

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

111270

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

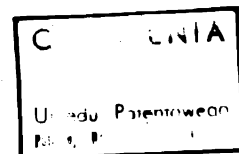
Zgłoszono: 06.11.78 (P. 210740)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 10.09.79

Opis patentowy opublikowano: 30.09.1981

Int. Cl.².
C07D 239/62



Twórcy wynalazku: Bogusław Bobrański, Jerzy Giełdanowski, Krystyna Stankiewicz,
Stefania Halina Kowalczyk-Bronisz

Uprawniony z patentu tymczasowego: Akademia Medyczna,
Wrocław (Polska)

Sposób wytwarzania nowych kwasów p-(N-barbiturylo)-fenyloalkanokarboksylowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych kwasów p-(N-barbiturylo)-fenyloalkanokarboksylowych o wzorze ogólnym 1, w którym gdy R_1 oznacza atom wodoru to R_2 oznacza atom wodoru, rodnik butylowy lub fenyłowy, a gdy R_1 oznacza rodnik etylowy to R_2 oznacza rodnik etylowy lub fenyłowy, R_3 zaś resztę kwasu alkanokarboksylowego zawierającego dwa, trzy lub cztery atomy węgla, związaną z pierścieniem aromatycznym węglem α , β lub γ .

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku nie są opisane w piśmiennictwie chemicznym. Wykazują one działanie przeciwpadaczkowe porównywalne bądź silniejsze od butapirazolu.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowych kwasów p-(N-barbiturylo)-fenyloalkanokarboksylowych o wzorze ogólnym 1, w którym gdy R_1 oznacza atom wodoru to R_2 oznacza atom wodoru, rodnik butylowy lub fenyłowy, a gdy R_1 oznacza rodnik etylowy to R_2 oznacza rodnik etylowy lub fenyłowy, R_3 zaś resztę kwasu alkanokarboksylowego zawierającego dwa, trzy lub cztery atomy węgla, związaną z pierścieniem aromatycznym węglem α , β lub γ , polega na tym, że odpowiedni kwas p-amino-fenyloalkanokarboksylowy kondensuje się z cyjanianem potasowym w środowisku kwaśnym od kwasu solnego, po czym otrzymany kwas p-ureidofenyloalkanokarboksylowy o wzorze ogólnym 2, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji kondensacji z dwuwartym kwasem malonowym lub jego alkilo, arylo albo alkilo-arylo pochodnymi wobec etoksylanu sodu. Z mieszaniny reakcyjnej oddestylowuje się etanol i pozostałość zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym dla wydzielenia produktu, który odsacza się i oczyszcza przez krystalizację. Najlepszą wydajność związków o wzorze 1 uzyskuje się stosując 6 moli etoksylanu sodu na 1 mol niepodstawionego malonianu, stosując 5 moli etoksylanu sodu na 1 mol monopodstawionego malonianu oraz stosując 4 mole etoksylanu sodu na 1 mol dwupodstawionego malonianu.

Celowość syntezy kwasów p-(N-barbiturylo)-fenyloalkanokarboksylowych została potwierdzona w trakcie badań farmakologicznych, okazało się bowiem, że podstawienie pierścienia barbiturowego przy atomie azotu rodnikiem fenyloalkanokarboksylowym sposobem według wynalazku powoduje znacznie lepszą wchłanianiałość wytworzonego związku w porównaniu np. do kwasu 1-cykloheksylo-5, 5-dwualkilobarbiturowego oraz kwasu

1,3-dwucykloheksylo-5, 5-dwualkilobarbiturowego, należących do czynnych przeciwwzapalnie pochodnych barbiturowych. Otrzymane sposobem według wynalazku związku stanowią substancje drobnokrystaliczne, słabo rozpuszczalne w wodzie, metanolu, etanolu i nierozpuszczalne w niepolarnych rozpuszczalnikach organicznych.

Działanie przeciwwzapalne tych związków wykazane zostało w badaniach farmakologicznych prowadzonych in vivo na szczurach, przy czym otrzymane wyniki porównywano z preparatem odniesienia, którym był butapirazol. Preparaty wprowadzono w dawce 40 mg/kg, to znaczy dwukrotnie wyższej niż przeciwwzapalna DE_{min} -butapirazolu.

