

199319



Pero admitido ya por ciertos autores que la actividad farmacológica de los derivados del ácido barbitúrico apenas se modifican por el cambio de un grupo de sustitución por otro, por ejemplo por el cambio de un grupo fenilo por un grupo heterocíclico. Así, Blicke y Zienty (J. Am. chem. Cos. 63 (1941), 2945-46) comparan el ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico con el ácido 5-etil-5-(2-tienil)-barbitúrico y llegan a encontrar que los dos productos poseen una actividad y asimismo una toxicidad del mismo orden de amplitud.

Se ha podido demostrar ahora que ciertos derivados del ácido tenil-barbitúrico son poco tóxicos al par que muestran una actividad fisiológica conveniente. Resulta de ello un índice terapéutico que sobrepasa sensiblemente al de los derivados del ácido barbitúrico actualmente conocidos. El cuadro siguiente nos dá, tanto para ciertos derivados conocidos como para los derivados del ácido tenilbarbitúrico, desde el punto de vista hipnótico, la dosis mínima activa (DMA) y la dosis máxima tolerada (DMT) establecidas por ingestión.

	Acido	<u>DMA</u> g/kg	<u>DMT</u> g/kg	Indice terapéutico <u>DMT</u> / <u>DMA</u>
20	5-metil-5-ciclohexenil-N-metilbarbitúrico	0,100	0,500	5
	5-etil-5-cicloheptenil-barbitúrico	0,300	0,500	1,7
	5-5-dialil-barbitúrico	0,075	0,075	1
25	5-etil-5-fenil-barbitúrico	0,100	0,125	1,25
	5-sec.bútil-5-(2-tenil)-barbitúrico	0,150	5,00	33
30	5-(1-metilbutil)-5-(2-tenil)-barbitúrico	0,150	1,50	10

Con relación a las opiniones emitidas anteriormente, las propiedades de los derivados del ácido tenil-barbitúrico son



199319

del todo sorprendentes y absolutamente imprevisibles.

El ácido tenilbarbitúrico y sus derivados no han podido ser descritos aún y constituyen compuestos nuevos. El procedimiento de su preparación está fundado en el principio ya conocido de la síntesis de los derivados del ácido barbitúrico. Se ha podido demostrar que el grupo tenilo y el grupo alcoilo pueden ser introducidos en un compuesto que formará el ciclo barbitúrico por reacción con la urea, de la N-acetilurea, de la N-alcoilurea, de la N-alcoil-N'-acetilurea, de la guanidina ó de la tio-urea. Así pues, se prepara primeramente un diéster del ácido malónico en el cual los dos átomos de hidrógeno ligados al átomo de carbono mediano son sustituidos, uno por el grupo tenilo y el otro por el grupo alcoilo saturado ó no, o bien por un grupo no saturado halogenado. De acuerdo con otra modalidad, se prepara primeramente un cianoacetato de alcoilo sustituido como acaba de decirse por el ester malónico. En lo que se refiere a los derivados barbitúricos y N-alcoil-barbitúricos, es igualmente posible introducir uno de los dos sustitutos antes y el otro después de la formación del ciclo barbitúrico. Estas diferentes variantes, que forman parte del procedimiento de acuerdo con el presente invento, no agotan las posibilidades de preparación de los derivados del ácido tenilbarbitúrico y los químicos conocen muchas más.

Los ejemplos siguientes ilustran las diferentes variantes del procedimiento que constituye el objeto del presente invento.

EJEMPLO 1.

Se disuelven 69 gs. de sodio en 700 cm³ de alcohol etílico absoluto y seguidamente se añaden a la solución en caliente 200 gs. de alilmalonato de dietilo agitando fuertemente la mezcla;



851

199319

después se añaden 135 gs. de cloruro de 2-tenilo y se caliente con reflujo durante 6 horas.

5 Se evapora el alcohol y se recoge el residuo por el benceno. La solución bencénica es seguidamente secada y concentrada, más tarde destilada a reducida presión; el alil-(2-tenil)-malonato de dietilo pasa a 178-180°C bajo 8 mm Hg.

