



Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

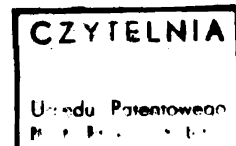
Int. Cl.⁷ C07C 127/17

Zgłoszono 18.10.78 (P. 210386)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono 24.03.80

Opis patentowy opublikowano 31.03.1982



Twórcy wynalazku: Bogusław Bobrański, Krystyna Stankiewicz

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

**Sposób wytwarzania nowych kwasów
p-ureidofenyloalkanokarboksylowych**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych kwasów p-ureidofenyloalkanokarboksylowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza resztę kwasu alkanokarboksylowego zawierającego dwa, trzy lub cztery atomy węgla, związaną z pierścieniem aromatycznym węglem α , β lub γ .

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku są związkami nowymi i stanowią produkty pośrednie do syntezy zwłaszcza kwasów N-barbiturylofenyloalkanokarboksylowych, o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 oznaczają albo atom wodoru albo rodniki alkilowe lub aryłowe, R_3 zaś resztę kwasu alkanokarboksylowego związaną w położeniu α , β lub γ , wykazujących działanie przeciwwzpalne porównywalne lub silniejsze od butapirazolu.

Od 1882 r. znany jest, wynaleziony i opisany przez Traubego, sposób wytwarzania kwasu p-ureidofenylooctowego polegający na działaniu chlorocyjanem na alkoholowy roztwór kwasu p-aminofenylooctowego i hydrolizę powstałego kwasu p-cyjanoamidofenylooctowego.

Inny sposób znany od 1920 r., stosowany przez Risinga, polega natomiast na traktowaniu nitrilu kwasu p-aminofenylooctowego albo chlorowodoru p-aminofenylooctanu metylu wodnym roztworem cyjanianu potasowego.

Zgodnie z doniesieniami literaturowymi pochodne kwasu p-ureidofenylooctowego czyli p-karboksymetylofenyloamocznika wykazują działanie hipnotyczne i uspakajające.

2

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych kwasów p-ureidofenyloalkanokarboksylowych o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza resztę kwasu alkanokarboksylowego zawierającego dwa, trzy lub cztery atomy węgla związaną z pierścieniem aromatycznym węglem α , β lub γ . Istota wynalazku polega na tym, że odpowiedni kwas p-aminofenyloalkanokarboksylowy traktuje się cyjanianem potasu i kwasem solnym, a wydzielony produkt odsacza się i oczyszcza przez krystalizację.

Podczas badań okazało się, że zastąpienie reszty kwasu octowego przy pierścieniu fenylowym resztą innego kwasu alkanokarboksylowego związaną z pierścieniem aromatycznym węglem α , β lub γ pozwala na uzyskanie produktu pośredniego do wytwarzania dalszej liczby nowych kwasów N-barbiturylofenyloalkanokarboksylowych o właściwościach przeciwwzpalnych.

Nowe kwasy N-barbiturylofenyloalkanokarboksylowe, o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 oznaczają albo atom wodoru albo rodniki alkilowe lub aryłowe, R_3 zaś resztę kwasu alkanokarboksylowego związaną z pierścieniem aromatycznym węglem α , β lub γ , otrzymuje się przez kondensację wytworzonego sposobem według wynalazku kwasu p-ureidofenyloalkanokarboksylowego o wzorze ogólnym 1, z dwuściem kwasu malonowego lub jego alkilo, arylo lub alkilo — arylo pochodnymi wobec etoksylanu sodu. Z mieszaniny reakcyjnej oddestylowuje się etanol i pozostałość zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym dla wydzielania produktu, który odsacza się i oczyszcza przez krystalizację. Najlepsza

wydajność związków o wzorze 2 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.

W trakcie badań nad syntezą okazało się że podstawienie pierścienia barbiturowego przy atomie azotu rodnikiem fenylalkanokarboksylowym sposobem według wynalazku powoduje znacznie lepszą wchłanianą wytworzonego związku w porównaniu np. do kwasu 1-cykloheksylo-5,5-dwualkilobarbiturowego oraz kwasu 1,3-dwucykloheksylo-5,5-dwualkilobarbiturowego, należących do czynnych przeciwwzpalnie pochodnych barbiturowych.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki stanowią substancje drobnokrystaliczne, słabo rozpuszczalne w wodzie, metanolu, etanolu i nierozpuszczalne w niepolarnych rozpuszczalnikach organicznych.

Działanie przeciwwzpalne tych związków wykazane zostały 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 przeciwwzpalne DEmin butapirazolu.

W zapaleniu ksylenowym oraz karageninowym badane kwasy np. kwas p-(N-birbifurylo)-fenylopropionowy, p-(5-etylo 5-fenilo-N-barbiturylo)-propionowy lub kwas α -(p-1-barbiturylo)-fenylomasłowy wykazują działanie przeciwwzpalne silniejsze niż preparat kontrolny. Efekt ich działania przeciwwzpalnego 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 ziarniaka. Działanie przeciwwzpalne kwasów N-barbiturylo-fenylalkanokarboksylowych stwierdzono po dożładowym 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.

P r z y k ł a d I. Sposób opisany w tym przykładzie dotyczy wytwarzania kwasu β -(p-ureidofenilo)-propionowego. 33,04 g kwasu β -(p-aminofenilo)-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, w 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 produktu co odpowiada 83,1% wydajności teoretycznej. Kwas ten topnieje w

198–200°C, po czym krzepnie i następnie ponownie topnieje w temperaturze 230–232°C.

