongado con un decrecimiento importante de la respuesta a la adrenalina y noradrenalina. Algunos de estos compuestos tie-
15 nen actividad analgésica, como la 3-fenil-3-butilazetidina, que es activa en dosis tan bajas como 10 mg/kg. Sin embargo, otros son simpaticomiméticos, por ejemplo la 3-fenil-3-metilazetidina. La toxicidad de todos los compuestos es convenientemente baja de manera que permite la administración segura a dosis
20 farmacológicamente eficaces.

El procedimiento para la preparación de estos compuestos parte de las 2-azetidinas 3-sustituidas según la reacción



El procedimiento consiste en hacer reaccionar entre sí la 2-azetidiona elegida y el hidruro de litio-aluminio en una relación molar de 1 por próximamente 0,8 - 1,5 en un disolvente orgánico anhidro inerte. Aún cuando parece que los reaccionantes pueden incorporarse recíprocamente en cualquier orden, se prefiere incorporar la azetidiona elegida, bien sola, o disuelta o suspendida en el disolvente elegido para la reacción, a una suspensión de hidruro de litio-aluminio en el mismo disolvente. Al terminar la adición se calienta la mezcla con reflujo durante 2-5 horas y se destruye el exceso de hidruro, por ejemplo agregando con precaución una pequeña cantidad de agua o de una disolución de cloruro amónico a la mezcla. Después de extraer con un disolvente insoluble en agua y de evaporar el disolvente, el producto se purifica, bien por destilación, bien por recristalización.

Los siguientes ejemplos no limitativos servirán para ilustrar el invento.

Ejemplo 1º.

3-fenil-3-etilazetidina.

A una suspensión de 11 g de LiAlH_4 en 100 ml de éter etílico anhidro se agrega con precaución una disolución de 20 g de 3-fenil-3-etil-2-azetidiona en 200 ml de éter etílico anhidro; se calienta luego la mezcla con reflujo durante 2,5 horas. Después de enfriar se agregan 100 ml de una disolución de cloruro amónico al 10 %, teniendo cuidado de que la



253930

temperatura no sobrepase de 5°. La mezcla se extrae con éter etílico, se elimina el disolvente y el residuo se destila recogiendo la fracción que pasa a 85 - 87°/1mm. Rendimiento 13 g. El hidrocloreuro funde a 219 - 20° (desc).

5

Ejemplo 2°.

3,3-dietilazetidina.

Este compuesto se prepara por el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1°, partiendo de 20 g de 3,3-dietil-2-azetidina. P. e. 84 - 86° a 120 - 140 mm. Rendimiento, 12,5 g.

10

Ejemplo 3°.

3-fenil-3-metilazetidina.

Se prepara por el procedimiento descrito en los anteriores ejemplos partiendo de 16 g de 3-fenil-3-metil-2-azetidina. Rendimiento, 9 g; p. e. 73° / 0,9 mm. El hidrocloreuro funde a 155°.

15

Ejemplo 4°.

3-fenil-3-n-propilazetidina.

Una disolución de 41 g de 3-fenil-3-n-propil-2-azetidina en 250 ml de éter dietílico anhidro se agrega con precaución a una suspensión de 25 g de LiAlH_4 en 250 ml de éter dietílico anhidro. La mezcla se hierve con reflujo durante 3 horas, luego se agregan algunas gotas de disolución acuosa de NH_4Cl a 0° y la mezcla se extrae con éter dietílico. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se destila recogiendo a 88 - 90° C/0,4 mm. Rendimiento, 28 g (73,5 %).

20

25



253930

Ejemplos 5° a 13°.

Por el procedimiento de los ejemplos anteriores se preparan las siguientes azetidinas 3,3-disustituidas:

	3-sustituyentes	Rendimiento	P.f. & P.e.	P.f. de hidroclozuros
5	1. Fenil-isopropilo	75,5	p.f. 36-38°C p.e. 81-83°C/0,5 mm	244-246° C
	2. Fenil-butilo	75,5	p.e. 85-90°C/0,2-0,4 mm	128-130° C
	3. Fenil-benzilo	85,5	p.f. 62-64°C p.e. 136-138°C/0,2-0,4 mm	171-172° C
	4. Fenil-ciclohexilo	74,5	p.f. 85-87°C	210-211° C
10	5. Difenilo	43	p.f. 95-96°C p.e. 160-170°C/1 mm	245-247° C
	6. Fenil-benzilo	29	p.e. 120-130°C/0,4 mm	120-124° C
	7. Dimetilo	44,5	p.e. 90-92°C/760 mm	96-98° C
	8. Di-n-propilo	72,4	p.e. 27°C/30 mm	aceite
	9. Di-n-butilo	87	p.e. 110°C/15 mm	96-99° C

Ejemplo 14°.

