

PATENTE DE INVENCION

CIBA. Case 2401/1 + 2.

180813

180813



MEMORIA DESCRIPTIVA

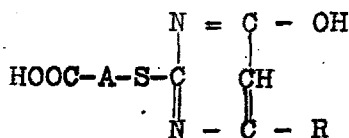
sobre:

"Procedimiento para la obtención de ácidos pirimidilo-
"mercapto-carboxílicos y sus derivados".

Solicitantes: C I B A, Sociéte Anonyme,
domiciliada en Basilea, Suiza.

El tiouracilo (2-mercapto-4-oxi-pirimidina) y algunos 2-tiouracilos sustituidos en posición "6", han tenido aplicación en terapéutica para el tratamiento del hipertiroidismo. Por experiencia, se sabe que un inconveniente de dichos compuestos consiste en su toxicidad nada despreciable.

Ahora bien, hemos descubierto que resultan mucho menos tóxicos y más activos, en comparación con los compuestos hasta ahora empleados para aminorar la secreción de la glándula tiroides, los ácidos 4-oxi-pirimidilo-(2)-mercapto-carboxílicos de la fórmula general

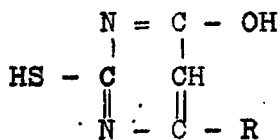




15. donde R representa un radical de hidrocarburo con 2-7 átomos de carbono, tal como un radical de alquilo o aralquilo, y A un radical de hidrocarburo alifático bivalente con 1-4 átomos de carbono, en particular un grupo de metileno, así como sus sales, ésteres y amidas. Estas propiedades son tanto más sorprendentes, cuanto que se conocía el hecho de que en los 2-tiouracilos queda anulada su actividad si se sustituye el grupo de mercapto, por ejemplo mediante metilo o etilo.
- 20.

Los nuevos ácidos 4-oxi-pirimidilo-(2)carboxílicos y sus derivados, son obtenidos haciendo reaccionar sobre 2-mercapto-4-oxi-pirimidinas, de la fórmula general

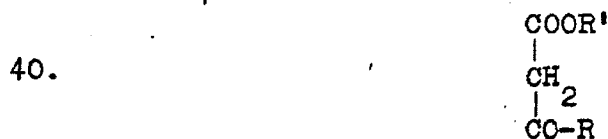
25.



30. un ácido halogenocarboxílico de la fórmula hal.A.COOH, sus sales, ésteres o amidas. Otra forma de realizar el procedimiento según la invención consiste en poner en reacción pseudotioureas de la fórmula



sus sales, ésteres o amidas, con ésteres del ácido β -cetocarboxílico de la fórmula general



- Asimismo pueden obtenerse los nuevos compuestos haciendo reaccionar entre sí, en una fase reactiva, los citados ésteres del ácido β -cetocarboxílico, tiourea y ácidos halogenocarboxílicos, sus sales, ésteres o
- 45.



amidas, de la fórmula antes mencionada. En las fórmulas citadas representa R un radical de hidrocarburo con 2 - 7 átomos de carbono, A un radical de hidrocarburo alifático bivalente, con 1 - 4 átomos de carbono y COOR' un grupo carboxílico esterificado.

Los ésteres obtenidos según el presente procedimiento pueden eventualmente saponificarse, y o bien los ácidos obtenidos pueden tratarse con agentes esterificadores o bien ser transformados en sus sales.

55. De las 2-mercapto-4-oxi-pirimidinas empleadas como materias primas según el procedimiento de la presente invención, citaremos las siguientes a título de ejemplos: 2-mercapto-4-oxi-6-etilo-pirimidina, 2-mercapto-4-oxi-6-n-propilo-pirimidina, 2-mercapto-4-oxi-6-isopropilo-pirimidina, 2-mercapto-4-oxi-6-n-butilo-pirimidina, 2-mercapto-4-oxi-6-iso-butilo-pirimidina, 2-mercapto-4-oxi-6-terc.-butilo-pirimidina, y 2-mercapto-4-oxi-6-bencilo-pirimidina.

