

AÑO 1958

Expediente núm.



244801

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años, en España

a favor de

MERCK & CO. Inc., de nacionalidad
norteamericana domiciliado en RAHWAY (New Jersey)
calle de East Lincoln Avenue núm 126

por:

Procedimiento para la preparación de acilhidracinas.

Nº 10683

Agente Sr. BOLIBAR

JE.

244801

14 OCT.



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

a favor de

MERCK & CO., Inc., de nacionalidad norteamericana, domiciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

"Procedimiento para la preparación de acilhidracinas".

M e m o r i a d e s c r i p t i v a .

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de hidracinas substituídas. En uno de sus aspectos más particulares, concierne a la preparación de hidracinas de ácidos acrílicos substituídos.



miento de este invento, son hidracinas N,N'-substituidas, en las que uno de los substitutos es el radical acilo del ácido β,β -difenilacrílico, y el segundo es otro radical acilo. Estos compuestos se pueden representar por la fórmula general, designada como Fórmula 1 en la hoja de fórmu
5 las anexa a esta memoria, donde R designa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, arilo, aralquilo, alcarilo o heterocíclico. Cada uno de estos radicales puede ser substituído o no sobstituído, y, en el caso de los radica
10 cales que contienen fracciones alquílicas, estos radicales pueden ser de cadena recta o ramificada.

Los compuestos de este invento se pueden emplear como antiespasmódicos sin acción sedante, y son asimismo útiles como potenciadores de la anestesia con barbitúri-
15 cos.

Estos nuevos compuestos se preparan mediante reacción de hidracida del ácido β,β -difenilhidracrílico con un acilante. La reacción se conduce a elevada temperatura, o sea a más de unos 70°C.

20 El material de partida para preparar los compuestos de este invento, N-(3,3-difenil-5-hidroxipropionil)-hidracina, se puede obtener mediante reacción de ésteres del ácido 3,3-difenil-3-hidroxipropiónico con hidracina. Los ésteres del ácido propiónico pueden prepararse
25 a su vez por una reacción de Reformatsky, utilizando benzofenona, un éster de un ácido α -haloacético, tal como bromoacetato de etilo, y cinc. Estas reacciones pueden indicarse por la serie de ecuaciones designadas como Fórmula 2.

30 La preparación de los compuestos de este invento



14 OCT

a partir de N-(3,3-difenil-3-hidroxi-
propionil)-hidracina puede efectuarse empleando cualquier acilante adecuado,
como un haluro de acilo o un anhídrido de ácido. La reac-
ción se conduce bien calentando N-(3,3-difenil-3-hidroxi-
5 propionil)-hidracina y el acilante en presencia de un di-
solvente apropiado. Pueden calentarse estas sustancias
ventajosamente colocando la mezcla de reacción en un baño
de vapor, para que refluya durante la reacción de deshi-
dratación. Es posible emplear temperaturas más altas, si
10 se quiere.

Los disolventes adecuados para uso en esta reac-
ción comprenden los disolventes no polares, substancial -
mente neutros, tales como hidrocarburos entre C₆ y C₁₀,
que pueden ser de cadena recta o ramificada; hidrocarburo-
15 ros aromáticos, como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburo-
s clorados de igual orden que los no substituídos;
ciclohexano, y otros hidrocarburos cicloalifáticos, éter
y otros disolventes similares. Los productos se recuperan
en forma de materiales cristalinos, y se pueden purificar
20 mediante técnicas de recristalización corrientes.

El invento se comprenderá mejor con ayuda de los
siguientes ejemplos, que se incluyen a título de ilustra-
ción, sin propósito de limitar el alcance del presente in-
vento.

