



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 20 895 T2** 2004.10.28

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 027 339 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 20 895.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/20665**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 949 706.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/18084**

(86) PCT-Anmeldetag: **02.10.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **15.04.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.08.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **02.01.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **28.10.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 239/62**

**C07D 233/74, C07D 211/88, C07D 263/44,
C07D 207/40, C07C 273/18, A61K 31/515**

(30) Unionspriorität:

942636 02.10.1997 US

(73) Patentinhaber:

**TARO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.,
Herzlia Pituach, IL**

(74) Vertreter:

Viering, Jentschura & Partner, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**GUTMAN, Daniela, 75421 Rishon Lizion, IL;
HERZOG, Hershel, Tarrytown, US**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN UND REAGENS FÜR N-ALKYLIERTE UREIDE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

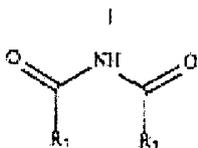
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

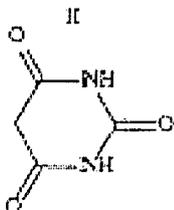
Hintergrund der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft einen neuen Weg zum N-Alkylieren von Ureiden, welcher höhere Ausbeuten ergibt, bequemer ist und gefahrloser anzuwenden ist, als die hierfür früher praktizierten Techniken. Dieser Ansatz ist insbesondere zum Herstellen von N-(Alkoxyalkylen)ureiden geeignet, welche Anti-Konvulsivum Arzneimittel der Klasse der N-substituierten Barbitursäuren einschließen.

[0002] Die Bezeichnung Ureid wird z. B. in Foye, Principles of Medicinal Chemistry, 3. Auflage (1990), Seiten 164, 179 verwendet, welche unter Bezugnahme hier eingearbeitet ist. Die Ureide sind eine Klasse von Imiden der allgemeinen Struktur I:



[0003] Beispiele schließen Hypnotika ein, wie z. B. Acecarbromal, Apronalid, Bromisovalum, Capurid, Carbromal und Ectylharnstoff; und Anti-Konvulsivum Arzneimittel, wie z. B. Hydantoine, Glutarimide, Oxazolidindione, Succinimide und Barbiturate, wie z. B. der Barbitursäure (Struktur II).



[0004] Das US Patent 4,628,056 lehrt ein Verfahren zum Herstellen von 1,3-Bis-(methoxymethyl)-5,5-diphenyl-barbitursäure (auch als N,N'-Bis(methoxymethyl)-5,5-diphenyl-barbitursäure bezeichnet) durch Auflösen von Diphenylbarbitursäure in gekühltem Dimethylformamid, der Zugabe von Natriumhydrid, anschließend der Zugabe von Chlormethyl-methylether. Chlormethyl-methylether wurde vielfach zum Alkylieren mit einer Methoxymethylen-Funktion verwendet. Es ist jedoch stark toxisch und wird als ein Karzinogen reguliert. Es ist extrem flüchtig und unter exothermen Reaktionsbedingungen entflammbar und Alternativen zu dessen Verwendung sind in höchstem Maße wünschenswert.

[0005] Vor fast drei Jahrzehnten wurde Methoxymethyl-methansulfonat als ein Agens zum Alkylieren einiger Alkohole und Amine in einer autokatalysierten Reaktion identifiziert, Karger et al., J. A. C. S. 91: 5663 (1969). Mit Aminen war die Reaktion komplex und führte zur Bildung von Salzen, Dimeren und anderen Nebenprodukten. Dieses Verfahren wurde nicht auf die Alkylierung von Ureiden oder Imiden, für welche große Unterschiede in der Elektronenverfügbarkeit am Stickstoff bestehen, angewandt.

Zusammenfassung der Erfindung

[0006] Das erfinderische Verfahren vermeidet die Verwendung von flüchtigem, karzinogenem Chlormethyl-methylether, ersetzt dieses Reagenz durch eine reaktivere, weniger flüchtige Alternative, welche in situ erzeugt werden kann (ohne Risiko für den Anwender).