3-fenilazetidina.

Una suspensión de 3-fenil-2-azetidínona en 500 ml de éter dietílico anhidro se agrega rápidamente a una suspensión de 22,5 g de LiAlH_4 en 300 ml del mismo disolvente. La mezcla se hierve con reflujo durante 4 horas, se agrega una pequeña cantidad de disolución acuosa de NH_4Cl y después de filtrar la mezcla de reacción se extrae con éter dietílico. Se elimina el disolvente y el residuo se destila recogiendo a 87-89°C/3-3,5 mm. Rendimiento 58 %. El hidroclozuro tiene un p.f. de 78-80°C.

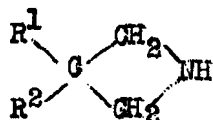


253930

N o t a.

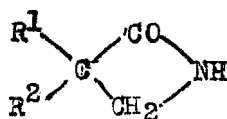
Este registro consta de las siguientes reivindicaciones:

5 1a.- Procedimiento para obtención de compuestos con actividad farmacológica y en especial para la preparación de una azetidina de la fórmula



10 en que R¹ se selecciona de la clase constituida por hidrógeno, radicales alquílicos inferiores, cicloalquílicos, fenílicos, y radicales fenil-alquílicos inferiores, R² se selecciona de la clase constituida por radicales alquílicos inferiores, cicloalquílicos, fenílicos y fenil-alquílicos inferiores, caracterizado por hacer reaccionar entre sí una 2-azetidina 3-sustituida de la fórmula

15

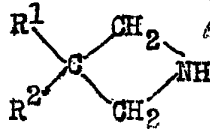


en que R¹ y R² tienen el significado anterior, e hidruro de litio-aluminio en una relación molar de 1 a unos 0,8-1,5 en un disolvente orgánico inerte y anhidro.

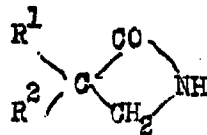
20 2a.- Procedimiento para obtención de compuestos con actividad farmacológica y en especial para la preparación de una azetidina de la fórmula



25 3930

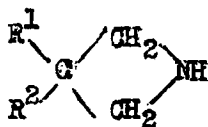


5 en que R¹ se selecciona de la clase constituida por hidrógeno, radicales alquílicos inferiores, cicloalquílicos, fenílicos y fenil-alquílicos inferiores, R² se selecciona de la clase constituida por radicales alquílicos inferiores, cicloalquílicos, fenílicos y fenil-alquílicos inferiores, caracterizado porque comprende el agregar una 2-azetidina 3-sustituida de la fórmula



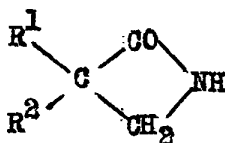
10 en que R¹ y R² tienen el significado anterior, a una suspensión de hidruro de litio-aluminio en un disolvente orgánico anhidro inerte, en una relación molar de 1 por unos 0,8-1,5.

3^a.- Procedimiento para la obtención de compuestos con actividad farmacológica y en especial para preparar una azetidina de la fórmula



15 en que R¹ se selecciona de la clase constituida por hidrógeno, radicales alquílicos inferiores, cicloalquílicos, fenílicos y fenil-alquílicos inferiores, R² se selecciona de la clase constituida por radicales alquílicos inferiores, cicloalquílicos, fenílicos y fenil-alquílicos inferiores, caracterizado porque comprende al agregar una disolución en un disolvente orgánico anhidro inerte de una 2-azetidina 3-sustituida de la fórmula

20



en que R¹ y R² tienen el significado anterior, a una suspensión de hidruro de litio-aluminio en el mismo disolvente y en una relación molar de 1 por 0,8-1,5.

5

4^a.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1^o, caracterizado porque se emplea 3-fenil-2-azetidinona como material de partida.

5^a.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1^o, caracterizado porque se emplea 3-fenil-3-n-butil-2-azetidinona como material de partida.

10

6^a.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1^o, caracterizado porque se emplea 3-fenil-3-metil-2-azetidinona como material de partida.

15

7^a.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1^o, caracterizado porque se emplea 3-fenil-3-etil-2-azetidinona como material de partida.

8^a.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1^o, caracterizado porque se emplea 3,3-di-etil-2-azetidinona como material de partida.

20

9^a.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1^o, caracterizado porque se emplea 3,3-difenil-2-azetidinona como material de partida.

10^a.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1^o, caracterizado porque se emplea 3-etil-3-benzil-2-azetidinona como material de partida.

25

11^a.- Procedimiento para la obtención de com -



25 3930

puestos con actividad farmacológica.

Según se describe y reivindica en esta memoria descriptiva.

La cual consta de 9 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

5

Madrid, a 4 Diciembre 1959.