



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 133497

(51) Int. Cl.² C 07 D 239/62

(21) Patentsøknad nr. 4117/71

(22) Inngitt 08.11.71

(23) Løpedag 08.11.71

(41) Alment tilgjengelig fra 10.05.72

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 02.02.76

(30) Prioritet begjært 09.11.70, USA, nr. 88193

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av analgetisk virksomme 5-substituerte 5-fenyl-alkyl-barbitursyrer.

(71)(73) Søker/Patenthaver KENDALL COMPANY, THE,
95 West Street, Walpole, Mass.,
USA.

(72) Oppfinner SAMOUR, CARLOS MIGUEL, Wellesley, Mass.,
VIDA, JULIUS ADALBERT, Boston, Mass.,
USA.

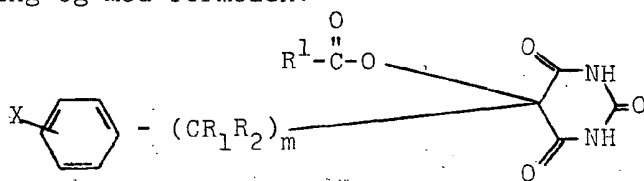
(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

133497

Forskjellige 5-substituerte barbitursyrer er tidligere fremstilt og beskrevet i litteraturen. Således beskriver US-patent nr. 3.464.990 barbitursyrer som er påstått å være brukbare som beroligende midler og som har spesielle hydroksylfenylalkyl-, lavere alkoksyfenylalkyl- eller aralkoksyfenylalkylsubstituent, sammen med hydrogen eller en lavere alkyl-, alkenyl eller alkynylgruppe i fremstilling. Syntesen av 5-metyl-5-substituerte benzylbarbitursyrer er beskrevet av J.P. Trivedi og J.J. Trivedi i "Journal Indian Chem. Soc.", bind 35, nr. 9, 1958. Mens det ikke er angitt noen spesiell terapeutisk virkning for disse forbindelser, var hensikten med syntesen å fremstille forbindelser som ikke ville ha konvulsive egenskaper.

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av 5-substituerte 5-fenylalkyl-barbitursyrer med analgetisk virkning og med formelen:



der R^1 er et alkylradikal med fra 1 til 3 karbonatomer; m er 1 eller 2; R_1 og R_2 uavhengig betyr hydrogen, metyl eller etyl, forutsatt at radikalet $-(CR_1R_2)_m$ ikke inneholder mer enn en etylgruppe eller mer enn to metylgrupper, idet når $m = 1$ så inneholder nevnte radikal minst 1 hydrogen og når $m = 2$ så inneholder nevnte radikal minst 2 hydrogen; og X er hydrogen, klor, NO_2 eller metoksy; og fremgangsmåten karakteriseres ved omsetning av et brom-, klor- eller jodalkylbenzen med dietyl-

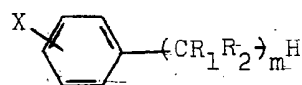
133497

2

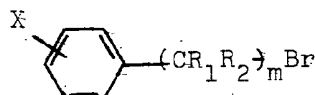
malonat i nærvær av natriumetoksyd eller med et dietylalkoksy-
magnesiummalonat for å fremstille et dietylphenylalkylmalonat,
omsetning av denne forbindelse med urea i nærvær av en base
for å oppnå en 5-fenylalkyl-barbitursyre, behandling av denne
forbindelse med vandig hydrogenperoksyd i nærvær av eddiksyre
for å oppnå 5-hydroksy-5-fenylalkyl-barbitursyre og omdanning
av nevnte hydroksysubstituert-barbitursyre til en barbitursyre
med den ovenfor angitte formel ved omsetning med en organisk
syre eller med et syreanhydrid i nærvær av en sterk mineralsyre
eller med et syreklorid i nærvær av en base.

Det er funnet at forbindelser med formelen I er
verdifulle analgetika, brukbare til behandling av smertesyntomer.

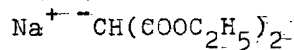
Forbindelser med formelen I kan fremstilles ved
hjelp av følgende generelle reaksjonsskjema hvor X, R₁, R₂, m
og R¹ er som tidligere beskrevet og R¹¹¹ er alkyl:



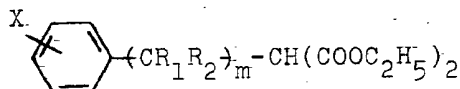
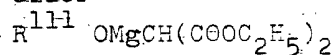
II



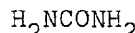
III



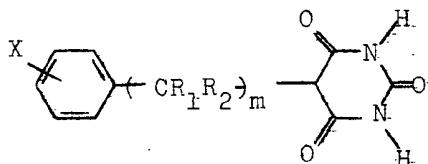
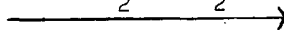
eller



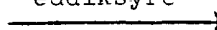
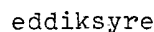
IV

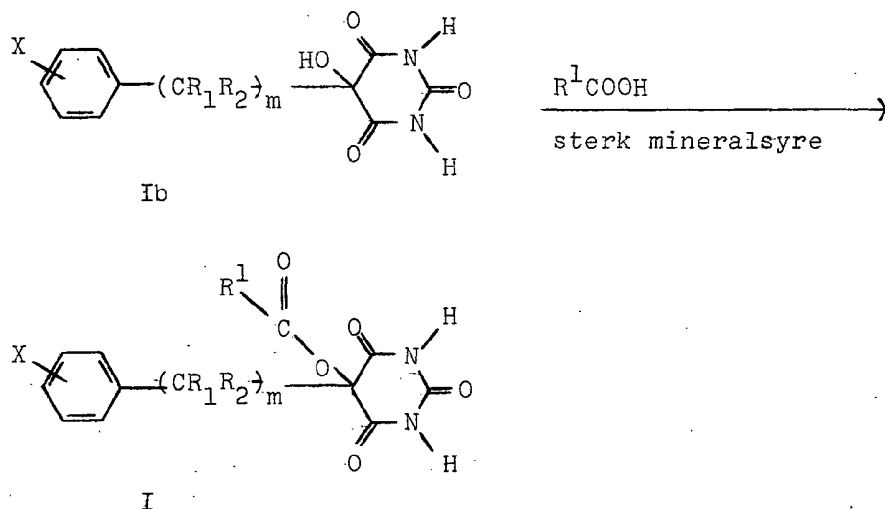


base



Ia





Mange av bromalkylbenzene III i det ovenfor anførte reaksjonsskjema er kommersielt oppnåelige forbindelser. Hvis ikke, kan de fremstilles fra det tilsvarende alkylbenzen II ved hjelp av i og for seg kjente teknikker, f.eks. ved bromering av et alkylbenzen slik som toluen, 2-fenylpropan, 3-fenylpentan, p-klortoluen, 2-(m-hydroksyfenyl)-butan, m-etoksytoluen eller p-dietylaminofenyletan i nærvær av ultrafiolett lys.

