

2775

402553



19 MAY 1972

402553

memoria descriptiva

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I. P. C.

CLASE _____

SUBCLASE _____

Int. Cl.: C07D/A61K

CLASE DE REGISTRO

Una Patente de Invención, por veinte años en España.

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE

HOMMEL AKTIENGESELLSCHAFT.

- sociedad suiza -

RESIDENCIA Y DOMICILIO

CH - 8134 ADLISWIL (Suiza)
Industriering 34.

OBJETO

" Procedimiento para la preparación de ácido 5-alil-5-(2-hidroxietil)-barbitúrico puro, libre de efectos hipnóticos. "

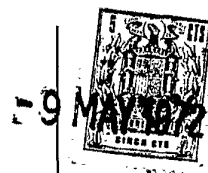
INVENTORES

Jean Heusser y Max Glasbrenner, - suizos -

PRIORIDAD

Solicitud patente suiza No. 7 728/71 del 26 de Mayo de 1971.

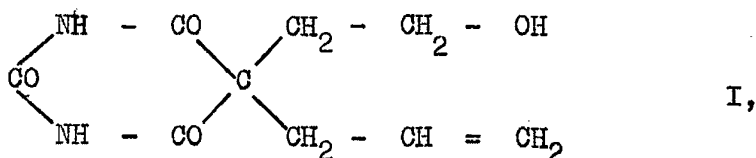
402553



- 1. -

1

Es conocido que los derivados de ácido barbitúrico presentan propiedades narcóticas. Estas propiedades se aprovechan terapéuticamente desde hace años. Sorprendentemente se ha hallado ahora que el ácido 5-alil-5-(2-hidroxi-
5 barbitúrico de la fórmula I



10

cuando está libre de impurezas, no posee efecto hipnótico, sino que presenta nuevas propiedades farmacológicas inesperadas. A ello pertenece especialmente el incremento de la capacidad de utilización de las células cerebrales y cordiales para oxígeno y glucosa. La resistencia a la falta de
15 oxígeno se incrementa fuertemente..

15

Es notable además que el ácido 5-alil-5-(2-hidroxi-
20 xietil)-barbitúrico (HH 10 087) en el ensayo de laberinto influye positivamente sobre la capacidad de aprendizaje, reducida por el choque de cardiazol.

20

Por lo tanto, el invento tiene como base el poder indicar un procedimiento para la preparación de ácido 5-alil-
25 -5-5-(2-hidroxi-til)-barbitúrico puro, libre de efectos hipnóticos, que posee las propiedades farmacológicas arriba mencionadas.

25

La solución de este problema se consigue por el procedimiento según el invento, que se caracteriza porque se
30 adosa al dietiléster de ácido monoalilmalónico de la fórmula II

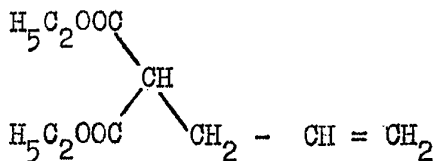
30

402553

59 MAY 1972

- 2.-

1



II

5

un compuesto de la fórmula III



III

10

en que R significa alcoxialquilo, alquenalcoxialquilo o hidroxialquilo en el producto obtenido de adosamiento, por condensación con urea, con desprendimiento de acetaldehído se cierra el anillo del ácido barbitúrico, y de la mezcla obtenida se obtiene el ácido 5-alil-5-(2-hidroxietil)-barbitúrico.

Como compuesto de la fórmula III se utiliza en ello adecuadamente 2-clorviniletéter o 2-cloretanol.

15

El curso de la reacción puede reproducirse por el siguiente esquema de reacción.

