

P - 9.177.-

Nº 126 1.-

199996

13 OCT. 1951 199996



13 OCT. 1951

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOETHERAPIE,
entidad francesa, establecida en 89, rue du Cherche-Midi,
Paris, Francia, por:

" UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR NUEVOS
DERIVADOS DEL ACIDO BARBITURICO ".-

El presente invento se refiere a nuevos derivados del ácido barbitúrico y a su procedimiento de fabricación.-

5 Se conoce ya un número considerable de derivados del ácido barbitúrico, cuya fórmula esté representada por la figura 1 del dibujo anexo, obtenidos por sustitución



199996

de los hidrógenos móviles en posición 5 del núcleo fundamen-
tal. Por la cuidadosa elección de los sustituyentes ha sido
posible en gran medida orientar los efectos fisiológicos de
las moléculas correspondientes hasta crear incluso rarezas.

5 Así es como se sabe hoy que la acción hipnótica, que mani-
fiesta generalmente la mayoría de los barbitúricos, puede
alguna vez ceder su puesto a propiedades estimulantes, o in-
cluso convulsionales, en el organismo animal.-

10 Las preparaciones más a menudo adoptadas en
serie barbitúrica contienen como sustituyentes del carbono
5: alcoholes lineales (metilo, etilo, propilo...), alcoholes
ramificados (isopropilo, isobutilo, isoamilo), alcoholes
etilénicos (alilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo), arilos y
aralcoholes (fenilo, bencilo, fenetilo...). Se utilizan
15 más raramente sustituyentes halogenados (2-bromoetilo), al-
coxilados (2-etoxietilo) o aminados (1-piperidina).-

Según el invento, la solicitante se propone
obtener una nueva serie de barbitúricos, en los cuales uno
por lo menos de los sustituyentes de los hidrógenos móviles
20 del carbono 5 es un agrupamiento cíclico que presenta un do-
ble enlace yuxtenuclear.-

El invento se refiere más particularmente a
los derivados del ácido barbitúrico en los cuales dicho sus-
tituyente cíclico es el radical β -ciclohexilideno-etilo,
25 $C_6H_{10} = CH - CH_2 -$, cuya fórmula desarrollada se representa
en la figura 2.-

La solicitante ha descubierto que la introduc-
ción de este radical confiere al núcleo barbitúrico propieda

199996



des interesantes. El invento tiene principalmente por objeto derivados del ácido barbitúrico de fórmula general representada por la figura 3 en la cual uno de los sustituyentes del carbono 5 es el radical β -ciclohexilideno-etilo, pudiendo ser el otro sustituyente R uno de los agrupamientos usuales de los barbitúricos ya conocidos, por ejemplo, como se dice más arriba: Un alcohol saturado o etilénico, lineal, ramificado o cíclico, un arilo o un aralcoholo, o bien todavía, el propio radical β -ciclohexilideno-etilo.-

Varios representantes de la serie que constituye el objeto del presente invento se prestan a aplicaciones. El ácido 5 (β -ciclohexilideno-etil)5-etil barbitúrico (ejemplo 1), en particular, que responde a la fórmula general de la figura 3 en la cual $R = C_2H_5$, que ejerce sobre todo efectos analépticos respiratorios, ofrece interés industrial.-

El invento tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación de dichos derivados del ácido barbitúrico.-

En la preparación de los derivados del ácido barbitúrico, se utilizan como materias intermedias los ésteres β -ciclohexilideno-etil malónico, cuya fórmula general está representada por la figura 4, en la cual R tiene la misma significación que más arriba y R' representa un alcohol con preferencia de pequeña masa molecular, siendo el radical etilo el más corrientemente utilizado.-

El procedimiento de preparar dichos ésteres malónicos consiste en condensar un halogenuro de β -ciclohexi