[0007] Die Erfindung löst ein bislang unerkanntes Problem, das die Anwendbarkeit der Methoxymethansulfonat-Alkylierung von Alkoholen und Aminen einschränkt. Die Ureide sind viel weniger basisch als die Amine, so dass ein unterschiedliches Verfahren für die Oxyalkylierung erforderlich ist. Diese Erfindung unterscheidet sich von dem Verfahren von Karger et al. durch die Verwendung eines Ureids, eines nicht wässrigen basischen Katalysators und eines aprotischen Lösungsmittels, Modifikationen, welche bislang nicht bekannt waren oder nicht vorgeschlagen wurden. Das erfinderische Verfahren erlaubt die Verwendung einer Reihe von Sulfonaten, um eine große Vielfalt an oxyalkylierten Ureiden herzustellen, wovon einige bislang unbekannt sind. Die Einfachheit und Bequemlichkeit der Erfindung stellt Vorteile bereit, die bislang nicht geschätzt wurden.

[0008] Ein Verfahren zum N-Alkoxyalkylieren von Ureiden gemäß der Erfindung umfasst das Umsetzen eines

Ureids der Struktur I mit einem alkylierenden Agens, das aus einem Ester einer Sulfonsäure ausgewählt ist, die aus Methoxymethyl-methansulfonat, Ethoxymethyl-methansulfonat, Benzyloxymethyl-methansulfonat, Methoxymethyl-ethansulfonat, Methoxymethyl-benzensulfonat, Methoxymethyl-p-toluensulfonat, Methoxylbenzyliden-methansulfonat und Methoxyethyliden-methansulfonat ausgewählt ist, in der Gegenwart eines nicht wässrigen basischen Katalysators in einer Lösung eines Bipolaren aprotischen Reaktionsmediums. Das Alkylierungsmittel kann unmittelbar mit dem Ureid kombiniert werden oder das Verfahren kann das in situ Umsetzen eines gemischten Anhydrids der Essigsäure und einer Sulfonsäure mit einem Dialkoxymethan einschließen, um das Alkylierungsmittel bereitzustellen. Das Verfahren schließt bevorzugt das Isolieren des resultierenden N-Alkoxyalkylierten Ureids ein.

[0009] Das Ureid ist bevorzugt eine 5,5-di-substituierte Barbitursäure, Phenytoin, Glutethimid oder Ethosuximid. Das Alkylierungsmittel kann Methoxymethyl-methansulfonat, Methoxymethyl-benzensulfonat oder Methoxymethyl-p-toluensulfonat sein. Die Base kann aus Natriumhydrid, Triethylamin und Diisopropylethylamin ausgewählt sein. Sofern das Verfahren den Schritt des Umsetzens eines Dialkoxymethans mit einem gemischten Essigsäure-sulfonsäure-anhydrid einschließt, um den resultierenden Ester der Sulfonsäure herzustellen, kann diese Reaktion in dem gleichen Gefäß wie die nachfolgende Reaktion mit dem Ureid (erfolgt schrittweise) ausgeführt werden.

[0010] Ein bevorzugtes Verfahren umfasst N-alkylierende 5,5-Diphenyl-barbitursäure mit einem Reagenz, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Methoxymethyl-methansulfonat, Methoxymethyl-benzensulfonat und Methoxymethyl-p-toluensulfonat besteht, in der Gegenwart von Diisopropylethylamin und dem Isolieren der resultierenden N,N'-Bismethoxymethyl-5,5-diphenyl-barbitursäure.

[0011] Weitere Ziele und Vorteile werden aus einer Betrachtung der Beschreibung und der Beispiele sichtbar.