65. Correspondiendo a las citadas pirimidinas, se prestan particularmente para la reacción con las pseudo-tioureas, respectivamente con tiourea y ácidos halogeno-carboxílicos, los siguientes ésteres de ácido

β -cetocarboxílico: ésteres propionilacéticos, butirilacéticos, n-valerilacéticos, isovalerilacéticos,

70. f , f , f -trimetilacético, o f -fenilacetacético.

De los ácidos halogeno-carboxílicos, sus sales, ésteres y amidas, se emplea con preferencia el ácido cloracético, sus sales, ésteres o amidas, por la facilidad de su preparación técnica. Asimismo pueden entrar en la

75. reacción: ácido α o β -bromopropiónico, α -bromo-n-butírico, α -bromo-iso-butírico, α -bromo-iso-valeriánico y sus sales, ésteres, tal como éster etílico, y las amidas. Si las materias primas empleadas en la



- reacción no son conocidas, se podrán obtener según
80. procedimientos usuales.
- Durante la reacción de las 2-mercapto-4-oxi-pirimidinas con ácido halogenocarboxílico, respectivamente con sus sales, ésteres y amidas, se trabaja adecuadamente en presencia de un diluyente, tal como agua o de un
85. disolvente orgánico, por ejemplo alcohol metílico o etílico, o bien acetona, adicionando ventajosamente un agente para fijar el ácido. La reacción de los ésteres β -cetocarboxílicos con tiourea y ácidos halogenocarboxílicos, sus sales, ésteres o amidas, se
90. realiza preferentemente en presencia de álcalis acuosos. Dicha forma de realización se presta también para la condensación de los derivados de pseudotiourea con los ésteres β -cetocarboxílicos. Para la saponificación de los ésteres obtenidos será conveniente trabajar en
95. presencia de álcalis. La transformación de los ácidos en sus sales puede efectuarse en la forma usual, pudiendo utilizar, tanto las bases inorgánicas, como las orgánicas, en concepto de agentes para formar sales. Particular interés tienen las sales sódicas y amónicas, por su fácil
100. solubilidad; así como también las sales de calcio. Para la formación de sales pueden emplearse también bases orgánicas, fisiológicamente activas, por ejemplo el 2-aminotiazol, conocido por su efecto antitiroideo. Ya se ha descrito la reacción de 2-mercapto-4-oxi-piri-
105. midina y 2-mercapto-4-oxi-6-metilo-pirimidina con éster etílico del ácido cloracético y saponificación de los productos así obtenidos. Pero, sobre la eficacia de los compuestos conocidos así obtenidos no se dieron datos de ningún género; además se ha observado que
110. dichos compuestos quedan, en su efecto antitiroideo, en lugar muy desventajoso comparados con los productos preparados según el presente procedimiento.



Los productos según la invención han de encontrar aplicación terapéutica, o bien servir como productos intermedios para la obtención de medicamentos.

115.

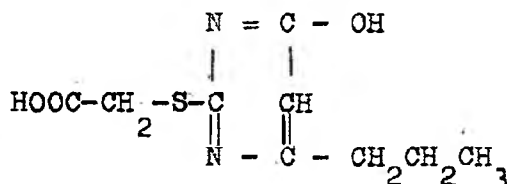
En los siguientes ejemplos se describe la invención más detalladamente, rigiendo entre partes en peso y partes volumétricas la misma relación que existe entre el gramo y el centímetro cúbico.

120.

EJEMPLO 1.

17 partes en peso de 2-mercapto-4-oxi-6-n-propilopirimidina se disuelven en 90 partes vol. de lejía de sosa cáustica 3'3 veces normal adicionando 9'5 partes en peso de ácido monocloracético. Se calienta la mezcla de reacción durante una media hora en el baño María hirviendo, y después de enfriarla se la ajusta débilmente ácida al "congo" por medio de ácido clorhídrico en proporción 1 : 1. De este modo se precipita en forma sólida al ácido 4-oxi-6-n-propilopirimidilo-(2)-mercapto-acético, de la fórmula

130.