Forbindelsene med formel I kan formuleres for oral eller parenteral foreskrivning i henhold til i og for seg kjente teknikker.

Effektiviteten og toksisiteten av disse forbindelser er slik at hver doseringsenhet kan inneholde fra 5 til 500 mg aktivt stoff. Preparater for oral foreskrivning kan være faste eller flytende og kan ha form av sirup, isotoniske oppløsninger, tabletter eller kapsler.

Alle forsøk som det refereres til i eksemplene nedenfor ble utført på voksne albino hannmus (Charles River-stammen); hvor doseringen bestod av det aktive middel suspendert i 10% vandig acacia, og ble foreskrevet oralt og/eller subkutant som nevnt nedenfor.

Akutt oral toksisitet og akutt intraperitoneal toksisitet ble bestemt på vanlig måte. Resultatene er uttrykt som LD₅₀, den dose som var nødvendig for å frembringe død i 50% av de behandlede dyr, bestemt grafisk.

133497

For å bestemme den analgetiske virkning ble det benyttet to kjente fremgangsmåter. Det ble fulgt den fremgangsmåten som er beskrevet av N.B. Eddy og D. Leimbach "J. Pharmacol. Exptl. Therap." 107, 385 (1953), med de følgende modifikasjoner i den første prosedyre. Mus fortestes ved å anbringe dem enkeltvis på den rensede overflate av et kobber-vannbad, hvor temperaturen opprettholdes på 54-55°C. Reaksjonstiden til denne skadelige termiske stimulans er tiden i sekunder som kreves for enten slikking av potene eller hopping, slik at alle fire poter forlater overflaten på platen. Midlet foreskrives deretter oralt eller subkutan, vanligvis i fem doseringsnivåer, (10 mus pr. doseringsnivå), og reaksjonstidene bestemmes igjen i intervaller på 0,5 timer, 1 time og 2 timer; tiden for toppaktivitet er den tiden ved hvilken det største antall dyr er beskyttet. Fra forbehandlingsreaksjonstidene kan de gjennomsnittlige og standard avvik programmeres. Avbruddstiden ble satt å være den gjennomsnittlige reaksjonstid pluss to standard avviksenheter. Reaksjonstider lik eller overskridene denne avbruddstid er betraktet å representere analgetisk respons. Doseringen ED_{50} som er nødvendig for å gi en analgetisk respons i 50% av dyrene programmeres grafisk.

I den andre prosedyre ble det generelt fulgt fremgangsmåten til E. Siegmund et al. beskrevet i "Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.", 95, 729 (1957). Fremgangsmåten er basert på den motsatte virkning av både ikke-narkotiske og narkotiske analgetika ved et syndrom induisert i mus etter intraperitoneal injeksjon av fenyl-p-chinon. Syndromet karakteriseres ved periodisk kontraksjon av buken, vridning av legemet og utstrekning av bakleddene, og begynner 3-10 minutter etter injeksjonen og varer i mere enn en time. Forsøksmidlet inngis oralt i fire til fem doseringsnivåer. Ved tidspunktet for toppvirkning, injiseres 0,25 ml av en 0,02% oppløsning av fenyl-p-chinon i 5% (vandig) etylalkohol intraperitonealt. Inhibering av syndromet er betraktet som analgetisk respons. Doseringen ED_{50} som er nødvendig for denne virkning i 50% av musene registreres grafisk.

I de følgende eksempler er alle deler vektdeler, hvis ikke annet er nevnt.

Eksempel 1A. Fremstilling av reaktanter

Brom (1360,8 g) ble langsomt dryppet ned i etylbenzen (2,5 kg) som kokte under tilbakesløp under belysning med ultrafiolett lys i et tidsrom på 1 1/3 time. Etter avtrekning av hydrobromsyrebiproduktet ble blandingen destillert for å fjerne ikke omsatt etylbenzen. Destillasjon ved 104-108°C ved 20 mm Hg ga 673,9 g 1-brometylbenzen, $n_D^{27} = 1,3503$.

Dietylmalonat (160 g) ble tilsatt til en oppløsning av natrium (23 g) i 500 ml absolutt etanol i en trehalset rundkolbe. 185 g 1-brometylbenzen ble deretter tilsatt dråpevis i et tidsrom på 1 time. Etter oppvarming under tilbakesløp i 3 timer, ble reaksjonsblandingens tillatt å avkjøles til romtemperatur og den ble hensatt over natten. Hydroklorsyre (10 ml av en 38%-ig oppløsning) ble tilsatt for å justere pH i reaksjonsblandingens til 1. Reaksjonsblandingens ble filtrert for å separere natriumbromid og deretter fordampet i vakuum for å fjerne oppløsningsmidlet. Etter en andre filtrering for å fjerne ytterligere natriumbromid, ble reaksjonsblandingens destillert for å frembringe en fraksjon som kokte ved 153-160°C ved 5 mm Hg. En andre destillasjon ga 238 g dietyl-(1-fenyletyl)-malonat, kokepunkt 153-155°C ved 5 mm Hg. De følgende analytiske data bekreftet at produktet var oppnådd.

Analyse

Beregnet for $C_{15}H_{20}O_4$: C 68,16 H 7,63

Funnet: C 68,20 H 7,55

Urea (240 g) ble tilsatt til en oppløsning av natriumetoksyd, fremstilt av natrium (54,8 g) og etanol (800 ml). 264 g dietyl-(1-fenyletyl)-malonat, fremstilt slik som nettopp beskrevet, ble tilsatt og reaksjonsblandingens ble varmet opp over natten under tilbakesløp. Etter at blandingens var tillatt å avkjøles til romtemperatur, ble natrium-saltbunnfallet fjernet ved filtrering, oppløst i vann og utfelt igjen med hydroklorsyre og å frembringe 224,7 g tørt 5-(1-fenyletyl)-barbitursyre, smeltepunkt 218-220°C.

