

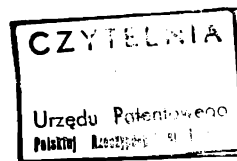
POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

110 668



Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 06.11.78 (P. 210739)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 10.09.79

Opis patentowy opublikowano: 31.07.1981

Int. Cl.³ 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 pochodnych kwasu p-(N-barbiturylo)-fenylooctowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu p-(N-barbiturylo)-fenylooctowego o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, 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.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują działanie przeciwpadaczkowe porównywalne bądź silniejsze od butapirazolu.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu p-(N-barbiturylo)-fenylooctowego o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym gdy R_2 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, polega na tym, że kwas p-ureidofenylooctowy kondensuje się z dwuestrem kwasu malonowego lub jego alkilo, arylo albo alkilo-arylo pochodnymi wobec etoksylanu sodu, a następnie z mieszaniny reakcyjnej oddestylowuje się etanol i pozostałość zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym dla wydzielenia produktu, który odsącza się i oczyszcza przez krystalizację. Najlepszą wydajność tych związków 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 okazało się, że podstawienie pierścienia barbiturowego przy atomie azotu rodnikiem fenyloalkanokarboksylowym sposobem według wynalazku powoduje znacznie lepszą wchłanianiałość wytworzonych związków w porównaniu np. do kwasu 1-cykloheksylo-5,5-dwualkilo-barbiturowego oraz kwasu 1,3-dwucykloheksylo-5,5-dwualkilo-barbiturowego, należących do czynnych przeciwpadaczkowo pochodnych barbiturowych. Otrzymane sposobem tym związki stanowią substancje drobnokrystaliczne, słabo rozpuszczalne w wodzie, metanolu etanolu i nie rozpuszczalne w niepolarnych rozpuszczalnikach organicznych.

Działanie przeciwpadaczkowe tych związków wykazane zostało w badaniach farmakologicznych prowadzonych in vivo na szczurach, przy czym otrzymane wyniki porównywano z preparatem odniesienia, którym był

butapirazol. Preparaty wprowadzano w dawce 40 mg/kg, to znaczy dwukrotnie wyższej niż przeciwzapalna DE_{min} butapirazolu. W zapaleniu ksylenowym oraz karageninowym badane kwasy np. kwas p-(5-butylo-N-barbiturylo)-fenylooctowy wykazywały działanie przeciwzapalne silniejsze niż preparat kontrolny. Efekt ich działania przeciwobrzękowego w zapaleniu karageninowym zaznacza się szczególnie w 1–3 godzinie rozwoju zapalenia. Kwasy te wykazują szczególnie korzystne działanie antyproliferacyjne, zapobiegając nawet trzykrotnie silniej niż butapirazol rozwojowi indukowanego ziarniaka. Działanie przeciwzapalne tych kwasów 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.

Przykład I. Kwas p-(N-barbiturylo)-fenylooctowy. W 100 cm³ bezwodnego etanolu rozpuszcza się 5,52 g sodu metalicznego, dodaje się następnie 7,76 g kwasu p-ureidofenylooctowego i 6,41 g dwuetylowego estru kwasu malonowego. Otrzymaną zawiesinę ogrzewa się 40 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, zaopatrzoną u wylotu w rurkę z chlorkiem wapnia. Następnie oddestylowuje się etanol, pozostałość zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym i wydzielony osad odsącza się przemywa wodą i krystalizuje z 60% metanolu. Otrzymuje się 8,75 g produktu, to jest 81,7% wydajności teoretycznej. Kwas ten topnieje w temperaturze 293–294°C.

Przykład II. Kwas p(5-butylo-N-barbiturylo)-fenylooctowy. W 100 cm³ bezwodnego etanolu rozpuszcza się 4,6 g sodu metalicznego, dodaje się następnie 7,76 g kwasu p-ureidofenylooctowego i 8,65 g dwuetylowego estru kwasu butylomalonowego i mieszaninę tę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, zaopatrzoną u wylotu w rurkę z chlorkiem wapnia w ciągu 60 godzin. Następnie oddestylowuje się etanol, a pozostałość oziębia i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Osad odsącza się, przemywa wodą i oczyszcza przez krystalizację z 50% etanolu. Otrzymuje się 8,81 g produktu, to jest 69,2% wydajności teoretycznej. Kwas ten topnieje w temperaturze 154–157°C.

Przykład III. Kwas p-(5-fenylo-N-barbiturylo)-fenylooctowy.

W 100 cm³ bezwodnego etanolu rozpuszcza się 4,6 g sodu metalicznego, dodaje się 7,76 g kwasu p-ureidofenylooctowego i 9,45 g dwuetylowego estru kwasu fenylomalonowego. Otrzymaną zawiesinę ogrzewa się przez 50 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, zaopatrzoną u wylotu w rurkę z chlorkiem wapnia. Następnie oddestylowuje się etanol, pozostałość zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym i wydzielony osad odsącza się, przemywa wodą i krystalizuje z 50% etanolu. Otrzymuje się 9,98 g produktu to jest 73,8% wydajności teoretycznej. Kwas ten topnieje w temperaturze 227–229°C.

Przykład IV. Kwas p-(5-etylo-5-fenylo-N-barbiturylo)-fenylooctowy. W 100 cm³ bezwodnego etanolu rozpuszcza się 3,68 g sodu metalicznego, dodaje się 7,76 g kwasu p-ureidofenylooctowego, 10,57 g dwuetylowego estru kwasu etylofenylomalonowego i otrzymaną zawiesinę ogrzewa się przez 50 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, zaopatrzoną u wylotu w rurkę z chlorkiem wapnia. Etanol oddestylowuje się, pozostałość zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym i wydzielony odsącza się, przemywa wodą i krystalizuje z 80% etanolu. Otrzymuje się 11,41 g produktu, to jest 77,9% wydajności teoretycznej. Kwas ten topnieje w temperaturze 192–193°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu p-(N-barbiturylo)-fenylooctowego o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym gdy R_1 oznacza atom wodoru to R_2 oznacza atom wodoru, rodnik butylowy lub fenylowy, a gdy R_1 oznacza rodnik etylowy, to R_2 oznacza rodnik etylowy lub fenylowy, z n a m i e n n y t y m, że kwas p-ureidofenylooctowy poddaje się reakcji 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 i 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.