Detaillierte Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

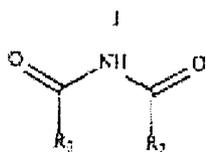
[0012] Bei der Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung, die in den Zeichnungen veranschaulicht ist, wird eine spezifische Terminologie aus Gründen der Klarheit verwendet. Es ist jedoch nicht gedacht, die Erfindung auf die so gewählte, spezifische Terminologie zu beschränken und es wird zu verstehen sein, dass jedes spezifische Element alle technischen Äquivalente einschließt, welche auf eine ähnliche Weise funktionieren, um einen ähnlichen Zweck zu erreichen. Die Klasse der Reagenzien, welche die gewünschten N-Alkylierungs-Eigenschaften aufweist, ist in der Tabelle 1 aufgelistet:

Tabelle 1

	Verbindungen
1.	Methoxymethyl-methansulfonat
2.	Ethoxymethyl-methansulfonat
3.	Benzyloxymethyl-methansulfonat
4.	Methoxymethyl-ethansulfonat
5.	Methoxymethyl-benzensulfonat
6.	Methoxymethyl-p-toluensulfonat
7.	Methoxylbenzyliden-methansulfonat
8.	Methoxyethyliden-methansulfonat

[0013] Ein insbesondere bevorzugtes Reagenz ist Methoxymethyl-methansulfonat.

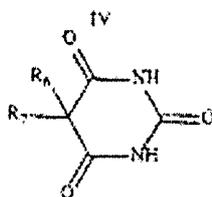
[0014] Die Ureide, für die gezeigt wurde, dass sie alkyliert werden, gehören zu der Familie der Verbindungen mit der Struktur I:



welche linear (mit R_1 und R_2 als Alkyl, Aryl oder Arylalkyl) oder zyklisch (R_1 und R_2 sind unter Ausbildung eines Ringes verknüpft) sein können. Beispiele dieser Ureide schließen diejenigen ein, die oben aufgelistet sind und:

Glutethimid (3-Ethyl-3-phenyl-piperidin-2,6-dion)
 Phenytoin (5,5-Diphenyl-2,4-imidazolidin-dion)
 Ethosuximid (3-Ethyl-3-methyl-2,5-pyrrolidin-dion)
 5,5-Diphenyl-barbitursäure
 5-Phenyl-5-ethyl-barbitursäure
 5,5-Diethyl-barbitursäure

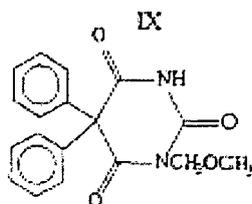
[0015] Die bevorzugte Familie der umzusetzenden Ureide sind die 5-di-substituierten Barbitursäuren, wie in Struktur V, wobei die R-Gruppen bevorzugt die gleichen oder unterschiedliche Alkyl- oder Arylgruppen sind und am bevorzugtesten sind beide R-Gruppen Phenyl.



[0016] Analoge Produkte, die aus dem Verfahren der Erfindung resultieren, wobei 5,5-Diphenyl-barbitursäure ein Substrat ist, schließen ein:

N,N'-Bis-ethoxymethyl-Derivat unter Verwendung des Reagenzes 2 der Tabelle 1,
 N,N'-Bis-methoxybenzyliden-Derivat unter Verwendung des Reagenzes 7 der Tabelle 1,
 N,N'-Bis-methoxyethyliden-Derivat unter Verwendung des Reagenzes 8 der Tabelle 1,
 N,N'-Bis-benzyloxymethyl-Derivat unter Verwendung des Reagenzes 3 der Tabelle 1.

[0017] Das N-Methoxymethyl-Derivat der 5,5-Diphenyl-barbitursäure (Formel IX) kann durch das Verfahren dieser Erfindung hergestellt werden.



