

P.- 32.697

File F-1350 C. Case 59267



32 93 06

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 20 de Julio de 1.966, con el número 329.306

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., entidad japonesa, establecida en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón, por:

"UN METODO PARA PRODUCIR UN COMPUESTO UTIL COMO AGENTE ANTIINFLAMATORIO Y URICOSURICO"

=====

Este invento se refiere a nuevos compuestos útiles como agentes antiinflamatorios y uricosúricos. Dicho de manera más concreta, el invento concierne a una serie de ácidos barbitúricos 1,5-disustituídos y a sus sales, teniendo la serie no solamente superior actividad antiinflamatoria con menos toxicidad que los ácidos barbitúricos 1,5-disustituídos hasta ahora conocidos, sinó tam-

5

bién acción uricosúrica.

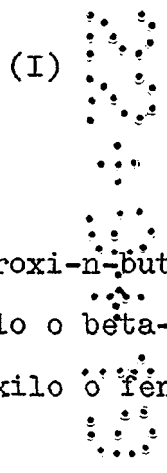
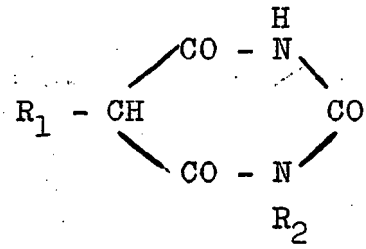


La firma solicitante, anteriormente, completó el invento de los nuevos compuestos, ácidos barbitúricos 1,5-disustituídos incluyendo el ácido 1-ciclohexil-5-butil barbitúrico y sus sales, que no solamente son muy eficaces en su actividad antiinflamatoria sino que tienen efectos secundarios mucho menos indeseables que los observados en agentes antiinflamatorios conocidos tales como hormonas adrenocorticales (por ejemplo prednisolona, triamcinolona o similares), derivados de pirazolidina (por ejemplo fenil-butazona, oxifenbutazona, 1,4-difenil-3,5-dioxo pirazolidina, o similares).

Nuevos estudios sobre esta serie de compuestos han conducido al descubrimiento nuevo de que los ácidos 1-ciclohexil- o -fenil-5-(delta-hidroxi-n-butyl)-barbitúricos y los ácidos 1-ciclohexil- o -fenil-5-(gamma-hidroxi-n-butyl)-barbitúricos son metabolitos de los ácidos 1-ciclohexil- o -fenil-5-n-butyl barbitúricos, y que estos metabolitos y sus compuestos relacionados tales como el ácido 1-sustituído-5-(beta-acetil etil) barbitúrico y el ácido 1-sustituído-5-(gamma-carboxi propil)-barbitúrico muestran no solamente acción uricosúrica sino también alta actividad antiinflamatoria y menos toxicidad que los correspondientes ácidos 1-sustituído-5-butyl barbitúricos y los agentes antiinflamatorios hasta ahora conocidos.

El presente invento se ha logrado sobre la base de estos nuevos descubrimientos.

Los compuestos que constituyen el objeto del presente invento son los que están representados por la fórmula general (I).



5

en la que R₁ significa los grupos delta-hidroxi-n-butilo, gamma-hidroxi-n-butilo, gamma-carboxi-propilo o beta-acetil etilo y R₂ significa los grupos ciclohexilo o fenilo, o sus sales.

10

Estos nuevos compuestos no solamente son tan eficaces como los ácidos 5-n-butil 1-ciclohexil o fenil-barbitúricos en actividad antiinflamatoria sino que también tienen efectos secundarios (por ejemplo toxicidad) menos indeseables) que estos últimos, y además son útiles como agentes antiartríticos debido a su acción uricosúrica.

15

Dicho de otra manera, el presente invento realiza o crea un grupo de nuevos y útiles derivados del ácido barbitúrico como agentes antiartríticos y un nuevo tipo de agentes antiinflamatorios no estereoidales y poco tóxicos. Crea también composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los antedichos nuevos derivados del ácido barbitúrico, siendo utilizadas dichas composiciones para la terapia de la gota y de diversas clases de inflamaciones, y teniendo elevada actividad antiinflamatoria y estando sustancialmente sin efectos secundarios.

20

25

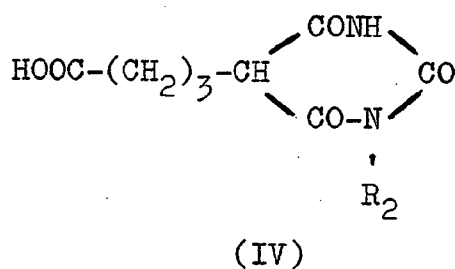
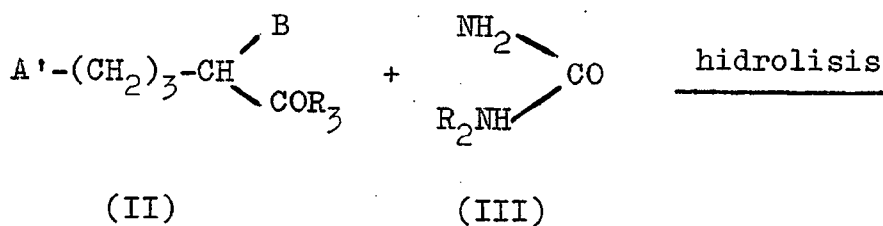
Los nuevos compuestos (I) pueden ser preparados de muchas maneras.