sigue el esquema _ _ _ _ _

20

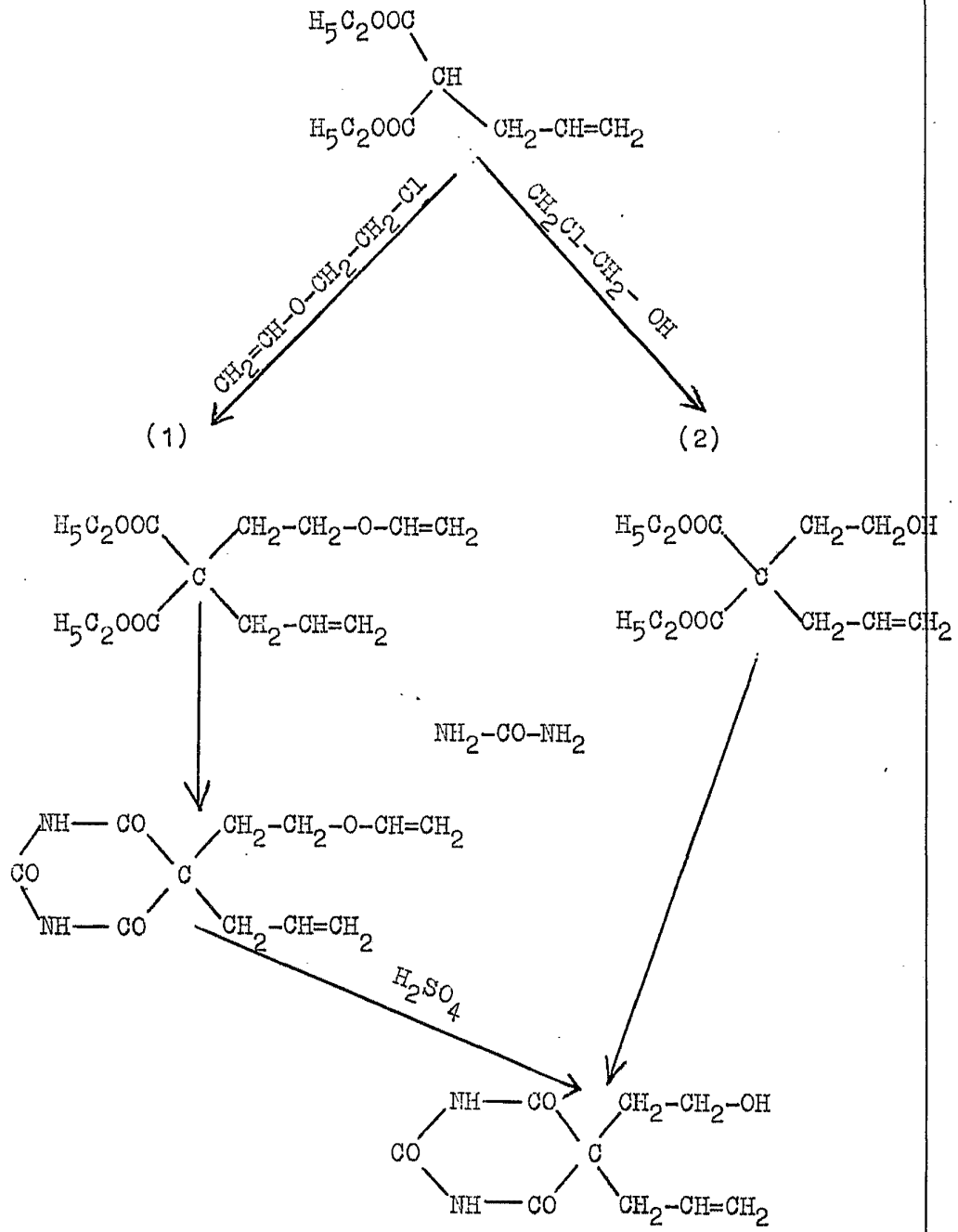
25

30

402553



1
5
10
15
20
25
30



402553

F9



- 4.-

1

La obtención del ácido 5-alil-5-(2-hidroxietil)-barbitúrico de la fórmula I, desde la mezcla de reacción, que todavía contiene ácido dialil-barbitúrico, que en la síntesis se forma como producto secundario, se efectúa preferentemente por tratamiento de la mezcla con un hidrocarburo clorado, por ejemplo, cloroformo o etilencloruro. En ello se extrae por disolución el ácido dialilbarbitúrico, presente como impureza, mientras que queda en forma pura el ácido prácticamente insoluble 5-alil-5-(2-hidroxietil)-barbitúrico. El así preparado ácido puro 5-alil-5-(2-hidroxietil)-barbitúrico presenta un punto de fusión de 163 a 165 grados C (corr). En lo que no tiene lugar ninguna sublimación, y está libre de efectos secundarios hipnóticos.

5

10

15

20

25

30

La preparación pura del ácido 5-alil-5-(2-hidroxietil)-barbitúrico de la fórmula I es de problemática especial, ya que se obtiene, por una parte, un producto impurificado con ácido dialil-barbitúrico, como se obtiene en general primeramente en la ejecución del procedimiento, que no está libre de efectos hipnóticos, véase A. Buzas, Bull, Sociedad Química de Francia (1962) páginas 267-271, que obtuvo un producto con efecto fuertemente sedativo y un punto de fusión de 170 a 171 ° C (con sublimación), lo que debe achacarse a un contenido de ácido dialilbarbitúrico y, por otra parte, prácticamente no puede evitarse la formación del ácido dialilbarbitúrico, presente como impureza, ya que el dietilester de ácido monoalilmalónico que debe emplearse como material de partida de la fórmula II, no puede prepararse en pureza de 100%.