[0018] Das Substrat 5,5-Diphenyl-barbitursäure wird zu dessen Di-Anionsalz mit einer sehr starken Base (so stark wie ein Hydrid, z. B. NaH) umgewandelt und anschließend wird ein Äquivalent des alkoxyalkylierenden Agens, das Reagenz 1 der Tabelle 1, hinzugefügt. N-Methoxymethyl-5,5-diphenyl-barbitursäure wird durch Optimieren der Reaktion, um die Monosubstitution zu begünstigen, erhalten. Zum Beispiel wird ein Überschuss der sehr starken Base NaH verwendet, größer als zwei molare Äquivalente pro Mol des Ureids. Das monosubstituierte Produkt wird durch Chromatographie oder durch andere gängige Verfahren abgetrennt und kann durch den Schmelzpunkt und Kernspinresonanz charakterisiert werden.

[0019] Pharmazeutisch wirksame Salze der alkylierten Ureide sind ebenfalls innerhalb des Umfangs der Erfindung vorgesehen.

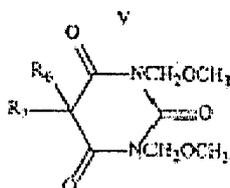
[0020] Im Allgemeinen werden stöchiometrische Mengen der Komponenten verwendet. Das heißt, für die Monoalkylierung ist das Verhältnis von Ureid : Alkylierungsmittel : Base etwa 1 : 1 : 2; für die Di-Substitution ist das Verhältnis etwa 1 : 2 : 2 usw. Unterschiedliche Verhältnisse können in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen geeignet sein. Der Durchschnittsfachmann wird erkennen, dass durch Verändern dieser Verhältnisse, die Reaktion schneller oder langsamer voranschreiten kann und eine höhere oder niedrigere Ausbeute der Endprodukte ergeben kann. Wie oben diskutiert, wird z. B. die Monosubstitution eines Ureids der Barbitursäu-

refamilie durch die Verwendung überschüssiger Base begünstigt.

[0021] Für das Voranschreiten der Reaktion ist ein nicht wässriger basischer Katalysator erforderlich. Die Base kann so stark sein wie Natriumhydrid oder so schwach wie ein tertiäres Amin sein. Für die di-substituierten Produkte ist der basische Katalysator bevorzugt ein Amin, welches nicht im Wettstreit zum Ureid-Substrat (oder Imid) steht. Hierzu werden primäre und sekundäre Amin-Katalysatoren ausgeschlossen. Die tertiären Amine, die viel langsamer mit den alkylierenden Spezies reagieren, werden bevorzugt, um die Konkurrenzreaktion aufgrund sterischer Behinderung (Verzweigung bei den Amin-Substituenten) zu minimieren. Insbesondere sind für dieses Attribut stark gehinderte Amine, wie z. B. das einfach verfügbare Amin Ethyl-di-isopropylamin, bevorzugt. Die Hinderung inhibiert die Quarternisierung des Katalysator-Amins durch das Alkylierungsmittel in Konkurrenz zum Ureid-Substrat, während die Fähigkeit des Amins, als eine Base (ein Proton zu akzeptieren) zu agieren, nicht wesentlich beeinträchtigt wird. Nützliche Basen schließen Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Lithiumhydrid, Triethylamin, Tri-n-propylamin und Diisopropylethylamin ein.

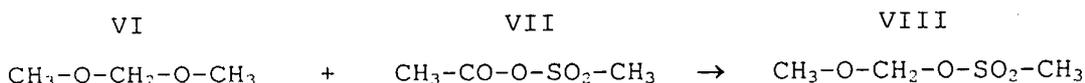
[0022] Das Lösungsmittel wird so ausgewählt, dass es nicht mit dem Substrat konkurriert und die Geschwindigkeit der Alkylierung maximiert wird. Die Verwendung von dipolaren aprotischen Lösungsmitteln, wie z. B. Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Dimethylacetamid, Sulfolan, N-Methylpyrrolidon, etc. scheint diese Attribute zu optimieren. Andererseits können beliebige Bipolare aprotische Lösungsmittel durch den Durchschnittsfachmann ausgewählt werden, so lange das Lösungsmittel in der Lage ist, die Reaktionspartner in Lösung zu bringen. Der bevorzugte Temperaturbereich für das Alkylierungsverfahren ist bei oder nahe der Umgebungstemperatur ($25 \pm 5^\circ\text{C}$). Höhere Temperaturen neigen dazu, konkurrierende Nebenreaktionen zwischen dem Alkylierungsmittel und dem tertiären Amin-Katalysator (wo Letzterer verwendet wird) zu stimulieren.