El nuevo compuesto es incoloro y funde a 152° C., produciendo espuma. Se disuelve fácilmente en solución acuosa de bicarbonato sódico, formando la sal sódica. Partiendo de una solución concentrada de dicha sal se puede obtener la correspondiente sal de calcio mediante adición de una solución concentrada de cloruro cálcico.

135.

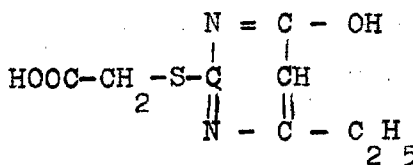
140.

EJEMPLO 2.

A una solución de 12 partes en peso de 2-mercapto-4-oxi-6-etilopirimidina en 46 partes vol. de lejía de sosa cáustica 3'3 veces normal, se adicionan



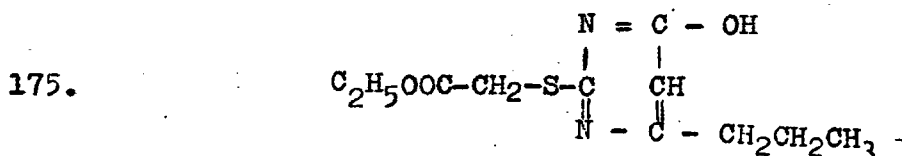
- 30 partes vol. de una solución acuosa de cloracetato sódico de 2'6 mol. Después se calienta durante una media hora hasta 80-90° C., se enfria y se ajusta con ácido clorhídrico en proporción 1 : 1 débilmente ácido al "congo". De este modo se precipita el ácido 4-oxi-6-etilo-pirimidilo-(2)-mercapto-acético, de la fórmula



- en forma de una substancia incolora. Recristalizada en alcohol etílico al 50% , funde a 170° C. Disolviendo en amoniaco diluido y fuerte concentración de la solución , se obtiene la sal amónica en forma cristalizada.

EJEMPLO 3.

160. En una solución de etilato sódico, preparada partiendo de 2'3 partes en peso de sodio y 50 partes vol. de alcohol etílico abs. se introducen 17 partes en peso de 2-mercapto-4-oxi-6-n-propilo-pirimidina agregando paulatinamente 10'7 partes vol. de éster etílico del ácido cloracético. Al cabo de una ebullición durante una hora al reflujo, la reacción queda terminada, eliminándose en el vacío el alcohol de la mezcla de reacción. El residuo sólido se trata con agua con objeto de eliminar el cloruro sódico formado, se aspira y se recristaliza en alcohol etílico al 50%. De este modo se obtiene en forma pura el éster etílico del ácido 4-oxi-6-n-propilo-pirimidilo-(2)-mercapto-acético de la fórmula





que funde a 118 - 119° C.

EJEMPLO 4.

180. Se disuelven 25'6 partes en peso de éster etílico del ácido 4-oxi-6-n-propilo-pirimidilo-(2)-mercapto-acético en 75 partes vol. de lejía de sosa cáustica 2 veces normal, y se calienta durante una hora sobre el baño Maria hirviendo. Después de enfriar, se neutraliza con ácido clorhídrico, se separa eventualmente un

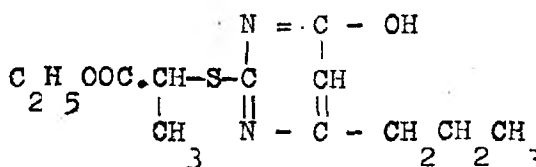
185. producto secundario precipitado, precipitando a continuación con más cantidad de ácido clorhídrico el ácido 4-oxi-6-n-propilo-pirimidilo-(2)-mercapto-acético. Dicho ácido muestra las mismas propiedades del compuesto obtenido según ejemplo 1.

190. EJEMPLO 5.

La mezcla de reacción resultante de 50 partes vol. de alcohol etílico (conteniendo 2'3 partes en peso de sodio), 17 partes en peso de 2-mercapto-4-oxi-6-n-propilo-pirimidina y 18'1 partes en peso de éster etílico del ácido α -bromopropiónico, se calienta durante una hora hasta la ebullición. A continuación se expulsa el alcohol en el vacío y se trata el residuo con agua. Recristalizando en alcohol etílico al 70% se obtiene en forma pura el éster etílico del ácido α -[4-oxi-6-n-propilo-pirimidilo-(2)-mercapto]-propiónico, de la fórmula

195.