402553



- 5.-

1 La preparación del ácido 5-alil-5-(2-hidroxietil)-
-barbitúrico puro, libre de efectos hipnóticos, por lo tan-
to, sólo se consigue por el procedimiento según el invento,
5 especialmente por el procedimiento de purificación allí pro-
puesto.

En lo que sigue se describirán más detalladamente
las propiedades farmacológicas del ácido 5-alil-5-(2-hidro-
xietil)-barbitúrico, obtenido según el invento.

10 Influencia sobre el electroencefalograma (-EEG) y electrocar-
diograma (-EKG) de escasez de oxígeno:

Investigaciones de U. Weber, H. Coors, G. Jung y
G. Quadbeck, Clínica Universitaria de Nervios de Homburg/
Saar, Departamento Neuroquímico (sin publicar).

15 Como animales experimentales para la investigación
sirvieron ratas, que presentan una elevada susceptibilidad
para espasmos epilépticos, generables de modo audiógeno.
Las ratas obtuvieron implantados electrodos, que fueron uni-
dos con el aparato EEG. El EKG se dedujo a través de dos
20 cánulas de inyección. Los animales se colocaron en una cá-
mara de infrapresión. La cámara de infrapresión, con simul-
tánea derivación de EEG y EKG es llevada hasta una altura
nominal de 11.000 m. y seguidamente por desconexión de la
bomba de vacío y apertura de una válvula compensadora de pre-
25 sión se restablecen de nuevo condiciones de presión normales.
Las modificaciones patológicas observables en estas condi-
ciones se demostraron en el EKG y en el EEG.

Para juzgar un efecto terapéutico sirvieron en el
EEG los siguientes criterios: Si se manifestaban las modi-

30

402553

9 MAR 1963



- 6. -

1 ficaciones patológicas después de la medicación, en compara-
ción con un ensayo previo sin materia activa, sólo a mayores
alturas nominales, estaban menos expresas o no podían obser-
varse en absoluto y entonces esto se valoró como efecto tera-
5 péutico positivo.

Resultados:

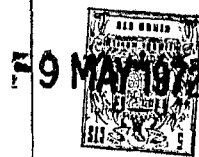
10 El compuesto era claramente eficaz bajo las condi-
ciones de ensayo descritas, incrementándose de un modo regu-
lar y evidente la resistencia a la falta de oxígeno del cora-
zón, así como también del sistema nervioso central. Sin sus-
tancia los animales presentan en el alcance de una altura de
9.000 metros casi un "Black-out". Las derivaciones en alto
15 grado están modificadas patológicamente. La frecuencia del
corazón, que normalmente está situada entre 480 y 540 Min.
está reducida aproximadamente a 150 Min. y es irregular.

20 Bajo la influencia de 200 mg/kg HH 10 087 el EKG permanece
casi normal y el EEG sólo se modifica ligeramente de modo pa-
tológico. En el ensayo duradero se inyectaron a los anima-
les durante 8 días 100 mg/kg del preparado y después de este
tiempo se inició un EEG de falta de oxígeno. Los animales
se llevaron a una altura nominal de 10.500 a 11.000 metros.
En todos los animales la resistencia a la falta de oxígeno
del cerebro apenas estuvo modificada patológicamente, sino
que correspondía prácticamente a la imagen a presión normal.

25 Ensayo de laberinto

30 En el ensayo de laberinto durante varios días se
comprobó el rendimiento de memoria del ácido 5-alil-5-(2-hi-
droxietil)-barbitúrico. En el caso de las ratas se determi-

402553



- 7. -

1
5
10
15
20
25
30

naron diariamente las cantidades de errores y el tiempo para recorrer el laberinto. Como motivación sirvió el premio por alimento, que se entregaba después de haber realizado la tarea.

En un grupo, por aplicación de 100 mg/kg/día de HH 10 087 se extinguió lo recién aprendido en el ensayo del laberinto, por medio de un choque de cardiazol. Otro grupo no obtuvo, como grupo de comparación, ningún HH 10 087. Después de recorrer el laberinto, lo mismo que en el primer grupo, también se extinguió lo aprendido con cardiazol. Un tercer grupo no obtuvo ni HH 10 087, ni cardiazol.