30

(A)-(a) Entre los compuestos de la fórmula



(I), aquellos en los que R_1 es el radical gamma-carboxi propilo pueden ser preparados haciendo reaccionar derivados del ácido malónico representados por la fórmula (II) con correspondientes derivados de urea representados por la fórmula (III) e hidrolizando después el compuesto resultante.

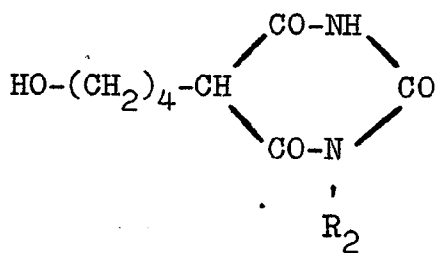
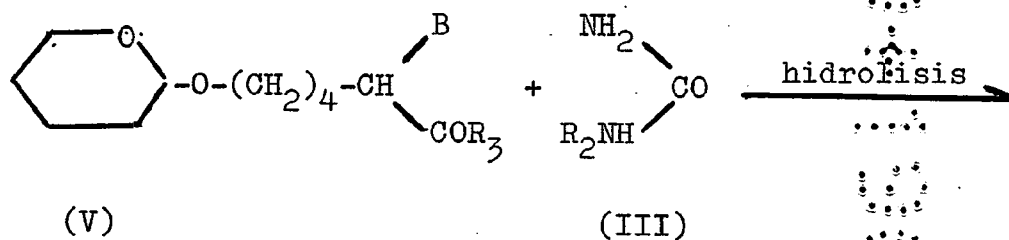


donde A' significa grupos alcóxicarbonilo (por ejemplo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo, butóxicarbonilo, isobutóxicarbonilo etc.), arilóxicarbonilo (por ejemplo fenilóxicarbonilo, naftilóxicarbonilo, etc.), o aralcoholóxicarbonilo (por ejemplo bencilóxicarbonilo, etc.), B significa el radical ciano o $-\text{COR}_3$ y R_3 significa grupos alcoxi (por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, etc.), ariloxi (por ejemplo feniloxi, etc.) o aralcoholoxi (por ejemplo benciloxi, etc.) y R_2 tiene la misma significación que en la fórmula (I).

(b) Los compuestos de la fórmula (I) en los que R_1 es el grupo delta-hidroxi-n-butilo pueden ser pre-



parados haciendo reaccionar derivados del ácido malónico de la fórmula (IV) con los correspondientes derivados de urea de la fórmula (III), e hidrolizando seguidamente el compuesto resultante:



donde B, R₂ y R₃ tienen la misma significación que anteriormente. En los métodos (A)-(a) y (A)-(b), como compuestos de fórmulas (II) y (V) se emplean preferiblemente aquellos en los que tanto B como -COR₃ significan grupos alcoxycarbonilo inferiores, tales como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo y butoxycarbonilo.

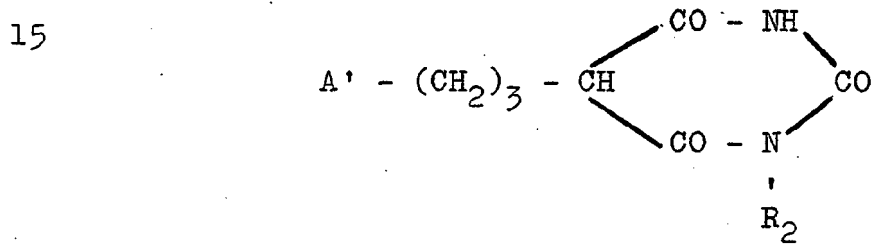
La reacción en los métodos (A)-(a) y (A)-(b) se puede llevar a cabo bajo la temperatura ambiente pero es acelerada usualmente por calentamiento. Como disolvente para la reacción, se emplean usualmente alcoholes alifáticos inferiores tales como metanol, etanol, propanol y t-butanol, pero se puede emplear cualquier disolvente distinto de los alcoholes alifáticos inferiores siempre que



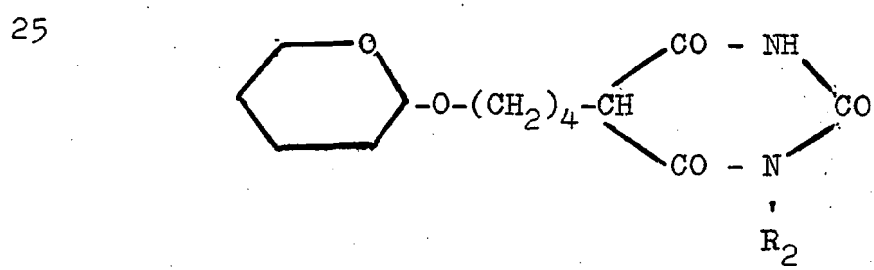
no perturbe el desarrollo de la reacción. La reacción se lleva a cabo deseablemente en presencia de un catalizador de condensación tal como alcoholatos de metal alcalino (por ejemplo metilato de sodio, metilato de potasio, etilato de sodio, etilato de potasio y similares), metales alcalinos (por ejemplo sodio y potasio), magnesio, alcoholatos de magnesio (por ejemplo metilato de magnesio, etilato de magnesio, y similares).

