



280331

Memoria Descriptiva

para

una patente de Introducción
por diez años en España,
a favor de

Lepetit S.p.A.

- sociedad italiana -

residente en

Viale Abruzzi, 94

Milano (Italia)

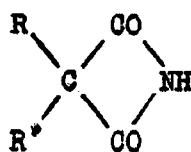
por:

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA 2,4-ACETI-
DINEDIONA 3,3-DISUSTITUIDA".



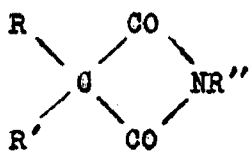
280331

La presente patente se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos farmacológicamente útiles. Más particularmente el invento se refiere a 2,4-acetidinodionas 3,3- disustituidas de la fórmula

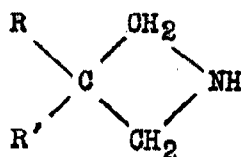


5 en que R' y R son iguales o diferentes y representan radicales lineales inferiores de 1 á 8 átomos de carbono inclusive o radicales ramificados de alquilo, cicloalquilo o arilo.

Los compuestos obtenidos según la patente se han mostrado particularmente activos como hipnóticos de efecto de breve duración. Además son útiles como intermediarios para preparar 2,4-acetidinodionas N-sustituidas (II) y acetidinas 3,3-disustituidas (III) de las que las primeras han demostrado ser farmacológicamente útiles como antiflogísticos por Ebnöter y otros (Helv. Chim. Acta, 42, 918 (1.959)), siendo la última el objeto de otra solicitud de patente N^o. 41523/58 Gran Bretaña (Serie N^o. 872.446)

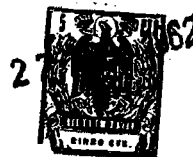


II



III

en que R'' representa un radical inferior de alquilo teniendo de 1 á 8 átomos de carbono inclusive.



280331

5 El procedimiento para la preparación de los compuestos según la patente consiste en hacer reaccionar un ácido malonámico alfa, alfa-disustituído con exceso de cloruro de tionilo en un disolvente orgánico anhidro inerte, por ejemplo benceno, en presencia de una base de amina terciaria, que puede ser alifática o heterocíclica, evaporando la mezcla de reacción a sequedad, recibiendo el residuo con agua y extra-
10 yéndole con un disolvente orgánico inmiscible con agua. El extracto orgánico es después evaporado a sequedad dando el compuesto deseado, que puede ser destilado o recristalizado desde un disolvente, lo que se ejecuta óptimamente de acuerdo con sus propiedades físicas.

15 De las nuevas acetidinedionas de la patente se preparan las 2,4-acetidinedionas N-sustituídas de la fórmula II por tratamiento con un exceso sobre una cantidad equivalente de un agente alquilizante y como ejemplo un diazoalcano $R''N_2$, en que R'' representa un radical alquilo inferior, en un disolvente orgánico inerte, tal como dietil-éter o dioxano a temperatura ambiente durante un periodo de 2 á 10 horas. El
20 disolvente es separado entónces al vacío y el residuo se destila dando un buen rendimiento la 2,4-diona 3,3-disustituída N-alquilizada.

25 La preparación de las acetidinas 3,3-disustituídas de la fórmula III se efectúa mejor hidrogenando las 2,4-acetidinedionas 3,3-disustituídas de la patente con un exceso por encima de la cantidad teórica de hidruro de aluminio^y litio en un disolvente anhidro orgánico inerte, tal como dietil-



280331

éter o dioxano, a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente elegido.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos del invento.

5 EJEMPLO 1

10 En una mezcla de 7,2 g de ácido alfa-fenil-
alfa-etil-malonámico y 29 ml. de cloruro de tionilo se vierte
2,9 g de piridina anhidra a gotas durante un periodo de 10
minutos sin exceder de 10° C. La mezcla se agita después du-
rante 30 minutos a temperatura ambiente, después se la hace
refluir durante otros 30 minutos. El exceso de cloruro de tio-
nilo se separa cuidadosamente por destilación, después el re-
siduo es tratado con agua y se extrae con etil-éter. El extrac-
to de éter se separa, el disolvente se quita y el residuo des-
15 tilado se recoge a 135-145° C á 0,5-0,7 mm Hg. Rendimiento
5,5 g (83%) de 3-fenil-3-etil-2,4-acetidinediona. Un análisis
elemental dió C% 69,69, H% 6,14, N% 7,55. Las cifras teóricas
son C% 69,80, H% 5,85, N% 7,40.