[0023] Die Ausbeuten gemäß der Erfindung sind mindestens so hoch wie mit den Verfahren im Stand der Technik. Die hohen Ausbeuten ergänzen die anderen Vorteile des erfinderischen Verfahrens, einschließlich der Tatsachen, dass dieses viel sicherer, bequemer und wirtschaftlicher ist und die einfache Synthese neuer Verbindungen erlaubt. Eine bevorzugte Ausführungsform des erfinderischen Alkylierungsverfahrens (die das oben veranschaulichte bevorzugte Substrat und das oben veranschaulichte bevorzugte Reagenz verwendet) ergibt die N,N'-di-substituierte Barbitursäure, die als Struktur V dargestellt ist, worin die R-Gruppen Phenyl sind.



N,N'-Bis-methoxymethyl-5,5-diphenyl-barbitursäure

[0024] Die Alkylierung erfolgt bevorzugt in einem Lösungsmittel, das üblicherweise ein dipolares aprotisches Lösungsmittel, wie ein N,N-Dialkylamid, ist. Andere Typen aprotischer Lösungsmittel können jedoch ebenfalls verwendet werden, so lange sie mit der Base kompatibel sind. Diese Technik der Alkylierung ist insbesondere neu und bequem, da die aktiven alkylierenden Spezies ebenfalls in situ unter Verwendung von Vorläufersubstanzen, ohne die Isolierung des Sulfonatereagenzes, erzeugt werden können. Somit kann Methoxymethan (Struktur VI) mit dem gemischten Anhydrid der Essigsäure und der Methansulfonsäure (Struktur VII) umgesetzt werden und der resultierende, in situ erzeugte Sulfonatester Methoxymethyl-methansulfonat (Struktur VIII, welche die Struktur III ist, worin $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{N}$ und $R_5 = \text{CH}_3$) kann ohne Isolierung oder Reinigung zur N-Alkylierung der Barbitursäure eingesetzt werden.



[0025] Die folgenden Beispiele sind dazu gedacht, die verschiedenen Ausführungsformen der Erfindung zu veranschaulichen, ohne deren Umfang einzuschränken.

Beispiel 1 N,N'-Bis-methoxymethyl-5,5-diphenyl-barbitursäure

A Verwendung eines gehinderten tertiären Aminkatalysators

[0026] Dimethoxymethan (10,85 g) wurde bei 0°C zu 19,7 g Acetylmethansulfonat hinzugefügt. Die Reaktion

wurde bei 25°C für 2 Stunden gerührt. Die resultierende Lösung wurde anschließend allmählich über 45 Minuten zu einem Gemisch von 10 g 5,5-Diphenyl-barbitursäure und 13,85 g N,N-Diisopropylethylamin in 60 ml trockenem Dimethylformamid hinzugefügt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde für etwa 15 Minuten gerührt und anschließend mit 180 ml 2N HCl, gefolgt durch 300 ml Ethylacetat, verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die Ethylacetat-Phase wurde zuerst mit 150 ml gesättigtem wässrigem Natriumchlorid und anschließend mit 150 ml 2N wässriger NaOH gewaschen. Die organische (Ethylacetat-) Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne aufkonzentriert, um 12,2 g N,N'-Bis-methoxymethyl-5,5-diphenyl-barbitursäure zu ergeben. Die Kristallisation aus 48 ml Toluol ergab 10,5 g reines Produkt (79,6% Ausbeute).