De esta manera se produce el compuesto intermedio.

En el curso de (A)-(a) la anterior reacción produce el compuesto intermedio que tiene la fórmula general



20 en la que A' y R₂ tienen las mismas significaciones que en la fórmula (I), mientras que en el curso de (A)-(b) el compuesto intermedio producido por la anterior reacción tiene la fórmula general



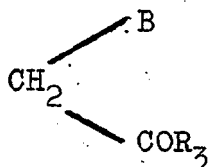
30 en la que R₂ tiene la misma significación que en la fórmu



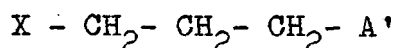
mula (I).

La hidrólisis de este compuesto intermedio se puede efectuar según manera de por sí conocida, tal como tratamiento con materiales ácidos que pueden ser ilustrados por ácidos minerales (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.) y resinas de intercambio de iones catiónicas.

El material de partida (II) en el procedimiento (A)-(a) puede ser preparado, por ejemplo, haciendo reaccionar bajo calentamiento un derivado del ácido malónico de la fórmula,

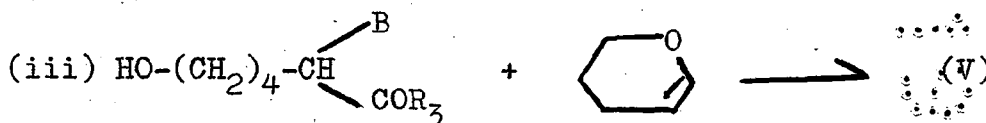
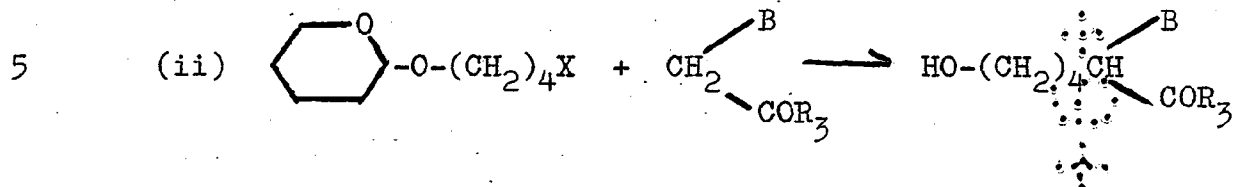


y derivados del ácido delta-halógeno butílico de la fórmula



donde B, R₃ y A' tienen las mismas significaciones que en la fórmula (II), X significa átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo, en presencia de un disolvente tal como un alcohol alifático inferior (por ejemplo metanol, etanol, etc.), deseablemente con la utilización de un catalizador de condensación tal como un alcoholato de metal alcalino (por ejemplo metilato de sodio, etilato de sodio, metilato de potasio, etilato de potasio).

También el material de partida (V) en el método (A)-(b) puede ser preparado por ejemplo, según las siguientes reacciones:



10

donde B y B₃ tienen las mismas significaciones que en la fórmula (V), X significa un átomo de halógeno tal como cloro, bromo y yodo. Las reacciones (i) y (iii) se pueden llevar a cabo, de manera deseable, en presencia de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc. a la temperatura ambiente o bajo calentamiento. La reacción (ii) se puede llevar a cabo a la temperatura ambiente o bajo calentamiento, deseablemente en presencia de yoduro de sodio. Para llevar a cabo estas reacciones se puede emplear un disolvente apropiado tal como eter, dioxano, tolueno, xileno, etc.

15

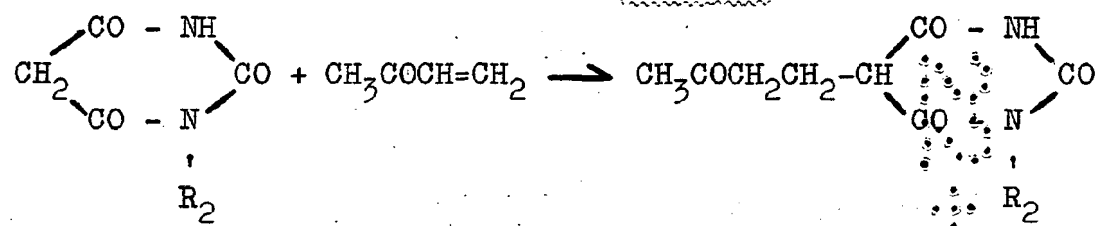
20

(B) Los compuestos de la fórmula (I) en los que R₁ es el grupo beta-acetil etilo pueden ser preparados por uno cualquiera de los dos siguientes métodos:

25

(a) Reacción entre metil vinil cetona y un derivado de ácido barbitúrico de la fórmula (VII)

22



5

(VII)

en la que R₂ tiene la misma significación que en la fórmula (I):

10

La reacción se puede llevar a cabo a la temperatura ambiente, pero más preferiblemente bajo calentamiento, siendo la temperatura de calentamiento aproximadamente el punto de ebullición del disolvente utilizado, o un poco más baja. Como disolvente para la reacción, se emplea usualmente un alcohol alifático inferior tal como metanol, etanol, y t-butanol, éter, benceno, dioxano y éster etílico del ácido acético, pero se puede emplear cualquier otro disolvente siempre que no perturbe el desarrollo de la reacción. También, si se desea, la reacción se puede llevar a cabo en ausencia de disolventes. En dicho caso, la reacción es acelerada también por calentamiento hasta aproximadamente 100°C.

