

170840



P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

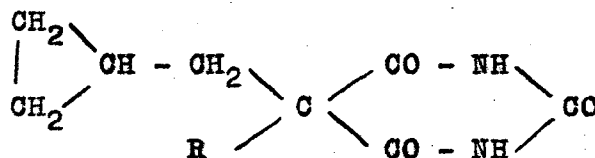
170840

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS BARBITURICOS
C,C-DISUBSTITUIDOS", a favor de la razón social suiza J.R. GEIGY
A.-G., domiciliada en Basilea (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha encontrado que ácidos barbitúricos C,C-disubstituí-
dos de la fórmula general



5.

en la cual

R significa un radical saturado o no saturado, alifático,
aromático, o el radical β -bromoalilo,
acusan propiedades de una notable acción hipnótica.

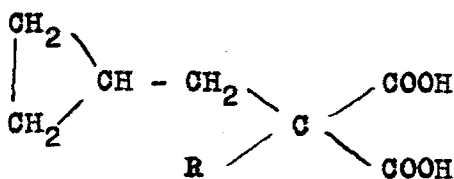
10.

Hasta el presente no han sido aún conocidos compuestos
de esta constitución. No obstante, resultan fácilmente accesí-
bles según los métodos para la preparación de ácidos barbitú-
ricos usuales en general. Así, se obtienen, verbigracia, estos
nuevos derivados, si se condensan ácidos malónicos de la fórmu-
la general

15.



20 AGO. 1942



170840

5. en la cual

R corresponde a la definición arriba señalada, pudiendo además significar H,

o sus derivados funcionales, con urea o compuestos que reaccionan como ésta, e introduciendo por fin posteriormente, en caso

10.

dado, sustituyentes que aún falten.

Como ácidos malónicos de la definición facilitada anteriormente, se citan, por ejemplo: el ácido ciclopropilmetil-malónico, o respectivamente, sus productos etil-, propil-, isopropil-, butil-, isobutil-, alil-sustituyentes, etc., así como los ésteres de los mismos, sus nitrilos, amidas, haluros, etc.

15.

Por compuestos que reaccionan como la urea, se entienden, por ejemplo: la dicianidamida, guanidina, etc., siendo transformados en los ácidos barbitúricos los productos intermedios que se van originando en la condensación de acuerdo con métodos conocidos, verbigracia, por hidrólisis.

20.

Si bien han llegado a ser conocidos ácidos C,C-dialquilizados, sin embargo si se comparan los nuevos derivados cicloalquilizados con los compuestos conocidos del mismo número de átomos C, resulta en los primeros una eficacia más marcadamente hipnótica, unida a una amplitud terapéutica por lo menos idéntica.

25.

EJEMPLO 1.

Se diluyen 46 partes de sódio en 1000 partes de alcohol absoluto, adicionando 60 partes de urea y 242 partes de éster

30.



170840

- ciclopropilmetil-etil-malónico (punto de ebullición₁₂ 124-126°) e hirviéndose la solución durante 20-24 horas en el reflujo. Seguidamente se separa el alcohol por destilación, diluyéndose el residuo en agua de hielo, y precipitando el producto de
5. reacción por acidificación con ácido acético. El ácido ciclopropilmetil-etil-barbitúrico bruto hierve a 183-185° bajo 0,2 mm, solidificándose seguidamente en forma cristalina. El compuesto nuevo forma agujas prismáticas incoloras, de punto de fusión 111-112°, siendo difícilmente soluble en agua, y fácilmente
10. en metanol, etanol, ó éter.

EJEMPLO 2.

- Si se substituye en el Ejemplo 1 las 242 partes de éster ciclopropilmetil-etil-malónico, por 266 partes de éster ciclopropilmetil-n-propil-malónico (punto de ebullición₁₂ 128-130°), se obtiene el ácido ciclopropilmetil-n-propil-
15. -barbitúrico en forma de un aceite viscoso, del punto de ebullición_{0,2} 155-156°. Resulta prácticamente insoluble en agua; fácilmente soluble en éter, metanol, etanol.

EJEMPLO 3.

- Si se utiliza en el Ejemplo 1 en lugar del derivado etílico 266 partes de éster ciclopropilmetil-isopropil-malónico (punto de ebullición₁₂ 127-129°), se obtiene el ácido ciclopropilmetil-isopropil-barbitúrico (punto de ebullición_{0,2} 195-197°) el cual cristaliza en forma de agujas prismáticas incoloras de
20. punto de fusión 116-118°. Este ácido posee las mismas propiedades de solubilidad que el compuesto descrito en el Ejemplo 1.
- 25.