B Verwendung von Triethylamin als Katalysator

[0027] Das Verfahren des Beispiels A führte unter Verwendung von 10,84 g Triethylamin (anstelle von 13,85 g Diisopropylethylamin) zu 10,62 g alkyltem Rohprodukt. Die Kristallisation aus 40 ml Toluol ergab 7,6 g (58,5%) N,N'-Bis-methoxymethyl-5,5-diphenyl-barbitursäure.

C Verwendung von Natriumhydrid als Katalysator

[0028] Das Verfahren des Beispiels A führte unter Verwendung von 3,57 g Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl) anstelle des Amin-Katalysators nach der Kristallisation aus Toluol zu 5,0 g (38%) N,N'-Bis-methoxymethyl-5,5-diphenyl-barbitursäure.

D Verwendung von Acetylbenzensulfonat anstelle von Acetylmethansulfonat

[0029] Das Verfahren des Beispiels A führte unter Verwendung von 28,55 g Acetylbenzensulfonat anstelle von Acetylmethansulfonat (19,7 g) zu 75,5% Ausbeute des reinen alkylten Produktes.

[0030] Die Beendigung der Reaktion kann unter Verwendung gängiger Verfahren überprüft werden, wie z. B. durch TLC an Silika (mobile Phase Chloroform Methanol 98 : 2). Das Reaktionsgemisch wird mit 360 ml Wasser verdünnt und mit 480 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird abgetrennt und zweimal mit 150 ml Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, um das Rohprodukt zu erhalten. Das Rohprodukt kann durch Kristallisation aus vier Teilen Toluol gereinigt werden. Das Gemisch wird unter Rückfluss zum Auflösen erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Gemäß einer HPLC hat das Produkt des erfinderischen Verfahrens 98–100% Einheit und Ausbeuten von etwa 60–80% können erwartet werden.

Beispiel 2 N,N'-Bis-ethoxymethyl-5,5-diphenyl-barbitursäure

[0031] Das Verfahren des Beispiels 1 A führt unter Verwendung von Diethoxymethan (15,42 g) anstelle von Dimethoxymethan (10,85 g) zu einer 68%igen Ausbeute an reiner N,N'-Bis-ethoxymethyl-5,5-diphenyl-barbitursäure.

Beispiel 3 3-Methoxymethyl-phenytoin

[0032] Das Verfahren des 1 A führt unter Verwendung von Phenytoin (18 g) anstelle von 5,5-Diphenyl-barbitursäure (10 g) zu einer 70%igen Ausbeute an 3-Methoxymethyl-phenytoin.

Beispiel 4 N-Methoxymethyl-glutethimid

[0033] Das Verfahren des 1 A führt unter Verwendung von Glutethimid (15,5 g) anstelle von 5,5-Diphenyl-barbitursäure (10 g) zu einer 65%igen Ausbeute an N-Methoxymethyl-glutethimid.

Beispiel 5 N-Methoxymethyl-ethosuximid

[0034] Das Verfahren des 1 A führt unter Verwendung von Ethosuximid (10 g) anstelle von 5,5-Diphenyl-barbitursäure (10 g) zu einer 60%igen Ausbeute an N-Methoxymethyl-ethosuximid.

Beispiel 6 N-Methoxymethyl-5,5-diphenyl-barbitursäure

[0035] Das monosubstituierte Methoxymethyl-Derivat wird durch Optimieren des Verfahrens des Beispiels 1

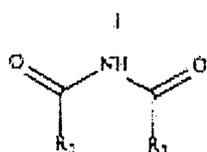
A, um die Monosubstitution zu begünstigen, unter Verwendung eines Überschusses an NaH und eines Äquivalentes des Alkylierungsmittels pro Äquivalent des Ureids erhalten. Das monosubstituierte Produkt wird abgetrennt und charakterisiert.