25 EJEMPLO 1º. - N-(3-fenilcinamoil)-N'-formilhidracina.

A 700 ml. de benceno seco se añadieron 182 g. de
benzofenona y 80 g. de gránulos de cinc recién limpiados,
de malla 20-30. La mezcla se agitó rápidamente, y se ca-
lentó a reflujo. Luego se añadió a la mezcla, en término

244801

14 OCT



de dos horas, una solución de 185 g. de bromoacetato de etilo en 300 ml de benceno seco, manteniendo la mezcla de reacción a reflujo suave durante la adición. La mezcla resultante se sometió a reflujo otras tres horas, se enfrió en hielo, y se trató con una solución de 200 ml. de ácido sulfúrico concentrado y 1000 ml. de agua, añadiendo la solución a gotas durante una hora. Se agregaron 300 ml. de éter, y la capa orgánica se separó, se lavó con agua y solución de bicarbonato sódico, se desecó sobre sulfato magnésito, y se sometió a evaporación. Luego se añadió éter de petróleo al residuo, y se obtuvieron así 179 g. de 3,3-difenil-3-hidroxi-propionato de etilo, en agujas que fundieron a 77-80°C.

Este material se convirtió en la hidracida, sin ulterior purificación, como sigue:

Una mezcla de 60 g. del 3,3-difenil-3-hidroxi-propionato de etilo crudo y 120 ml. de hidrato de hidracina al 85% se calentó durante una hora en baño de vapor. La capa orgánica formada se separó y enfrió, y la hidracida cristalizó en barritas blancas. El producto, N-(3,3-difenil-3-hidroxi-propionil)-hidracina, se obtuvo en cantidad de 54,3 g., y dió un punto de fusión de 130-131°C. Este producto se utilizó en la preparación de N-(3-fenilcina-moil)-N'-formil-hidracina.

En 20 ml. de ácido fórmico al 98-100% se disolvieron despacio 6,0 g. de N-(3,3-difenil-3-hidroxi-propionil)-hidracina. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante diez minutos. Se retiró el ácido fórmico en exceso de la masa cristalina resultante, y se añadieron al sólido blanco 20 ml. de etanol absoluto. Los crista-



litos blancos dieron un peso de 4,5 g., y recristalizados en ácido acético diluido, produjeron barritas pequeñas con un punto de fusión de 251°C.

EJEMPLO 2º.-N-(3-fenilcinamoil)-N'-isobutirilhidracina.

5 A 50 ml. de benceno se añadieron 5,0 g. de N-(3, 3-difenil-3-hidroxipropionil)-hidracina y 2,11 g. de cloruro de isobutirilo. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante diez minutos, y cristalizó un lote de agujitas blancas. El sólido, que pesó 5,3 g., se recogió en 10 50 ml. de etanol absoluto caliente, y se agregaron 50 ml. de éter de petróleo. Después de reposar, la solución clara dió agujitas blancas, con un punto de fusión de 237-238°C.

EJEMPLO 3º. - N-(3-fenilcinamoil)-N'-(difenilacetil)-hidracina.

15 Se calentó a reflujo una mezcla de 4,4 g. de N-(3,3-difenil-3-hidroxipropionil)-hidracina y 4,0 g. de cloruro de difenilacetilo en 50 ml. de benceno seco. Se formó una solución homogénea, con vigoroso desprendimiento de cloruro de hidrógeno; en quince minutos, la mezcla en reflujo dió un prepipitado blanco. Se continuó calentando durante otros quince minutos, y el producto sólido pesó 7,0 gramos. Este producto se purificó disolviéndolo en 200 ml. de etanol absoluto y añadiendo 50 ml. de agua a la solución caliente. El producto cristalizó en agujitas blancas, con un punto de fusión de 232-234°C.

20 Otras N-3-fenilcinamoil-N'-acilhidracina, que pueden prepararse en forma similar a la expuesta en los anteriores ejemplos, comprenden N'-propionil, N'-butiril, N'-pentanoil y otras alcanoilhidracinas similares. Además,

25

30

244801



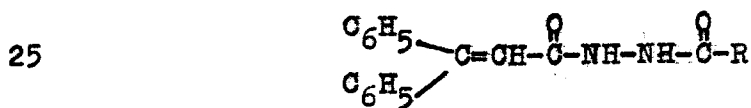
se preparan análogamente compuestos tales como N-(3-fenil-
 cinamoil)-N'naftoilhidracina, y las N'-cinamoil, N'-tenoil,
 N'-nicotinoil, N'-toluil y otras acilhidracinas de las
 series aroílica, aralcanoílica y alcaroílica, así como
 5 hidracinas substituídas con un radical acilo heterocíclico.

