

H/V.

9 DIO



254041

- 1 -

Memoria Descriptiva

para

una Patente de Invención,
por veinte años en España

a favor de

Lepetit S. p. A.
- sociedad italiana -

residente en

Milano (Italia)

Via Roberto Lepetit, 10

por:

" PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS CARBAMIL-AZETIDINAS "

Prioridad solicitud patente británica N^o 41523/58 del día 23
de Diciembre de 1958.

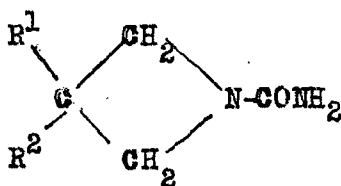
INVENTORES: D. Emilio Testa,
D. Luigi Fontanella, y
D. Giulio Maffii;
todos de nacionalidad italiana.



2.-

254041

El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos compuestos de actividad farmacológica, y mas particularmente a la obtención de nuevas carbamil-azetidinas de la fórmula



10 en que R¹ representa hidrógeno, radicales alquílicos inferiores, cicloalquílicos, fenílicos y fenilalquílicos, y R² representa radicales alquílicos inferiores, cicloalquílicos, fenílicos y fenilalquílicos.

15 Los compuestos del invento son agentes activos como sedativos, hipnóticos y antiespasmódicos. Este último efecto es particularmente elevado con l-carbamil-3-propilazetidina, l-carbamil-3-fenil-3-isopropilazetidina y con l-carbamil-3-fenil-3-metilazetidina, que ya con dosis inferiores a 20 mg/kg impiden los ataques epilépticos convulsivos originados por pentametileno-tetrazoles. La dosis media letal ID₅₀ es muy elevada, en todos los casos superior a 300-400 mg/kg en administración intraperitoneal a las ratas.

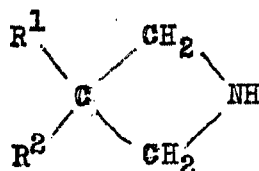
20

El procedimiento para la preparación de los nuevos compuestos consiste en hacer reaccionar durante unos minutos el hidrocloreuro de una azetidina 3-sustituída de la fórmula



3.-

254041



5 en que R^1 tiene el significado anterior, con una cantidad equimolecular de un cianato metálico alcalino en agua a 50-100° C. Después de enfriar se separa generalmente un aceite que cristaliza después de algún tiempo. Se recoge el producto y, si se quiere se recristaliza en un disolvente adecuado. Generalmente los rendimientos son muy satisfactorios.

10 Los compuestos de partida, esto es, las azetidinas 3-sustituidas, se preparan por el procedimiento descrito en nuestra solicitud de patente española núm. 253.930.

Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar el invento.

15 Ejemplo 1

Una suspensión de 32 g de 3-fenil-3-etilazetidina en 100 ml de agua se trata primeramente con 100 ml de ácido clorhídrico 2N y luego con 13 g de cianato sódico. La mezcla se calienta después durante 15 minutos a 50-60° C. Se separa poco a poco un aceite que cristaliza después de enfriar. Se recoge el producto y se recristaliza en etanol al 5%. Rendimiento 36 g (88%) de 1-carbamil-3-fenil-3-etilazetidina. P. f. 154-156° C.

20 Ejemplo 2

25 Una disolución de 18,35 g de hidrocloreuro de



4.-

254041

5 3-fenil-3-metilazetidina en 100 ml de agua se calienta a 50-60^o C durante 15 minutos con 6,5 g de cianato sódico. El producto que se separa como un aceite, se solidifica enfriando y se recoge. Rendimiento 17 g (90 %) de 1-carbamil-3-fenil-3-metilazetidina; p. f. 176^o C (de etanol diluido).

Ejemplo 3

10 Una disolución de 17 g de hidrocloreto de 3-fenilazetidina en 100 ml de agua se calienta durante 10 minutos a 60-65^o C con 6,5 g de cianato sódico. Después de enfriar se recoge el producto y se recristaliza en etanol. Rendimiento 14 g (80 %) de 1-carbamil-3-fenilazetidina; p. f. 231-233^o C.

Ejemplo 4

15 Una disolución de 15 g de 3,3-dietilazetidina en 100 ml de agua se calienta durante 20 minutos a 55-60^o C con 6,5 g de cianato sódico. Después de enfriar se recoge el precipitado formado y se recristaliza en etanol diluido. Rendimiento 12 g (77 %) de 1-carbamil-3,3-dietilazetidina; p. f. 179-180^o C.

Ejemplo 5

20 Una suspensión de 21,2 g de 3-fenil-3-propilazetidina en 100 ml de agua se calienta durante 15 minutos a 50-60^o C con 5,6 g de cianato sódico. Después de enfriar se recoge el producto formado y se recristaliza en etanol diluido. Rendimiento 19 g (87 %) de 1-carbamil-3-fenil-3-propilazetidina; p. f. 165-166^o C.

25



5.-

254041

Ejemplos 6 a 10

Por el procedimiento de los ejemplos anteriores se obtienen de las correspondientes azetidinas las siguientes 1-carbamil-azetidinas. Se señalan los rendimientos

5 (r.) y los puntos de fusión (p.f.):

3-fenil-3-benzilo	r. 81 %	p.f. 159-161 ^o C
3,3-dibutilo	r. 90 %	p.f. 114-115 ^o C
3-fenil-3-butilo	r. 75 %	p.f. 139-131 ^o C
3-fenil-3-isopropilo	r. 86 %	p.f. 158-160 ^o C
10 3-fenil-3-ciclohexilo	r. 62 %	p.f. 172-174 ^o C



6.-

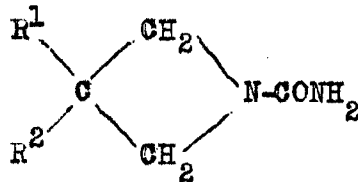
254041

N O T A.-

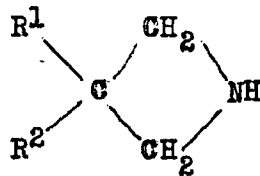
=====

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

5 1.- Procedimiento para la obtención de nuevas carbamil-azetidinas de la fórmula



10 en que R^1 es un miembro de la clase constituida por hidrógeno, radicales alquílicos inferiores, cicloalquílicos, fenílicos y fenilalquílicos, R^2 un miembro de la clase constituida por radicales alquílicos inferiores, cicloalquílicos, fenílicos y fenilalquílicos, caracterizado porque comprende el calentar el hidrocioruro de una azetidina de la fórmula



15 en que R^1 y R^2 tienen el significado anterior, con una cantidad equimolecular de un cianato de metal alcalino en agua a una temperatura entre 50 y 100° C.

20 2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque el cianato de metal alcalino es cianato sódico.



7.-

254041

3.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se emplea 3-fenil-3-etilazetidina como material de partida.

5 4.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se emplea 3-fenil-3-metilazetidina como material de partida.

5.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se emplea 3-fenilazetidina como material de partida.

10 6.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se emplea 3-propilazetidina como material de partida.

15 7.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se emplea 3-fenil-3-isopropilazetidina como material de partida.

8.- Procedimiento para la obtención de nuevas carbamil-azetidinas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

20 Consta esta memoria de siete hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 9 de Diciembre de 1959.