130
19996



lideno-etilo, el bromuro, por ejemplo, de fórmula $C_6H_{10}=CH-CH_2Br$ (P. Karrer, F. Kehrer, Helv. chim. Acta, 1942, t. 25. p. 29), con un éster malónico monosustituido de fórmula general representada por la figura 5 en la cual R y R' tienen las significaciones definidas más arriba. La condensación se realiza en presencia de un agente alcalino tal como el etilato sódico y en un disolvente orgánico, por ejemplo, etanol, benceno o carbonato de etilo.-

Según una variante del procedimiento, el éster malónico no está sustituido (R representa entonces hidrógeno) y el segundo sustituyente se introduce en el éster β -ciclohexilideno-etil malónico, obtenido por condensación del β -ciclohexilideno etilo sobre el éster malónico no sustituido, por condensación con un halogenuro de alcoholo o de aralcoholo en las mismas condiciones operatorias que las de la primera condensación.-

El invento se refiere también, a título de productos industriales nuevos, a los ésteres β -ciclohexilideno-etil malónicos precitados, que son materias intermedias en el procedimiento de preparación de los nuevos derivados del ácido barbitúrico según el invento.-

El procedimiento de preparación de los ácidos 5- β -ciclohexilideno-etil barbitúricos (figura 3) a partir de las materias intermedias constituidas por los ésteres β -ciclohexilideno-etil malónicos (figura 4) consiste en condensar estos últimos sobre la urea, en presencia de un agente de condensación alcalino tal como el etilato de sodio y en un disolvente orgánico, por ejemplo, el etanol o el ben-



199996

cono.-

En los ejemplos siguientes se da la descripción detallada de la preparación de algunos ésteres β -ciclohexilideno-etil malónicos sustituidos y de los derivados 5-(β -ciclohexilideno-etil) barbitúricos correspondientes, debiendo entenderse que los detalles de ejecución descritos pueden sufrir numerosas modificaciones y que el presente invento no se limita a estos derivados particulares.-

10

E J E M P L O 1.

Preparación del (β -ciclohexilideno-etil) etil malonato de etilo.

Este cuerpo está representado por la figura 4, en la cual $R = R' = C_2H_5$.

Se añade gota a gota a una solución de 12 grs. de etil-malonato de etilo (figura 5, $R = R' = C_2H_5$) en 40 c.c. de carbonato de etilo en presencia de etilato sódico preparado a partir de 1,5 grs. de sodio y 30 c.c. de alcohol etílico, una solución de 15 grs. de bromuro de β -ciclohexilideno-etilo en 20 c.c. de carbonato de etilo.-

Después de calentamiento durante una hora a 100° , la mezcla se recoge con agua, se extrae con éter y se concentra bajo vacío la solución etérea.-

El β -ciclohexilideno-etil-etil-malonato de etilo es un líquido soluble en la mayor parte de los disolventes orgánicos y que destila a $146-147^\circ$ bajo presión de

199996

13 OCT



2 mm. Rendimiento: 60%.-

A n á l i s i s

	Calculado	C 68,9	H 9,5
5	Encontrado	C 68,9	H 9,7

Preparación del ácido 5-(β -ciclohexilideno-etil)-5-etil barbitúrico. Este cuerpo está representado por la figura 3, en la cual R = C₂H₅.

10 Se calienta durante 48 horas a reflujo una solución alcohólica de 12 grs. del (β -ciclohexilideno-etil) etil-malonato de etilo precedentemente obtenido y 6 grs. de urea, en presencia de etilato sódico preparado partiendo de 2 grs. de sodio y 40 c.c. de alcohol etílico.-

15 Después de neutralizar la solución alcalina y destilar el disolvente, el producto se recoge con agua y se extrae con éter.-

La solución orgánica concentrada bajo vacío conduce a un residuo que, por recristalización en etanol al 50% , suministra el barbitúrico con un rendimiento de 60%.-

20 Este se presenta en forma de cristales incoloros, muy solubles en alcohol, en éter, poco solubles en agua, insolubles en éter de petróleo, con punto de fusión 165° C.

