

CASE 1555⁺B



278796

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS FENIL-URACILOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

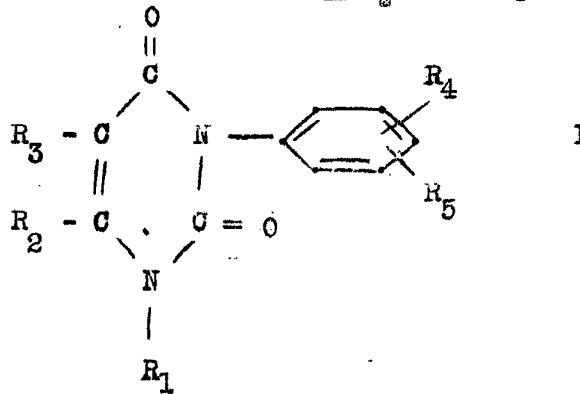
Este invento se refiere a nuevos compuestos de uracilo dotados de valiosas propiedades farmacológicas, así como al procedimiento para prepararlos.

Se ha descubierto, sorprendentemente, que los compuestos de uracilo de la fórmula general

5.



278796



5.

en que

10.

R_1 significa hidrógeno o un radical alquilo o alquenilo inferior,

R_2 significa un radical alquilo inferior o hidrógeno,

15.

R_3 significa un radical alquilo o alquenilo, o bien un radical fenilo hidrógeno, pero debe contener, junto con R_1 y R_2 , tres átomos de carbono por lo menos, y

R_4 y R_5 significan, independientemente uno de otro, hidrógeno, átomos de halógeno, grupos hidroxilo o radicales de alquilo o alcoxi inferior,

20.

25.

presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad antiflogística, analgésica y antipirética en aplicación peroral o parenteral. Los compuestos de la fórmula general I en que R_3 está materializado por el radical isopropilo, producen además una intensa eliminación de iones de sodio y de cloro, sin aumentar no obstante la eliminación normal de los iones de potasio. Por otra parte,

30.

los compuestos de la fórmula general I, y en particular los



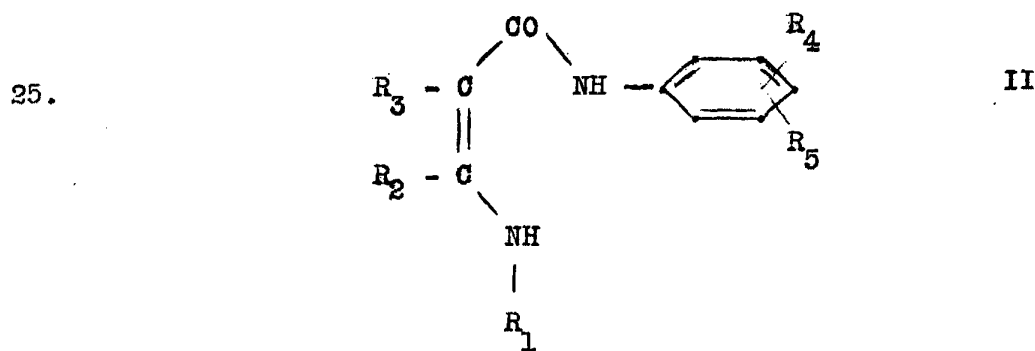
278796

que tienen hidrógeno como R_1 , sirven de productos intermedios para la preparación de otras materias de utilidad farmacológica.

- En los compuestos de la fórmula general I, R_1 y R_2 están materializados, por ejemplo, por hidrógeno o por radicales metilo, etilo, n-propilo, n-butilo o isobutilo; R_1 , además, por ejemplo por el radical alilo o metalilo, y R_2 , además, por ejemplo por el radical isopropilo o terciobutilo. R_3 es, por ejemplo, hidrógeno o un radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo, secundario, butilo terciario, n-amilo, isoamilo, amilo terciario, n-hexilo, alilo, metalilo, crotilo o fenilo.

- Como substituyentes R_4 y R_5 entran en consideración, por ejemplo, átomos de flúor, cloro o bromo, grupos hidroxilo o radicales metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo terciario, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi o n-butoxi.

- Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



30.



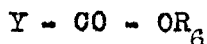
278796

en que

R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 tienen el significado expresado antes,

con un derivado de ácido carboxílico de la fórmula general

5.



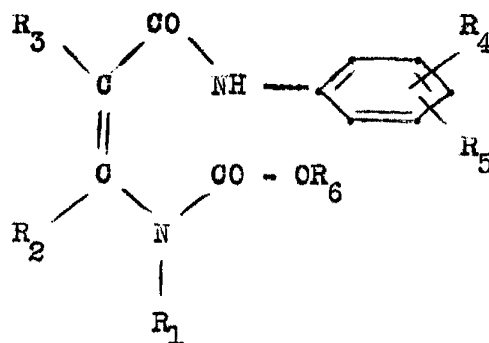
III

en que

R_6 tiene el significado expresado antes,

10. se trata el producto inmediato de la reacción, de la fórmula general

15.



