



267254

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

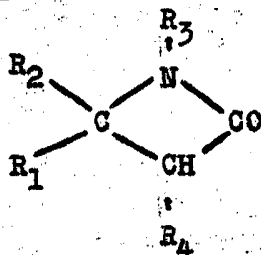
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE AZETIDINA" a favor de la firma de Liechtenstein, CALANDA-STIFTUNG Institut für wissenschaftlich technische Forschung, domiciliada en VADUZ (Liechtenstein).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de azetidina, así como a los compuestos obtenibles por este procedimiento, dotados de valiosas propiedades farmacológicas.

5. Las azetidina-2-onas bisustituídas en 4,4, de la fórmula general





267254

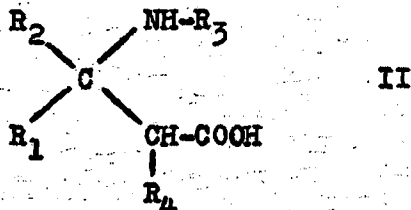
en la que

5.  $R_1$  significa un radical hidrocarburo, que puede estar substituído por halógeno y/o alcoxi en un núcleo aromático ocasional,
10.  $R_2$  significa un radical cicloalquilo o un radical arilo o aralquilo eventualmente substituído por halógeno o alcoxi,
- $R_3$  significa hidrógeno, un radical de alquilo o alquénilo inferior o un radical de dialquilaminoalquilo inferior cuyos radicales alquilo pueden estar unidos entre sí directamente o por medio de oxígeno, y
- $R_4$  significa hidrógeno o un radical de alquilo inferior,
15. no se conocían antes.
- Hasta el momento no se habían descrito en absoluto azetidín-2-onas bisubstituídas exclusivamente en posición 4.<sup>ta</sup> La causa de ello radica posiblemente en que no se conocían los derivados de ácido beta-amino-prepiónico necesarios para su preparación. Pero ahora se halla en la desintegración de Hofmann de los derivados de ácido succín-alfa-amídico bisubstituídos en alfa, alfa un método útil para la síntesis de dichos derivados de ácido beta-amino-prepiónico, que, sorprendentemente, son compuestos muy estables. Según ahora
20. se ha descubierto, los compuestos de la fórmula general I antes definida poseen actividad sedante, amortiguadora del sistema nervioso central y fuertemente anticonvulsiva.
25. Conforme a este invento, los nuevos derivados de azetidina de la fórmula general I se preparan sometiendo a
30. condiciones para el cierre del anillo ácidos beta-aminocar-

267254



boxílicos de la fórmula general



5. o derivados funcionales reaccionables de los mismos, en presencia o ausencia de disolventes, y si se desea se tratan los compuestos de la fórmula general I así obtenidos, siempre que en ellos  $R_3$  esté materializado por hidrógeno, con ésteres reaccionables de alcoholes de la fórmula general



en la que

10.  $R_3'$  significa un radical correspondiente a la definición dada para  $R_3$ , con excepción de hidrógeno, en presencia de agentes fijadores de ácidos.

15. Una modalidad ventajosa de realización del procedimiento a que se refiere este invento consiste en tratar un éster, en particular un éster alquílico inferior, de un ácido beta-aminocarboxílico de la fórmula general II con un haluro alquílico de magnesio inferior, por ejemplo yoduro metílico de magnesio o bromuro etílico de magnesio, en éter dietílico u otro disolvente de tipo etéreo, apropiado para las reacciones metalorgánicas, y en liberar del producto de reacción inmediato el compuesto de la fórmula general I, por ejemplo mediante descomposición con ácido mineral acuoso diluido o solución acuosa de cloruro amónico.

20.

Según otra modalidad de realización, se trata con una base orgánica terciaria, como por ejemplo la dimetilani-