15

20

25

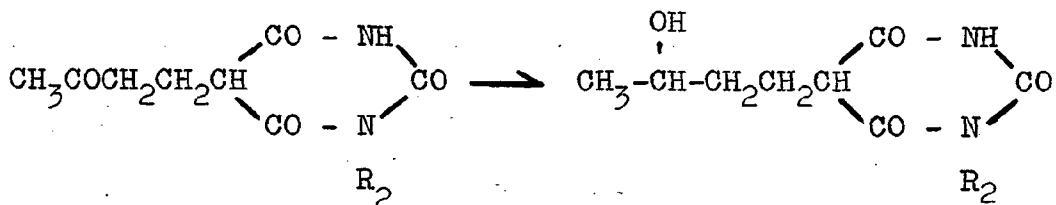
30

La reacción se lleva a cabo de manera deseable en presencia de un catalizador de condensación tal como hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.), carbonatos de metal alcalino (por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.), bases orgánicas (por ejemplo trietil amina dietil amina, piridina, piperazina, etc.), metales alcalinos (por ejemplo sodio, potasio, etc.) alcoholatos de metal alcalino (por ejemplo metilato de sodio, metilato de pota



tal alcalino (por ejemplo metilato de sodio, metilato de potasio, etilato de sodio, etilato de potasio, etc.); alcoholatos de magnesio (por ejemplo metilato de magnesio, etilato de magnesio, etc.), metales alcalinos (por ejemplo sodio, potasio, etc.), amidas de sodio y magnesio, y similares. La reacción es acelerada usualmente por calentamiento. La reacción se lleva a cabo usualmente en un alcohol alifático inferior tal como metanol, etanol, propanol y butanol aunque se puede utilizar cualquier otro disolvente, siempre que no perturbe el curso de la reacción. El disolvente deberá ser deseablemente lo más seco, o anhidro posible. El derivado de ester de ácido malónico es preferiblemente un éster de alcohol inferior, tal como un ester de metilo, un ester de etilo o un ester de propilo para que la reacción se desarrolle de manera suave, pero se pueden emplear, si se desea, desde luego, otros esteres tales como ester de fenilo, ester de bencilo o un ester de alcohol superior.

(c) Compuestos de la fórmula (I) en la que R_1 es el grupo gamma-n-butilo pueden ser preparados reduciendo un compuesto representado por la siguiente fórmula (VII) que es producido por el método (B)-(a) o (B)-(b);



(VII)

donde R_2 tiene la misma significación que en la fórmula I.

225



La reacción se puede llevar a cabo en presencia o en ausencia de un disolvente añadiendo un agente reductor al sistema de reacción o introduciendo gas hidrógeno en el medio de reacción en presencia de un catalizador apropiado.

5

Se puede utilizar cualquier agente reductor apropiado, por ejemplo, un metal y un alcohol (por ejemplo donde el metal es sodio, calcio, potasio, litio, amalgama de aluminio, magnesio, zinc, amalgama de sodio, amalgama de magnesio o amalgama de aluminio y el alcohol es metanol o etanol), un metal tal como sodio, amalgama de sodio, magnesio, amalgama de magnesio, amalgama de aluminio, zinc o hierro o un metal y un alcali (por ejemplo el metal es aluminio, zinc o amalgama de aluminio y el alcali es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio), así como isopropóxido de aluminio y alcohol isopropílico, cloruro estannoso, cloruro ferroso, hidruro metálico complejo (por ejemplo hidruro de aluminio y litio, borohidruro de sodio o borohidruro de potasio) y cualquier equivalente químico de estos.

10

15

20

Ejemplos de catalizadores para la reducción catalítica son catalizadores de platino (por ejemplo esponja de platino, negro de platino, chapa de platino, óxido de platino o platino coloidal), catalizadores de paladio (por ejemplo paladio coloidal, esponja de paladio o negro de paladio), catalizadores de níquel (por ejemplo níquel reducido, óxido de níquel, níquel Raney o níquel Urushibara) u otros metales o compuestos metálicos que pertenecen a la serie del cobalto, a la serie del cobre, a la serie del hierro, a la serie del molibdeno, a la se-

30



rie del tungsteno, a la serie del zinc, catalizadores que consisten en dos o más de los metales y/o compuestos metálicos antes mencionados (es decir, catalizadores binarios, catalizadores múltiples o catalizadores de aleación) y cualquiera de los catalizadores antes mencionados soporta dos sobre un medio de soporte tal como tierra de diatomeas, arcilla, carbón activo, sílice, alúmina o asbesto. Aunque, teóricamente, se absorbe un mol de hidrógeno por mol del derivado de ácido barbitúrico de partida durante la reacción, se puede hacer pasar un exceso de hidrógeno por el sistema de reacción.

