

H/V.

254042



- 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 1-ACETIL-AZETIDINAS »

Prioridad solicitud patente británica Nº 41523/58 del día 23 de
Diciembre de 1958.

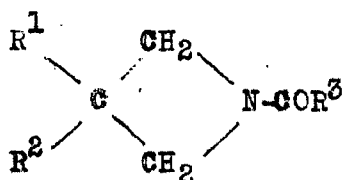
INVENTORES; D. Emilio Testa,
D. Luigi Fontanella, y
D. Giulio Maffii;
todos de nacionalidad italiana.



2.-

254042

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 1-acetil-azetidinas de la fórmula



10 en que R^1 representa hidrógeno, radicales inferiores alquílicos, cicloalquílicos, fenílicos y fenilalquílicos, R^2 y R^3 representan radicales alquílicos inferiores, cicloalquílicos, fenílicos y fenilalquílicos.

15 Los compuestos del invento tienen actividad como analgésicos, antiepilépticos y antiespasmódicos. Aunque estas propiedades son comunes a toda clase de compuestos de la fórmula anterior, los siguientes poseen propiedades farmacológicas superiores. La 1-propionil-3-fenil-3-etilazetidina, administrada por vía intraperitoneal a las ratas con una dosis media eficaz (ED_{50}) de unos 2 mg/kg, protege a los animales de los ataques inducidos por electrochoque. El ED_{50} correspondiente de la 1-valeril-3-fenil-3-etilazetidina es de unos 15 mg/kg y el de la 1-propionil-3-fenil-3-benzilazetidina es de unos 10 mg/kg. Además, el primero de los compuestos anteriores presenta una actividad analgésica superior a la del D-propoxifeno. Como se ha comprobado, los otros miembros de estas series presentan las mismas propiedades farmacológicas, aunque en grado algo menor.

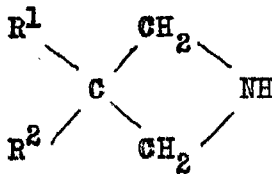
20

25



254042 3.-

El procedimiento del invento consiste en hacer reaccionar una azetidina 3-sustituída de la fórmula



en que R^1 y R^2 tienen el significado anterior, con el cloruro o el anhídrido de un ácido carboxílico, de la fórmula $\text{R}^3\text{-COOH}$, en que R^3 tiene el significado anterior, si se quiere en presencia de una base amílica terciaria, a una temperatura de $0^\circ\text{-}120^\circ\text{C}$. El producto se aísla luego por métodos convencionales, por ejemplo se funde la mezcla de reacción en agua, y según el agente acilador seleccionado se acidifica con un ácido mineral o se trata con un hidróxido o carbonato de metal alcalino hasta reacción ligeramente ácida, se extrae con un disolvente orgánico adecuado insoluble en agua, se elimina el disolvente y el residuo se destila o se recristaliza en un disolvente apropiado.

Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar el invento.

Ejemplo 1

1-acetil-3-etil-3-fenilazetidina

A una disolución de 32,2 g de 3-etil-3-fenilazetidina se agregan poco a poco 8 g de cloruro de acetilo, enfriando. Después de 30 minutos a unos 0° y de una hora a la temperatura del local, la mezcla se echa en 100 ml de agua de hielo y se extrae



4.-

254042

con eter dietílico. Después de evaporar el éter, el residuo se destila y recoge a 160-170°C/0,4 mm. Rendimiento 29 g (71 %).

Ejemplo 2

1-acetil-3-etil-3-fenilazetidina

5 Una mezcla de 32,2 g de 3-etil-3-fenilazetidina y 50 ml de trimetilamina se mezcla poco a poco y enfriando con 50 ml de cloruro de acetilo. Después de 10 minutos a 0-5°C y de 30 minutos a la temperatura del local, la mezcla de reacción se echa en 10 ml de agua de hielo se acidifica con ácido clorhídrico
10 al 10 % hasta pH 1 y se extrae con éter dietílico. El extracto se trata como se ha descrito en el ejemplo precedente. Rendimiento 27,5 g (67 %).

Ejemplo 3

1-acetil-3,3-di-n-propilazetidina

15 Una mezcla de 46 g de 3,3-di-n-propilazetidina y 140 ml de anhídrido acético se calienta durante una hora a 110-115°C. Agitando se echa poco a poco la mezcla de reacción caliente en 350 ml de agua calentada previamente a 60°C. Después de enfriar, se neutraliza la mezcla a pH 6 por adición de carbonato
20 sódico (disolución saturada) y se extrae con éter dietílico. Después de separar el disolvente, el residuo se destila y recoge a 96-100°C/0,4 mm. Rendimiento 44 g (73 %).