Los nuevos compuestos del presente invento son
 antiespasmódicos eficaces y potenciadores de barbitúricos,
 que se toman por vía bucal, y pueden administrarse por
 ello en forma de cápsulas o de tabletas. Las cápsulas
 10 deben contener aproximadamente 0,25 a 0,50 g. de las N-
 (3-fenilcinamoil)-N'-acilhidracinas puras. Las tabletas
 han de contener alrededor de 0,25 a 0,50 g. de las acil-
 hidracinas puras, así como una pequeña cantidad de un lu-
 bricante tal como estearato magnésico y un disgregante
 15 como el almidón de maíz. Los compuestos de este invento
 son asimismo utilizables en otras formulaciones corrien-
 tes.

N O T A
 =====

Se reivindica como objeto de esta patente:

20 1) Procedimiento para la preparación de acilhi-
 dracinas, especialmente de N-(3-fenilcinamoil)-N'-acilhi-
 dracinas, de la estructura general representada por la
 fórmula siguiente (que se designa en este memoria como
 Fórmula 1).



en la que R es un miembro elegido del grupo integrado por
 el átomo de hidrógeno y radicales alquilo, arilo, aralqui-

244801



lo, alcarilo y heterocícllos; el cual comprende tratar N-(3,3-difenil-3-hidroxiopropionil)-hidracina con un acilante, en condiciones de deshidratación.

5 2) Procedimiento para la preparación de acilhidracinas, especialmente de N-(3-fenilcinamoil)-N'-acilhidracinas, de la estructura general representada por la Fórmula 1, consignada en la reivindicación 1, en la que R es un miembro elegido del grupo integrado por el átomo de hidrógeno y radicales alquilo, arilo, aralquilo, alcarilo y
10 heterocíclicos; el cual comprende tratar N-(3,3-difenil-3-hidroxiopropionil)-hidracina con un acilante, a una temperatura no inferior a 70°C.

15 3) Procedimiento para la preparación de acilhidracinas, especialmente de N-(3-fenilcinamoil)-N'-acilhidracinas, de la estructura general representada por la Fórmula 1, consignada en la reivindicación 1, en la que R es un miembro elegido del grupo integrado por el átomo de hidrógeno y radicales alquilo, arilo, aralquilo, alcarilo y
20 heterocíclico; el cual comprende tratar N-(3,3-difenil-3-hidroxiopropionil)-hidracina con un acilante, en presencia de un disolvente no polar, substancialmente neutro, a una temperatura no inferior a 70°C.

25 4) Procedimiento para la preparación de acilhidracinas según la reivindicación 3, en el que la reacción se efectúa a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccionante.

5) Procedimiento para la preparación de acilhidracinas.

Esta memo-

- 8 -

244801



ria consta de ocho páginas escritas por una sola cara.

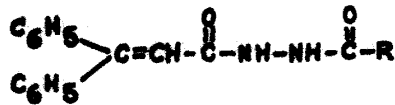
BARCELONA, 14 de Octubre de 1958.

P. A.

JOSE M. BOIXAR
P. A.

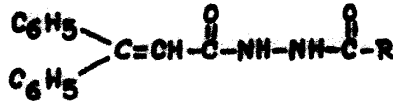
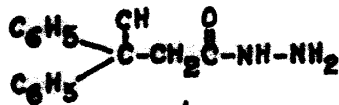
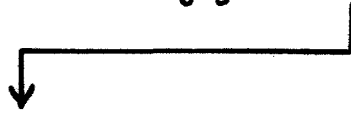
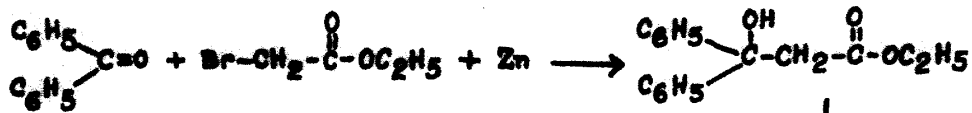


FORMULA 1



244801

FORMULA 2



P.H.
JOSE M. SOLER
P. P.