Analyse

Beregnet for $C_{12}H_{12}O_3N_2$: C 62,06 H 5,21 N 12,06 O 20,67

Funnet: C 61,88 H 5,17 N 11,88

B. Fremstilling av 5-hydroksy-5-(1-fenyletyl)-barbitursyre

50 g 5-(1-fenyletyl)-barbitursyre, fremstilt som ovenfor, ble tilsatt til 90 ml 30%-ig H_2O_2 -oppløsning i 300 ml eddiksyre, og den resulterende blanding ble oppvarmet til 60°C for å gi en homogen oppløsning som ble omrørt ved romtemperatur over natt. 100 ml vann og 200 ml metanol ble deretter tilsatt til reaksjonsoppløsningen. Etter fordampning til tørr tilstand, ble benzen tilsatt og den resulterende oppløsning fordampet for å fjerne overskytende eddiksyre og peroksyd, hvorved det ble oppnådd et fast stoff. Krystallisering fra aceton ga 45,9 g 5-hydroksy-5-(1-fenyletyl)-barbitursyre med smeltepunkt $202-203,5^\circ\text{C}$.

Analyse

Beregnet for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$: C 58,06 H 4,87 N 11,29 O 25,78

Funnet: C 58,29 H 4,95 N 11,26

C. Fremstilling av 5-acetoksy-5-(1-fenyletyl)-barbitursyre

En blanding av 48,7 g 5-hydroksy-5-(1-fenyletyl)-barbitursyre fremstilt i B, 300 ml iseddik og 75 ml konsentrert svovelsyre ble oppvarmet under omrøring ved 65°C i 1,5 timer. Ytterligere 50 ml eddiksyre ble tilsatt og blandingen ble omrørt under oppvarming i 1,5 timer slik at det ga en brun oppløsning som ble bråavkjølt med 2,5 l iskaldt vann inneholdende natriumsulfat. Reaksjonsoppløsningen ble deretter ekstrahert med kloroform og fordampet til tørr tilstand slik at det ga et gyllenbrunt fast stoff. En ytterligere mengde faststoff ble oppnådd fra moderluten ved ekstraksjon. Krystallisering av de kombinerte faststoffer fra benzen/heksan ga bleke, gyllenbrune nåler med smeltepunkt $228-230^\circ\text{C}$. De følgende analytiske data bekreftet at det var oppnådd 5-acetoksy-5-(1-fenyletyl)-barbitursyre.

Analyse

Beregnet for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$: C 57,93 H 4,86 N 9,65 O 27,56

Funnet: C 57,75 H 4,87 N 9,61

Farmakologisk utprøving av denne forbindelse ga følgende resultater:

133497

Dosering, mg/kg

Akutt toksisitet

LD₅₀ (oral) ca. 200

Analgetisk virkning

Varmeplate ED₅₀ (subkutan) 40

Varmeplate ED₅₀ (oral) 50

Fenyl-p-chinon-vridning

ED₅₀ (oral) 50

Tidspunkt for toppvirkning 0,5 time

Eksempel 2

5,0 g 5-hydroksy-5-(1-fenyletyl)-barbitursyre, slik som fremstilt i eksempel 1B, ble oppløst i enblanding av 50 ml eddiksyreanhydrid og 5 ml 48%-ig hydrobromsyre. Blandingen ble oppvarmet til 70-80°C over natt, deretter avkjølt og helt på is som inneholdt natriumbikarbonat. Produktet ble filtrert, vasket med vann og tørket. Krystallisering fra benzen ga 4 g hvite krystaller med smeltepunkt 228-230°C, i alle henseender identisk med en analytisk prøve på 5-acetoksy-5-(1-fenyletyl)-barbitursyre.

Eksempel 3

5 g 5-hydroksy-5-(1-fenyletyl)-barbitursyre fremstilt i eksempel 1B, ble tilsatt til en oppløsning av propionsyre (40 ml) og konsentrert svovelsyre (5 ml). Etter oppvarming til 65°C i 20 timer ble reaksjonsoppløsningen bråavkjølt i 500 ml iskaldt vann. Filtrering ga et fast stoff som ble oppløst i benzen. Rensing ble oppnådd ved preparativ kromatografi på 270 g silikagel. Eluering med en oppløsningsblanding som inneholdt 20 volum-% etylacetat og 80 volum-% benzen, fulgt av fordampning av oppløsningsmidlet ga en olje som krystalliserte ved henstand. Omkrystallisering fra benzen/heksan ga 5-propionoksy-5-(1-fenyletyl)-barbitursyre med smeltepunkt 186-186,5°C.

Analyse

Beregnet for C₁₅H₁₆N₂O₅: C 59,20 H 5,30 N 9,21 O 26,29

Funnet: C 59,50 H 5,23 N 9,26

Farmakologisk utprøving av denne forbindelse ga følgende resultater:

133497

8

	<u>Dosering, mg/kg</u>
Akutt toksisitet	
LD ₅₀ (oral)	70(57,4-85,4)
Analgetisk aktivitet	
Varmeplate	
ED ₅₀ (subkutan)	ca. 15
ED ₅₀ (oral)	13,0 (5,0-34,0)
Fenyl-p-chinon-vridning	
ED ₅₀ (subkutan)	ca. 6,6
ED ₅₀ (oral)	27,0 (22,0-33,2)

Eksempel 4

5-hydroksy-5-(1-fenyletyl)-barbitursyre (2,5 g, fremstilt slik som i eksempel 1B) ble oppløst i en blanding av 2 ml propionylklorid og 30 ml pyridin. Blandingen ble oppvarmet til 75°C i 20 timer, deretter avkjølt og helt på is som inneholdt 30 ml konsentrert hydroklorsyre. Produktet ble ekstrahert med etylacetat, etylacetatoppløsningen ble vasket med en mettet natriumbikarbonatoppløsning, deretter med fortynnet hydroklorsyreoppløsning og tilslutt med vann, tørket over natriumsulfat og filtrert. Oppløsningsmidlet ble fordampet for å gi et oljeaktig produkt som ble rensert ved kolonnekromatografi (280 g silikagel). Eluering med en oppløsning av 20% etylacetat i benzen ga 1,8 g 5-propionoksy-5-(1-fenyletyl)-barbitursyre med smeltepunkt 186,5°C, i alle henseender identisk med en analytisk prøve på 5-propionoksy-5-(1-fenyletyl)-barbitursyre.