Resultados:

Se demostró que por un choque de cardiazol, inmediatamente de recorrer el laberinto, se extingue una parte de lo recién aprendido. Ahora, pudo comprobarse que el efecto de extinción del cardiazol se elimina respecto al rendimiento de memoria por el ácido 5-alil-5-(2-hidroxietil)-barbitúrico. Este resultado se obtuvo, tanto respecto al tiempo para recorrer el laberinto, como también por determinación del número de errores en el ensayo del laberinto.

Toxicidad:

La toxicidad aguda del compuesto es muy reducida. El DL 50 importó por vía oral más de 6,0 g/kg, por vía parenteral más de 3,0 g/kg y por vía intravenosa más de 600 mg/kg.

Los ácidos barbitúricos hipnóticos, por el contrario, tienen una toxicidad, que es aproximadamente 10 veces mayor.

En base de los resultados en el examen farmacológico, este compuesto deberá emplearse clínicamente en los

402553

19 MAY 1972

- 8.-

1 casos, en que represente un papel importante en el curso de
la enfermedad, una utilización reducida de oxígeno y glucosa
de las células cerebrales, respectivamente las células del
corazón. Estas son ante todo afecciones, como jaqueca, sín-
5 drome posttraumático, fenómenos de senilidad, por ejemplo,
debilidad de memoria, además para mejorar la capacidad de per-
cepción y aprendizaje de niños y estudiantes con exceso de
cansancio o reconvalecientes. Puede aprovecharse la mejora
de utilización del oxígeno de las células del corazón en las
10 dolencias de anginas de pecho, reconvalecencias después del
infarto de corazón etc.

El invento se explicará ahora por medio de los si-
guientes ejemplos de una manera más detallada:

15 Ejemplo 1.

503 g de dietiléster de ácido monoalilmalónico se
disuelven en 1.250 ml. de alcohol absoluto y 58 g de sodio
y durante una hora se calientan a 60°C. Después se añaden
308 g de 2-clorviniletéter y agitando se cuece durante al-
rededor de 50 horas hasta que la solución sea neutra frente
20 a fenoltaleina. El alcohol sobrante se separa por destila-
ción y el resto se recibe en agua. La solución acuosa se
extrae cuatro veces con benzol, se seca sobre sulfato sódico
y se evapora el disolvente. El residuo se fracciona al va-
cío y da por resultado 439 g. de dietiléster de ácido vinilo-
25 xietilalilmalónico. Rendimiento 64%. Kp: 60 a 80°C/0,5 mm.

439 gramos de dietiléster de ácido viniloxietila-
lilmalónico, 113 gramos de sodio, 3.150 ml de alcohol absolu-
to y 239 g de urea se cuecen durante 24 horas. El alcohol
30

402553

29 MAY 1957



- 9.-

1 se separa por destilación y el residuo se recibe en agua de
hielo. Después se extrae tres veces con éter. La fase acuosa se
enfria a temperatura de 0 a 5° C y con ácido clorhídrico
concentrado se ajusta al pH 5,0. Los cristales separados
5 se reciben con éter y la fase acuosa se extrae hasta agotamiento
con éter. El éter se evapora, obteniéndose un residuo de 312 g de ácido
crudo viniloxietilalilbarbitúrico.

Rendimiento 81%

312 g de ácido crudo viniloxietilalilbarbitúrico
10 1700 ml. de agua y 11 ml de ácido sulfúrico concentrado se
cuecen durante aproximadamente 3 horas, hasta que ya no se
desprende acetaldehído. Los cristales separados se escurren
y se disuelven en éster acético. La fase de éster acético se
lava con agua para hacerla neutra y se evapora a sequedad.

15 De la lejía madre acuosa con acidez de ácido sulfúrico,
por neutralización a pH 6,0 con lejía sódica, saturación con
sulfato sódico y extracción con éster acético, todavía puede
obtenerse más sustancia.

En total se obtienen 204 g de ácido crudo 5-alil-
20 5-(2-hidroxietil)-barbitúrico. Rendimiento 73%.

Para la purificación se recibe en poca acetona y se precipita
con cloruro de etileno. Los cristales separados se cuecen en
cloroformo, se enfrían, escurren y se lavan posteriormente
con cloroformo. El filtrado consiste principalmente en ácido
25 dialil-barbitúrico. Se obtienen 179 g de ácido puro 5-alil-5-(2-
hidroxietil)-barbitúrico. Punto de fusión 163,8 a 165,4° C (corr).
Rendimiento 88%.