W zapaleniu ksylenowym oraz karageninowym badane kwasy np. kwas p-(N-barbiturylo)-fenylopropionowy, kwas p-(5-etylo-5-fenylo-N-barbiturylo)-fenylopropionowy, kwas p-(5-butylo-N-barbiturylo)-fenylooctowy oraz kwas α -[p-(N-barbiturylo)-fenylo]-masłowy wykazują działanie przeciwwzapalne silniejsze niż preparat kontrolny. Efekt ich działania przeciwobrzękowego w zapaleniu karageninowym zaznaczony jest szczególnie w 1–3 godzinie rozwoju zapalenia. Kwasy te wykazują szczególnie korzystne działanie antyproliferacyjne, zapobiegając nawet trzykrotnie silniej niż butapirazol rozwojowi indukowanego ziarniniaka. Działanie przeciwwzapalne kwasów p-(N-barbiturylo)-fenyloalkanokarboksylowych stwierdzono po dożołądkowym wprowadzeniu związków, przy czym nie obserwowano zaburzeń w zachowaniu się zwierząt, nie notowano utraty łaknienia, spadku ciężaru ciała ani objawów dyspeptycznych. Związki te są dobrze tolerowane przez zwierzęta.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w czterech przykładach wykonania.

P r z y k ł a d I. Alkilo-arylo pochodna kwasu β -[p-(5-etylo-5-fenylo-N-barbiturylo)-fenylo]-propionowego.

a) 33,04 g kwasu β -(p-aminofenylo)-propionowego rozpuszcza się w 200 cm³ wody przez dodanie 20 cm³ stężonego kwasu solnego i mieszając wprowadza porcjami roztwór 24,32 g, to jest 0,3 mola, cyjanianu potasu w 100 cm³ gorącej wody. Następnie dodaje się kroplami stężony kwas solny, aż do reakcji kwaśnej mieszaniny reakcyjnej. Mieszaninę, z której już w trakcie dodawania cyjanianu potasu wydziela się osad, pozostawia się na kilka godzin do krystalizacji. Wydzielone kryształy odsącza się i poddaje krystalizacji z wody. Otrzymuje się 34,6 g kwasu β -(p-ureidofenylo)-propionowego, który topnieje w 198–200°C, po czym krzepnie i następnie ponownie topnieje w 230–232°C.

b) W 100 cm³ bezwodnego etanolu rozpuszcza się 3,68 g sodu metalicznego, dodaje następnie 8,32 g kwasu β -(p-ureidofenylo)-propionowego, 10,57 g dwuetylowego estru kwasu etylofenylomalonowego i otrzymaną mieszaninę ogrzewa przez 60 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, zaopatrzoną u wylotu w rurkę z chlorkiem wapnia. Następnie oddestylowuje się etanol, pozostałość zakwasza kwasem solnym rozcieńczonym, pozostawia na 24 godziny do krystalizacji, wydzielany osad odsącza, przemywa wodą i krystalizuje z 50% etanolu. Otrzymuje się 12,63 g kwasu β -[p(5-etylo-5-fenylo-N-barbiturylo)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 199–201°C.

P r z y k ł a d II. Alkilo-arylo-pochodna kwasu γ -[p-(N-barbiturylo)-fenylo]-masłowego.

a) 35,84 g kwasu γ -(p-aminofenylo)-masłowego rozpuszcza się w 200 cm³ wody przez dodanie 20 cm³ stężonego kwasu solnego i wśród mieszania wprowadza porcjami roztwór 24,32 g, to jest 0,3 mola, cyjanianu potasu w 100 cm³ gorącej wody. Następnie dodaje się kroplami stężony kwas solny do wyraźnej kwaśnej reakcji mieszaniny reakcyjnej. Mieszaninę tę, z której już w czasie dodawania cyjanianu wydziela się osad, pozostawia się na kilka godzin, kryształy odsącza i oczyszcza przez krystalizację z rozcieńczonego etanolu. Otrzymuje się 39,65 g kwasu γ -(p-ureidofenylo)-masłowego o temperaturze topnienia 190–191°C.

b) W 100 cm³ bezwodnego etanolu rozpuszcza się 3,68 g sodu metalicznego, dodaje 8,89 g kwasu γ -(p-ureidofenylo)-masłowego, następnie 10,57 g dwuetylowego estru kwasu etylofenylomalonowego i otrzymaną zawiesinę ogrzewa przez 60 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, zaopatrzoną u wylotu w rurkę z chlorkiem wapnia. Następnie oddestylowuje się etanol, pozostałość zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym, pozostawia na 24 godziny do krystalizacji, wydzielony osad odsącza, przemywa wodą i krystalizuje z 50% etanolu. Otrzymuje się 12,81 g kwasu γ -[p-(5-etylo-5-fenylo-N-barbiturylo)-fenylo]-masłowego o temperaturze topnienia 157–159°C.

P r z y k ł a d III. Kwas α -[p-(n-barbiturylo)-fenylo]-masłowy

a) 35,84 g kwasu α -(p-aminofenylo)-masłowego rozpuszcza się w 200 cm³ wody, dodając 20 cm³ stężonego kwasu solnego i wśród mieszania wlewa się porcjami roztwór 24,32 g, to jest 0,3 mola, cyjanianu potasu w 100 cm³ gorącej wody. W czasie reakcji wydziela się osad. Mieszaninę doprowadza się do wyraźnej kwaśnej reakcji, dodając kroplami stężony kwas solny, pozostawia na kilka godzin do zakończenia krystalizacji, kryształy odsącza i oczyszcza przez krystalizację z wody. Otrzymuje się 37,47 g kwasu α -(p-ureidofenylo)-masłowego o temperaturze topnienia 138–140°C.

b) W 100 cm³ bezwodnego etanolu rozpuszcza się 5,52 g sodu metalicznego, dodaje 8,89 g kwasu α -(p-ureidofenylo)-masłowego, następnie 6,41 g dwuetylowego estru kwasu malonowego i otrzymaną zawiesinę ogrzewa

się przez 60 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną zaopatrzoną u wylotu w rurkę z chlorkiem wapnia. Następnie oddestylowuje się etanol, pozostałość zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym, pozostawia przez około 12 godzin do krystalizacji w temperaturze około 0°C, odsącza wydzielane kryształy i krystalizuje z 50% etanolu. Otrzymuje się 8,75 g kwasu α -[p-(N-barbiturylo)-fenylo]-masłowego o temperaturze topnienia 272–273°C.

Przykład IV. 5-alkilopochodna kwasu α -[p-(N-barbiturylo)-fenylo]-propionowego.

a) 33,04 g kwasu α -(p-aminofenylo)-propionowego rozpuszcza się w 200 cm³ wody przez dodanie 20 cm³ stężonego kwasu solnego i mieszając wlewa porcjami roztwór 24,32 g, to jest 0,3 mola, cyjanianu potasu w 100 cm³ gorącej wody. Następnie dodaje się kroplami stężony kwas solny do wyraźnej kwaśnej reakcji mieszaniny. W trakcie reakcji produkt wydziela się w postaci oleju, który po 24 godzinach krzepnie. Wydzielone kryształy odsącza się i oczyszcza przez krystalizację z wody. Otrzymuje się 36,3 g kwasu α -(p-ureidofenylo)-propionowego, który topi się w temperaturze 154–157°C.

b) W 100 cm³ bezwodnego etanolu rozpuszcza się 4,6 g sodu metalicznego, dodaje się 8,32 g kwasu α -(p-ureidofenylo)-propionowego i 8,65 g dwuetylowego estru kwasu butylomalonowego. Otrzymaną zawiesinę ogrzewa się przez czas 60 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, zaopatrzoną u wylotu w rurkę z chlorkiem wapnia. Następnie oddestylowuje się etanol, pozostałość zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym i wydzielany osad odsącza się, przemywa wodą i krystalizuje z mieszaniny czterochloru węgla i etanolu. Otrzymuje się 8,65 g kwasu α -[p-(5-butylo-N-burbiturylo)-fenylo]-propionowego, który topi się w temperaturze 173–176°C.

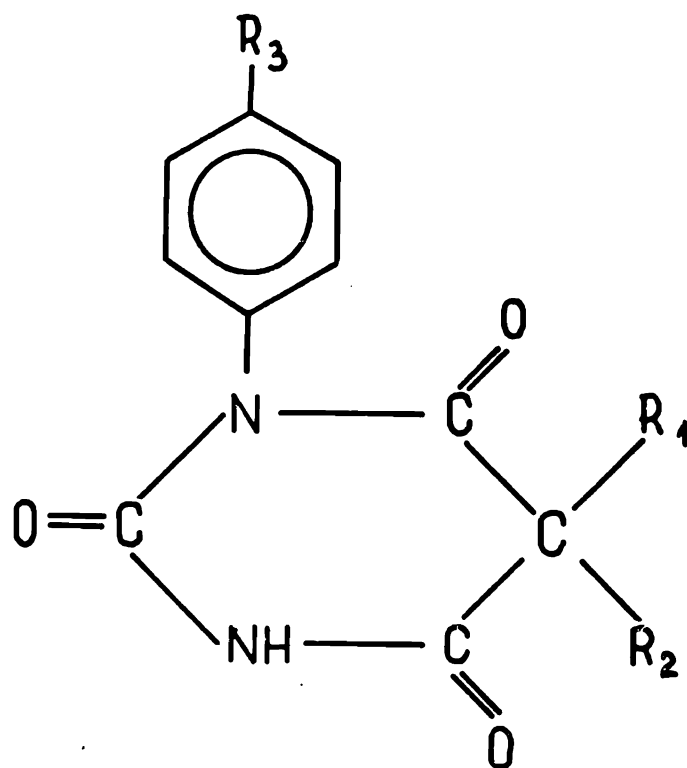
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych kwasów p-(N-barbiturylo)-fenylo-alkanokarboksylowych o wzorze ogólnym 1, w którym gdy R₁ oznacza atom wodoru to R₂ oznacza atom wodoru, rodnik butylowy lub fenyłowy, a gdy R₁ oznacza rodnik etylowy to R₂ oznacza rodnik etylowy lub fenyłowy, R₃ zaś resztę kwasu alkanokarboksylowego zawierającego dwa, trzy lub cztery atomy węgla, związaną z pierścieniem aromatycznym węglem α , β lub γ , z n a m i e n n y t y m, że odpowiedni kwas p-amino-fenyloalkanokarboksylowy kondensuje się z cyjanianem potasowym w środowisku kwaśnym od kwasu solnego, po czym otrzymany kwas p-ureidofenyloalkanokarboksylowy o wzorze ogólnym 2, w którym R₃ ma wyżej podane znaczenie, poddaje się kondensacji z dwuestrem kwasu malonowego lub jego alkilo, arylo albo alkilo-arylo pochodnymi wobec etoksylanu sodu, a następnie z mieszaniny reakcyjnej oddestylowuje się etanol, zaś pozostałość zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym dla wydzielenia produktu, który odsącza się, a następnie oczyszcza przez krystalizację.

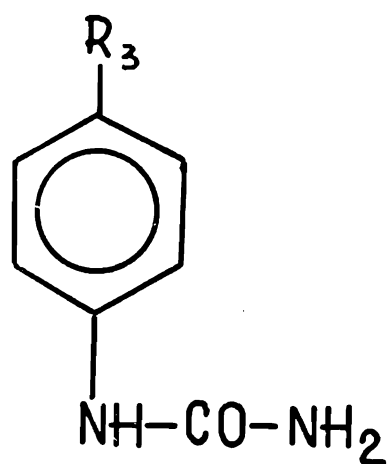
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że przy stosowaniu dwuestru kwasu malonowego używa się 6 moli etoksylanu sodu na 1 mol malonianu.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że przy stosowaniu monopodstawionego malonianu używa się 5 moli etoksylanu sodu na 1 mol malonianu.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że przy stosowaniu dwupodstawionego malonianu używa się 4 mole etoksylanu sodu na 1 mol malonianu.



Wzór 1



Wzór 2