Eksempel 5

5,0 g 5-hydroksy-5-(1-fenyletyl)-barbitursyre, slik som fremstilt i eksempel 1B, ble tilsatt til 40 ml isosmørsyre og 7,5 ml konsentrert svovelsyre. Etter oppvarming til 65°C i 20 timer, ble reaksjonsblandingen bråavkjølt med 500 ml iskaldt vann som inneholdt natriumsulfat. Oppløsningen ble deretter ekstrahert med etylacetat og fordampet for å fjerne oppløsningsmidlet. Det ble oppnådd en oljeaktig rest som ble kromatografert på 230 g silikagel. Eluering ble utført med en oppløsningsmiddelblanding som inneholdt 2 volumdeler etylacetat og 8 volumdeler benzen. Fordamphing av

oppløsningsmidlet ga et oljeaktig stoff som ble oppløst i etylacetat. Oppløsningen ble tilsatt til 1,2 l mettet natriumbikarbonatoppløsning og tillatt å stå over natt. Ekstraksjon med etylacetat fulgt av vasking med standard natriumkloridoppløsning for å justere pH til 6, ga en væske som ble tørket over natriumsulfat og fordampet slik at det ble oppnådd en brun olje. Denne olje ble ytterligere rensset ved kromatografi (300 g silikagel). Eluering ble utført med en blanding av 8 deler benzen og 2 deler etylacetat. Etter fordampning ble det oppnådd en olje som krystalliserte fra eter, og som ga 3,4 g 5-isobutyroyloksy-5-(1-fenyletyl)-barbitursyre med smeltepunkt 154-156°C.

Analyse

Beregnet for $C_{16}H_{18}O_5N_2$: C 60,37 H 5,70 N 8,80

Funnet: C 60,11 H 5,72 N 8,55

Farmakologisk utprøvnings ga en LD₅₀ (oral) på ca. 100 mg pr. kg og en analgetisk virkning representert ved varmeplate ED₅₀ (oral) på ca. 25 mg pr. kg. Tidspunktet for toppvirkning var 0,5 timer.

Eksempel 6

A. Fremstilling av reaktanter

Dietylmalonat (480 g) ble tilsatt til en oppløsning av natrium (69 g) i absolutt etanol (1 liter) og den resulterende oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Deretter ble α -bromtoluen (513,12 g) tilsatt over et tidsrom på 2 timer til reaksjonsoppløsningen. Den resulterende blanding ble oppvarmet under tilbaketilbake over natt, og natriumbromidbiproduktet ble fjernet ved filtrering. Etter vasking med etanol, ble filtratet fordampet til et lite volum. Vakuumdestillasjon ga dietyl-benzylmalonat med kokepunkt 160-180°C ved 10 mm Hg.

Urea (180 g) ble tilsatt til en oppløsning av natrium (23 g) i absolutt etanol (500 ml). Etter oppvarming til 78°C i 0,5 timer ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur. 80 g dietylbenzylmalonat ble deretter tilsatt og reaksjonsblandingen oppvarmet under tilbaketilbake over natt. Etter avkjøling til romtemperatur ble overskytende etanol fjernet ved fordampning under redusert trykk. Omtrent 600 g iskaldt vann til hvilket det var tilsatt 2N hydroklorsyre slik

133497

10

at det ga en oppløsning med en pH på 1, ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt i 2 timer. Et fast produkt, 5-benzyl-barbitursyre, ble separert fra blandingen ved filtrering, vasket med vann, tørket og krystallisert fra etylalkohol.

Analyse

Beregnet for $C_{11}H_{10}N_2O_3$: C 60,54 H 4,62 N 12,84

Funnet: C 60,75 H 4,45 N 12,88

B. Fremstilling av 5-hydroksy-5-benzyl-barbitursyre

3,6 g 5-benzyl-barbitursyre, fremstilt slik som ovenfor, ble oppløst i 50 ml eddiksyre og 6,5 ml 30%-ig hydrogenperoksydoppløsning ved oppvarming til 50°C. Reaksjonsoppløsningen ble tillatt å kjøles av over natt. Metanol (15 ml) og vann (15 ml) ble tilsatt og oppløsningen ble tillatt å stå over natt. Fordampning til tørr tilstand ga et hvitt fast stoff som ble krystallisert fra en liten mengde aceton slik at det ga 5-hydroksy-5-benzyl-barbitursyre, med smeltepunkt 222-225°C.

Analyse

Beregnet for $C_{11}H_{10}O_4N_2$: C 56,41 H 4,30 N 11,96

Funnet: C 56,44 H 4,16 N 11,80

C. Fremstilling av 5-propionoksy-5-benzyl-barbitursyre

1,0 g av den 5-hydroksy-5-benzyl-barbitursyre som ble fremstilt i B, ble tilsatt til en oppløsning av 10 ml propionsyre og 1,5 ml konsentrert svovelsyre. Etter omrøring ved 65°C over natt ble reaksjonsblandingen tillatt å kjøles av og bråavkjølt med 300 ml iskaldt vann. Oppløsningen ble deretter ekstrahert med etylacetat og ekstraktet vasket med mettet natriumklorid og filtrert gjennom vannfri natriumsulfat. Etter fordampning for å fjerne oppløsningsmiddel ble det oppnådd en orange væske. Benzen ble tilsatt til denne orange væske og oppløsningen fordampet for å fjerne overskytende eddiksyre. Den resulterende væske ble separert ved preparativ kromatografi på 200 g silikagel ved bruk av 20% etylacetat i benzen som elueringsmiddel. Etter fordampning av oppløsningsmidlet ble det oppnådd en blekgul olje; denne olje krystalliserte ved henstand og ga et hvitt produkt som ble omkrystallisert fra benzen/heksan slik at det ga 5-propionoksy-5-benzyl-barbitursyre med smeltepunkt 174,5-176°C.

Analyse

Beregnet for $C_{14}H_{14}N_2O_5$: C 57,93 H 4,86 N 9,65
Funnet: C 58,22 H 4,81 N 9,61

Farmakologisk utprøvnig ga en analgetisk virkning, varmeplate ED₅₀ (oral) var mindre enn 200 mg pr. kg.

Eksempel 7A. Fremstilling av reaktanter

N-brom-succinimid (170 g) ble tilsatt til en blanding av l-propyl-benzen (100 g) og benzoylperoksyd (100 mg) i 400 ml karbontetraklorid og 80 ml heksan. Start av reaksjonen, antydnet ved sterkt tilbakeeløp, inntrådte etter at reaksjonsblandingen var underkastet ultrafiolett belysning i 15 minutter. Etter belysning i ytterligere 30 minutter ble succinimidet, som ble dannet som et biprodukt, fjernet ved filtrering. Fordampning av filtratet ga l-brom-l-fenyl-propan.

Dietylmalonat (135 g) ble tilsatt til en oppløsning av natrium (19 g) i 350 ml absolutt etanol. Alt l-brom-l-fenyl-propan oppnådd slik som beskrevet ovenfor, ble tilsatt dråpevis i et tidsrom på 1 time. Etter oppvarming under tilbakeeløp over natt, ble reaksjonsblandingen tillatt å avkjøles til romtemperatur og filtrert for å fjerne natriumbromid-biproduktet. Destillasjon ga dietyl-l-fenylpropyl-malonat (100 g), med kokepunkt 145-160°C ved 20 mm Hg.