[0036] Die Verbindungen der Beispiele 2–6 haben vorteilhafte pharmazeutische Eigenschaften über einen anhaltenden Zeitraum. Sie können zum Behandeln von Säugern, einschließlich von Menschen, wegen Krampfanfällen, Anfällen, Muskelstarre, nervöser Anspannung oder Angst verwendet werden, indem dem Patienten eine wirksame Menge der Verbindung in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger verabreicht wird.

[0037] Die in dieser Beschreibung veranschaulichten und diskutierten Ausführungsformen sind lediglich dazu gedacht, dem Fachmann den besten den Erfindern bekannten Weg zum Herstellen und Verwenden der Erfindung zu lehren. In dieser Beschreibung sollte nichts als den Umfang der vorliegenden Erfindung einzuschränkend betrachtet werden. Modifikationen und Variationen der oben beschriebenen Ausführungsformen der Erfindung sind möglich, ohne dass von der Erfindung, wie durch den Fachmann im Lichte der obigen Lehren gewürdigt, abgewichen wird. Es wird deshalb verstanden werden, dass die Erfindung innerhalb des Umfangs der Ansprüche anders praktiziert werden kann, als spezifisch beschrieben.

Patentansprüche

1. Ein Verfahren zum N-Alkoxyalkylieren von Ureiden, das das Umsetzen eines Ureids der Formel I

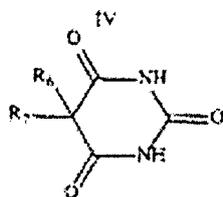


mit einem Alkylierungsmittel umfasst, das ausgewählt ist aus einem Ester einer Sulfonsäure, ausgewählt aus Methoxymethyl-methansulfonat, Ethoxymethyl-methansulfonat, Benzyloxymethyl-methansulfonat, Methoxymethyl-ethansulfonat, Methoxymethyl-benzensulfonat, Methoxymethyl-p-toluensulfonat, Methoxybenzyliden-methansulfonat und Methoxyethyliden-methansulfonat, in der Gegenwart eines nicht wässrigen basischen Katalysators in Lösung eines dipolaren aprotischen Reaktionsmediums, um ein entsprechendes alkyliertes Ureid bereitzustellen, worin R_1 und R_2 Alkyl, Aryl oder Arylalkyl oder R_1 und R_2 zusammen, um einen Ring auszubilden, verbunden sind.

2. Das Verfahren nach Anspruch 1, worin das Ureid der Formel I ein Hypnotikum ist, das aus der Gruppe von Acecarbromal, Apronalid, Bromisovalum, Capurid, Carbromal und Ektylharnstoff ausgewählt ist.

3. Das Verfahren nach Anspruch 1, worin das Ureid der Formel I ein Antikonvulsivum ist, das aus der Gruppe der Hydantoine, Glutarimide, Oxazolidindione, Succinimide und Barbiturate ausgewählt ist.

4. Das Verfahren nach Anspruch 1, worin das Ureid der Formel I eine Verbindung der Formel IV ist



worin R_6 und R_7 gleich oder verschieden sind und Alkyl-, Aryl- oder Phenylgruppen sind.

5. Das Verfahren nach Anspruch 1, worin das Ureid der Formel I eine 5,5-disubstituierte Barbitursäure ist.

6. Das Verfahren nach Anspruch 1, worin das Ureid der Formel I 5,5-Diphenylbarbitursäure ist, der Ester einer Sulfonsäure aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Methoxymethyl-methansulfonat, Methoxymethyl-ethansulfonat, Methoxymethyl-benzensulfonat, Methoxymethyl-p-toluensulfonat besteht, die Base Diisopropylethylamin ist und das resultierende Ureid N,N'-Bismethoxymethyl-5,5-diphenylbarbitursäure ist.

7. Das Verfahren nach Anspruch 1, worin das Ureid der Formel I aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 5,5-Diphenylbarbitursäure, Phenytoin, Glutethimid, Ethosuximid, 5-Phenyl-5-ethylbarbitursäure und 5,5-Diethylbarbitursäure besteht.