IV

20.

para el cierre del anillo, con un agente de condensación alcalino y, si se desea, se hace reaccionar un compuesto obtenido de la fórmula general I en que R_1 esté materializado por hidrógeno, para introducir un radical R_1 distinto, con un éster reactivo de un compuesto de la fórmula general

25.



V

30.



27.7.96

en que R'_1 significa un radical alquilo o alquenilo inferior, en presencia de un agente ligador de ácido.

- La primera etapa de la reacción se efectúa de preferencia en un disolvente orgánico inerte, como por ejemplo
5. el cloroformo, el benceno o el tolueno y, siempre que Y esté materializado por un átomo de halógeno, en presencia de un agente ligador de ácido, por ejemplo de una base orgánica terciaria, como por ejemplo la piridina o la trietilamina, en frío o, si es preciso, con calentamiento, El cierre
10. del anillo, como segunda etapa de la reacción, se efectúa de manera análoga al cierre del anillo del procedimiento de preparación mencionado en primer lugar, y para la introducción, que si se desea puede realizarse, de un radical alquilo inferior R_1 , se procede de la misma manera y
15. con los mismos componentes reaccionales que en el procedimiento de preparación mencionado en primer lugar.

- Los materiales de partida de la fórmula general II pueden obtenerse, por ejemplo, mediante reacción de acetacetanilida y de acetoacetanilidas substituídas conforme
20. a los significados de R_2 , R_3 , R_4 y R_5 con amoníaco, alquilaminas inferiores o alquenilaminas inferiores. Los derivados de ácido carboxílico de la fórmula general III, son por ejemplo, el cloruro de éster etílico y el cloruro de éster metílico de ácido carboxílico (éster metílico y éster etílico del ácido clorofórmico), así como carbonato de dietilo.
25. lo.

- La introducción de un radical alquilo inferior R_1 se efectúa de manera sencilla, por ejemplo, mediante reacción de un compuesto de la fórmula general I, que contiene como R_1 un átomo de hidrógeno, con un éster reactivo de
30. ne como R_1 un átomo de hidrógeno, con un éster reactivo de



278796

- un alcohol o alqueno inferior en lejía acuosa de álcali o, en presencia de un agente ligador de ácido como por ejemplo el carbonato potásico, en un disolvente orgánico apropiado, como por ejemplo la acetona o la butanona, si es preciso con calentamiento. Esteres reactivos apropiados de alcoholes o alquenoles inferiores son, por ejemplo, el bromuro de metilo, el yoduro de metilo, el bromuro de etilo, el bromuro de n-propilo, el bromuro de crotilo, el sulfato de dimetilo, el sulfato de dietilo o el éster metílico del ácido para-toluensulfónico.
- 5.
- 10.

- Como ya se ha mencionado antes, los compuestos de la fórmula general I en que R_1 está materializado por hidrógeno forman con las bases inorgánicas, en particular con los hidróxidos alcalinos, así como con las bases orgánicas, sales que son en parte solubles en agua, Tales compuestos de la fórmula general I pueden por lo tanto emplearse también en forma de soluciones acuosas de sus sales alcalinas, por ejemplo para aplicación parenteral.
- 15.
- 20.
- El ejemplo que sigue sirve para exponer más detalladamente el procedimiento de este invento para preparar compuestos de la fórmula I; pero no constituye en absoluto la única forma de realización de este procedimiento. En el ejemplo, las partes significan partes en peso, y éstas se refieren a los volúmenes como el gramo al centímetro cúbico. Las temperaturas están expresadas en grados Celsius.
- 25.

E J E M P L O.

- 29,4 partes de anilida del ácido alfa-n-butil-beta-amino-crotónico se disuelven en 200 volúmenes de cloroformo
- 30.



78796

- y 20,2 volúmenes de piridina. A 20° y agitando, se instilan 13,75 partes de éster etílico del ácido clorofórmico, y la mezcla reaccional obtenida se deja en reposo a 20° durante 12 horas. Luego se lava con ácido clorhídrico diluído y solución de carbonato sódico y la solución clorofórmica que queda se seca y se concentra. El residuo siruposo se disuelve en 200 volúmenes de xileno y se hierve en reflujo durante 4 horas en presencia de 3,12 partes de hidruro sódico. Se añaden 270 volúmenes de xileno absoluto a la mezcla reaccional y se calienta ésta a 130° durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se introducen, agitando, 100 partes de agua, con lo que se precipitan cristales de 3-fenil-5-n-butil-6-metil-uracilo. La precipitación se completa mediante acidificación de la solución acuosa. Después de 15. de recristalizar del acetato de etilo, el nuevo compuesto funde a 195°.