251254

- lina o la trietilamina, un haluro de un ácido beta-amino-carboxílico de la fórmula general II o una sal de adición de ácido del mismo, en particular el clorhidrato del cloruro de ácido beta-amino-carboxílico, obtenible por tratamiento del correspondiente ácido beta-amino-carboxílico con cloruro de tionilo. Como disolvente para este cierre de anillo puede servir un disolvente orgánico inerte, como por ejemplo el benceno, o un exceso de la base orgánica terciaria empleada.
- 5.
- En una tercera modalidad de realización del procedimiento a que se refiere este invento se emplea como derivado funcional reaccionable de un ácido beta-amino-carboxílico de la fórmula general II un derivado de N-alcancilo. Para lograr el cierre del anillo se calienta, por ejemplo, a temperaturas entre 150 y 200°, y eventualmente se reduce la presión de tal modo que el ácido alcánico liberado se destile sin inconvenientes. Como derivados de N-alcancilo de ácidos beta-amino-carboxílicos pueden emplearse, por ejemplo, los derivados de N-isobutirilo.
- 10.
- 15.
- Por último, los ácidos libres beta-amino-carboxílicos de la fórmula general II se transforman también en derivados de azetidina de la fórmula general I tratándolos con un agente desdoblador de agua, en particular con tricloruro fosfórico o una carbodiimida disubstituida en N,N', como la N,N'-díciclohexilcarbodiimida. En el primer caso, por ejemplo, se hierve en reflujo durante algún tiempo, por ejemplo 1 a 3 horas, la materia de partida con exceso de tricloruro fosfórico y en presencia o ausencia de un disolvente orgánico.
- 20.
- 25.
- Cuando se emplea N,N'-díciclohexil-carbodiimida, el cierre del anillo puede efectuarse, por ejemplo, en dioxano o dioxano acuoso, a temperatura ambiente o a temperatura li-
- 30.



287254

geramente elevada.

Los compuestos de la fórmula general I en que  $R_3$  está materializado por hidrógeno y que se obtienen por una de las modificaciones de procedimiento antes mencionadas, pueden transformarse en azetidín-2-onas trisustituídas en 1,4,4, de la fórmula general I, por tratamiento, por ejemplo, con un haluro de alquilo inferior, como el yoduro de metilo, el bromuro de etilo o el yoduro de etilo, un sulfato de dialquilo, un haluro de dialquilaminoalquilo inferior, haluro de (1-pirrolidil)-alquilo, haluro de piperidinoalquilo o haluro de morfolinoalquilo, en presencia de hidruro sódico, por ejemplo, como agente fijador de ácido.

En los compuestos de la fórmula general I,  $R_1$  está materializado por, verbigracia, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-etoxi-fenilo, bencilo, 4-metil-bencilo, 4-clorobencilo, 3,4-dimetoxi-bencilo o beta-fenil-etilo;  $R_2$ , por radicales ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-etoxi-fenilo, pentilo, 4-metil-bencilo, 4-cloro-bencilo, 3,4-dimetoxi-bencilo o beta-fenil-etilo; y  $R_3$ , por hidrógeno o el radical metilo, etilo, n-propilo o n-butilo, isobutilo, alilo, metililo, beta-dimetilamino-etilo, beta-dietilamino-etilo, beta-(1-pirrolidil)-etilo, beta-piperidino-etilo, beta-morfolino-etilo, beta-dimetilamino-propilo, beta-dietil-amino-propilo, beta-piperidino-propilo, gamma-dimetilamino-propilo, gamma-dietilamino-propilo, gamma-(1-pirrolidil)-propilo, gamma-piperidino-propilo, gamma-morfolino-propilo,



287254

gamma-dimetilamino-beta-metil-propilo, gamma-dietilamino-beta-metil-propilo, gamma-(1-pirrolidil)-beta-metil-propilo, gamma-dimetilamino-beta,beta-dimetil-propilo, gamma-piperidino-beta,beta-dimetil-propilo, gamma-dimetilamino-n-butilo o gamma-dimetilamino-n-butilo.

5.

Los ejemplos que siguen tienen por objeto aclarar con mayor detalle la preparación de los nuevos derivados de azetidina a que se refiere este invento, sin implicar limitación para éste. En dichos ejemplos, las partes significan partes en peso, y las partes en peso expresadas de preferencia en gramos se refieren a los volúmenes como los gramos a los centímetros cúbicos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

10.

EJEMPLO 1.

15.

A la solución etérea de 0,6 moles aproximadamente de bromuro etílico de magnesio, preparada a base de 15 partes de virutas de magnesio, 80 volúmenes de bromuro de etilo y 1500 volúmenes de éter dietílico absoluto, se instilan en el curso de 30 minutos, con buena agitación, 57,9 partes

20.