Urea (240 g) ble tilsatt til en oppløsning av natrium (54,8 g) i absolutt etanol (800 ml). Etter omrøring i en halv time ble det oppnådd en homogen oppløsning. 278,4 g dietyl-l-fenylpropyl-malonat ble deretter tilsatt og oppløsningen oppvarmet under tilbakeeløp over natt. Den resulterende tykke sirup ble fordampet for å fjerne mesteparten av etanolen og deretter bråavkjølt med iskaldt vann. Hydroklorsyre ble tilsatt for å justere pH i reaksjonsoppløsningen til 2; og det ble separert i et tykt fast stoff fra oppløsningen. Dette faste produkt ble separert ved filtrering, vasket med vann og omkrystallisert fra etanol og ga N-mono-karbamido-l-fenylpropyl-malondiamid med smeltepunkt 188-189°C.

50 g av N-monokarbamido-l-fenylpropyl-malondiamidet som ble fremstilt på denne måte, ble tilsatt til en oppløsning av natrium (11,5 g) i absolutt etanol (250 ml). Etter oppvarming under tilbakeeløp i 20 timer ble reaksjonsoppløsningen

tillatt å avkjøles og deretter fordampet til nær tørr tilstand. Vann ble tilsatt slik at det ga en homogen oppløsning. Ved tilsetning av hydroklorsyre, skilte det seg ut hvite krystaller fra oppløsningen. Disse krystaller ble separert ved filtrering og omkrystallisert fra en oppløsning av like volumer absolutt etanol og vann og ga 5-(1-fenylpropyl)-barbitursyre med smeltepunkt 181,5-183°C.

Analyse

Beregnet for $C_{13}H_{14}O_3N_2$: C 63,40 H 5,73 N 11,38

Funnet: C 63,38 H 5,75 N 11,43

B. Fremstilling av 5-hydroksy-5-(1-fenylpropyl)-barbitursyre

5,0 g av den 5-(1-fenylpropyl)-barbitursyre som er fremstilt på denne måte ble tilsatt til 50 ml eddiksyre i 15 ml 30%-ig hydrogenperoksydoppløsning og den resulterende blanding ble oppvarmet til 65°C for å gi en homogen oppløsning. Etter omrøring ved romtemperatur over natt, ble oppløsningsmidlet fordampet og det resulterende faste stoff vasket med eter. Det orange faste stoff som ble oppnådd ved filtrering ble omkrystallisert fra aceton/heksan og ga 5-hydroksy-5-(1-fenylpropyl)-barbitursyre med smeltepunkt 210-212°C.

Analyse

Beregnet for $C_{13}H_{14}N_2O_4$: C 59,53 H 5,30 N 10,68

Funnet: C 59,62 H 5,32 N 10,85

C. Fremstilling av 5-propionoksy-5-(1-fenylpropyl)-barbitursyre

En blanding av 2,5 g av den 5-hydroksy-5-(1-fenylpropyl)-barbitursyre som ble fremstilt i B, 20 ml propionsyre og 3,8 ml konsentrert svovelsyre, ble oppvarmet under omrøring ved 65°C over natt. Etter at reaksjonsblandingen var avkjølt til romtemperatur ble den bråavkjølt med 600 ml mettet natriumbi-karbonatoppløsning til en pH på 7,8. Reaksjonsblandingen ble deretter ekstrahert med etylacetat, og ekstraktet vasket med natriumkloridoppløsning, tørket over natriumsulfat og fordampet for å fjerne oppløsningsmidlet. Preparativ kolonnekromatografi av den resulterende væske på 300 g silikagel ved bruk av 20% etylacetat i benzen som elueringsmiddel, ga en gul olje som krystalliserte ved henstand. Etter krystallisering fra eter fulgt av omkrystallisering fra aceton-heksan ble det oppnådd

5-propionoksy-5-(1-fenylpropyl)-barbitursyre med smeltepunkt 156-158°C.

Analyse

Beregnet for $C_{16}H_{18}N_2O_5$: C 60,37 H 5,70 N 8,80

Funnet: C 60,29 H 5,77 N 8,83

Farmakologisk utprøvning viste analgetisk virkning, varmeplate ED₅₀ (oral) var omkring 200 mg pr. kg. Tidspunktet for toppvirkning var en halv time.

Eksempel 8

A. Fremstilling av reaktanter

Dietylmalonat (165 g) ble tilsatt til en oppløsning av natrium (23 g) i absolutt etanol (500 ml). 200 g β-bromisopropylbenzen ble deretter tilsatt og reaksjonsblandingen oppvarmet under tilbakeløp i 6 timer. Etter at reaksjonsblandingen var avkjølt til romtemperatur ble den surgjort til en pH på 6 med 20 ml iseddik. Etter filtrering for å separere natriumbromid ble filtratet fordampet under redusert trykk og ga en olje. Destillering ble utført ved 1 mm Hg og fraksjonen som koke ved 140-160°C ble samlet og ga 25 g dietyl-2-fenylpropyl-malonat.

Urea (126 g) ble tilsatt til en oppløsning av natrium (24,2 g) i absolutt etanol (400 ml). 123 g av det dietyl-2-fenylpropyl-malonat fremstilt på denne måte ble deretter tilsatt og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 16 timer. Etter fordampning til et lite volum, ble blandingen oppløst i vann og surgjort med hydroklorisyre for å felle ut et fast produkt. Dette faststoff ble separert fra blandingen ved filtrering og krystallisert fra etanol og ga 5-(2-fenylpropyl)-barbitursyre med smeltepunkt 204-206°C.

Analyse

Beregnet for $C_{13}H_{14}O_3N_2$: C 63,40 H 5,73 N 11,38

Funnet: C 63,48 H 5,80 N 11,22

B. Fremstilling av 5-hydroksy-5-(2-fenylpropyl)-barbitursyre

5,0 g av den 5-(2-fenylpropyl)-barbitursyre som ble fremstilt på denne måte ble oppløst i 50 ml iseddik og 15 ml 30% hydrogenperoksydoppløsning ved oppvarming, under omrøring, til 65°C i en halv time. Etter at reaksjonsblandingen var avkjølt til romtemperatur ble omrøringen fortsatt over natt.

30 ml metanol og 30 ml natrium ble deretter tilsatt, omrøring ble fortsatt i noen timer og reaksjonsblandingen fordampet for å fjerne oppløsningsmidler. Det ble oppnådd et fast produkt som ble krystallisert fra aceton og ga 5-hydroksy-5-(2-fenylpropyl)-barbitursyre med smeltepunkt 206-208°C.