Se preparan de la misma manera los productos nuevos siguientes:

- | | | |
|----|--------------------------------------------|-------------------------------|
| 10 | isopropil-(2-tenil)-malonato de dietilo | P.E. 182-183°C/8 mm Hg |
| | sec.butil-(2-tenil)-malonato de dietilo | P.E. 190/16 mm 190°C/16 mm Hg |
| | isoamil-(2-tenil)-malonato de dietilo | P.E. 183-195°C/14 mm Hg. |
| 15 | 1-metilbutil-(2-tenil)-malonato de dietilo | P.E. 192-195°C/18 mm Hg. |

EJEMPLO 2.-

20 Se ponen en suspensión 69 gs. de sodio en 800 cm³ de un éter alifático o de un hidrocarburo cualquiera; se añaden 200 gs. de isopropil-malonato de dietilo. Se caliente ligeramente con reflujo, después se añaden 135 gs. de cloruro de 2-tenilo y se calienta con reflujo durante 8 horas.

25 Se evapora el éter o el hidrocarburo y se recoge el residuo por el benceno. La solución bencénica se seca, se concentra y se destila después a reducida presión; el isopropil-(2-tenil)-malonato de dietilo pasa por 182-183°C y 8 mm Hg. Se podría aplicar el mismo método para la preparación de otros compuestos de los indicados en el ejemplo 1.

EJEMPLO 3.-

30 Se humedecen 7,5 gs. de magnesio (activado por el tetracloruro de carbono, cloroformo, dicloretano, etc., ó por un poco de yodo) con 7,5 cm³ de alcohol etílico absoluto. Se añade



199319

lentamente una solución de 65 gs. de sec. butil-malonato de dietilo en 30 cm³ de alcohol etílico absoluto. Se calienta en reflujo hasta la disolución completa del magnesio. Se elimina entonces el alcohol por evaporación en vacío y se añaden seguidamente 100 cm³ de benceno. Se agita a fin de homogeneizar y se evapora en vacío, eliminándose así los últimos restos del alcohol. El residuo es disuelto en el benceno, en cualquier hidrocarburo o en el éter. Se añaden a esta solución 40 gs. de cloruro de 2-tenilo y se calienta en reflujo durante 4 horas. El complejo de magnesio es hidrolizado por una solución de 10 cm³ de ácido sulfúrico en 40 cm³ de agua. La solución bencénica es secada y seguidamente destilada a reducida presión. Se recoge el sec. butil-(2-tenil)-malonato de dietilo que destila a los 190°C bajo 16 mm Hg.

Los otros compuestos indicados en el ejemplo 1 se obtienen igualmente por este procedimiento.

Hay que notar que para los tres primeros ejemplos, se podría tomar como materia prima el (2-tenil)-malonato de dietilo el que se condensaría como un alcohol halogenado adecuado. Esta manera de operar proporciona rendimientos inferiores a los alcanzados siguiendo la técnica anteriormente descrita en los tres ejemplos precedentes.

EJEMPLO 4.-

Se disuelven 69 gs. de sodio en 700 cm³ de alcohol etílico absoluto, después se añaden 296 gs. de alil-(2-tenil)-malonato de dietilo y 108 gs. de urea ó 183 gs. de N-acetilurea. Se calienta en reflujo durante 7 horas. El alcohol es seguidamente destilado y el precipitado es recogido por el agua fría y acidificado. El ácido alil-(2-tenil)-barbitárico precipita. Seguidamente es filtrado y recristalizado en el alcohol etílico diluido; P.F. 179-180°C. Al mismo resultado se llega partiendo de la guanidina.



951

199319

en lugar de la urea o de la N-acetilurea; en este caso es preciso una hidrólisis del ácido imino-barbitúrico formado por condensación.

5 Se preparan así las sustancias 4, 5, 7, 9 y 12 tomando los malonatos de dietilo disustituídos obtenidos siguiendo cualquiera de los métodos de los ejemplos 1 a 3. El ácido 5-(2-tenil)-barbitúrico se prepara con el 2-tenil-malonato de dietilo.

10 Por condensación del isopropil-(2-tenil)-malonato de dietilo con la tiurea en presencia del etilato de sodio, se obtiene el ácido isopropil-(2-tenil)-tiobarbitúrico que funde a los 198-199°C. Lo mismo resultaría para los otros ácidos tiobarbitúricos 3, 8, 11 y 13.

15 Los ácidos N-metilbarbitúricos se preparan por condensación de malonatos de dietilo disustituídos al carbono mediano con la N-metilurea ó la N-metil-N'-acetilurea y dan ácidos N-metilbarbitúricos tales como los compuestos 2 y 10.