200.



205. que funde a 101-102° C.

Mediante saponificación alcalina, tal como se describe en el ejemplo 4, se obtiene el correspondiente ácido que funde a 147-148° C.



EJEMPLO 6.

210. En la mezcla de reacción resultante de 15'2 partes en peso de tiourea, 19 partes en peso de ácido cloracético, 32 partes en peso de éster n-butirilacético, 22 partes vol. de lejía de sosa cáustica 9 veces normal y 200 partes vol. de agua, se introducen lentamente
215. a gotas y agitando intensamente, 44 partes vol. de lejía de sosa cáustica 9 veces normal, de forma que la temperatura se eleve a unos 30° C. Después se deja reposar durante 2 horas a la temperatura del ambiente y se neutraliza con ácido clórhídrico aproximadamente
220. 6 veces normal. Al cabo de 12 horas de descanso, se separa un producto secundario mediante aspiración, precipitando del productp de filtración con ácido clorhídrico, el ácido 4-oxi-6-n-propilo-pirimidilo-(2)-mercapto-acético que funde a 152° C. y resulta idéntico
225. al compuesto obtenido según los ejemplos 1 y 4.

EJEMPLO 7.

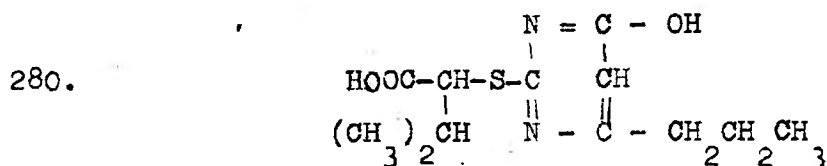
- 13'2 partes en peso de carboximetilo-seudotiourea se agitan en 100 cm. cúb. de agua con 14 partes en peso de éster propionilacético, adicionando paulatina-
230. mente 100 partes vol. de lejía de sosa cáustica 2 veces normal. Al cabo de algunas horas se neutraliza la mezcla de reacción con ácido clorhídrico y se filtra despues de un reposo de un día. El producto de filtración se ajusta mediante ácido clorhídrico debilmente ácido al
235. "congo", precipitándose el ácido 4-oxi-6-etilo-pirimidi-
lo-(2)-mercapto acético. Este producto se aspira y se recristaliza en alcohol acuoso. Resulta un punto de fusión de 170° C. como para el compuesto obtenido según ejemplo 2.

240. EJEMPLO 8.

La mezcla de 17 partes en peso de 2-mercapto-4-



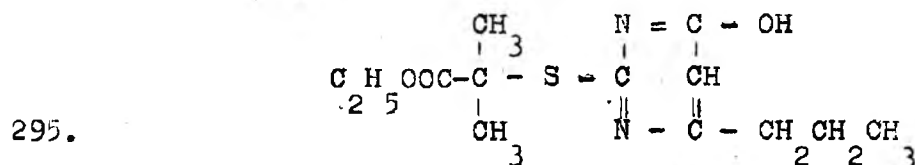
275. 2-mercapto-4-oxi-6-n-propilo-pirimidina y 85 partes vol. de lejía de sosa cáustica 3'6 veces normal, se obtiene siguiendo el método de trabajo descrito en los ejemplos 8 y 9, el ácido α -[4-oxi-6-n-propilo-pirimidilo-(2)-mercapto]-isovaleriano, de la fórmula



Dicho compuesto funde a 153-154° C.

EJEMPLO 11.