Un disolvente para la reacción es preferiblemente un alcohol tal como metanol o etanol, un eter tal como eter, dioxano o tetrahidrofurano, pero se puede emplear cualquier otro disolvente siempre que no perturbe la reacción. La reacción se puede llevar a cabo a la temperatura ambiente o calentando. La reacción se puede llevar a cabo a la presión atmosférica, si se desea.

Deseablemente, la reacción se lleva a cabo en condiciones neutras o alcalinas. Cuando la reacción se lleva a cabo bajo condiciones alcalinas, las otras condiciones de reacción son preferiblemente moderadas.

Los derivados de ácido barbitúrico deseados de la fórmula general I pueden ser aislados en la forma de ácido libre o en la forma de sal con un álcali tal como sodio, potasio, amonio, calcio o magnesio. Una cualquiera de ambas formas es fácilmente convertible en la otra forma. Por ejemplo, el ácido libre es transformado en una sal deseada del mismo añadiéndolo a un medio alcohólico o acuoso que contenga aproximadamente la cantidad equivalen



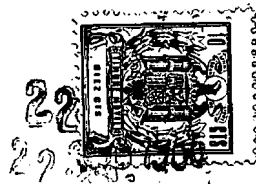
te de la base deseada para formar la sal, y concentrando la mezcla y/o dejándola enfriar por reposo. Por otra parte, una sal puede ser transformada en el ácido libre de una manera bien conocida de por sí, es decir neutralizándola con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico o resinas de intercambio de cationes. Resinas de intercambio de cationes comercialmente disponibles para el proceso del presente invento incluyen, por ejemplo, Amberlite IR-120 (Rohm & Haas Co. Inc. U.S.A.), Dowex 50 (Dow Chemical Co., Inc. U.S.A.), Permutit Q (Permutit Co., Inc. U.S.A.) and Daiiaion SK No. 1 (Mitsubishi Chemical Industries, Ltd., Japon).

Ensayos de los presentes compuestos:

Los presentes inventores han encontrado algunos hechos interesantes con referencia a los nuevos derivados del ácido barbitúrico producidos, especialmente en sus actividades fisiológicas y en sus propiedades fisicoquímicas.

(1) Una de las características de los presentes compuestos estriba en su baja toxicidad tal como se muestra por los siguientes experimentos.

Una emulsión en tragacanto de cada compuesto de ensayo fue administrada intraperitonealmente u oralmente a ratones (especie dd) que pesaban de 14 a 15 g., y se calcularon la DL₅₀ y los límites de confianza de 95% por el método de Litchfield-Wilcoxon sobre la base del número de ratones que murieron durante 24 horas después de la administración. El resultado está mostrado en la tabla 1, de la cual se puede sacar la conclusión que los compuestos de



este invento son significativamente menos tóxicos no sola-
mente que la fenil butazona o la amino pirina, sino tam-
bién que los correspondientes derivados de ácido l-ciclo-
hexil-5-sustituído-barbitúrico.

TABLA 1

Compuesto de ensayo	DL ₅₀ (95% L.C.) mg./10 g. en ratones	
	Intraperitonealmente	Oralmente
Acido 1-ciclohexil-5-(delta-hidroxi-n-butil)-barbitúrico	8,10 (7,94-8,27)	32,3 (25,8-40,4)
Acido 1-ciclohexil-5-(beta-acetil)barbitúrico	9,6 (8,60-10,70)	
Acido 1-ciclohexil-5-(gamma-hidroxi-n-butil)-barbitúrico	9,1 (7,90-10,40)	
Acido 1-ciclohexil-5-(n-butil)-barbitúrico	3,31 (2,88-3,81)	6,45 (5,56-7,49)
Fenil butazona	2,20 (1,94-2,49)	3,90 (3,34-4,57)
Amino pirina	2,69 (2,50-2,82)	4,38 (4,14-4,64)

225





(2) Ha sido encontrado también por los presentes inventores que los presentes compuestos tienen un sobresaliente efecto antiinflamatorio.

5 Dosis de 50 mg. o de 100 mg. por kg. de compuestos de ensayo fueron inyectadas intraperitonealmente a ratas machos o ratones (especie Wister) que pesaban de 130 a 180 g. Después de 30 minutos desde la inyección; estas ratas así como las ratas testigos fueron inyectadas subcutáneamente a través de las patas traseras con 10 0,05 cm³ de solución acuosa de carragenina al 1%, como sustancias que provocan un edema inflamatorio, y se midieron los porcentajes de la inhibición máxima del edema con relación a los testigos en lo que se refiere a cada compuesto de ensayo. Los resultados están mostrados en la ta 15 bla 2, en la cual se observa que los compuestos del presente invento, así como los correspondientes ácidos 1-ciclohexil-5-sustituídos-barbitúricos, muestran una acción antiinflamatoria superior a la fenil butazona.

TABLA 2

Compuesto de ensayo	Inhibición de la inflamación	
Acido 1-ciclohexil-5-(delta-hidroxi-n-butyl)-barbitúrico	+3 [⊕]	+3
Acido 1-ciclohexil-5-(beta-acetil-etil)-barbitúrico	+4 [⊕]	+4, +3
25 Acido 1-ciclohexil-5-(gamma-hidroxi-n-butyl)-barbitúrico	+4 [⊕]	+4, +3
Acido 1-ciclohexil-5-(n-butyl)-barbitúrico	+3 [⊕] , +3 [⊕]	+3, +4
Fenil butazona	+2 [⊕]	+3
30 Amino pirina	+1 [⊕]	+2



Observaciones:

+1: 15-25% de inhibición, +2: 26-50% de inhibición
+3: 51-65% de inhibición, +4: inhibición mayor que 65%

5 * : 50 mg. inyectados, los demás 100 mg. inyectados

(3) Se ha encontrado además por los presentes inventores que los presentes compuestos tienen una sobresaliente acción uricosúrica.

