

188594

Patente de invención

CIBA. Case 2557.



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

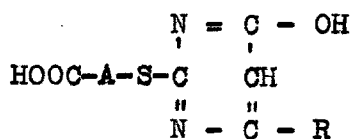
"Procedimiento para la obtención de ácido pirimidilo-
"mercapto-carboxílico halogenado y sus derivados".

=====

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

=====

En la patente española nº 180.813 se describen ácidos
pirimidilo-mercapto-carboxílicos de la fórmula general

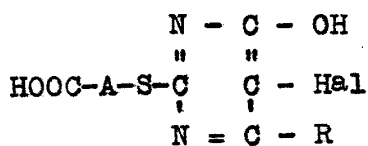


5.

así como sus sales, ésteres y amidas. En dicha fórmula
representa R un radical de hidrocarburo con 2 - 7 átomos de
carbono y A un radical bivalente alifático de hidrocarburo
con 1 - 4 átomos de carbono. Dichos compuestos tienen
el efecto de reducir la secreción de la glándula tiroidea.

10.

Ahora bien; hemos descubierto que los ácidos
pirimidilo-mercapto-carboxílicos halogenados, de la fórmula



15.

así como sus sales, ésteres y amidas poseen un efecto terapéutico perfeccionado, porque la hiperplasia indeseable de la glándula tiroidea, que siempre se presenta en la terapia con tiouracilos y sus derivados, se presenta con

20.

dichos nuevos compuestos sólo de un modo muy atenuado o no aparece de ninguna manera.

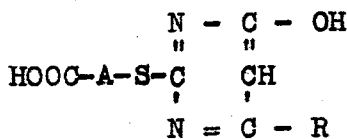
En esta última fórmula representa A un radical bivalente de hidrocarburo, E hidrógeno o un radical de hidrocarburo, por ejemplo de la serie alifática, cicloalifática o aromática, y Hal un átomo de halógeno.

25.

Estos nuevos compuestos son particularmente valiosos si A es un grupo de metileno, R hidrógeno o un radical ^{alifático} bajo de hidrocarburo y Hal yodo.

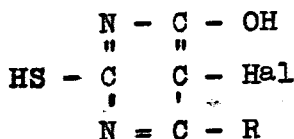
30.

Se obtienen los nuevos ácidos 4-oxi-5-halógenopirimidilo-(2)-mercapto-carboxílicos y sus derivados si se tratan ácidos 4-oxi-pirimidilo-(2)-mercapto-carboxílicos, de la fórmula



35.

así como sus sales, ésteres y amidas, con agentes de halogenación, o bien haciendo reaccionar 2-mercapto-oxipirimidinas halogenadas, de la fórmula



40.

con ácidos halógeno-carboxílicos de la fórmula Hal.A.COOH,



45. con sus sales, ésteres o amidas. En las fórmulas citadas representa A un radical bi-valente de hidrocarburo y R hidrógeno o un radical de hidrocarburo, y Hal. un átomo de halógeno.

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

55. Para la halogenación se emplean ante todo halógenos en forma elemental. Pero, también podrán utilizarse agentes que desdoblan halógeno. Así, por ejemplo, se emplean para la bromuración las bromamidas y bromimidas, tales como bromosuccinimida y similares. Para la yoduración se presta, aparte del yodo elemental, por ejemplo, también el monocloruro de yodo. La reacción se realiza adecuadamente en un agente diluyente, que puede ser de naturaleza orgánica o acuosa. Como particularmente idóneos queremos citar, 60. por ejemplo, ácido acético glacial y álcalis acuosos, tales como bicarbonato sódico^{sosa} /o álcalis cáusticos.

65. Durante la reacción de las 2-mercapto-4-oxi-5-halógenopirimidinas, se trabaja adecuadamente en presencia de un diluyente, tal como agua, o bien de un disolvente orgánico, por ejemplo, alcohol metílico o etílico, o acetona, agregándose ventajosamente un agente que se combina con ácido.

70. En los siguientes ejemplos se describe más detalladamente la invención, sin que por ello quede limitado su alcance, rigiendo entre parte en peso y parte volumétrica la misma relación existente entre gramo y centímetro cúbico.

EJEMPLO 1.-

75. 10 partes en peso de ácido 4-oxi-6-metilo-pirimidilo-(2)-mercapto-acético, se disuelven en 85 partes volumétricas de lejía de sosa cáustica dos veces normal, calentando sobre



- el baño Maria hirviendo. A continuación se introducen, poco a poco, 12'5 partes en peso de yodo, produciéndose disolución y decoloración. Se sigue calentando durante aproximadamente una media hora, se concentra la mezcla de
80. reacción en el vacío, a unas 50 partes vol. y se acidula con ácido clorhídrico, dos veces normal. La coloración parda que eventualmente se presenta por la precipitación de yodo, se elimina mediante adición de un poco de solución de bisulfito sódico. Se aspira, se lava bien con agua y se
85. recristaliza en ácido acético al 50%. Se obtienen agujas/^{blancas} que funden a 192-193º C., descomponiéndose (desdoblamiento de yodo). Se disuelven fácilmente en solución de bicarbonato sódico, formando la sal sódica. La yoduración podrá realizarse también ventajosamente en solución acuosa de
90. carbonato sódico.