(0,3 moles) de éster metílico del ácido beta-fenil-beta-metil-beta-amino-propiónico, mientras se mantiene la temperatura del líquido reaccional a unos 5° por medio de refrigeración externa. Terminada la adición del éster, se prosigue la agitación durante 2 a 3 horas a temperatura ambiente. A continua-

25.

ción se añade, continuando la agitación, una solución acuosa de cloruro amónico al 10%, para descomponer el producto reaccional, y se sigue agitando hasta que ambas capas están limpiadas. Se extrae con éter por dos veces la capa acuosa y

30.

los extractos etéreos se reúnen con la capa etérea primitiva. Las soluciones etéreas reunidas se lavan con agua y se secan



267254

5. sobre sulfato sódico. Después de evaporar el disolvente, queda un residuo oleoso, que se solidifica después de malaxarlo con un poco de éter de petróleo. Después de disolver y precipitar en benceno/éter de petróleo, se obtiene la 4-fenil-4-metilazetidina-2-ona, de punto de fusión 78-79°, en forma de cristales incoloros.

EJEMPLO 2.

10. A la solución etérea de yoduro metílico de magnesio, preparada a base de 7,5 partes de virutas de magnesio y 43 partes de yoduro de metilo en 200 volúmenes de éster absoluto, se instila en el curso de 45 minutos, con buena agitación, la solución de 20,7 partes (= 0,1 mol) de éster metílico del ácido beta-fenil-beta-etil-beta-amino-propiónico, de punto de ebullición<sub>2</sub> 110 - 116°, mientras se mantiene la temperatura entre 5 y 10° por refrigeración externa. Terminada la instilación, se hierve la mezcla reaccional en reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta alrededor de 0°, se instilan lentamente 70 volúmenes de una solución de cloruro amónico al 5% y se agita el líquido reaccional a temperatura ambiente durante 20 minutos más. La capa acuosa se sacude con éter por dos veces y los extractos etéreos se reúnen con la capa etérea primitiva. Después de lavar con solución de bisulfito sódico al 10%, con ácido clorhídrico diluido y, por último, con agua, se seca la solución etérea sobre sulfato sódico. Una vez evaporado el disolvente, queda un residuo oleoso, que al cabo de cierto tiempo se solidifica formando una masa cristalina. Después de disolver y precipitar en una mezcla de benceno y éter de petróleo, se obtiene la 4-fenil-4-etilazetidina-2-ona, de punto de fusión 97°, en forma de cristales incoloros.

15.

20.

25.

30.



267254

EJEMPLO 3.

22,7 partes (= 0,1 mol) de ácido beta-(p-cloro-fenil)-beta-etil-beta-amino-propiónico se digieren con 50 volúmenes de cloruro de tionilo. Terminada la reacción, se elimina en vacío el cloruro de tionilo excedente y se suspende en 400 volúmenes de benceno absoluto el clorhidrato bruto de cloruro de ácido beta-(p-cloro-fenil)-beta-etil-beta-amino-propiónico. Se añade la suspensión, en pequeñas porciones, a la solución hirviente de 38,2 partes (= 0,3 moles) de dimetil-anilina en 400 volúmenes de benceno. Al cabo de 4 horas de ebullición en reflujo, se deja enfriar y se extracta con agua el clorhidrato de dimetilanilina originado. Luego se elimina de la capa bencénica la dimetilanilina excedente por lavado con ácido clorhídrico diluido, y a continuación se lava con agua una vez más la capa bencénica y se la seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, queda un residuo oleoso, que pronto se solidifica formando una masa cristalina de color pardo. Después de disolver y precipitar por dos veces en una mezcla de benceno y éter de petróleo, se obtiene 4-(p-cloro-fenil)-4-etil-azetidín-2-ona en forma de agujas recias incoloras, con punto de fusión 96°.

EJEMPLO 4.