10 Tal como se describe en el informe de Brodies (Soc. Exp. Biol. & Medi. Vol. 86, pag. 884 (1.954)), la acción uricosúrica es comparativamente paralela a una acción de retención de fenol-sulfoftaleina en la circulación. Así, la acción uricosúrica de los presentes compuestos fue ensayada midiendo la acción de retención de fenol-
15 -sulfoftaleina en la circulación de conejos según un método de Kreppel que está descrito en "Med, Exp. Vol. 1, pag. 285 (1.958)".

20 A saber, grupos de conejos adultos (de 1,9 a 2,4 kg., machos, 3 cabezas por cada grupo) recibieron intraperitonealmente el compuesto de ensayo, en 100 mg/kg. 15 minutos después de la inyección del compuesto de ensayo, cada conejo recibió fenol-sulfoftaleina por vía venosa (75 mg/kg., como una solución al 1,5% en NaCl al 0,9%). Se tomaron muestras de la sangre por una cardiocentesis
25 (punción del corazón) 30 minutos, 1 hora, 2 horas y 3 horas después de la inyección de la fenolsulfoftaleina. La concentración de fenol-sulfoftaleina en la sangre fue leída a 560 m μ en un Espectro-fotómetro de Hitachi (Hitachi, Ltd. Tokio, Japón) y fué calculada como $\frac{1}{8}$ ml. de sangre.
30 Los resultados están mostrados en la tabla 3, en la que



se observa que los compuestos del presente invento tienen una sobresaliente acción uricosúrica.



TABLA 3

Retención de fenol-sulfoftaleína (χ /1 ml. de sangre)

Compuesto de ensayo	30 min.	1 hora	2 horas	3 horas
Acido 1-ciclohexil-5-(delta-hidroxi-n-butil)-barbitúrico	97,5+21,5	37,5+13,8	30,0+15,5	12,5+7,5
Acido 1-ciclohexil-5-(gamma-hidroxi-n-butil)-barbitúrico	116,0+12,3	46,0+7,8	25,5+16,5	14,0+5,8
Acido 1-ciclohexil-5-(beta-acetil-etil)-barbitúrico	136,5+30,0	58,0+8,5	24,5+8,5	13,0+8,0
Testigo	67,5+6,3	27,0+5,4	7,0+2,7	1,5+1,0

22 SEP.





Los compuestos del presente invento pueden ser administrados solos o en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables. Y por aplicación como agente antiinflamatorio, pueden ser administrados junto con aminopirina o un agente antiinflamatorio esteroideal con o sin cualquier otro vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos son administrables como polvos, tabletas, soluciones o emulsiones para administración oral, o como inyecciones, supositorios para administración no oral. La elección del vehículo está determinada por la vía preferida de administración, la solubilidad del compuesto y la práctica farmacéutica normal. En general, la dosis de estos compuestos del invento es, como agente antiinflamatorio, de aproximadamente 4 a 40 mg. por kg. de peso de cuerpo por día y, como agente antiartrítico, de aproximadamente 4 a 20 mg. por kg. de peso de cuerpo por día. A causa de su gran actividad antiinflamatoria, su alta acción uricosúrica o su baja toxicidad es posible algunas veces utilizar dosis de estos compuestos de magnitud mayor o menor que las indicadas. Especialmente cuando estos compuestos son utilizados juntamente con otros agentes antiinflamatorios, tal como se mencionan anteriormente, la dosis puede ser disminuida de acuerdo con la magnitud del efecto sinérgico entre ellos.

Los siguientes ejemplos se dan exclusivamente con fines de ilustración y no han de ser considerados como limitaciones de este invento, siendo posibles muchas variaciones sin apartarse del espíritu o alcance de este invento.

22



Ejemplo 1

En 50 partes en volumen de metanol absoluto se disolvieron 1,2 partes en peso de sodio metálico, y después el metanol fue separado por destilación. 15,8 partes en peso de ester de dietilo del ácido delta-(2-tetrahidropirani-
 5 -loxi) butil malónico (p. de eb. 121-123°C/0,03 mm. de Hg), 71 partes en peso de urea y 10 partes en volumen de benceno fueron añadidas al residuo así preparado, y se puso en reflujo bajo calentamiento durante 13 horas para permitir que tuviese lugar una reacción. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue extraída con una pequeña cantidad de agua y la capa acuosa fue tratada con carbón activo sometiéndose seguidamente a filtración. El filtrado fue acidificado con ácido clorhídrico para dar precipitados que fueron separados y disueltos en una mezcla de
 10 20 partes en volumen de etanol y 20 partes en volumen de ácido sulfúrico (2N), dejando reposar seguidamente durante 7 horas para permitir que tuviese lugar la hidrólisis. El etanol fue separado por destilación bajo presión reducida y el residuo fue disuelto en 50 partes en volumen de agua para dar cristales, que fueron recristalizados a partir de una mezcla de metanol y agua para dar 72 partes en peso de ácido 1-ciclohexil-5-(delta-hidroxi-n-butil)-barbitúrico, en forma de agujas incoloras, que funden a 121°C.