Analyse

Beregnet for $C_{13}H_{14}N_2O_4$: C 59,53 H 5,38 N 10,68

Funnet: C 59,40 H 5,42 N 10,64

C. Fremstilling av 5-propionoksy-5-(2-fenylpropyl)-barbitursyre

5-hydroksy-5-(2-fenylpropyl)-barbitursyre (2,5 g av forbindelsen i henhold til B) ble tilsatt til en oppløsning av 20 ml propionsyre og 3,75 ml konsentrert svovelsyre. Etter omrøring ved 65°C over natt, ble reaksjonsblandingen avkjølt, bråavkjølt med mettet natriumbikarbonatoppløsning og ekstrahert med etylacetat. Etter tørking med vannfri natriumsulfat, ble blandingen fordampet for å fjerne oppløsningsmiddel og dette ga en gul olje som krystalliserte ved henstand. Ytterligere rensing ble oppnådd ved kolonnekromatografi. Den krystallinske masse ble oppløst i benzen og absorbert på 230 g silikagel. Eluering med en oppløsningsblanding som inneholdt 2 deler etylacetat og 8 deler benzen, fulgt av fordampning av oppløsningsmidlet, ga et hvitt fast stoff som ble krystallisert fra aceton/heksan og ga 5-propionoksy-5-(2-fenylpropyl)-barbitursyre.

Analyse

Beregnet for $C_{16}H_{18}N_2O_5$: C 60,37 H 5,70 N 8,80

Funnet: C 60,68 H 5,72 N 8,81

Farmakologisk utprøvning ga en varmeplate ED_{50} på omkring 100 mg pr. kg.

Eksempel 9

A. Fremstilling av reaktanter

Natrium (5,75 g) ble oppløst i absolutt etanol (100 ml). Dietyl-malonat (40 g) ble tilsatt til oppløsningen, fulgt av dråpevis tilsetning av 2-brom-1-fenylpropan (50 g). Blanding ble oppvarmet under tilbakesløp i 4 timer og deretter avkjølt til romtemperatur. pH i oppløsningen ble justert til 5, oppløsningsmidlet ble fordampet og resten ble filtrert. Destillering av filtratet ga 20,4 g dietyl-1-fenyl-2-propyl-

malonat som kokte ved 140-160°C ved 2 mm Hg.

Natrium (4,6 g) ble oppløst i absolutt etanol (50 ml). Til oppløsningen ble det tilsatt urea (24 g) fulgt av dråpevis tilsetning av dietyl-1-fenyl-2-propylmalonat (20,4 g). Blandingen ble holdt under tilbakesløp over natt og deretter avkjølt til romtemperatur. Deretter ble oppløsningsmidlet fordampet og det ble tilsatt is til resten. Surgjøring av blandingen med fortynnet hydroklorosyre ga et fast produkt som ble krystallisert fra absolutt etanol og ga 5-(1-fenyl-2-propyl)-barbitursyre med et smeltepunkt 203-206°C.

Analyse

Beregnet for $C_{13}H_{14}O_3N_2$: C 63,40 H 5,73 N 11,38

Funnet: C 63,38 H 5,70 N 11,30

B. Fremstilling av 5-hydroksy-5-(1-fenyl-2-propyl)-barbitursyre

2,5 g 5-(1-fenyl-2-propyl)-barbitursyre fremstilt på denne måte, ble oppløst i 50 ml eddiksyre. Til oppløsningen ble det tilsatt 5 ml 30% hydrogenperoksydoppløsning og den resulterende blanding ble oppvarmet til 60°C i 2 timer og deretter satt hen over natt. Vann (25 ml) og metanol (35 ml) ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 1 time. Fordampning av oppløsningsmidlene ga en fast rest. Denne rest ble oppløst i eter og filtrert, og filtratet ble fordampet og ga et fast produkt som ble identifisert som 5-hydroksy-5-(1-fenyl-2-propyl)-barbitursyre. Det infrarøde spektrum viste et karakteristisk NH-signal ved 3460 cm^{-1} , et OH-signal ved 3226 cm^{-1} , CO-signaler ved 1730, 1704 og 1692 cm^{-1} og signaler for aromatiske ringer ved 1610 og 1580 cm^{-1} .

C. Fremstilling av 5-propionoksy-5-(1-fenyl-2-propyl)-barbitursyre

5-hydroksy-5-(1-fenyl-2-propyl)-barbitursyre (2 g) som ble oppnådd slik som beskrevet i B, ble oppløst i en blanding av 16 ml propionsyre og 2 ml konsentrert svovelsyre ved oppvarming av blandingen til 65°C over natt. Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen helt på is som inneholdt natriumbikarbonat og produktet ble ekstrahert med etylacetat. Etylacetatoppløsningen ble vasket med natriumklorid, tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fordampet. Det resulterende oljeaktige produkt ble rensset ved kolonnekromatografi (150 g silikagel). Eluering med en oppløsnings-

133497

middelblanding som inneholdt 8 volumdeler benzen og 2 volumdeler etylacetat ga et hvitt fast stoff, smeltepunkt 122-127°C, identifisert som 5-propionoksy-5-(1-fenyl-2-propyl)-barbitursyre.

Analyse

Beregnet for $C_{16}H_{18}N_2O_5$: C 60,37 H 5,70 N 8,80

Funnet: C 60,76 H 5,67 N 8,69

Farmakologisk utprøvnig ga en varmeplate ED₅₀ på omkring 100 mg pr. kg.

Eksempel 10

A. Fremstilling av reaktanter

Fremgangsmåten i eksempel 1 ble fulgt og brom (176 g) ble tilsatt, under omrøring, til p-nitroetylbenzen (151,2 g) under tilbakeløp i et tidsrom på 1 time under belysning med ultrafiolett lys. Etter fullført tilsetning ble reaksjonsblandingen omrørt i ytterligere 1 time. Reaksjonsblandingen ble underkastet vakuumdestillasjon i 1 time ved 100°C for å trekke av all hydrobromsyre. Resten inneholdt det ønskede 1-brometyl-p-nitrobenzen.

Dietylmalonat (160 g) ble tilsatt til en oppløsning av natrium (23 g) i 500 ml absolutt etanol, og den resulterende blanding ble omrørt i 10 minutter under tilbakeløp. Den totale mengde 1-brometyl-p-nitrobenzen fremstilt slik som beskrevet ovenfor, ble deretter tilsatt til reaksjonsblandingen i et tidsrom på 1 time. Etter oppvarming under tilbakeløp i ytterligere 6 timer ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur. Hydroklorsyre (20 ml 35%-ig oppløsning) ble tilsatt for å justere pH i reaksjonsblandingen til 4. Etter at reaksjonsblandingen var tillatt å stå over natt, ble natriumbromidbiproduktet separert ved filtrering. Etter ble tilsatt til filtratet for å felle ut et fast produkt som ble separert ved filtrering og krystallisert fra metanol og som ga 210 g dietyl-1-nitrofenyletyl-malonat.

