

28



281138 PATENTE  
DE  
INVENCION

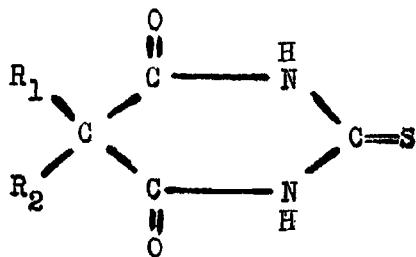
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS HETERO-  
CICLICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE  
& CIE. S.A., domiciliada en BASILEA (Suiza).

- . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a compuestos heterocí-  
clicos y a un procedimiento para prepararlos. Más parti-  
cularmente, el invento se refiere a ácidos tiobarbitúricos  
sustituídos, de la fórmula general

5.



281138



28 SEP

en que  $R_1$  representa un radical alquilo con 11<sup>a</sup> a 18 átomos de carbono y

$R_2$  representa un radical alquilo o cicloalquilo inferior, saturado o insaturado, que puede estar substituido por uno o más átomos de halógeno,

5.

y a sus sales terapéuticamente aceptables.

Radicales  $R_1$  preferidos de la fórmula anterior son los radicales pentadecilo, miristilo, tridecilo o

10.

laurido. el radical  $R_2$  puede representar radicales de alquilo inferior saturados o insaturados, de cadena recta o ramificada, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, hexilo; vinilo, beta-metilalilo, gamma, gamma-dimetilalilo, propenilo; y propargilo. El ali-

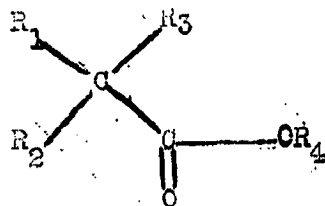
15.

lo se prefiere como substituyente  $R_2$ . Ejemplo de un radical  $R_2$  substituido por halógeno es el beta-bromalilo. El ciclohexilo, el ciclohexen-(2)-ilo, etc., son representantes de los radicales  $R_2$  de cicloalquilo inferior saturados e insaturados.

20.

El procedimiento a que se refiere este invento se caracteriza por el hecho de que se condensa un compuesto de la fórmula general

25.



281138



en que  $R_3$  representa un grupo ciano o carbalecoxi,

$R_4$  representa un grupo alquilo inferior y

$R_1$  y  $R_2$  tienen el significado expresado antes, con tiourea y, en el caso de que se someta a la condensación un compuesto II en que  $R_3$  represente un grupo ciano, se hidroliza el ácido 4-imino-tioberbitúrico obtenido.

- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

Los materiales de partida II son en parte compuestos nuevos y pueden producirse a partir de compuestos conocidos por métodos ya conocidos en la especialidad. Un método de esta índole comprende, por ejemplo, alquilar y/o alquilar un malonato de dialquilo o un éster alquílico de ácido cianoacético. Una clase preferida de material de partida son los ésteres dietílicos de ácidos alil-alquil-malónicos. Estos pueden producirse condensando primeramente un éster dietílico de ácido malónico con un haluro de alquilo (por ejemplo, un bromuro de alquilo) en presencia de un alcóxido sódico, con lo que se forma un éster dietílico de ácido alquil-malónico. Este último, en forma de su sal sódica, se hace reaccionar con bromuro de alilo en carbonato dietílico como disolvente.

Una manera conveniente de efectuar la condensación a que se refiere este invento consiste en hacer reaccionar los materiales de partida en un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo un alcohol inferior tal como el metanol o el etanol, y en presencia de un agente de condensación alcalino, por ejemplo un alcóxido sódico tal como el metóxido sódico o el etóxido sódico. Es ventajoso operar a temperatura elevada, por ejemplo al punto de ebullición de la mezcla reaccional. Sin embargo, la reacción puede también llevarse a cabo a temperaturas más bajas. Es conveniente efectuar la condensación a temperatura de 50-70°.