A una solución etérea de yoduro metílico de magnesio, preparada a base de 7,5 partes de magnesio y 43 partes de yoduro de metilo en 200 volúmenes de éter absoluto, se instila con buena agitación y a unos 5° la solución de 23,7 partes (0,1 mol) de éster metílico del ácido beta-(p-metoxifenil)-beta-etil-beta-amino-propiónico, de punto de ebullición 142 - 150° en 100 volúmenes de éter absoluto. Efectua-



267254

- da la adición del éster, se hierve la mezcla reaccional en reflujo durante 3 horas y luego se la enfría, a continuación se instila, a 0° y con agitación enérgica, la solución de 10 partes de cloruro amónico en 100 partes de agua y se agita el todo a temperatura ambiente durante 15 minutos más. La capa acuosa se sacude por dos veces con éter y los extractos etéreos se unen con la capa etérea y se lavan consecutivamente con una solución de bisulfito sódico al 10%, ácido clorhídrico diluido y agua. Después de secar sobre sulfato sódico, se evapora el éter. El residuo oleoso se solidifica después de malaxación con éter de petróleo, formando una masa cristalina amarillenta. Después de disolver y precipitar en metanol diluido, se obtiene 4-(p-metoxi-fenil)-4-etil-azetidina-2-ona en forma de cristales incoloros, de punto de fusión 104°.

De manera análoga se pueden preparar, por ejemplo, los compuestos siguientes:

- 4-fenil-4-i-propil-azetidina-2-ona, de punto de fusión 113-113,5°
- 20. - 4-fenil-4-n-butyl-azetidina-2-ona, de punto de fusión 119-119,5°
- 4-fenil-4-i-amil-azetidina-2-ona, de punto de fusión 87 - 88,5°
- 4-p-cloro-fenil-4-n-butyl-azetidina-2-ona, de punto de fusión 101 - 102°
- 25. - 4-fenil-4-alil-azetidina-2-ona, de punto de fusión 76,5 - 77°
- 4-(3',4'-dimetil-fenil)-4-etil-azetidina-2-ona,
- 4-p-clorofenil-4-metil-azetidina-2-ona, de punto de fusión 71 - 72°
- 4-fenil-4-ciclopropil-azetidina-2-ona,
- 30. de punto de fusión 115°
- 4-fenil-4-ciclohexil-azetidina-2-ona,
- de punto de fusión 158 - 159°



267254

- 4-fenil-4-bencil-azetidín-2-ona,  
de punto de fusión 125 - 125,5°
- 4-ciclohexil-4-metil-azetidín-2-ona,  
de punto de fusión 65 - 66°
- 5. - 4,4-difenil-azetidín-2-ona,  
- 3-metil-4-fenil-4-metil-azetidín-2-ona,  
de punto de ebullición<sub>1,3</sub> 185°

EJEMPLO 5.

10. A 18,7 partes (0,1 mol) de 4-fenil-4-alil-azetidín-2-ona, disueltos en 400 volúmenes de tolueno, se añaden con agitación y a temperatura ambiente, en varias porciones, 3 partes (0,13 moles) de hidruro sódico. Se calienta la mezcla en reflujo durante 2 horas, se la enfría luego con agua helada, se instilan, prosiguiendo la agitación, 17,8 partes
15. de bromuro de n-butilo y se continúa agitando todavía una hora en reflujo. A continuación se agregan 100 volúmenes de dimetilformamida y se calienta otra vez durante una hora con agitación y en reflujo. Después del enfriamiento, se decanta del hidruro sódico excedente que acaso exista y se
20. lava por tres veces con agua la capa toluénica, se la seca sobre sulfato sódico y se destila a presión reducida. Se obtiene así la 1-n-butil-4-fenil-4-alil-azetidín-2-ona, en forma de aceite incoloro de punto de ebullición<sub>0,7</sub> 137-138°.

De manera análoga se obtiene la 1-metil-4-fenil-4-etil-azetidín-2-ona.

25.

EJEMPLO 6.

30. 19,55 partes (0,1 mol) de 4-(p-cloro-fenil)-4-metil-azetidín-2-ona se disuelven en 380 volúmenes de tolueno absoluto y se tratan, agitando, con 3 partes (0,13 moles) de hidruro sódico. Después de calentar en reflujo durante



267254

- 2 horas hasta ebullición y de enfriar hasta temperatura ambiente, se instilan 15,7 partes de bromuro de alilo con agitación, y se hierve la mezcla en reflujo durante 1 hora todavía. A continuación se agregan 100 volúmenes de dimetilformamida y se prosigue la ebullición en reflujo durante otra hora más.
5. Después del enfriamiento, se decanta del hidruro sódico no reaccionado y se lava la capa toluénica por tres veces con agua, se la seca sobre sulfato sódico y se la destila después de eliminar el disolvente bajo presión reducida. Se obtiene la 1-alil-4-(p-cloro-fenil)-4-metil-azetidín-2-ona, en forma de aceite incoloro de punto de ebullición<sub>0,3</sub> 127-129°.