EJEMPLO 5.-

20 Se disuelven en 100 cm³ de etanol absoluto 6 gs. de sodio, después 42 gs. de alilcianoacetato de etilo y 33 gs. de cloruro de 2-tenil-; se calienta en reflujo hasta llegar a la neutralidad al tornasol. Seguidamente se destila el alcohol y el residuo es recogido por el agua y extraído el benceno. La solución bencénica se seca, evapora y se destila en vacío. El ester metílico correspondiente se obtiene tomando el metanol en lugar
25 del etanol.

30 De una manera similar puede prepararse el 2-bromalil-(2-tenil) cianoacetato de metilo o de etilo, el isopropil-(2-tenil)-cianoacetato de metilo ó de etilo, el sec.butil-(2-tenil) cianoacetato de metilo ó de etilo, el isoamil-(2-tenil)-cianoacetato de metilo o de etilo, el 1-metilbutil-(2-tenil)-cianoace-



1951

tato de metilo ó de etilo.

199319

EJEMPLO 6.-

5 Se condensan 26 gs. de isopropil-(2-tenil)-cianoacetato de metilo con 9 gs. de urea [ó de una cantidad equivalente de N-acetilurea ó de guanidina). El medio de condensación es una solución de etilato de sodio preparada a partir de 3 gs. de sodio en 50 cm³ de etanol. Se calienta en reflujo durante unas 10 horas aproximadamente. El alcohol es seguidamente evacuado a la presión atmosférica y el residuo es recogido por el agua fría y acidificado por un ácido diluido. El ácido isopropil-10 -(2-tenil)-imino-barbitúrico precipita seguidamente, siendo filtrado e hidrolizado por calentamiento durante 2 horas con 100 cm³ de ácido sulfúrico a 10%. La solución sulfúrica enfriada es extraída por el éter y la solución et-érea es seguidamente 15 decantada, secada y evaporada. El ácido isopropil-(2-tenil)-barbitúrico funde a los 218-219°C tras recristalización en el benceno.

20 Este procedimiento es utilizado igualmente para la síntesis de los compuestos 4, 5, 7, 9, 12 y 14 que tienen los puntos de fusión indicados en el cuadro de la pág.10.

25 Condensando el sec.butil-(2-tenil)-cianoacetato de metilo con la tiurea en presencia de etilato de sodio e hidrolizando el ácido imino-tiobarbitúrico obtenido, se obtiene ácido sec-butil-(2-tenil)-tiobarbitúrico que funde a los 194-195°C. Este método de preparación conviene igualmente para los compuestos 3, 6, 11 y 13.

30 Si se toma la N-metilurea ó la N-metil-N'-acetil-urea y uno de los cianoacetatos preparados en el ejemplo 5, se forman por condensación e hidrólisis los ácidos N-metil-barbitúricos correspondientes, tales como los compuestos 2 y 10 del cuadro.



1951

199319

EJEMPLO 7.-

A 340 cm³ de una solución de soda dos veces normal (6 una cantidad equivalente de otro álcali fuerte) se añaden 110 gs. de ácido alilbarbitúrico y seguidamente 96 gs. de cloruro de 2-tenilo. Se calienta durante varias horas a unos 100°C. El producto sólido que se deposita por enfriamiento es filtrado y extraído en caliente por un mínimo de cloroformo. Por enfriamiento del extracto cloroformico, se precipita un producto blanco que es disuelto en una solución de sosa cáustica y vuelto a precipitar por un ácido diluido. Se obtiene así el ácido alil-(2-tenil)-barbitúrico P.F. 179-180°C.

Es de notar que el orden de los sustitutivos no tiene apenas importancia; se puede por ejemplo obtener ácido alil-2-tenil-barbitúrico a partir del ácido (2-tenil)-barbitúrico y de cloruro de alilo.

EJEMPLO 8.-

Se disuelven 25 gs. de sal sódica del ácido isoamil-barbitúrico en un mínimo de agua y se añaden 17 gs. de cloruro de 2-tenilo y 130 cm³ de alcohol etílico de manera que se forme una solución. Se calienta seguidamente durante 10 horas en reflujo. Una vez que la reacción ha terminado, se destila el alcohol y el ácido isoamil-(2-tenil)-barbitúrico es precipitado. Se filtra y se hace recristalizar, por ejemplo en el ácido acético diluido. P.F. 168°C.

El mismo modo operatorio puede ser utilizado para la preparación de los productos 2, 5, 7, 10 y 12. Al igual que para el ejemplo anterior, el orden de introducción de los sustitutivos puede ser invertido.

EJEMPLO 9.-

Se ponen en suspensión 25 gs. de sal sódica del ácido