281138



- El tiempo de la reacción varía de 0,5 a 3 horas o más, según la temperatura y los substituyentes. El ácido tiobarbitúrico formado se libera por la adición de un ácido, por ejemplo un ácido mineral o ácido acético, después de
5. haber diluido con agua la mezcla reaccional o después de haber separado por destilación el disolvente y recogido en agua el residuo. El ácido barbitúrico se aisla por filtración o extracción con un disolvente orgánico.
- En el caso de que para la condensación se emplee
10. un compuesto II en que  $R_3$  represente un grupo ciano, es necesario transformar el ácido 4-imino-tiobarbitúrico obtenido en el correspondiente ácido tiobarbitúrico I por tratamiento del primero con un ácido mineral, tal como el ácido clorhídrico, de preferencia en cantidad equivalente
15. al ácido 4-imino-tiobarbitúrico. La hidrólisis puede llevarse a cabo calentando el ácido 4-imino-tiobarbitúrico en una cantidad equivalente de ácido clorhídrico acuoso diluido, en reflujo.
- Los ácidos tiobarbitúricos substituidos pueden
20. cristalizarse de los disolventes orgánicos y, a causa de sus propiedades ácidas, pueden formar sales metálicas apropiadas, por ejemplo sales alcalinometálicas tales como las sales de sodio o las sales de calcio. Las sales alcalinometálicas pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo primeramente el ácido tiobarbitúrico substituido en un alcohol adecuado, tal como el metanol o el etanol, y añadiéndole luego un alcóxido o hidróxido alcalinometálico. A
25. continuación se precipita la sal alcalinometálica del ácido tiobarbitúrico substituido por adición de un disolvente apropiado. Las sales de calcio pueden formarse a partir de las sales de sodio, por ejemplo mediante la
- 30.

281138



interacción con cloruro de calcio.

- Los ácidos tiobarbitúricos sustituidos, así como sus sales terapéuticamente aceptables de metales alcalino y metales alcalinotérreos, poseen valiosas propiedades terapéuticas y profilácticas contra las infecciones por virus, por ejemplo contra los virus de la gripe. Los compuestos de este invento pueden por lo tanto emplearse como medicamentos en forma de preparaciones farmacéuticas que contengan los compuestos, o sus sales, en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica, por ejemplo oral, o parentérica. Para confeccionar las preparaciones pueden emplearse sustancias que no reaccionan con los compuestos, tales como agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se emplee para la preparación de medicamentos. Las preparaciones farmacéuticas pueden tener forma sólida, por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas, o forma líquida, por ejemplo desoluciones, emulsiones o suspensiones. Si se desea, pueden estar esterilizadas y/o contener sustancias auxiliares, tales como agentes conservadores, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica y amortiguadores. Pueden contener también, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.
5.  
10.  
15.  
20.  
25.-

E J E M P L O 1.

- 16,3 g de sodio se disolvieron en 162 cc de metanol absoluto. A esta solución se añadieron 23,2 g de tiourea, agitando. Después de disolución completa, se añaden
- 30.

281138

28 SEP.



dieron 80 g de éster dietílico del ácido alil-miristil-malónico. Se agitó la mezcla reaccional a temperatura de baño de 60° hasta que una muestra resultó soluble en agua con ligereza, lo que ocurrió al cabo de 1 hora aproximadamente. Se vertió la mezcla sobre hielo y se añadió ácido acético hasta un pH de 5. Se extrajo con éter el ácido tiobarbitúrico, se separó la capa etérea, se la lavó con solución de bicarbonato sódico y solución de cloruro sódico saturada, se secó y se concentró. quedó un residuo oleoso, viscoso, que fue disuelto en éter de petróleo (de 60-90° de punto de ebullición) con calentamiento. Después de filtrar y enfriar la solución, cristalizó el ácido 5-alil-5-miristil-2-tiobarbitúrico, de punto de fusión 78-79°.