285. La mezcla resultante de 28 partes en peso de éster etílico del ácido α -bromo-isobutírico, 24 partes en peso de 2-mercapto-4-oxi-6-n-propilo-pirimidina y 100 partes vol. de alcohol etílico, donde se hallan disueltas 3'3 partes en peso de sodio, se calienta durante una hora hasta la ebullición. Operando según el método descrito en los ejemplos 3 y 5, se obtiene el éster etílico del ácido α -[4-oxi-6-n-propilo-pirimidilo-(2)-mercapto]-isobutírico, que tiene la fórmula



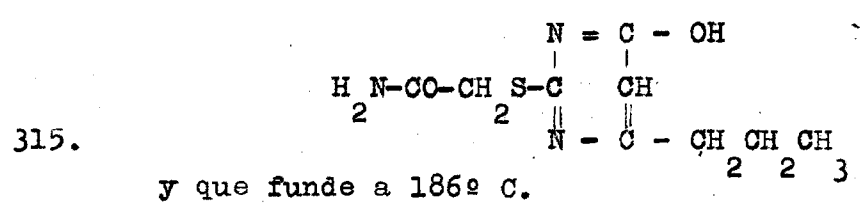
300. Dicho éster funde a 90° C. Mediante saponificación alcalina se obtiene el correspondiente ácido que puede obtenerse también directamente partiendo de ácido α -bromo-isobutírico y 2-mercapto-4-oxi-6-n-propilo-pirimidina, convenientemente en solución alcohólica y en presencia de sodio. Dicho ácido funde a 145-146° C.

EJEMPLO 12.

Una solución de 2'3 partes en peso de sodio en 60 partes vol. de alcohol etílico se calienta con 17



305, partes en peso de 2-mercapto-4-oxi-6-n-propilo-
 pirimidina, y 9'4 partes en peso de cloracetamida,
 durante una hora sobre el baño Maria hirviendo. Al
 enfriar se solidifica la mezcla de reacción, que se
 trata con 150 partes vol. de agua, aspirando. De este
 310. modo se obtienen 16 partes en peso de la amida del
 ácido 4-oxi-6-n-propilo-pirimidilo-(2)-mercapto-acético,
 de la fórmula



EJEMPLO 13.

23 partes en peso de ácido 4-oxi-6-n-propilo-
 pirimidilo-(2)-mercapto-acético y 10 partes en peso
 de aminotiazol, se disuelven en caliente en 60 partes
 320. vol. de acetona. Al enfriar cristaliza la sal formada
 por los dos componentes de reacción, en forma de finas
 agujas blancas que funden a unos 123° C.

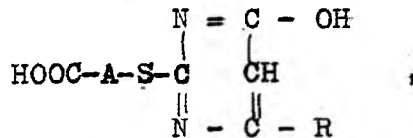
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del
 325. invento, así como la manera de realizarlo en la práctica,
 debe hacerse constar que las disposiciones anterior-
 mente indicadas son susceptibles de modificaciones de
 detalle en cuanto no ^{se} altere su principio fundamental.
 También se hace constar que dicho invento corresponde
 330. a una patente presentada en Suiza con fecha 9 de
 Diciembre de 1946; nº 17856, acogiéndose, por lo tanto,
 a los beneficios que conceden los Convenios Interna-
 cionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia
 del referido invento y por lo que se solicita patente
 335. de invención, por 20 años en España: "Procedimiento
 para la obtención de ácidos pirimidilomercapto-carboxí-
 licos y sus derivados"; caracterizándose por lo

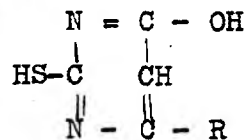


siguiente:

12.- Procedimiento para la obtención de
340. ácidos pirimidilomercapto-carboxílicos y sus derivados, caracterizado porque dichos ácidos de la fórmula general



345. sus sales, ésteres y amidas se obtienen haciendo reaccionar sobre 2-mercapto-4-oxi-pirimidinas, de la fórmula general



350.

ácidos halogenocarboxílicos que tienen la fórmula hal.A.COOH, sus sales, ésteres, o amidas, o bien pseudotioureas de la fórmula



355.

o sus sales, ésteres o amidas, con ésteres del ácido β -cetocarboxílico de la fórmula general



360.

o poniendo en reacción entre sí, en una fase reactiva, los citados ésteres del ácido β -cetocarboxílico, tioureas y ácidos halogenocarboxílicos, sus sales, ésteres o amidas, representando en las citadas fórmulas
365. "R" un radical de hidrocarburo con 2-7 átomos de carbono, "A" un radical de hidrocarburo, alifático bivalente, con 1 - 4 átomos de carbono, y COOR' un

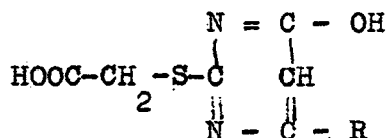


grupo carboxílico esterificado y porque se

370. saponifican eventualmente los ésteres obtenidos y/o se tratan los ácidos obtenidos con agentes esterificadores, o bien se transforman en sus sales.

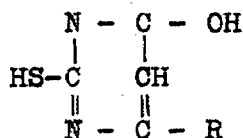
2ª. = Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizándose porque los ácidos de la fórmula general

375.

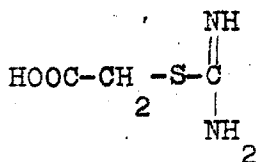


sus sales y ésteres, se obtienen haciendo reaccionar

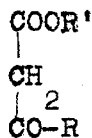
380. sobre 2-mercapto-4-oxi-pirimidinas, de la fórmula general



385. ácidos halogenoacéticos, sus sales o ésteres o bien haciendo reaccionar pseudotioureas de la fórmula



390. o sus sales o ésteres, con ésteres del ácido β -cetocarboxílico de la fórmula general



395. o bien poniendo en reacción entre sí, en una fase reactiva, los citados ésteres del ácido β -cetocarboxílico, la tiourea y los ácidos halógeno-acéticos, sus ésteres o sales, representando en las fórmulas citadas "R" un radical de hidrocarburo con 2-7 átomos de carbono



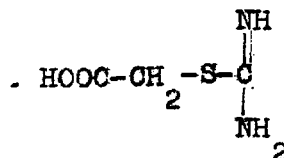
400. y COOR' un grupo carboxílico esterificado, asimismo porque se saponifica eventualmente un grupo carboxílico esterificado y/o se tratan los ácidos obtenidos con agentes esterificadores, o bien se transforman en sus sales.

3º.= Procedimiento según reivindicaciones 1ª y 2ª,
 405. caracterizándose por que se hacen reaccionar sobre 2-mercapto-4-oxi-6-n-propilo-pirimidina, ácidos halógeno-acéticos, sus sales, ésteres o amidas, o bien carboximetilo-seudotiourea de la fórmula



o bien poniendo en reacción sus sales, ésteres o amidas, con ésteres del ácido n-butirilo-acético, o poniendo en reacción entre sí en una fase reactiva, ésteres
 415. del ácido n-butirilo-acético, tiourea o ácidos halógeno-acéticos, sus sales, ésteres o amidas, saponificando los ésteres eventualmente obtenidos y/o tratando el ácido obtenido con agentes esterificadores, o bien transformándolo en sus sales.

420. 4º.= Procedimiento según reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque se obtiene el ácido 4-oxi-6-etilopirimidilo-(2)-mercapto-acético, sus sales, ésteres o amidas haciendo reaccionar sobre 2-mercapto-4-oxi-6-etilopirimidina, ácidos halógeno-acéticos, sus sales, ésteres o
 425. amidas, o bien poniendo en reacción carboximetilo-seudotiourea de la fórmula



o sus sales, ésteres o amidas, con ésteres del ácido propionilo acético, o bien poniendo en reacción entre

180813

- 15 -



sí, en una fase reactiva, ésteres del ácido propionilo-acético, tiourea y ácidos halogeno-acéticos, saponificando los ésteres eventualmente obtenidos y/o tratando el ácido obtenido con agentes esterificadores, o bien transformándolo en sus sales.

435. 5º.- Procedimiento para la obtención de ácidos pirimidilomercaptocarboxílicos y sus derivados; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

440. Esta memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 9 de diciembre de 1947

CIBA, Société Anonyme.

por Poder de J. C. GARCÍA ACEDO