



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1380611** **A3**

(51) 4 C 07 D 239/62//A 61 K 31/505

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### К ПАТЕНТУ

- (21) 3723552/23-04  
(22) 11.04.84  
(31) 8309813  
(32) 12.04.83  
(33) GB  
(46) 07.03.88. Вул. № 9  
(71) Сапос С.А. (СН)  
(72) Филипп Гольд-Оберт, Диран  
Мелконян (СН), Жиндрик Факта,  
Карел Вальтер (без гражданства),  
Бернард Зигфрид (FR) и Стефан  
Хугентоблер (СН)  
(53) 547.853.3.07 (088,8)  
(56) Ph. Gold Helo. chim. Acta,  
1961, 44, № 13-14, с. 105.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ  
ПИРИМИДИНТРИОНА

(57) Изобретение касается производных пириимидинтриона, в частности общей ф-лы (I)  $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CR}_1\text{R}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_3-\text{C}=\text{O}$ , где  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_2$  - одинаковы или различны, фенил или  $\text{C}_{1-4}$ -алкил;  $\text{R}_3$  -  $\text{CH}_2\text{CHK}-\text{CH}_2\text{OR}_4$ ;  $\text{K}$  -  $\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ;  $\text{R}_4$  -  $\text{C}_{1-5}$ -алкил, биологически активных веществ, находящих применение в медицине. Для повышения выхода целевого продукта используют реакцию соединений ф-л  $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CHKCH}_2\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -алкил (II) и  $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CR}_1\text{R}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}=\text{O}$  (III), взятых в мольном соотношении 1:(0,25-1,5), причем к этой нагретой до 70°C смеси по каплям добавляют Na-соль производного ф-лы III с последующим нагреванием реакционной массы до 100-110°C. В этом случае выход повышается до 70-80%. 2 табл.

(19) **SU** (11) **1380611** **A3**

РПФ-К

Изобретение относится к усовершенствованному способу получения производных пиридинтриона - биологически активных соединений, которые находят применение в медицине.

Цель изобретения - повышение выхода целевого продукта.

**Пример 1.** Получение фебар-  
бамата.

58 г 5,5-фенилэтилмалонилмочевин (0,25 моль) смешивают с 209,5 г (1 моль) 1-хлор-3-н-бутоксипропанолкарбаматом. Смесь нагревают до 70°C и по каплям добавляют 254 г (1 моль) натрий-5,5-фенилэтилмалонилмочевину в течение 2 ч при перемешивании или встряхивании с тем, чтобы не происходило никаких внезапных скачков температуры, причем температура реакции не должна превышать 100-110°C. Смесь выдерживают при этой температуре в течение 6 ч. Получают резинообразную массу, которая затвердевает при охлаждении.

Затем расплавленную массу растворяют в смеси воды и толуола (1:1) объемом 600 мл и водный слой сливают. Толуоловый раствор экстрагируют раствором карбоната натрия (5 мас.%) три раза по 100 мл. В этих первых трех карбонатных экстрактах получают фенобарбитал натрия.

Затем толуоловый раствор последовательно промывают дополнительно порциями (100 мл) 5%-ного раствора карбоната натрия. Первые пять экстрактов позволяют получить смесь фенобарбитала натрия и фебарбамат натрия, причем выход первого вещества понижается.

Обычно после шести экстракций в толуольном растворе остается только дифербарбамат, однако экстракцию продолжают до тех пор, пока при ЖХВР-анализе небольшой пробы раствора обнаруживается пик фебарбамата.

Последние экстракты, содержащие фебарбамат, объединяют и обрабатывают 15%-ной соляной кислотой. Получают пастообразный осадок, который может быть промыт водой до тех пор, пока промывные воды не станут нейтральными с pH около 7. Небольшие следы влаги из осадка могут быть удалены путем вакуумной перегонки, а небольшие количества побочных продуктов могут быть удалены путем перекристаллизации из теплого

этанола при 95°. Т. пл. фебарбаматного продукта составляет от 98 до 104°. Выход равен 59%. Строение и чистота продукта доказаны с помощью ИК- и ЯМР-спектров.