P r z y k ł a d II. Sposób opisany w tym przykładzie dotyczy wytwarzania kwasu γ -(p-ureidofenilo)-masłowego, 35,84 g kwasu γ -(p-aminofenilo)-masłowego rozpuszcza się w 200 cm³ wody przez dodanie 20 g 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 tą, z której już w czasie dodawania cyjanianu wydziela się osad, pozostawia się na kilka godzin, kryształy odsącza się i oczyszcza przez krystalizację z rozcieńczonego etanolu. Otrzymuje się 39,65 g produktu, co odpowiada 89,2% wydajności teoretycznej. Kwas ten topnieje w temperaturze 190–191°C.

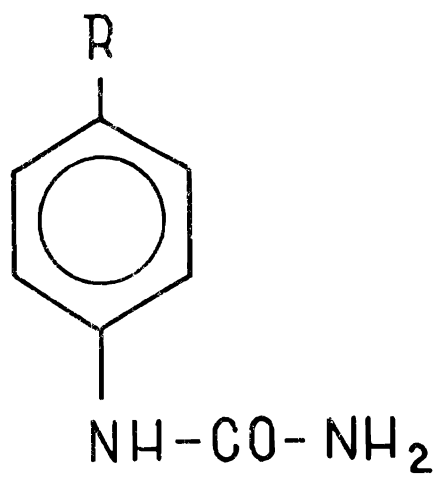
P r z y k ł a d III. Sposób przedstawiony w tym przykładzie dotyczy wytwarzania kwasu α -(p-ureidofenilo)-propionowego, 33,04 g kwasu α -(p-aminofenilo)-propionowego rozpuszcza się w 200 cm³ wody przez dodanie 20 cm³ stężonego kwasu solnego i mieszając wlewa porcjami roztwór 24,32 g, to jest 0,3 mola 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 produktu, co odpowiada 87,2% wydajności teoretycznej. Kwas ten topnieje w temperaturze 154–157°C.

P r z y k ł a d IV. Sposób przedstawiony w tym przykładzie dotyczy wytwarzania kwasu α -(p-ureidofenilo)-masłowego, 35,84 g kwasu α -(p-aminofenilo)-masłowego rozpuszcza się w 200 cm³ wody, dodając 20 cm³ stężonego kwasu solnego i wśród mieszania wlewa porcjami roztwór 24,32 g, to jest 0,3 mola, cyjanianu potasu w 100 cm³ gorącej wody. W czasie reakcji wydziela się osad.

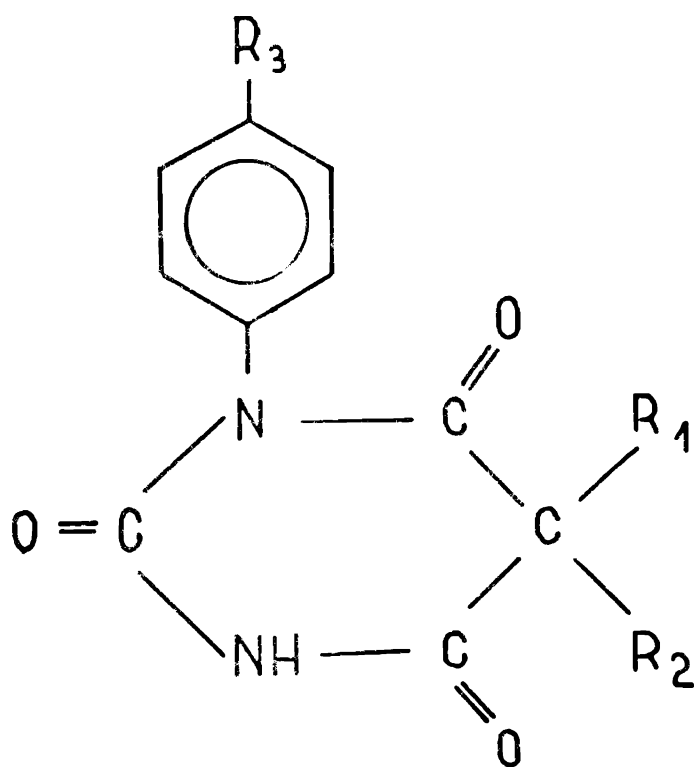
Mieszaninę doprowadza się do wyraźnej kwaśnej reakcji, dodając kroplami stężony kwas solny, pozostawia na kilka godzin do zakończenia krystalizacji, kryształy odsącza się i oczyszcza przez krystalizację z wody. Otrzymuje się 37,47 g produktu, co odpowiada 84,3% wydajności teoretycznej. Kwas ten topnieje w temperaturze 138–140°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych kwasów p-ureidofenylalkanokarboksylowych o wzorze ogólnym 1, w których R oznacza resztę kwasu alkanokarboksylowego zawierającego dwa, trzy lub cztery atomy węgla związaną z pierścieniem aromatycznym węglem α , β lub γ , **znamienny tym**, że odpowiedni kwas p-aminofenylalkanokarboksylowy traktuje się cyjanianem potasu i kwasem solnym, a wydzielony produkt odsącza się i oczyszcza przez krystalizację.



Wzór 1



Wzór 2