20 EJEMPLO 2

25 En una suspensión de ácido alfa, alfa-dipropil-
malonámico (19 g.) en 100 ml. de benceno anhidro, se deja caer
a gotas 10 ml. de piridina y 20 ml. de cloruro de tionilo in-
dependientemente y simultáneamente durante alrededor de 30 mi-
nutos. La mezcla se hace refluir después durante 1 hora, el
exceso de cloruro de tionilo se destila cuidadosamente sepa-
rándose, el residuo es tratado con dietil-éter anhidro, se
filtra separándose el hidrocloruro de piridina sin disolver

27



280331

y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo es destilado recogiendo a 95-100° C á 0,7 mm de Hg. El producto es 3,3-dipropil-2,4-acetidinediona; punto de fusión 73-75° C.

EJEMPLOS 3 á 10

5

Por el mismo procedimiento que en los ejemplos 1 y 2 se preparan las siguientes 2,4-acetidinedonas 3,3-disustituidas, de las que se dan las propiedades físicas:

3-fenil-3-metil, punto de ebullición 130-135°C/0,8 mm; punto de fusión 68-70°C.

10

3-fenil-3-propil, punto de ebullición 135-140°C/0,8 mm; punto de fusión 61-63°C.

3,3-dietyl, punto de ebullición 80-85°C/0,6 mm.

15

3,3-dibutil, punto de ebullición 120-125°C/0,6 mm; punto de fusión 65-66°C.

3,3-diisopropil, punto de ebullición 90-95°C/0,6 mm; punto de fusión 46-48°C.

3,3-di-n-amil, punto de ebullición 120-125°C/0,2 mm; punto de fusión 73-74°C.

20

3-ciclohexil-3-isopropil, punto de ebullición 125-130°C/0,5 mm.

3-ciclohexil-3-propil, punto de ebullición 120°C/0,4-0,6 mm.

25

Los ejemplos 11 y 12 se refieren a la preparación de compuestos de la fórmula general II anteriormente mencionada.

27 AGO



280331

EJEMPLO 11

A una solución de 5 g. de 3-fenil-3-etil-2,4-acetidinediona en 20 ml. de dietil-éter anhidro, una solución de diazometano en 180 ml. de dietil-éter (recién preparada de 20,6 g. de nitrosometilurea) se añade lentamente con refrigeración externa. La mezcla se deja reposar durante algunas horas, después se evapora a un aceite espeso que destilado se recoge a 105-110°C./0,4 mm. El producto es disuelto en 10 ml. de metanol, 4 ml. de agua se añaden y la mezcla es enfriada hasta que la cristalización sea completa. Rendimiento 3 g. de 1-metil-3-fenil-3-etil-2,4-acetidinediona, punto de fusión 54-57°C.

EJEMPLO 12

A una solución de 5 g. de 3,3-dipropil-2,4-acetidinediona en 20 ml. de dietil-éter anhidro, una solución de diabometano en 230 ml. de dietil-éter (recién preparada de 25,3 g de nitrosometilurea) se añade lentamente con refrigeración externa. La mezcla se deja reposar durante algunas horas, después se evapora hasta un aceite espeso, que es destilado recogiendo a 85-87°C /0,8 mm. El producto cristaliza desde metanol. Rendimiento 3,4 g de 1-metil-3,3-dipropil-2,4-acetidinediona, punto de fusión 51-55°C.

Los ejemplos 13 y 14 se refieren a la preparación de compuestos de la fórmula general III antes mencionada.

EJEMPLO 13

En una suspensión de 3 g de LiAlH_4 en 75 ml.



27 AD

280331

de dietil-éter anhidro, una solución de 3 g. de 3,3-di-n-propil-acetidina-2,4-diona en 50 ml. de dietil-éter se deja caer a gotas con refrigeración externa. Después se hace refluir la mezcla durante 3 horas, se enfría a -10° y el disolvente orgánico se filtra después de adición de 15 ml. de una solución al 20% de NH_4OH . El residuo es extraído con dietil-éter, se combinan las capas de éter, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora a un aceite espeso que se destila recogiendo a $85-87^{\circ}$ C. /20 mm. Rendimiento 1,2 g (70%). El producto es 3,3-di-n-propil-2,4-acetidina.

EJEMPLO 14

A una suspensión de 3 g. de LiAlH_4 en 75 ml. de dietil-éter anhidro, una solución de 3 g. de 3-fenil-3-etil-2,4-acetidinediona en 50 ml. de dietil-éter se añade a gotas con refrigeración externa. La mezcla se deja refluir entonces durante 3 horas, se enfría y después de adición de 15 ml. de NH_4Cl al 20% se filtra. El residuo es extraído con dietil-éter, se combinan los extractos de éter, se secan sobre Na_2SO_4 y evapora a sequedad. El residuo es destilado recogiendo la fracción que hierve a $85-88^{\circ}\text{C}$ /0,2 mm. Rendimiento 1,32 g. (77,5%) de 3-fenil-3-etil-2,4-acetidina.

.....

27

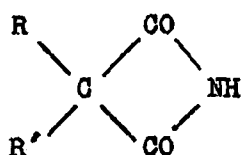


280330

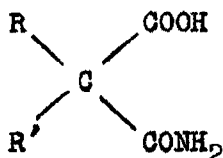
N O T A
=====

La presente patente de Introducción,
consta de las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para preparar una
2,4-acetidinediona-3,3-disustituida, de la fórmula



5 en que R y R' son los mismos o diferentes radicales de alquilo, cicloalquilo o arilo y representan radicales lineales más bajos de 1 á 8 átomos de carbono inclusive o ramificados, caracterizado por comprender la operación de hacer reaccionar un ácido alfa, alfa-disustituido malománico de la fórmula



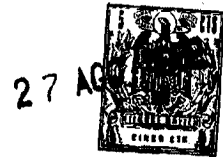
10 en que R y R' son como se define arriba, con exceso de cloruro de tionilo en un disolvente orgánico inerte anhidro, en presencia de una base terciaria de amina.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la base terciaria de amina utilizada es alifática o heterocíclica.

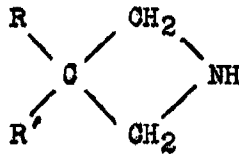
3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque la base terciaria de amina utilizada es piridina anhidra.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 á 3, caracterizado porque el disolvente orgánico

20

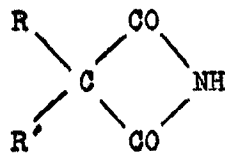


280331



en que R y R' son iguales o diferentes y representan radicales inferiores lineales de 1 á 8 átomos de carbono inclusive o radicales ramificados de alquilo, cicloalquilo o arilo, caracterizado por comprender la hidrogenación de una 2,4-acetidinona 3,3-disustituída de la fórmula:

5

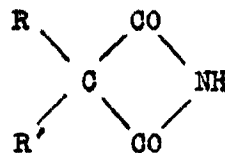


en que R y R' son como se define arriba, con un exceso de hidruro de litio y aluminio en un disolvente orgánico inerte anhidro a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente elegido.

10

9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque el disolvente orgánico inerte anhidro utilizado es dietil-éter o dioxano.

10.- Procedimiento para la preparación de un compuesto teniendo la fórmula general:



15

en que R y R' son iguales o diferentes y representan radicales inferiores lineales de 1 á 8 átomos de carbono inclusive

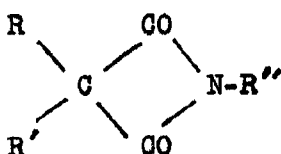


280331

o radicales ramificados de alquilo, cicloalquilo o arilo, sustancialmente como se describe aquí con referencia a los ejemplos¹ a 10.

5

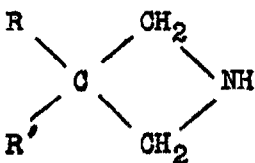
11.- Procedimiento para la preparación de un compuesto teniendo la fórmula general:



en que R y R' son iguales o diferentes y representan radicales inferiores lineales de 1 a 8 átomos de carbono inclusive o radicales ramificados de alquilo, cicloalquilo o arilo sustancialmente como se describe aquí con referencia a los ejemplos 11 ó 12.

10

12.- Procedimiento para la preparación de un compuesto teniendo la fórmula general:



en que R y R' son iguales o diferentes y representan radicales inferiores lineales de 1 a 8 átomos de carbono inclusive o radicales ramificados de alquilo, cicloalquilo o arilo sustancialmente como se describe aquí con referencia al ejemplo 13 ó 14.

15

13.- Procedimiento para preparar una 2,4-acetidinediona 3,3-disustituida.

20

Según se describe y reivindica en la



280331

presente memoria descriptiva que consta de doce hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 27 AGO. 1962

CARLOS ROEB
P. R.