EJEMPLO 4.

- 46 partes de sódio son diluídas en 1000 partes de alcohol absoluto. Después se añaden 60 partes de uréa y 214 partes de éster ciclopropilmetil-malónico (punto de ebullición₁₂
- 30.

170840



114-117°), hirviéndose unas cuantas horas en el reflujo. Tan pronto como ya no se aprecie éster alguno en una prueba, se diluye la sal sódica separada en agua de hielo, acidificando con ácido acético y separándose de la solución el alcohol mediante destilación. Seguidamente se enfría la solución por medio de hielo, y se precipita el ácido ciclopropilmetil-
5. -barbitúrico con ácido clorhídrico, se lava brevemente y se seca.

182 partes de ácido ciclopropilmetil-barbitúrico son diluidas con 40 partes de hidróxido sódico en 500 partes de alcohol al 50 %. Se agregan 121 partes de bromuro de alilo, así como una ínfima parte de polvo de cobre, calentándose la mezcla durante unas horas en el reflujo. Después se separa el alcohol por evaporación y el ácido ciclopropilmetil-alil-
15. -barbitúrico por cristalización de metanol diluido o ácido acético diluido; éste es separado de dichos disolventes, o de mucha agua, por cristalización en agujas prismáticas incoloras, del punto de fusión de 168-170°.

EJEMPLO 5.

20. Si se emplea en el Ejemplo 4 en vez del bromuro de alilo 200 partes de bromuro β -bromoalílico, procediendo por lo demás de la misma manera, se obtiene el ácido ciclopropilmetil-
25. - β -bromoalil-barbitúrico. La substancia que primero se va presentando en forma oleaginosa, en una mezcla de cloroformo y metanol, se vuelve cristalina en el acto. El producto cristalizado es recrystalizado después de metanol diluido. Los prismas incoloros, así obtenidos, funden a 136-138°. La substancia es difícilmente soluble en agua, pero fácilmente en metanol, etanol, éter y ácido acético glacial.

30. Como es natural, queda sobreentendido que la protección

170840

29

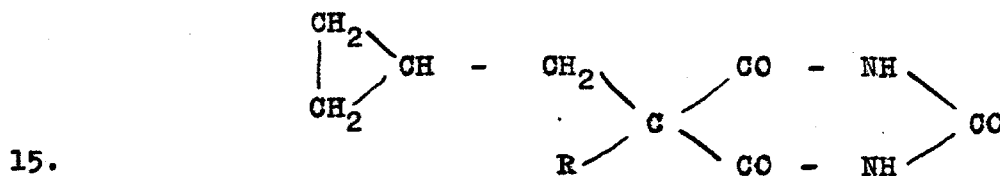


que se recaba para la invención, no queda limitada a los ejemplos de ejecución práctica indicados en la descripción, pues la protección se extiende a todas aquellas formas equivalentes de ejecución basadas en la solución lograda por el invento.

NOTA

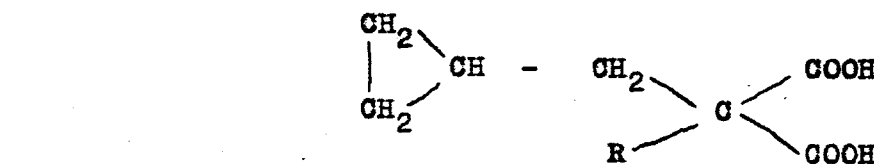
5. Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que esta solicitud se acoge a la prioridad de la patente suiza nº 95.828, depositada el 30 de Agosto de 1944, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

10. 1ª.- Procedimiento para la preparación de ácidos barbitúricos C,C-disustituídos, de la fórmula general



en la cual

R significa un radical saturado o no saturado, alifático, aromático, o el radical β -bromoalilo, caracterizado esencialmente porque se condensan ácidos malónicos de la fórmula





170840

en la cual

R corresponde a la definición anteriormente indicada, o puede significar aún además H,

5. o sus derivados funcionales, con urea o compuestos que reaccionan como ésta, introduciendo por fin ulteriormente, en caso dado, substituyentes que aún falten.

2ª.- Procedimiento para la preparación de ácidos barbitúricos C,C-disubstituídos.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de seis hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 29 de Agosto de 1945.-

J.R. GEIGY A.-G.

p.a.
