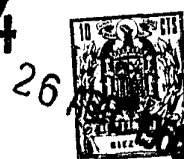


325994

PATENTE DE INVENCION
=====

Br. 299

325994

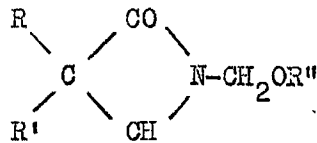


Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para la preparación de 2-acetidinonas
3,3-disubstituídas"

Solicitante: LEFETIT S.p.A.,
entidad italiana, residente en
via Roberto Lepetit, Milán, Italia.

Esta Solicitud se refiere a 2-acetidinonas.
Más especialmente, los compuestos a que se refiere esta
Solicitud son 2-acetidinonas 3,3-disubstituídas, de
fórmula general



en la que R y R' representan un grupo propilo, fenilo o etilo, y R'' es hidrógeno o un radical alifático o aromático ácido carboxílico o acilo.

5. Los compuestos a que este invento se refiere poseen un grado elevado de actividad tranquilizadora (sedante), especialmente evidente para algunos cuerpos del grupo.

10. El efecto sedante de algunos compuestos de este invento, se valoró por medio de la abolición del reflejo de enderezamiento en los ratones, de acuerdo con el procedimiento descrito en "El Farmaco", Sci, Ed., 14, 101 (1959). La dosis efectiva para abolir el reflejo de enderezamiento en el 50% de los ratones tratados, se indica en la tabla siguiente, junto con la toxicidad
15. aguda y el índice terapéutico, comparado con el 5-fenil-5-etilbarbiturato de sodio.

325994

-3-

	Compuesto de ejemplo	ED ₅₀ mg/kg	LD ₅₀ mg/kg	LD ₅₀ /ED ₅₀
	1	100	319	3.2
5.	2	150	500	3.3
	3	150	500	3.3
	4	200	400	2.0
	5	500	>1000	>2.0
	6	500	>1000	>2.0
10.	7	800	1000	1.25
	8	150	500	3.3
	9	500	>1000	>2.0
	10	500	>1000	>2.0
	11	500	>1000	>2.0
15.	5-fenil-5-etil barbiturato de sodio	70	200	2.8

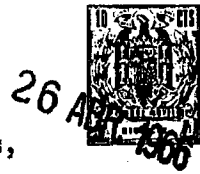


26 AD

20. Se observó que era también muy elevada la actividad anticonvulsiva de los compuestos de este invento. Los compuestos se inyectaron intraperitonealmente en dosis decrecientes a grupos de 5 ó 10 ratones. Los animales a continuación se sometieron al electroshock, 30, 90 y 180 minutos después de la administración. Teniendo en cuenta el porcentaje de animales protegidos por cada dosis de un producto,

25. la dosis protectora del 50% (PD₅₀) se calculó partiendo del efecto más elevado observado, independientemente del tiempo transcurrido desde la administración. El 5-fenil-5-etilbarbiturato de sodio, se ensayó también para fines de comparación. La Tabla siguiente

30.



te proporciona los resultados obtenidos,

	Compuesto de ejemplo	PD ₅₀ mg/kg	ID ₅₀ /PD ₅₀
5.	1	25	15.9
	3	50	10.0
	6	100	10.0
	8	60	8.3
10.	5-fenil-5-etilbarbi- turato de sodio	25	8.0

- La preparación de los nuevos compuestos, parte de una 2-acetidinona, 3,3-disustituída, 1-insaturada, que se somete a reflujo, con un exceso sobre una cantidad equimolecular de trioximetileno en una mezcla agua-alcohol inferior, de un pH superior a 8 aproximadamente. La N-hidroxi-2-acetidinona, 3,3-disustituída, se convierte a continuación si se desea, en el derivado acílico mediante procedimientos conocidos, por ejemplo por tratamiento con un cloruro o anhídrido de ácido carboxílico.
- 15.
- 20.

Los siguientes son Ejemplos de preparación de los nuevos derivados.

EJEMPLO 1.-

1-hidroxi-3,3-dipropil-2,2-acetidinona.

25. Se somete a reflujo durante 3 horas, una solución de 90 g de 3,3-dipropil-2-acetidinona, 36 g de trioximetileno, 10 cc de hidróxido sódico acuoso al 10% y 800 cc de etanol. Después de la evaporación a sequedad, el residuo se disuelve en éter dietílico,

325994

-5-

se filtra, se lava con agua y se evapora a sequedad. El residuo se destila, recogién dose a 120-130°C/0,8 mm. de mercurio. Rendimiento, 82 g (75%).