E J E M P L O 7.

- 17,5 partes (0,1 mol) de 4-fenil-4-etil-azetidín-2-ona se disuelven en 400 volúmenes de tolueno absoluto y se tratan, agitando, con 3,0 partes de hidruro sódico en pequeñas porciones. Después de dos horas de ebullición en reflujo y de refrigerar hasta alrededor de 5°, se instilan con agitación 19 partes (0,13 moles) de cloruro de beta-piperidino-etilo y seguidamente se hierve el todo en reflujo durante otra hora más. Luego se añaden 200 volúmenes de dimetilformamida y se calienta el todo en reflujo durante otra hora todavía. Después de enfriar, se decanta del hidruro sódico no reaccionado, se lava la solución toluénica con solución de carbonato potásico concentrada y se seca sobre carbonato potásico anhidro. Después de separar el disolvente por destilación, se fracciona en vacío el residuo oleoso, con lo que se obtiene la 1-(beta-piperidino-etil)-4-fenil-4-etil-azetidín-2-ona en forma de aceite incoloro de punto de ebullición<sub>0,2</sub> 162-164°.
- 15.
- 20.
- 25.

30. De manera análoga se obtiene la 1-(gamma-dimetil-



20,254

amino-propil)-4-metil-4-ciclohexil-azetidín-2-ona, de punto de ebullición<sub>0,4</sub> 128-130°.

5.

La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.



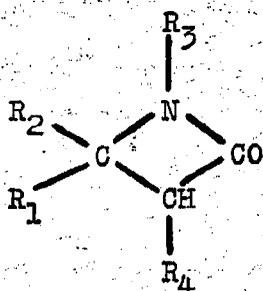
26725A

N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente suiza Nº 5443/60 del 10 de mayo de 1.960 y Nº 5039/61 del 29 de abril de 1.961, existiendo en ambas unidad de invención.

5.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de azetidina de la fórmula general



I

en la que

10.

R<sub>1</sub> significa un radical hidrocarburo, que puede estar substituído por halógeno y/o alcoxi en un núcleo aromático ocasional,

15.

R<sub>2</sub> significa un radical cicloalquilo o un radical arilo o aralquilo eventualmente substituído por halógeno o alcoxi,

20.

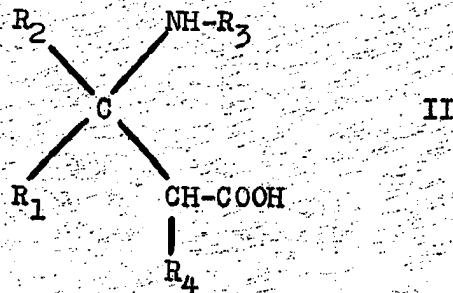
R<sub>3</sub> significa hidrógeno, un radical de alquilo o alqueno inferior o un radical de dialquilaminoalquilo inferior cuyos radicales alquilo pueden estar unidos entre sí directamente o por medio de oxígeno, y  
R<sub>4</sub> significa hidrógeno o un radical de alquilo inferior,



20.54

caracterizado por el hecho de que se somete a condiciones para el cierre del anillo un ácido beta-amino-carboxílico de la fórmula general

5.



10.

o un derivado funcional reaccionable del mismo, y si se desea se trata el compuesto obtenido, siempre que en él  $R_3$  esté materializado por hidrógeno, con un éster reaccionable de un alcohol de la fórmula general

15.



en que  $R_3'$  significa un radical correspondiente a la definición dada para  $R_3$ , con excepción de hidrógeno, en presencia de un agente fijador de ácido.

20.

2. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se trata un éster, en particular un éster alquílico inferior, de un ácido aminocarboxílico de la fórmula general II con un haluro alquílico de magnesio inferior, en un disolvente de tipo etéreo, y del producto inmediato de la reacción se pone en libertad el compuesto de la fórmula general I.

25.

3. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se trata un haluro de un ácido aminocarboxílico de la fórmula general II, o una sal de adición de ácido del mismo, en par-

20.254



particular el clorhidrato del cloruro de ácido aminocarboxílico, con una base orgánica terciaria.

4. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de szetidina.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de quince páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 9 de Mayo de 1.961.

p. a.

**JAIWE ISERN MIRALLES**  
P. P.

R/pp.