15. Por el mismo procedimiento que se ha descrito pueden prepararse compuestos tales como los siguientes:

- ácido 5-alil-5-undecil-2-tiobarbitúrico, de punto de fusión 84-86°;
- ácido 5-alil-5-lauril-2-tiobarbitúrico, de punto de fusión 68-69°;
- ácido 5-alil-5-tridecil-2-tiobarbitúrico, de punto de fusión 68-70°;
- ácido 5-alil-5-pentadecil-2-tiobarbitúrico, de punto de fusión 74-75°;
- ácido 5-alil-5-ocil-2-tiobarbitúrico, de punto de fusión 69-71°;
- ácido 5-metil-5-miristil-2-tiobarbitúrico, de punto de fusión 100-104°;
- ácido 5-n-butil-5-miristil-2-tiobarbitúrico, de punto de fusión 41-43°;

281138

28 S



- ácido 5-n-propil-5-miristil-2-tiobarbitúrico, de punto de fusión 69-71°;
- ácido 5-isobutil-5-miristil-2-tiobarbitúrico, de punto de fusión 75-77°;
- 5. - ácido 5-beta-metilalil-5-miristil-2-tiobarbitúrico, de punto de fusión 83-85°;
- ácido 5-propargil-5-miristil-2-tiobarbitúrico, de punto de fusión 103-105°;
- ácido 5-ciclohexil-5-miristil-2-tiobarbitúrico, de punto de fusión 58-60°;
- 10. - ácido 5-beta-bromalil-5-miristil-2-tiobarbitúrico, de punto de fusión 90-91°; y
- ácido 5-ciclohexen-(2)-il-5-miristil-2-tiobarbitúrico, de punto de fusión 61-64°.
- 15. Como materiales de partida se emplearon los siguientes ésteres dietílicos de ácidos malónicos disustituidos:
  - éster dietílico del ácido alil-miristil-malónico, de punto de ebullición 170°/0,025 mm;
  - 20. - éster dietílico del ácido alil-undecil-malónico, de punto de ebullición 170°/0.15 mm;
  - éster dietílico del ácido alil-lauril-malónico, de punto de ebullición 157°/0.15 mm;
  - éster dietílico del ácido alil-tridecil-malónico, de punto de ebullición 170°/0,02 mm;
  - 25. - éster dietílico del ácido alil-pentadecil-malónico, de punto de ebullición 175°/0.07 mm;
  - éster dietílico del ácido alil-cetil-malónico, de punto de ebullición 190°/0.2 mm;
  - 30. - éster dietílico del ácido metil-miristil-malónico, de

281138

28 SEP



punto de ebullición 177°/0,3 mm;

- éster dietílico del ácido n-butiril-miristil-malónico, de punto de ebullición 174°/0,1 mm;
- éster dietílico del ácido n-propil-miristil-malónico, de punto de ebullición 155°/0,07 mm;
- éster dietílico del ácido isobutil-miristil-malónico, de punto de ebullición 153°/0,02 mm;
- éster dietílico del ácido beta-amilalil-miristil-malónico, de punto de ebullición 170°/0,02 mm;
- éster dietílico del ácido propargil-miristil-malónico, de punto de ebullición 166°/0,03 mm;
- éster dietílico del ácido ciclohexil-miristil-malónico, de punto de ebullición 200°/0,4 mm;
- éster dietílico del ácido beta-bromatil-miristil-malónico, de punto de ebullición 190°/0,07 mm; y
- éster dietílico del ácido ciclohexen-(2)-il-miristil-malónico, de punto de ebullición 195°/0,04 mm.

EJEMPLO 3

- Se disolvieron 4,6 g de sodio en 100 cc de etanol absoluto. A esta solución se añadieron 8,4 g de tiourea a temperatura de 40° y agitando hasta disolución completa. A continuación se agregaron 32,1 g de éster etílico del ácido alfa-alil-alfa-ciano-mirístico (punto de ebullición, 157°/0,1 mm). Se prosiguió la agitación por un período de 24 horas a temperatura de 60 a 80°. Transcurrido este tiempo, se vertió la mezcla sobre hielo, se la acidificó con ácido acético y se la extrajo con éter. La solución etérea se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se recristalizó del etanol y constituyó el ácido 5-alil-5-lauril-2-tio-4-imino-barbi-

281138

28 SEP. 1962



túrico, de punto de fusión 228-230° (descomposición).