EJEMPLO 2.-

5. 1-hidroximetil-3-fenil-3-etil-2-azetidionona.

Se somete a reflujo durante 4 horas, una solución de 50 g de 3-fenil-3-etil-2-acetidionona, 24 g de trioximetileno 7 cc de hidróxido sódico acuoso al 10% y 600 cc de etanol. La mezcla se concentra a sequedad, el residuo se disuelve en éter dietílico, se filtra y se evapora a sequedad. El aceite residual se destila, recogién dose a 160-170°C/0,8 mm de mercurio. Rendimiento, 42 g (72%).

EJEMPLO 3.-

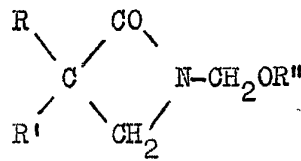
15. Propionoximetil-3,3-dipropil-2-azetidionona.

A una solución de 185 g de 1-hidroximetil-3,3-dipropil-2-azetidionona, 1800 cc de éter dietílico y 360 g de trietilamina, se añade gradualmente una solución de 106g de cloruro de propionilo en 2000 cc de éter dietílico, con enfriamiento externo. Al final de la adición, la mezcla se somete a reflujo durante 2 horas, se enfría, se filtra, y el filtrado se lava con ácido clorhídrico diluido y se evapora a sequedad. El residuo se destila recogién dose a 110-115°C/0,5 mm. de mercurio. Rendimiento, 210 g (85%).

EJEMPLOS 4 a 11.-

Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 3 se prepararon las 2-azetidiononas 1-aciladas siguientes:





Ejemplo	R	R'	R''	Punto de ebullición °C/mm de mercurio, o punto de fusión °C	Rendimiento
4	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	COCH ₂ Cl	120-130/0.4	58
5	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	COC ₆ H ₅	155-160/0.5	73
6	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	COC ₆ H ₄ Cl-4	descomposición al destilar	54
7	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	COC ₆ H ₂ (OCH ₃)-3,4,5	65-67	75
8	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	COC ₂ H ₅	135-140/0.5	74
9	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	COC ₆ H ₅	73-74	63
10	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	COC ₆ H ₄ Cl-4	180-185/0.2	74
11	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	COC ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	descomposición al destilar	76

N O T A

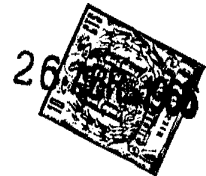
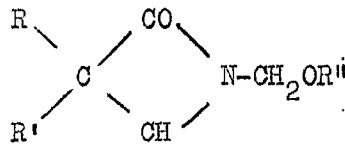
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Inglaterra número 17506/65 de 26 de abril de 1.965 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la

325994

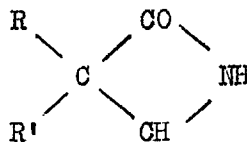
-7-

esencia del referido invento y por lo que se solicita
patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-ACETIDINONAS 3,3-DISUBSTITUIDAS"; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1ª - Procedimiento para la preparación de 2-azetidionas 3,3-disubstituidas, de fórmula



10. en la que R y R' significan un átomo de hidrógeno, un radical etilo, propilo ó fenilo; R'' significa un átomo de hidrógeno, ó radicales acilo de ácidos carboxílicos alifáticos y aromático inferiores, caracterizado porque se somete a reflujo una 2-azetidionona, 2-insubstituída de fórmula,



15. en la que R y R' tienen el significado anterior, con un exceso sobre una cantidad equimolecular de trioximetileno en una mezcla de agua-alcohol inferior a un pH superior a 8 aproximadamente, y opcionalmente tratando la 2-hidroximetil-2-azetidionona, 3,3-disubstituída, con un agente de acilación elegido de cloruros y anhídridos acílicos de ácido alifático y aromático carboxílicos.
20. 2ª - Procedimiento para la preparación de 2-acetidionas 3,3-disubstituídas, tal y como queda

325994

-8-

26



substancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de ocho hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid,

26 ABR. 1966

LEPETIT S.p.A.,

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
p. p. Firmado: E. Hernández Ruiz