25

Análisis elemental: $C_{14}H_{22}O_4N_2$

	C %	H %	N %
Calculado	59,55	7,85	9,92
Encontrado	59,63	7,78	10,12

Ejemplo 2

30

En 120 partes en volumen de etanol absoluto



se disolvieron 2,3 partes en peso de sodio metálico. A la solución se añadieron 24,2 partes en peso de ester de dietilo del ácido delta-etoxicarbonil propil malónico (p. de eb. 150-160°C/8 mm. de Hg.) y 14,2 partes en peso de ciclohexil urea, y la mezcla resultante fué puesta en reflujo durante 8 horas para permitir que tuviera lugar la reacción. Después de la reacción, el etanol fue separado de la mezcla de reacción por destilación, y el residuo fue disuelto en una pequeña cantidad de agua. La solución acuosa fue tratada con carbón activo bajo enfriamiento, sometiéndose seguidamente a filtración. El filtrado fue acidificado con ácido clorhídrico para dar precipitados que fueron hidrolizados con ácido clorhídrico al 20%. Al hidrolizado se añadió agua y la mezcla fue dejada reposar para dar materia sólida, que entonces fue recristalizada a partir de una mezcla de etanol y éter de petróleo para dar 18,1 partes en peso de ácido 1-ciclohexil-5-(gamma-carboxipropil)-barbitúrico en forma de agujas incoloras similares a los cristales, que funden a 148°C.

20

Análisis elemental: $C_{14}H_{20}O_5N_2 \cdot H_2O$

	C %	H %	N %
Calculado	53,49	7,05	8,91
Encontrado	54,00	6,96	8,82

Ejemplo 3

25

Una mezcla de 27,2 partes en peso de ester de dietilo del ácido gamma-etilenodioxi butil malónico, 14,2 partes en peso de ciclohexil urea, 5,4 partes en peso de metóxido de sodio y 10 partes en volumen de benceno absoluto fue puesta en reflujo bajo calentamiento durante 15

30



horas para permitir que tuviera lugar una reacción. La mezcla de reacción fue diluida con 30 partes en volumen de benceno y fue extraída con 200 partes en volumen de agua. La capa acuosa fue tratada con carbón activo bajo enfriamiento, sometiéndose seguidamente a filtración. El filtrado fue acidificado con ácido clorhídrico para dar precipitados a los que se añadieron 100 partes en volumen de ácido clorhídrico al 15%, y la mezcla fue calentada durante 4 horas en un baño de agua. Después de enfriarse se recogió el material sólido por filtración y fue reprecipitado a partir de una mezcla de éter y éter de petróleo para dar 4,5 partes en peso de ácido 1-ciclohexil-5-(beta-acetil-etil)-barbitúrico en forma de prismas incoloros que funden a 103°C.

15

Análisis elemental: $C_{14}H_{20}O_4N_2$			
	C %	H %	N %
Calculado	59,98	7,19	9,99
Encontrado	59,87	7,19	9,80

20 Ejemplo 4

A 1 parte en peso de hidruro de litio y aluminio en polvo, suspendido en 10 partes en volumen de éter de dietilo se añadieron gradualmente 1,3 partes en peso de ácido 1-ciclohexil-5-(beta-acetil etil)-barbitúrico, que fue preparado en el ejemplo 3, disueltas en 100 partes en volumen de éter de dietilo. La mezcla fue agitada durante 6 horas y fue dejada reposar durante la noche para permitir que tuviera lugar una reducción. A la mezcla resultante se añadieron 5 partes en volumen de ester de etilo del ácido acético, y después de 1 hora se añadieron

25

30



además 10 partes en volumen de una solución acuosa saturada de sulfato de sodio, sometiéndose seguidamente a filtración. El material sólido así obtenido fue disuelto gradualmente bajo enfriamiento en ácido clorhídrico diluido y fue extraído con cloroformo. El cloroformo fue separado por destilación para dejar un residuo, el cual, después de ser cromatografiado con gel de sílice utilizando cloroformo como disolvente, fue recristalizado a partir de una mezcla de eter y eter de petróleo para producir 0,7 partes en peso de cristales de ácido 1-ciclohexil-5-(gamma-hidroxi-n-butyl)-barbitúrico que funden a 131°C.

Análisis elemental: $C_{14}H_{22}O_4N_2$

	C %	H %	N %
Calculado	59,55	7,85	9,92
Encontrado	59,30	7,73	9,79

Ejemplo 5

Una mezcla de 48,2 partes en peso de ácido 1-ciclohexil-barbitúrico, 64 partes en peso de carbonato de potasio, 350 partes en volumen de ester de etilo del ácido acético y 17,5 partes en volumen de metil vinil cetona, fue puesta en reflujo bajo calentamiento durante 6 horas para producir precipitados, que fueron recogidos por filtración y disueltos en 300 partes en volumen de agua. La solución acuosa fue tratada con carbón vegetal activado bajo enfriamiento, sometiéndose seguidamente a filtración. El filtrado fue acidificado débilmente con ácido clorhídrico para dar precipitados, que fueron recogidos por filtración y recristalizados a partir de una mezcla de eter y eter de petróleo para dar 35 partes en



peso de ácido 1-ciclohexil-5-(beta-acetil etil)-barbitúrico en forma de prismas incoloros que funden a 103°C.