EJEMPLO 2.

- 25 partes en peso de 5-yodo-tiouracilo-(2-mercapto-4-oxi-5-yodopirimidina) se disuelven en 150 partes vol. de lejía de sosa cáustica dos veces normal. A esta solución
95. calentada a unos 50º C., se agregan 9'5 partes en peso de ácido cloracético y se sigue calentando durante una media hora sobre el baño Maria hirviendo. Una vez enfriada, se neutraliza la solución con ácido clorhídrico aproximadamente tres veces normal sobre tornasol, eliminando las
100. impurezas mediante filtración. Agregando más ácido clorhídrico, se obtiene el ácido 4-oxi-5-yodo-pirimidilo-(2)-mercapto-acético en forma cristalina. Para una ulterior purificación se recristaliza en alcohol al 50%. Funde, descomponiéndose, a unos 170º C.

105. EJEMPLO 3.-

11'5 partes en peso de ácido 4-oxi-6-n-propilo-pirimidilo-(2)-mercapto-acético se disuelven, sobre el baño Maria hirviendo, en 200 partes vol. de solución



- de sosa dos veces normal. Después se introducen 12'5 partes en peso de yodo que se disuelven bastante rápidamente, decolorándose. A continuación se sigue todavía calentando durante una media hora, luego se enfría y se acidula con ácido clorhídrico unas seis veces normal, hasta obtener claramente reacción ácida Congo. Así se precipita el
110. producto yodado de reacción en forma algo coloreada . Se disuelve en solución acuosa de bicarbonato sódico poco saturada y se precipita nuevamente con ácido clorhídrico. A los efectos de una ulterior purificación se puede recristalizar en alcohol. Funde, descomponiéndose, a unos
115. 180° C. desdoblando yodo.
- 120.

Mediante disolución en 1 equivalente de lejía de sosa cáustica n veces normal, y adición de cloruro cálcico, se puede obtener la sal cálcica en forma cristalizada. Asimismo se pueden obtener otras sales en forma usual.

125. Además se puede preparar fácilmente el correspondiente éster etílico, mediante tratamiento con alcohol etílico absoluto y un poco de ácido sulfúrico concentrado, calentando hasta hervir.

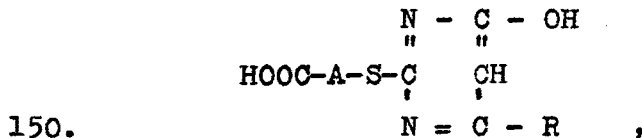
N O T A

130. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no altere su principio fundamental. También se hace constar
135. que el invento corresponde a una patente presentada en Suiza con fecha 12 de julio de 1948, nº 36.107, acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita
140. Patente de Invención, por 20 años en España: " Procedimiento para la obtención de ácido pirimidilo-mercapto-carboxílico



halogenado y sus derivados"; caracterizándose por lo siguiente:

- 12.= Procedimiento para la obtención de ácido
 145. pirimidilo-mercapto-carboxílico halogenado y sus derivados, caracterizándose porque se tratan ácidos 4-oxi-pirimidilo-(2)-mercapto-carboxílicos de la fórmula

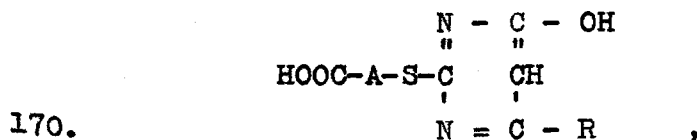


así como sus sales, ésteres y amidas, con agentes de halogenación, o bien tratando 2-mercapto-4-oxi-pirimidinas, de la fórmula



- con ácidos halógeno-carboxílicos, de la fórmula Hal.COOH, sus sales, ésteres o amidas, representando A un radical bivalente de hidrocarburo, R hidrógeno o un radical de hidrocarburo, y Hal. un átomo de halógeno, luego saponificando los ésteres eventualmente obtenidos y/o tratando los ácidos resultantes con agentes esterificadores o transformándolos en sus sales.
 160.

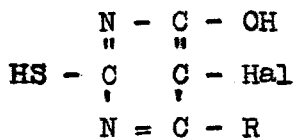
- 22.= Procedimiento según reivindicación 12, caracterizándose porque se emplean como materias primas aquellos
 165. ácidos 4-oxi-pirimidilo-(2)-mercapto-carboxílicos de la fórmula



así como sus sales, ésteres y amidas, respectivamente ,



2-mercapto-4-oxi-pirimidinas halogenadas, de la fórmula



175.

donde A representa un grupo metileno, R hidrógeno o un radical bajo, alifático, de hidrocarburo y Hal. yodo.

3º.= Procedimiento para la obtención de ácido pirimidilo-mercapto-carboxílico halogenado y sus derivados; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

180.

Madrid, 9 de junio de 1949.

C I B A, Societé Anonyme.

Por Poder de J. GOMEZ ACEBO