Analyse

Beregnet for $C_{15}H_{19}O_6N$: C 58,24 H 6,19 N 4,53

Funnet: C 58,34 H 6,18 N 4,43

Urea (25 g) ble tilsatt til en oppløsning av natriumetoksyd, fremstilt av natrium (5,5 g) og etanol (100 ml). En varm oppløsning av 31 g dietyl-1-p-nitrofenyletyl-malonat i 150 ml

absolutt etanol ble deretter tilsatt og den resulterende blanding oppvarmet under tilbakesløp i 5 timer. Etter at reaksjonsblanding ble avkjølt over natt, ga filtrering et fast rødt stoff som ble oppløst i vann og felt ut med hydroklorisyre. Krystallisering fra varm absolutt metanol ga 20 g blekgule nåler som ble identifisert som 5-(1-p-nitro-fenyletyl)-barbitursyre.

Analyse

Beregnet for $C_{12}H_{11}O_5N_3$: C 51,99 H 4,00 N 15,16

Funnet: C 52,03 H 4,09 N 15,01

B. Fremstilling av 5-(1-p-nitrofenyletyl)-5-hydroksy-barbitursyre

Til en blanding av 150 ml iseddik og 10 ml 30% hydrogenperoksyd ble det tilsatt 8,31 g 5-(1-p-nitrofenyletyl)-barbitursyre som fremstilt ovenfor. Den resulterende blanding ble omrørt ved 70-75°C i 5 timer. Blandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur og det ble tilsatt 100 ml metanol. Oppløsningsmidlet ble fordampet og ga et fast bunnfall som ble vasket med vann og omkrystallisert fra tetrahydrofuran og som ga 7 g 5-hydroksy-5-(1-p-nitrofenyletyl)-barbitursyre med smeltepunkt 282-286°C.

Analyse

Beregnet for $C_{12}H_{11}N_3O_6$: C 49,15 H 3,45 N 14,33

Funnet: C 49,43 H 3,73 N 14,18

C. Fremstilling av 5-propionoksy-5-(1-p-nitrofenyletyl)-barbitursyre

Propionsyre (25 ml) ble tilsatt til en blanding av konsentrert svovelsyre (5 ml) i metansulfonsyre (5 ml). 5-hydroksy-5-(1-p-nitrofenyletyl)-barbitursyre (1 g) ble deretter tilsatt og reaksjonsblanding ble oppvarmet under omrøring til 85°C i 48 timer. Den resulterende homogene oppløsning ble tillatt å kjøle seg av til romtemperatur og deretter helt inn i 150 ml iskaldt vann. Bunnfallet som ble oppnådd ved filtrering ble krystallisert fra etylacetat-eter og ga 710 mg 5-propionoksy-5-(1-p-nitrofenyletyl)-barbitursyre, med smeltepunkt 240-241°C.

Analyse

Beregnet for $C_{15}H_{15}N_3O_7$: C 51,58 H 4,33 N 12,03

Funnet: C 51,67 H 4,33 N 11,93

Farmakologisk utprøving viste en varmeplate ED₅₀

133497

(oral) på omkring 500 mg pr. kg; tidspunktet for toppaktivitet var 1 time.

Eksempel 11

A. Fremstilling av reaktanter

26 g dietylmalonat ble tilsatt til en oppløsning av 3,7 g natrium i 100 ml absolutt etanol. Etter oppvarming under tilbakesløp i 10 minutter, ble 25 g p-klormetyl-anisol tilsatt og den resulterende reaksjonsblanding oppvarmet under tilbakesløp over natt. Etter at reaksjonsblandingen var tillatt avkjøling til romtemperatur, ble den surgjort til en pH på 1 med hydroklorsyre. Blandingen ble deretter fordampet for å fjerne oppløsningsmiddel og natriumklorid-biproduktet ble fjernet ved filtrering. Destillasjon i vakuum ga 24 g dietylp-metoksybenzyl-malonat med kokepunkt 180-220°C ved 2 mm Hg.

Analyse

Beregnet for $C_{15}H_{20}O_5$: C 64,27 H 7,19 O 28,54

Funnét: C 64,27 H 7,25

24 g urea ble tilsatt til en oppløsning av natrium-etoksyd,, fremstilt av 4,6 g natrium og 100 ml etanol. 24 g dietylp-metoksybenzyl-malonat ble deretter tilsatt og reaksjonsblandingen oppvarmet over natt under tilbakesløp ved omrøring. Etter at blandingen var tillatt avkjøling til romtemperatur, ble et bunnfall separert ved filtrering, oppløst i vann, surgjort til en pH på 1 med hydroklorsyre, separert igjen ved filtrering og vasket med vann. Dette faste stoff ble oppløst i 500 ml varm metanol/etanol-blanding, filtrert, og filtratet ble konsentrert til 250 ml. Ved avkjøling fremkom krystaller som ble separert ved filtrering og som ga 15 g 5-(p-metoksybenzyl)-barbitursyre.

Analyse

Beregnet for $C_{12}H_{12}O_4N_2$: C 58,06 H 4,87 N 11,29

Funnét: C 58,17 H 4,76 N 11,56

B. Fremstilling av 5-(p-metoksybenzyl)-5-hydroksy-barbitursyre

20 ml 30%-ig hydrogenperoksydoppløsning ble tilsatt til 150 ml iseddik. Til den klare oppløsning ble 7,44 g 5-p-metoksybenzyl-barbitursyre tilsatt og blandingen ble oppvarmet til 60-65°C i 5 timer og deretter omrørt over natt ved romtemperatur. 100 ml metanol ble tilsatt til blandingen. Etter

133497

at oppløsningsmidlet var fjernet ved fordampning på et dampbad, ble den resulterende konsentrerte oppløsning behandlet med vann slik at den ga et krystallinsk bunnfall. Bunnfallet ble separert ved filtrering og vasket med vann, og ga 5,9 g 5-hydroksy-5-(p-metoksybenzyl)-barbitursyre med smeltepunkt 222-223°C.

