

Warszawa, dnia 16 sierpnia 1950 r.

CO7d 51/20



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ OPIS PATENTOWY

Nr 33828

Kl. 12 p, 7/01

J. R. Geigy A. G.

(Bazyleja, Szwajcaria)

Sposób wytwarzania kwasów C, C-cykloheptenylo alkylo — (lub alkenylo)-barbiturowych i ich soli

Zgłoszono 26 czerwca 1946 r.

Udzielono 21 września 1949 r.

Pierwszeństwo: 9 marca 1940 r. (Palestyna)

Stwierdzono, że można otrzymać nowe związki posiadające właściwości silnie nasenne i narlotyczne, wytwarzając pochodne kwasu barbiturowego, które w położeniu 5 zawierają obok rodnika alkylowego lub alkenylowego resztę cykloheptenyłową i które poza tym ewentualnie posiadają grupę alkyłową przy azocie. Nowe związki odznaczają się, w porównaniu ze znanymi związkami z resztą cyklopentenylową lub cykloheksenyłową, mniejszą toksycznością, lepszym smakiem i większą rozpiętością terapeutyczną.

W celu wytworzenia nowych związków wychodzi się korzystnie z estru kwasu cykloheptenylocyjanooctowego, np. z estru metylowego, który otrzymuje się przez kondensację suberonu z estrem cyjanooctowym w obecności niewielkich ilości piperydyny, jako ciecz wrzącą pod ciśnieniem 18 mm słupa rtęci w temperaturze 174°C. Po wprowadzeniu według znanych sposobów grupy alkyłowej lub alkenyłowej kondensuje się tak otrzymane estry z mocznikiem lub jednoal-

kylomocznikiem na odpowiednie pochodne kwasu barbiturowego.

Zamiast mocznika lub jednoalkylomocznika można do kondensacji użyć innych pochodnych mocznika, np. guanidyn, tiomoczników, dwucyjanodwuamidu i innych, i otrzymywane produkty pośrednie przeprowadzać w produkty końcowe. Można również do gotowego kwasu cykloheptenylobarbiturowego wprowadzać brakujące podstawniki. Zamiast pochodnych kwasu cyjanooctowego można do syntezy nowych kwasów barbiturowych użyć odpowiednich pochodnych kwasu malonowego, można też zamiast estrów stosować nityle, amidy, chlorki i tym podobne. Przez zobojętnianie tych kwasów barbiturowych zasadami nieorganicznymi lub organicznymi otrzymuje się odpowiednie sole.

Przykład I. Do roztworu 4,6 g sodu w 100 cm³ absolutnego alkoholu etylowego dodaje się 20,7 g estru metylowego kwasu cykloheptenylocyjanooctowego i 12 g mocznika, po czym roztwór ogrzewa się w ciągu około 8 go-

żzin do temperatury 80° C. Następnie oddestylowuje się alkohol w próżni, rozpuszcza pozostałość w zimnej wodzie, zobojętnia rozcieńczonym kwasem solnym i odsącza powstały osad. Po przekrystalizowaniu z rozcieńczonego alkoholu otrzymuje się kwas *C,C*-cykloheptenylometylobarbiturowy w postaci bezbarwnych igieł o smaku słabo gorzkim, które topią się w temperaturze 215° C.

Przykład II. Postępując analogicznie jak w przykładzie I, lecz stosując zamiast estru metylowego kwasu cykloheptenylometylocyjanooctowego równoważną ilość estru etylowego kwasu cykloheptenylometylocyjanooctowego otrzymuje się kwas *C,C*-cykloheptenylometylobarbiturowy w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 174° C. Przez rozpuszczenie 2,5 g tego kwasu w roztworze 0,23 g sodu w 20 cm³ alkoholu otrzymuje się po oddestylowaniu alkoholu sól sodową w postaci bezbarwnego proszku rozpuszczalnego w wodzie.

Przykład III. 23,3 g estru metylowego kwasu cykloheptenylometylocyjanooctowego i 12,2 g subtelnie sproszkowanego azotanu guanidyny ogrzewa się z roztworem 4,6 g sodu w 100 cm³ metanolu w ciągu 6 godzin do temperatury 70° C, odpędza metanol na łaźni wodnej i pozostałość gotuje w ciągu 6 godzin z ośmiokrotną ilością 25% kwasu siarkowego. Po oziębieniu odsącza się osad i przekrystalizowuje go z estru octowego. Kwas *C,C*-cykloheptenylometylobarbiturowy ma postać bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 157° C.

Przykład IV. 20,7 g estru metylowego kwasu cykloheptenylometylocyjanooctowego i 9 g dwucyjanodwuamidu ogrzewa się z roztworem 4,6 g sodu w 100 cm³ metanolu w ciągu 8 godzin do temperatury około 70° C. Po oziębieniu dodaje się kroplami 24 g siarczanu dwumetylowego, uważając, aby temperatura nie wzrosła ponad 50° C.

Następnie odpędza się metanol na łaźni wodnej i gotuje pozostałość z dziesięciokrotną ilością 25% kwasu siarkowego. Wydzielający się kwas *C,C*-cykloheptenylometylo-*N*-metylobarbiturowy po przekrystalizowaniu z 30% alkoholu ma postać bezbarwnych słupków o temperaturze top-

nienia 124° C. Analogicznie otrzymuje się kwas *C,C*-cykloheptenylometylo-*N*-metylobarbiturowy o temperaturze topnienia 105° C.

Przykład V. 22,1 g estru metylowego kwasu cykloheptenylometylocyjanooctowego kondensuje się w roztworze 4,6 g sodu w 100 cm³ metanolu z 8 g tiomocznika. Po 6-godzinnym gotowaniu oddestylowuje się metanol, rozpuszcza pozostałość w wodzie i wytrąca powstały kwas *C,C*-cykloheptenylometylobarbiturowy przez zobojętnienie rozcieńczonym kwasem octowym. Produkt po przekrystalizowaniu z alkoholu ma postać bezbarwnych słupków o temperaturze topnienia 169° C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kwasów *C,C*-cykloheptenylometylo- (lub alkenylometylo)-barbiturowych i ich soli, znamienny tym, że kwasy cykloheptenylometylo- (lub alkenylometylo)-cyjanooctowe lub ich pochodne przeprowadza się według znanych metod z mocznikiem lub jednoalkylowanymi mocznikami w kwasy *C,C*-cykloheptenylometylo- (lub alkenylometylo)-barbiturowe lub w odpowiednie *N*-alkylowane kwasy barbiturowe, po czym otrzymane kwasy ewentualnie przeprowadza się w ich sole.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że kwasy cykloheptenylometylo- (lub alkenylometylo)-cyjanooctowe lub ich pochodne kondensuje się z pochodnymi mocznika, np. guanidynami, dwucyjanodwuamidem, tiomocznikami, eterami izomocznika lub z ich pochodnymi alkylowymi, po czym powstające produkty pośrednie przeprowadza się w produkty końcowe.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że kwas cykloheptenylometylocyjanooctowy lub jego pochodne kondensuje się z mocznikiem lub jego pochodnymi i do produktów pośrednich wprowadza według znanych metod brakującą podstawniki, po czym w razie potrzeby przeprowadza się produkty pośrednie w produkty końcowe.

J. R. Geigy A. G.

Zastępca: G. Lauter

adwokat