8. Das Verfahren nach Anspruch 1, worin der Ester einer Sulfonsäure Methoxymethyl-methansulfonat ist.
9. Das Verfahren nach Anspruch 1, worin der basische Katalysator ein tertiäres Amin ist.
10. Das Verfahren nach Anspruch 1, worin der basische Katalysator aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Lithiumhydrid, Triethylamin, Tri-n-propylamin und Diisopropyl-ethylamin besteht.
11. Das Verfahren nach Anspruch 1, worin der Ester einer Sulfonsäure in situ erzeugt wird und direkt mit dem Ureid der Formel I, ohne Isolieren des Esters einer Sulfonsäure, kombiniert wird.
12. Das Verfahren nach Anspruch 1, das weiter das Umsetzen eines gemischten Anhydrids der Essigsäure und einer Sulfonsäure mit einem Dialkoxymethan umfasst, um den Ester der Sulfonsäure in situ bereitzustellen und mit dem Ureid der Formel I, ohne Isolieren des Esters der Sulfonsäure, zu kombinieren.
13. Das Verfahren nach Anspruch 1, worin das Ureid 5,5-disubstituierte Barbitursäure ist, die mit einer starken Base zu dessen Dianion umgewandelt wird und ein Äquivalent des Esters einer Sulfonsäure hinzugefügt wird, um die entsprechende monoalkylierte Barbitursäure bereitzustellen.
14. Das Verfahren nach Anspruch 1, worin das dipolare Lösungsmittel aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Dimethylacetamid, Sulfolan und N-Methylpyrrolidon besteht.
15. Das Verfahren nach Anspruch 1, worin das Ureid der Formel I 5,5-Diphenylbarbitursäure ist, der Ester einer Sulfonsäure aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Methoxymethyl-methansulfonat, Ethoxymethyl-methansulfonat, Benzyloxymethyl-methansulfonat, Methoxymethyl-ethansulfonat, Methoxymethyl-benzensulfonat, Methoxymethyl-p-toluensulfonat, Methoxybenzyliden-methansulfonat, Methoxyethyliden-methansulfonat besteht, die Base eine nicht wässrige Base ist, die aus einem Hydrid oder einem Amin ausgewählt ist und das Verfahren weiter das Isolieren der resultierenden alkoxyalkylierten 5,5-Diphenylbarbitursäure umfasst.
16. Das Verfahren nach Anspruch 15, worin das Ureid der Formel I an eine N-monoalkoxyalkylierte 5,5-Diphenylbarbitursäure alkoxyalkyliert ist.
17. Das Verfahren nach Anspruch 15, worin der Ester ein Methoxymethylester ist, die Base im Überschuss vorliegt und die isolierte Verbindung N-Methoxymethyl-5,5-diphenylbarbitursäure ist.
18. Das Verfahren nach Anspruch 1, worin das Ureid der Formel I 5,5-Diphenylbarbitursäure ist, der Ester einer Sulfonsäure aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Methoxymethyl-methansulfonat, Methoxymethyl-ethansulfonat, Methoxymethyl-benzensulfonat und Methoxymethyl-p-toluensulfonat besteht, die Base eine nicht wässrige Base ist, die aus einem Hydrid oder einem Amin ausgewählt ist und das Verfahren weiter das Isolieren von N-Methoxymethyl-5,5-diphenylbarbitursäure umfasst.
19. Das Verfahren nach Anspruch 18, worin die Base Natriumhydrid ist.
20. Das Verfahren nach Anspruch 19, worin der Sulfonsäureester Methoxymethyl-methansulfonat ist.
21. Das Verfahren nach Anspruch 20, worin das Methoxymethyl-methansulfonat in situ erzeugt wird und direkt mit dem Ureid der Formel I, ohne Isolieren des Methoxymethyl-methansulfonates, kombiniert wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen