

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIŚ PATENTOWY

Nr 47580

Kl 12 p, 7/01
Kl. internat. C 07 d

VEB. Arzneimittelwerk Dresden*)

Radebeul, Niemiecka Republika Demokratyczna

Sposób wytwarzania terapeutycznie wartościowych pochodnych kwasu 5,5 – fenylochlorobarbiturowego

Patent trwa od dnia 7 listopada 1961 r.

Pierwszeństwo: 17 kwietnia 1961 r. (Niemiecka Republika Demokratyczna)

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych kwasu 5,5-fenylochlorobarbiturowego o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają wodór lub niższe grupy alkilowe.

Znany jest sposób wytwarzania kwasów 5-mono-5,5-dwuchloro- i 5,5-alkilochloro-barbiturowych.

Na przykład kwas 5,5-dwuchlorobarbiturowy otrzymuje się działając na czterometyloallosantynę tróchlorkiem fosforu (B. 27/3083).

Kwas 5,5-dwuchloro-1,3-dwuetylobarbiturowy wytwarza się działając na mieszaninę dwuetylomocznika, kwasu małonowego $POCl_3$ z HCl i chloranem potasu. (Sembritzki B. 30/1818 ff).

Kwasy 5-bromobarbiturowe posiadające w po-

zycji C_5 wolny atom wodoru są silnymi kwasami, tworzą z amoniakiem trwałe sole amonowe nie rozkładające się całkowicie nawet pod wpływem silnych kwasów mineralnych. Te sole amonowe dają z wrzącym kwasem solnym kwasy 5-chlorobarbiturowe, które charakteryzują się w pozycji C_5 wolnym atomem wodoru.

Związki te, podobnie jak wolny kwas barbiturowy lub monoalkilowane kwasy barbiturowe są farmakologicznie nieczynne lub silnie toksyczne. Z tego względu znalazły one zastosowanie tylko jako produkty pośrednie przy otrzymywaniu leków.

W przeciwieństwie do tego, związki wytwarzane sposobem według wynalazku, wykazują nadspodziewanie ciekawe działanie farmakologiczne, pozwalające na zastosowanie ich jako środków terapeutycznych. W teście przeciwekonwulsyjnym działają one tak samo mocno

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są dr Helmut Wunderlich i Hans Goldhahn.

albo silniej, aniżeli kwas 5,5-fenyl-etylobarbiturowy, wypróbowany jako środek przeciw epilepsji.

Działanie przeciw 100% śmiertelnym dawkom kardiazolu

Substancja	dawka w mg/kg myszy	Czas podawania dootrzewno przed iniekcją kardiazolu w godz.	W y n i k
Luminal	10	1	1 z 5 zwierząt przeżyło, drgawki osłabione
	40	2	wszystkie zwierzęta przeżyły
kwas 5,5-fenylchloro- barbiturowy	10	1	3 z 5 zwierząt przeżyło, drgawki silnie osłabione
	40	2	wszystkie zwierzęta przeżyły

Według wynalazku wspomniane pochodne kwasu barbiturowego można otrzymać z kwasu 5,5-fenylbromobarbiturowego przez proste traktowanie kwasem solnym, korzystnie w środowisku metanolu lub innych alkoholi alifatycznych.

Proces można również prowadzić w wodnej zawieszynie. Łatwość wymiany bromu na chlor wynika ze szczególnego charakteru wiązania w kwasach 5,5-fenylbromobarbiturowych. Pod wpływem grup karbonylowych, tworzy się widocznie łatwo reagująca postać graniczna cząsteczki (wzory 2, 3), która wyróżnia się zawartością „aktywnego bromu” (Br^+). Ten charakter aktywnego bromu którego dotychczas nie znano w kwasach 5,5-fenylbromobarbiturowych, można łatwo udowodnić za pomocą znanego uwalniania jodu z roztworu jodku potasowego przez „aktywny brom”.

Według odmiany sposobu według wynalazku, nowe związki można również otrzymać przez bezpośrednie chlorowanie kwasu fenylbarbiturowego o wzorze 4, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie. Chlor wprowadza się przy tym do alkoholowego roztworu albo wodnej zawiesziny odpowiedniego kwasu fenylbarbiturowego. Ponieważ w czasie chlorowania nie zawsze można uniknąć tworzenia się związków N-chlorowych, jako produktów pośrednich, które odznaczają się zwiększoną reaktywnością,

droga ta nie zawsze jest bezpieczna. Przed rekrytalizacją produktów końcowych, zaleca się ogrzewanie wodą w temperaturze wrzenia, w celu usunięcia przyczepionego chloru jak też związków N-chlorowych. Wydajność przy bezpośrednim chlorowaniu są odpowiednio nieco niższe, aniżeli w przypadku pierwszej odmiany sposobu według wynalazku, co jednak niweluje się ze względu na niską cenę chloru.

Przykład I. 130 części kwasu 5,5-fenylbromobarbiturowego (Am. Soc. 47, 1125) rozpuszcza się na gorąco w 700 częściach izopropanolu i krótko ogrzewa do wrzenia z 200 częściami stężonego HCl . Po wlewniu podwójnej objętości wody wykrystalizowuje około 100 części praktycznie czystego kwasu 5,5-fenylchlorobarbiturowego (temperatura topnienia $205 - 208^\circ$).

Przykład II. 130 części kwasu 5,5-fenylbromobarbiturowego rozpuszcza się w temperaturze pokojowej w 650 częściach metanolu. Klarowny roztwór wlewa się do 300 części stężonego HCl . Po krótkim okresie stania rozcieńcza się wodą do podwójnej objętości. Wykrystalizowuje 95—100 części kwasu 5,5-fenylchlorobarbiturowego, który po rekrytalizacji z izopropanolu wykazuje temperaturę topnienia $204 - 207^\circ$.

Przykład III. 42 części kwasu 1-metylo-5,5-fenylbromobarbiturowego (temperatura top-

nienia 127—129°) w 350 częściach izopropanolu ogrzewa się krótko do wrzenia ze 150 częściami stężonego HCl i w końcu wlewa do wody. Obficie krystalizujący kwas 1-metylo-5,5-fenylchlorobarbiturowy topnieje w 160—162°.

Przykład IV. 0,2 mola kwasu 5,5-fenylbromobarbiturowego z 400 ml stężonego HCl ogrzewa się przez 30 minut do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu odsącza się. Otrzymuje się 90% teorii praktycznie czystego kwasu 5,5-fenylchlorobarbiturowego.

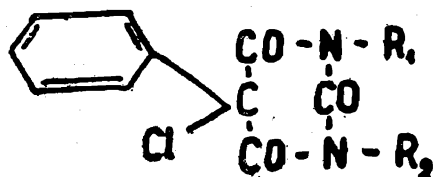
Przykład V. 245 g kwasu fenylobarbiturowego zawiesza się w 1800 ml wody i wprowadza w ciągu 2 godzin, 84 g gazowego chloru. Po odsączeniu surowy produkt wygotowuje się z 2 litrami wody. Wykazuje on temperaturę topnienia 196—200°. Wydajność surowego produktu wynosi 75%. Po rekrytalizacji z izopropanolu temperatura topnienia wzrasta do 205—208°. Wydajność produktu czystego wynosi około 60% w odniesieniu do użytego kwasu 5-fenylobarbiturowego.

Zastrzeżenia patentowe

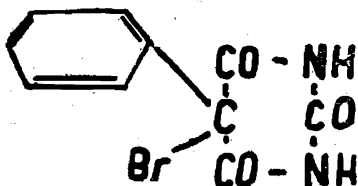
1. Sposób wytwarzania terapeutycznie wartościowych pochodnych kwasu 5,5-fenylchlorobarbiturowego o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają wodór lub niższe reszty alkilowe, znamieny tym, że pochodne kwasu 5,5-fenylbromobarbiturowego o wzorze 5, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji w roztworze lub zawiesinie z kwasem solnym.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że pochodne kwasu fenylobarbiturowego o wzorze 4, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji w roztworze lub zawiesinie z gazowym chlorem.

VEB Arzneimittelwerk Dresden

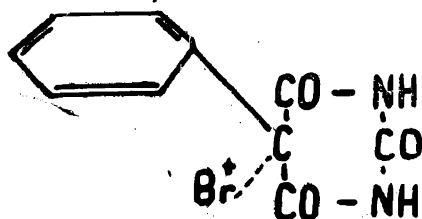
Zastępca: mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy



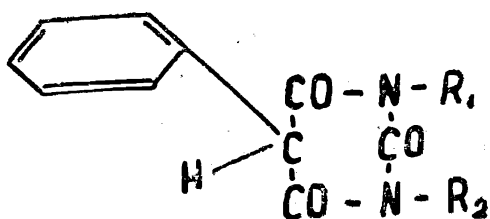
Wzór 1



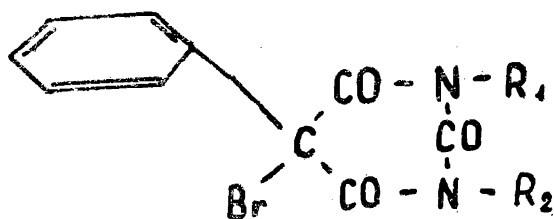
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5