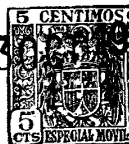
A n á l i s i s

25	Calculado	C 63,6	H 7,6	N 10,6
	Encontrado	C 63,7	H 7,8	N 10,8

E J E M P L O 2.

Preparación del β -ciclohexilideno-etil fenil

199996



malenato de etilo (figura 4 en la cual $R = C_6H_5$,
 $R' = C_2H_5$).

5 Se añade gota a gota una solución de 30 grs. de bromuro de β -ciclohexilideno-etilo en el carbonato de etilo a una solución de 30 grs. de fenil-malonato de etilo en el carbonato de etilo en presencia de etilato de sodio preparado partiendo de 3 grs. de sodio y 60 c.c. de alcohol etílico.-

10 Después de calentamiento de una hora a reflujo la mezcla se recoge con agua, se extrae con éter y se concentra bajo vacío la solución etérea.-

15 El β -ciclohexilideno-etil-fenil-malonato de etilo es un líquido soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos y que destila a 167-169° C. bajo presión de 1 mm. El rendimiento es de 65%.

A n á l i s i s

Calculado C 73,2 H 8,2

Encontrado C 73,3 H 8,2

20 Preparación del ácido 5-(β -ciclohexilideno-etil) 5-fenil barbitúrico (fig. 3 en la cual $R = C_6H_5$).

25 Se calienta 16 horas a reflujo una solución alcohólica de 10 grs. de β -ciclohexilideno-etil-fenil-malonato de etilo precedentemente obtenido y 4,5 grs. de urea en presencia de etilato de sodio preparado partiendo de 1,5 grs. de sodio y 30 c.c. de alcohol etílico.-

Después de neutralizar la solución alcalina y destilar el disolvente, el producto se recoge con agua y

199996

130 CT



se extrae con éter.-

La solución orgánica concentrada conduce a un residuo que, por recristalización en alcohol, suministra el barbitúrico con un rendimiento de 50%.-

5 El barbitúrico se presenta en forma de cristales incoloros, muy solubles en acetona, solubles en éter, etanol, insolubles en éter de petróleo, de punto de fusión 216° C.

10

A n á l i s i s

Calculado	C 69,2	H 6,5	N 9,0
Encontrado	C 69,4	H 6,5	N 9,2

E J E M P L O 3.

En este ejemplo se ilustra el procedimiento consistente en condensar el bromuro de β -ciclohexilideno etilo sobre un éster malónico no sustituido y en introducir luego el segundo sustituyente por una condensación análoga.

20

Preparación del β -ciclohexilideno-etil malonato de etilo (fig. 4 en la cual R = H, R' = C₂H₅).

25

Se añaden gota a gota 40 grs. de bromuro de β -ciclohexilideno-etilo a una solución calentada a reflujo de 30 grs. de malonato de etilo en 75 c.c. de alcohol, que contiene el etilato de sodio preparado a partir de 4 grs. de sodio y 80 c.c. de alcohol etílico. Después de calentar media hora a reflujo, el alcohol se destila, el residuo recogido en agua se extrae con éter y se concentra bajo vacío la

1300



19996

solución etérea.-

El β -ciclohexilideno-etil-malonato de etilo es un líquido soluble en la mayor parte de los disolventes orgánicos y que destila a 129-131° C. bajo presión de 2 mm. Rendimiento 50%

5

A n á l i s i s

Calculado C 67,1 H 9,0

Encontrado C 67,2 H 9,0

10

Preparación del bis-(β -ciclohexilideno-etil)-malonato de etilo (figura 4 en la cual R = β -ciclohexilideno-etilo, R' = C₂H₅).