Ejemplo 4

1-propionil-3-fenil-3-etilazetidina



5.-

254042

5 A una disolución de 32,2 g de 3-etil-3-fenilazetidina se agregan poco a poco y enfriando 9 g de cloruro de propionilo. Después de 15 minutos a unos 0° y de media hora a la temperatura del local, se echa la mezcla de reacción en 100 ml de agua de hielo y se extrae con éter dietílico. Se evapora el disolvente y el residuo se destila recogiendo a 130-150°C/0,6 mm. Rendimiento 35 g (80 %).

Ejemplo 5

1-butiril-3-fenil-3-etilazetidina

10 Una mezcla de 32,2 g de 3-etil-3-fenilazetidina y 60 ml de trietilamina se mezcla poco a poco y enfriando con 65 ml de cloruro de butirilo. Después de 20 minutos a 0-5° C y de una hora a la temperatura del local, se echa la mezcla en 150 ml de agua de hielo, se acidifica con ácido clorhídrico al 10 %
15 a pH 1 y se extrae con éter dietílico. Se evapora el extracto y el residuo se destila y recoge a 140°C/0,2 mm. Rendimiento 40 g (80 %).

Ejemplos 6 a 12

20 Por el procedimiento de los ejemplos anteriores se preparan las siguientes azetidinas. Se señalan los rendimientos y los puntos de ebullición y de fusión.

1-valeril-3-fenil-3-etilo	r. 73 %	p.e. 150°C/0,5
1-isovaleril-3-fenil-3-etilo	r. 81 %	p.e. 145-150°C/0,5
1-tert-valeril-3-fenil-3-etilo	r. 66%	p.e. 140°C/0,4 p.f. 72-74°C

25



6.-

254042

1-benzil- β -fenil- β -etilo	r.55 %	p.e. 190-195°C/0,5
1-feniletil- β -fenil- β -etilo	r.45 %	p.e. 180-190°C/0,3
1 benzoil- β -fenil- β -etilo	r.25 %	p.e. 63-64°C.
1-propionil- β -fenilo	r.80 %	p.e. 125°C/0,6.

5

Ejemplo 13

1-propionil- β -fenil- β -metilazetidina.

10

Una mezcla de 29,4 g de β -fenil- β -metilazetidina y 150 ml de anhídrido del ácido propiónico se calienta durante dos horas a 100-110°. La mezcla de reacción todavía caliente se vierte poco a poco y agitando en 300 ml de agua. Después de enfriar, se neutraliza la disolución a pH 6 con una disolución saturada de carbonato sódico. Se separa el disolvente y se destila el residuo: p.e. 150-160°C/0,4 mm. Rendimiento 29 g (71 %).

Ejemplos 14 a 22

15

Por el procedimiento descrito en el anterior ejemplo 13 se preparan las siguientes azetidinas. Se señalan los rendimientos, puntos de ebullición y de fusión.

20

1-acetil- β -fenil- β -metilo	r.55 %	p.e. 135-140°C/0,4
1-propionil- β -fenil- β -propilo	r.56 %	p.e. 135-145°C/0,2
1-acetil- β -fenil- β -butilo	r.42 %	p.e. 155-165°C/0,2
1-acetil- β -fenil- β -benzilo	r.65 %	p.f. 115-117°C
1-propionil- β -fenil- β -benzilo	r.45 %	p.f. 79-80°C
1-acetil- β , β -dimetilo	r.70 %	p.e. 80-90°C/15
1-acetil- β , β -dietilo	r.75 %	p.e. 85-90°C/0,4
1-propionil- β , β -dietilo	r.55 %	p.e. 85-89°C/0,2
1-ecil- β , β -dibutil	r.75 %	p.e. 108-110°C/0,4.

25



7.-

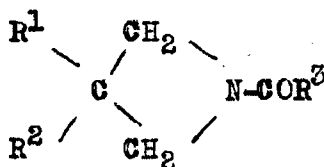
254049

N O T A.-

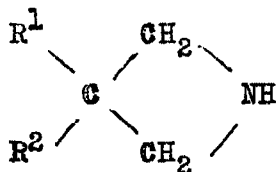
=====

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

5 1.- Procedimiento para la obtención de nuevas 1-acetil-azetidinas y en especial para preparar una azetidina β -sustituída 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 y R^3 son miembros de la clase constituida por radicales alquílicos inferiores, cicloalquílicos, fenílicos y fenilalquílicos, caracterizado porque comprende el ha-
15 cer reaccionar una azetidina β -sustituída de la fórmula



20 en que R^1 y R^2 tienen el significado anterior, con un agente acilador de la clase constituida por cloruros y anhídridos de un ácido carboxílico de la fórmula R^3-COCH en que R^3 tiene el significado anterior, si se quiere en presencia de una base amínica terciaria, a una temperatura entre 0° y $120^\circ C$.

F 901



8.-

254042

2.- Procedimiento para la obtención de nuevas
l-acetil-azetidinas.

Según se describe y reivindica en la presente
memoria descriptiva.

5

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

Madrid, a 9 de Diciembre de 1959.