El ácido 5-alil-5-(2-hidroxietil)-barbitúrico preparado según este
procedimiento muestra en el cromatograma

30

402553



- 10.-

1 de capa delgada solamente una débil mancha secundaria de un máximo de 0,5% de ácido dialilbarbitúrico.

Ejemplo 2

5 100 g de dietiléster de ácido monoalilmalónico se disuelven en 250 ml de alcohol absoluto y 11,5 g de sodio y se calienta durante una hora a 60°C. Después de enfriar a temperatura ambiente se añaden 46 g. de 2-cloretanol y durante 16 horas se agita a 40°C. El alcohol se separa por destilación, el residuo se recibe en agua y se extrae con benzol; con sulfato sódico se seca y el benzol se separa por destilación.

15 El residuo se fracciona al vacío. El dietiléster de ácido monoalil-malónico no reaccionado, se separa por destilación. Como residuo quedan 27 g. de dietiléster de ácido oxietilalilmalónico. Rendimiento 22%.

20 27 g. de dietiléster de ácido oxietilalilmalónico, 415 ml. de alcohol absoluto, 7,6 g. de sodio y 19,6 g. de urea durante 24 horas se cuecen sobre el baño de agua. El alcohol se separa por destilación y el residuo se disuelve en agua de hielo y se extrae tres veces con éter. La fase acuosa se enfría a una temperatura de 0 a 5°C. y se lleva, con ácido clorhídrico concentrado, al pH 5,0. Después se extrae hasta el agotamiento con éster acético y se evapora a sequedad. Se obtienen 7 g. de ácido crudo 5-alil-5-(2-hidroxietil)-barbitúrico. Rendimiento 30 %.

25 30 7. g. de ácido crudo 5-alil-5-(2-hidroxietil)-barbitúrico, disuelto en poca acetona, se precipita con cloruro de etileno. Se obtienen 4 g. de ácido puro 5-alil-5-(2-

402553

FE 9 MAY 1972

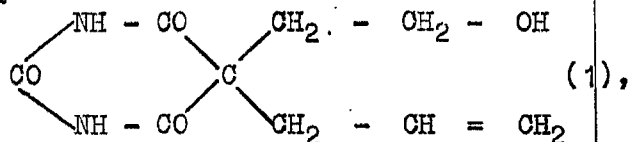
- 11.-

1 hidroxietil)-barbitúrico. Punto de fusión: 161,0 a 163,8°C.
(corr.). Rendimiento: 57 %.

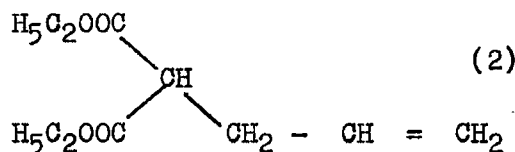
N O T A . -

5 La presente patente de invención, consta de las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la preparación de ácido 5-alil-5-(2-hidroxietil)-barbitúrico puro, libre de efectos hipnóticos de la fórmula



caracterizado porque al dietiléster de ácido monoalilmalónico de la fórmula 2



se adosa un compuesto de la fórmula 3.



20 en que R significa alcoxilquilo, alqueniloxialquilo o hidroxialquilo, en el producto obtenido de adosamiento, por condensación con urea con desprendimiento de acetaldehído se cierra el anillo de ácido barbitúrico, y de la mezcla obtenida se obtiene el ácido 5-alil-5-(2-hidroxietil)-barbitúrico.

25 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como compuesto de la fórmula 3 se utiliza 2-clorviniletiléter.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como compuesto de la fórmula 3 se utiliza 2-cloretanol.

402553

E9



- 12.-

1

4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado porque de la mezcla obtenida se extraen por disolución las impurezas, mediante tratamiento en un hidrocarburo clorado, quedando el ácido 5-alil-5-(2-hidroxi-
5 hidroxi-til)-barbitúrico en forma pura.

5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque como hidrocarburo clorado se emplea cloro-
formo.

10

6.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque como hidrocarburo clorado se emplea cloro-
ro de etileno.

15

7.- "Procedimiento para la preparación de ácido 5-alil-5-(2-hidroxi-
til)-barbitúrico puro, libre de efectos hipnóticos".

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

Madrid, a

20

9 MAY 1972

CARLOS ROEB
P. P.

25

Fdo: Francisco del Pozo

30