Se añade gota a gota una solución de 20 grs. de bromuro de β -ciclohexilideno-etilo en carbonato de etilo a una solución de 25 grs. de β -ciclohexilideno-etil-malonato de etilo precedentemente obtenido, en presencia de etilato sódico preparado a partir de 2,2 grs. de sodio y 45 c.c. de alcohol etílico.-

15

Después de calentar una hora a 130° C. la mezcla se recoge con agua, se extrae con éter y se concentra en bajo vacío la solución etérea.-

20

El bis-(β -ciclohexilideno-etil)-malonato de etilo es un líquido soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos y que destila a 174-175° bajo presión de 2,5 mm. Rendimiento: 70%

25

A n á l i s i s

Calculado C 73,4 H 9,6

Encontrado C 73,4 H 9,7



1951

199996

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5 1º.- Un procedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido barbitúrico, según se han definido en esta Memoria, notable especialmente por las características siguientes consideradas por separado o en combinación:

10 a) Los ésteres β -ciclohexilideno-etil malónicos de fórmula general representada en la figura 4 donde R significa un alcohol saturado o etilénico, lineal, ramificado o cíclico, un arilo o aralcoholo, o el radical β -ciclohexilideno-etilo y R' representa un grupo alcoholo, se obtienen por condensación en medio orgánico, en presencia de
15 un agente alcalino, de un halogenuro de β -ciclohexilideno-etilo de fórmula $C_6H_{10} = OH - CH_2 - X$ con un éster malónico monosustituido de fórmula representada por la figura 5 en la cual R y R' tienen la significación citada;

20 b) Según una variante, el éster malónico no está sustituido (R representa entonces hidrógeno) y después de condensación con el halogenuro de β -ciclohexilideno-etilo, el producto resultante se condensa en condiciones operatorias análogas con un halogenuro de alcoholo o de aral-



13 OCT 1951

199996

oohilo;

5 c) Los ácidos 5 (β -ciclohexilideno-etil) barbitúricos se obtienen por condensación en medio orgánico, en presencia de un agente alcalino, de los ésteres β -ciclohexilideno-etil malónicos sobre la urea;

d) Dicho agente alcalino de condensación es el etilato sódico.-

10 2.- Un procedimiento de preparar nuevos derivados del ácido barbitúrico.-

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.-

Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.-

Madrid,

13 OCT. 1951

P. A.

Alberto de Eizaburu

Por Poder

Carl

19996



Fig. 1.

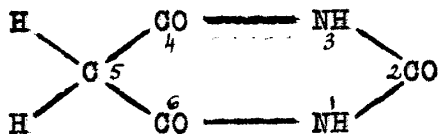


Fig. 2.

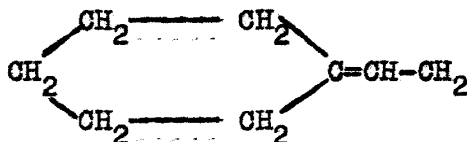


Fig. 3.

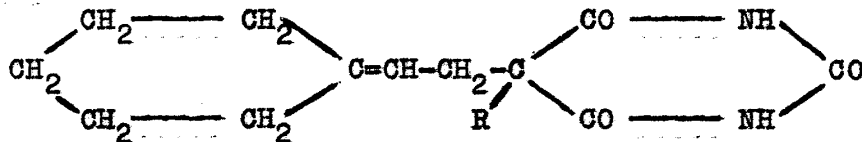


Fig. 4.

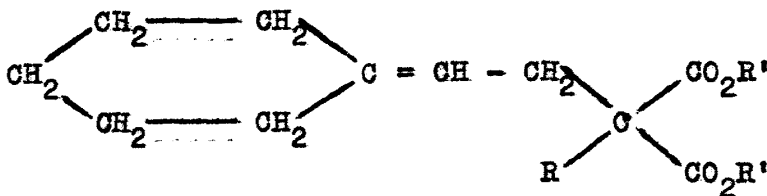
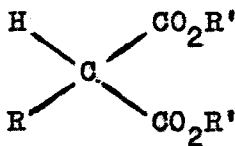


Fig. 5.



de Elzabura
E. Cortés