Analyse

Beregnet for $C_{12}H_{12}N_2O_5$: C 54,54 H 4,58 N 10,60

Funnet: C 54,71 H 4,75 N 10,39

C. Fremstilling av 5-propionoksy-5-(p-metoksybenzyl)-barbitursyre

1 g 5-hydroksy-5-(p-metoksybenzyl)-barbitursyre ble tilsatt til en oppløsning av 20 ml propionsyre i 3 ml konsentrert svovelsyre. Etter omrøring ved 65-70°C i 8 timer ble reaksjonsoppløsningen helt i 100 ml iskaldt vann og råproduktet ble ekstrahert med etylacetat. Etylacetatoppløsningen ble vasket med vann, tørket over natriumsulfat og etylacetat ble fordampet under redusert trykk, etterlatende en fast rest. Krystallisering fra vandig metanol ga 500 mg 5-propionoksy-5-(p-metoksybenzyl)-barbitursyre med et smeltepunkt 217-219°C.

Analyse

Beregnet for $C_{15}H_{16}N_2O_6$: C 56,25 H 5,04 N 8,75

Funnet: C 56,27 H 5,12 N 8,65

Farmakologisk utprøving viste en varmeplate ED_{50} (oral) på omkring 500 mg pr. kg.

Eksempel 12

A. Fremstilling av reaktanter

176 g dietyl-malonat ble tilsatt til en oppløsning av 23 g natrium i 500 ml absolutt etanol. 126,58 g p-klorbenzyl-klorid ble deretter tilsatt og den resulterende reaksjonsblanding oppvarmet under tilbakeløp over natt. Etter at blandingen var tillatt avkjøling til romtemperatur ble den surgjort til en pH på 1 med hydroklorsyre og filtrert for å fjerne natriumklorid-biproduktet. Fordampning av filtratet til et lite volum ga krystaller som besto av et biprodukt som ble fjernet ved filtrering. Destillasjon av moderluten ga 120 g dietyl-p-klorbenzyl-malonat med kokepunkt 160-180°C ved 5 mm Hg.

Analyse

Beregnet for $C_{14}H_{17}O_4Cl$: C 59,04 H 6,01 Cl 12,48

Funnet: C 59,10 H 5,97 Cl 12,66

133497

120 g dietyl-p-klorbenzyl-malonat ble tilsatt til en oppløsning av 120 g urea i natriumetoksyd, som var fremstilt av 23 g natrium og 500 ml absolutt etanol. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under omrøring og under tilbaketilbake i 4 timer og deretter tillatt avkjøling over natt. Filtrering ga et fast stoff som ble oppløst i vann, surgjort med konsentrert hydroklorosyre til en pH på 1. Bunnfallet ble fordampet ved filtrering, vasket med vann og krystallisert fra varm absolutt etanol, og ga 71,5 g 5-(p-klorbenzyl)-barbitursyre.

Analyse

Beregnet for $C_{11}H_9O_3N_2Cl$: C 52,27 H 3,59 N 11,08 O 18,99 Cl 14,07
 Funnet: C 52,20 H 3,54 N 11,10

B. Fremstilling av 5-hydroksy-5-(p-klorbenzyl)-barbitursyre

10,1 g 5-(p-klorbenzyl)-barbitursyre, fremstilt som ovenfor, ble oppløst i 150 ml iseddik og den resulterende oppløsning oppvarmet under omrøring til 60°C. 13 ml 30% hydrogenperoksydoppløsning ble deretter tilsatt og reaksjonsblandingen oppvarmet til 80°C. Den resulterende oppløsning ble avkjølt til 60°C og holdt på den temperatur i 3 timer og deretter avkjølt til romtemperatur, og den ble tillatt å stå over natt. 80 ml metanol ble tilsatt til reaksjonsoppløsningen. Oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk, og dette ga en fast krystallinsk rest som ble omkrystallisert fra en metanol/eterblanding og ga 7,6 g 5-hydroksy-5-(p-klorbenzyl)-barbitursyre med et smeltepunkt på 242-245°C.

C. Fremstilling av 5-propionoksy-5-(p-klorbenzyl)-barbitursyre

7,6 g 5-hydroksy-5-(p-klorbenzyl)-barbitursyre ble tilsatt til en oppløsning av 60 ml propionsyre i 6 ml konsentrert svovelsyre, og den resulterende reaksjonsblanding ble omrørt ved 70°C over natt. Etter at blandingen var tillatt avkjøling til romtemperatur, ble den helt inn i 200 ml iskaldt vann. Det resulterende hvite bunnfall ble separert ved filtrering. Bunnfallet ble oppløst i benzen og absorbert på silikagel. Eluering med et oppløsningsmiddel som bestod av 7 volumdeler benzen og 3 volumdeler etylacetat ga, etter fordampning av oppløsningsmidlet, 9,3 g faststoff som ble krystallisert fra etylacetat og som ga 5-propionoksy-5-(p-klorbenzyl)-barbitursyre med smeltepunkt på 237-240°C.

133497

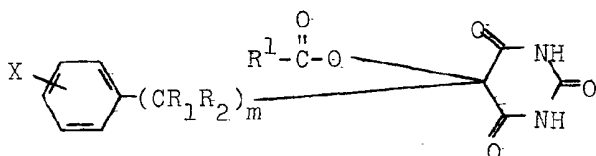
AnalyseBeregnet for $C_{14}H_{13}O_5N_2Cl$: C 51,79 H 4,04 N 8,63 Cl 10,91

Funnet: C 51,82 H 4,47 N 8,52

Farmakologisk utprøvning av en varmeplate ED_{50} (oral)
på omkring 500 mg pr. kg.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av en 5-
substituert 5-fenylalkyl-barbitursyre med analgetisk virkning
og med formelen



der R^1 er et alkylradikal med fra 1 til 3 karbonatomer; m er 1 eller 2; R_1 og R_2 uavhengig betyr hydrogen, metyl eller etyl, forutsatt at radikalet $-(CR_1R_2)_m$ ikke inneholder mer enn en etylgruppe eller mer enn to metylgrupper, idet når $m = 1$ så inneholder nevnte radikal minst 1 hydrogen og når $m = 2$ så inneholder nevnte radikal minst 2 hydrogen; og X er hydrogen, klor, NO_2 eller metoksy; k a r a k t e r i s e r t v e d omsetning av et brom-, klor- eller jodalkylbenzen med dietyl-malonat i nærvær av natriumetoksyd eller med et dietylalkoksymagnesiummalonat for å fremstille et dietylphenylalkylmalonat, omsetning av denne forbindelse med urea i nærvær av en base for å oppnå en 5-fenylalkyl-barbitursyre, behandling av denne forbindelse med vandig hydrogenperoksyd i nærvær av eddiksyre for å oppnå 5-hydroksy-5-fenylalkyl-barbitursyre og omdanning av nevnte hydroksysubstituert-barbitursyre til en barbitursyre med den ovenfor angitte formel ved omsetning med en organisk syre eller med et syreanhydrid i nærvær av en sterk mineralsyre eller med et syreklorid i nærvær av en base.