De manera análoga se obtienen también, por ejemplo, los compuestos siguientes:

20. - el 1-n-propil-3-fenil-5-isopropil-6-metil-uracilo, de punto de fusión 124-126°,
- el 1-n-butil-3-fenil-5-isopropil-6-metil-uracilo, de punto de fusión 108°,
25. - el 1,6-dimetil-3-fenil-5-isobutil-uracilo, de punto de fusión 183°,
- el 1,6-dimetil-3,5-difenil-uracilo, de punto de fusión 122°,

278796



- y el 1,6-dimetil-3-fenil-5-butil-secundario-uracilo,
de punto de fusión 98°.

Procedimiento en forma análoga se obtienen los
compuestos siguientes:

5.
 - el 3-(para-cloro-fenil)-5-isopropil-6-metil-uracilo,
de punto de fusión 219°,
 - el 3-(para-metoxi-fenil)-5-isopropil-6-metil-uracilo,
de punto de fusión 177°,
10.
 - el 3-fenil-5-isopropil-uracilo, de punto de fusión
228°,
 - el 3-fenil-5-etil-6-metil-uracilo, de punto de fusión
273°,
15.
 - el 3-fenil-5-n-propil-6-metil-uracilo, de punto de
fusión 272°,
 - el 3-fenil-5-isopropil-6-metil-uracilo, de punto de
fusión 250°,
20.
 - el 3-(p-hidroxi-fenil)-5-isopropil-6-metil-uracilo,
de punto de fusión >320°,
 - el 1,6-dimetil-3-fenil-5-isopropil-uracilo, de punto
de fusión 125°,
25.
 - el 1-etil-3-fenil-5-isopropil-6-metil-uracilo, de punto
de fusión 138°,
 - y el 1,6-dimetil-3-fenil-5-n-butil-uracilo, de punto
de fusión 145°.
- 30.

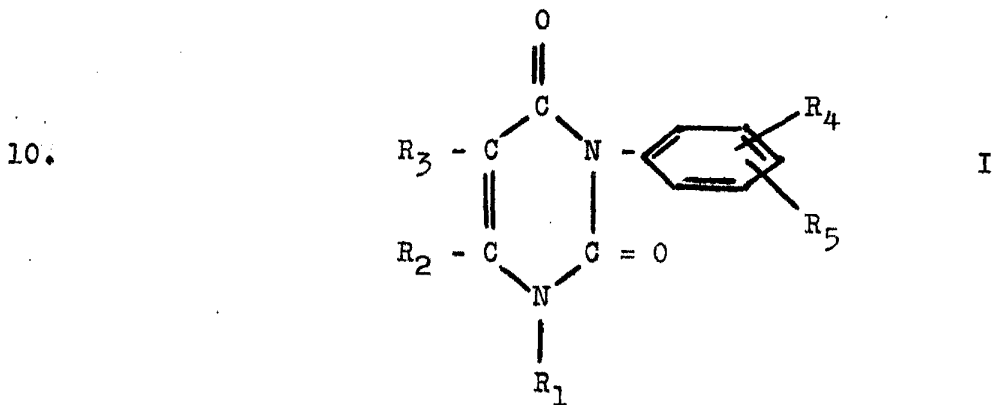


278708

N O T A

Descrito el invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza Nº 7374/61, del 23 de Junio de 1.961.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos fenil-uracilos, de la fórmula general



15.

en que

- R₁ significa hidrógeno o un radical alquilo o alquenilo inferior,
20. R₂ significa un radical alquilo inferior o hidrógeno,
- R₃ significa un radical alquilo o alquenilo, o bien un radical fenilo o hidrógeno, pero
25. junto con R₁ y R₂ debe contener 3 átomos de



6. 7. 193

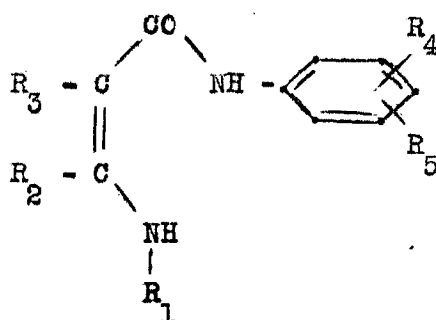
carbono por lo menos, y

R₄ y R₅ independientemente uno de otro, significan hidrógeno, átomos de halógeno, grupos hidroxilo o radicales de alquilo o alcoxi inferior,

5.

caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

10.



II

15.

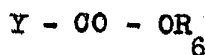
en que

20.

R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen el significado expresado antes,

con un derivado de ácido carboxílico de la fórmula general

25.



III

en que

Y significa cloro, bromo o un radical alquilo inferior, y

30.



critas a máquina por una sola de sus caras y acompañadas de la documentación correspondiente.

Barcelona, para Madrid, a 22 de Junio de 1.962.

J.R. GEIGY A.-G.

5.

p. a.

JAVIER ISEBA VICALLES

278796