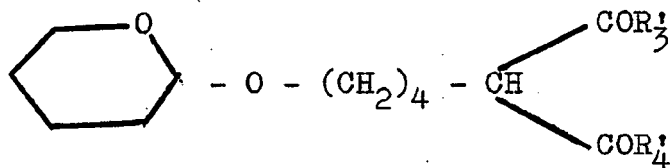
Análisis elemental: $C_{14}H_{20}O_4N_2$

	C %	H %	N %
5 Calculado	59,98	7,19	9,99
Encontrado	59,87	7,19	9,80

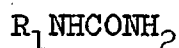
El mismo procedimiento del ejemplo 4, utilizando este ácido 1-ciclohexil-5-(beta-acetil etil)-barbitúrico dá ácido 1-ciclohexil-5-(gamma-hidroxi-n-butyl)barbitúrico.

Ejemplo 6

El ácido 1-fenil-5-(beta-acetil etil)-barbitúrico que funde a 158°C fue preparado a partir de ester de dietilo del ácido gamma-etilenodioxi butil malónico y de fenil urea según una manera similar al ejemplo 3. A 7 partes en peso del ácido 1-fenil-5-(beta-acetil etil)-barbitúrico, disueltos en 100 partes en volumen de metanol se añadieron lentamente 5 partes en peso de borohidruro de sodio bajo agitación a la temperatura ambiente (enfriamiento ocasional). La mezcla fue mantenida a 60°C durante 1 hora y después el metanol fue separado por filtración. Al residuo se añadieron aproximadamente 70 partes en volumen de agua y después ácido clorhídrico diluido lentamente añadido bajo fuerte enfriamiento, dejándose seguidamente reposar durante la noche bajo enfriamiento para producir precipitados. Después de ser separados, los precipitados fueron disueltos en acetona bajo calentamiento y a la solución se añadió agua para dar 4,1 partes en peso de ácido 1-fenil-5-(gamma-hidroxi-n-butyl)-barbitúrico en forma



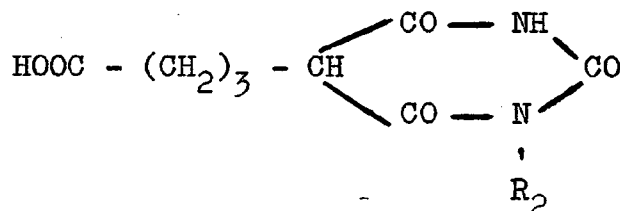
donde R_3^1 y R_4^1 significan un grupo alcoxilo inferior, con el compuesto representado por la fórmula



donde R_1 significa grupos delta-hidroxi-n-butilo, gamma-hidroxi-n-butilo, gamma-carboxi-propilo o beta-acetiletilo, e hidrolizar el compuesto resultante.

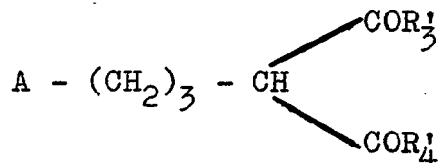
5

3.- Un método para producir un compuesto representado por la fórmula



donde R_2 significa un grupo ciclohexilo o fenilo, que comprende hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula

10

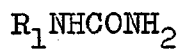


donde A significa un grupo alcoxycarbonilo inferior y R_3^1 y R_4^1 significan un grupo alcoxilo inferior, con el com-

12



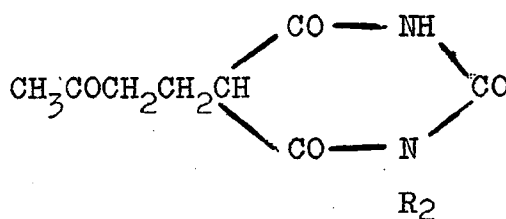
puesto representado por la fórmula



donde R_1 tiene la misma significación que anteriormente, e hidrolizar el compuesto resultante.

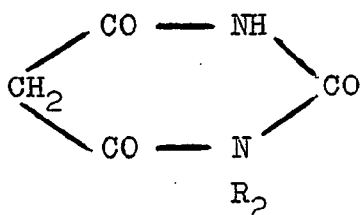
5

4.- Un método para producir un compuesto representado por la fórmula



donde R_2 significa un grupo ciclohexilo o fenilo, o sus sales, que comprende uno de los siguientes métodos de reacción (A) y (B): (A) reacción entre metil-vinil-cetona y un derivado de ácido barbitúrico de la fórmula

10



donde R_2 tiene la misma significación definida anteriormente, (B) reacción entre un derivado de ácido malónico representado por la fórmula



donde R_2 tiene la misma significación definida anteriormente.

8.- Un método para producir un compuesto útil como agente antiinflamatorio y uricosúrico.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

22 SEP. 1900

P. A.

Alberto de Elzaburu
Por el Presto