5. 2,35 g de ácido 5-alil-5-lauril-2-tio-4-imino-barbitúrico se calentaron en reflujo durante 48 horas en una mezcla de 6,4 cc de agua y 7,0 cc de ácido clorhídrico 1-n. Después de enfriar, se añadió éter, se lavó la capa etérea hasta neutralidad con solución de bicarbonato sódico, se secó y se concentró. El residuo fue cristalizado del éter de petróleo (punto de ebullición, 60-80°). Se obtuvo así, en rendimiento prácticamente teórico, ácido
10. 5-alil-5-lauril-2-tio-barbitúrico, de punto de fusión 68-69°. Este producto es idéntico al preparado según el ejemplo 1.

EJEMPLO 3

15. Se mezclaron perfectamente 50 g de ácido 5-alil-5-miristil-2-tio-barbitúrico, 10 g de óxido de silicio fumado, 13,9 g de almidón de maíz, 1 g de talco y 0,1 g de estearato de magnesio y la masa obtenida se prensó en pastillas de 750 mg.

EJEMPLO 4

20. Se mezclaron perfectamente 50 g de ácido 5-alil-5-pentadecil-2-tio-barbitúrico, 10 g de óxido de silicio fumado, 13,9 g de almidón de maíz, 1 g de talco y 0,1 g de estearato de magnesio y la masa obtenida se prensó en pastillas de 750 mg.

EJEMPLO 5

25. Se mezclaron perfectamente 50 g de ácido 5-n-propil-5-miristil-2-tio-barbitúrico, 10 g de óxido de silicio fumado, 13,9 g de almidón de maíz, 1 g de talco y 0,1 g de estearato de magnesio y la masa obtenida se prensó en pastillas de 750 mg.

28 SEP

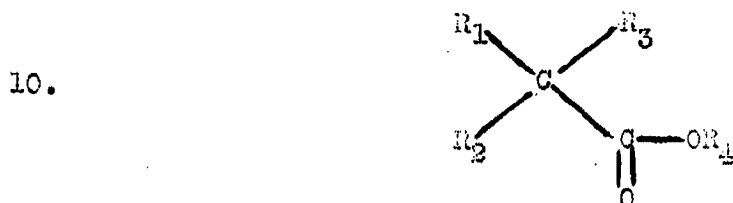


281138

## N O T A

Descrito el invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 11356/61, depositada el 29 de Septiembre de 1.961.

5. 1. Procedimiento para la preparación de compuestos heterocíclicos, caracterizado por el hecho de que se condensa un compuesto de la fórmula general



en que  $R_1$  representa un radical alquilo con 11 a 18 átomos de carbono,

15.  $R_2$  representa un radical alquilo o cicloalquilo inferior, saturado o insaturado, que puede estar substituido por uno o más átomos de halógeno,

$R_3$  representa un grupo ciano o carbalcoxi y

20.  $R_4$  representa un grupo alquilo inferior,

con tiourea y, en el caso de que se someta a la condensación un compuesto de la fórmula II en que  $R_3$  represente un grupo ciano, se hidroliza el ácido 4-imino-tiobarbitúrico obtenido.

25. 2. Procedimiento conforme a lo definido en la



reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que comprende el paso ulterior de transformar el producto de la condensación en una sal de metal alcalino o de calcio.

5. 3. Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en concepto de material de partida se utiliza un compuesto de la fórmula II en que  $R_2$  representa alilo.

10. 4. Procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que se condensa éster dialquílico del ácido alil-pentadecil-malónico, éster dialquílico del ácido alil-miristil-malónico, éster dialquílico de ácido alil-tridecil-malónico o éster dialquílico de ácido alil-lauril-malónico con tiurea.

15. 5. Procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que se condensa éster dialquílico del ácido n-propil-miristil-malónico con tiurea.

20. 6. Procedimiento para la preparación de compuestos heterocíclicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 28 de Septiembre de 1.962

D. a.

JAIME ISERN BIKALLES

P. P.