Для того, чтобы получить фебарбамат путем реакции в растворе, используют точно такие же количества реагентов, которые растворяют в желаемом растворителе в количестве 60 мас.% смеси. Эту смесь нагревают до температуры чуть ниже, чем т. кип. используемого растворителя. Полученный выход продукта практически идентичен тому, который получен в реакции путем сплавления реагентов.

Используя методику примера 1, получены соединения формулы (I), в которой R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> представляют собой этильную, н-пропильную или фенильную группу и X является этильной, пропильной или н-бутильной группой.

**Пример 2.** Получение барбамата.

Барбитал (46 г, 0,25 моль) смешивают с 1-хлор-3-н-бутоксипропан-2-ол-карбаматом (209 г 1 моль). Смесь нагревают до 70°C и безводный барбитал натрия (206,2 г, 1 моль) добавляют каплями 2 ч при перемешивании. Затем проводят те же операции, что в примере 1.

**Пример 3.** Получение пентобарбамата.

Пентобарбитал (56,6 г, 0,25 моля) смешивают с 1-хлор-3-н-бутоксипропан-2-ол-карбаматом (209 г, 1 моль). Смесь нагревают до 70°C и безводный пентобарбитал натрия (248,3 г, 1 моль) добавляют каплями 2 ч при перемешивании. Последующие операции проводят по примеру 1.

**Пример 4.** Получение изоамилфебарбамата.

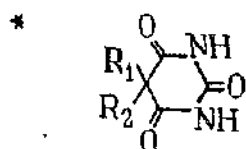
Фенобарбитал (58 г, 0,25 моля) смешивают с 1-хлор-3-изоамилпропан-2-ол-карбаматом (223 г, 1 моль). Смесь нагревают до 70°C и безводный фенобарбитал натрия добавляют каплями 2 ч при перемешивании. Последующие операции проводят по примеру 1.

В табл. 1 показан процентный выход барбамата в зависимости от различных количеств кислот в реакционной смеси.

Т а б л и ц а 1

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Соединение по примеру	Выход, %, при эквиваленте кислоты*				
	0	0,25	0,5	1,0	1,5
2	46.	58	70	56	-
3	51	62	71	78	86
4	49	62	68	69	-



В табл.2 показано наибольшее увеличение выхода, которого можно достичь путем введения в реакционную смесь надлежащего количества кислоты.

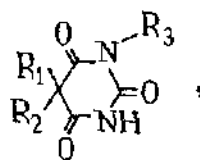
Т а б л и ц а 2

Соединение по примеру	2	3	4
Увеличение выхода, %	52	69	41

В результате осуществления предлагаемого способа выход целевого продукта повышается до 70-80% за счет использования смеси малонилмочевины и галоидалкоксикарбамата в молярном соотношении 0,25-1,5:1, добавления натриевой соли производного малонилмочевины к предварительно нагретой смеси до 70°C и проведения процесса при 100-110°C.

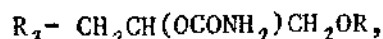
5

Способ получения производных пиридинтриона общей формулы



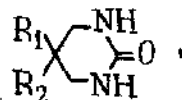
где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> одинаковы или различны, фенил или низший C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;

15



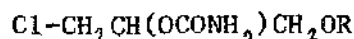
где R - C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил, путем взаимодействия натриевой соли малонилмочевины с галоидалкоксипропанолкарбаматом в эквимольных количествах при нагревании, отличающийся тем, что, с целью повышения выхода, к смеси производного малонилмочевины общей формулы

25



30

где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> указаны, и галоидалкоксикарбамата общей формулы



35

где R указан, взятыми в молярном соотношении 0,25-1,5:1, нагретую до 70°C добавляют по каплям и перемешивании натриевую соль указанного производного малонилмочевины и полученную реакционную массу греют при 100-110°C.

40

Редактор А. Воронич

Составитель В. Волкова  
Техред Л. Олейник

Корректор Н. Король

Заказ 994/59

Тираж 370

Подписное

ВНИПИ Государственного комитета СССР  
по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4

