



1969

373000

373000

SECCION TECNICA

COMISION I. P. C.

CLASE C-07 A-01

SUBCLASE D N

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA.

RESIDENCIA: No. 5-1, 5-chome, Ukima, Kita-ku,

TOKYO, Japón.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE UN DERIVADO DE URACILO"

Prioridad: Patentes japonesas nº. 78790/1968 del 30-10-68

78791/1968 30-10-68

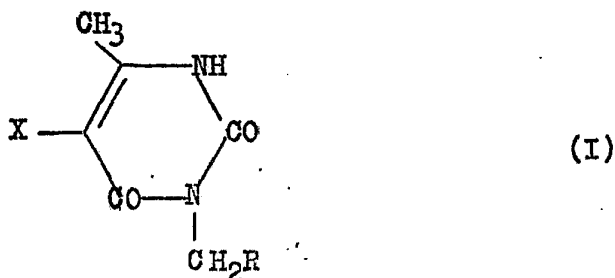
94924/1968 26-12-68

62057/1969 7-8-69



373000

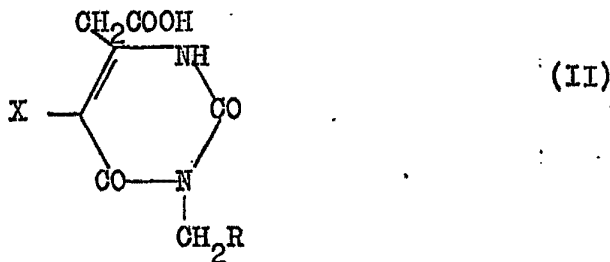
1 Este invento se refiere a derivados de uracilo y a
un procedimiento para la producción de los mismos. Más es-
pecialmente, se refiere a un procedimiento mejorado para la
preparación de derivados de uracilo conocidos representa-
5 dos por la fórmula



10

15

donde X está seleccionado entre el grupo formado por un
átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno y R está seleccio-
nado entre el grupo formado por un átomo de hidrógeno y un
grupo alquilo. Este invento también se refiere a nuevos de-
rivados de uracilo representados por la fórmula



20

25

donde X y R son los definidos anteriormente y al procedi-
miento para la producción de los mismos. Los nuevos deri-
vados de uracilo representados por la fórmula (II) son úti-
les como productos intermedios para la producción de los
derivados de fórmula (I) que son conocidos como herbicidas
debido a su potente actividad herbicida.

30

Antes de ahora, se ha descrito un procedimiento para

373000



1 la preparación del compuesto de fórmula (I) por condensación de una urea monosustituída representada por la fórmula



5 donde R es el definido anteriormente, con un éster acetoacético y después, si es necesario, halogenar el producto de condensación resultante (patente japonesa nº 12.774/1967). Sin embargo, este procedimiento requiere el uso de éster acetoacético como material de partida, que es costoso y además el rendimiento del producto deseado es bajo y no constante; por lo tanto, este procedimiento no es adecuado para responder a la creciente demanda de dichos derivados de uracilo.

15 A la vista de los inconvenientes citados del procedimiento conocido, los inventores presentes buscaron un procedimiento mediante el cual pudiera ser producido el compuesto deseado de fórmula (I) en grandes cantidades y a bajo costo, utilizando un producto de partida fácilmente asequible y encontraron que los nuevos compuestos de fórmula (II) pueden ser preparados con un rendimiento elevado y constante haciendo reaccionar una urea monosustituída representada por la fórmula (III) con ácido cítrico o con una sal de la misma, en presencia de un agente de deshidratación-condensación y después, cuando se requiere el compuesto en el que X representa halógeno, halogenar el producto de condensación resultante con un agente halogenante apropiado y que dichos nuevos compuestos (II) pueden producir fácil y casi cuantitativamente los compuestos de fórmula (I) cuando los compuestos (II) son descarboxi-

373000



1 lados por calefacción.

 El objeto fundamental de este invento, por lo tanto,
 es proporcionar un procedimiento mejorado para la prepa-
 ración de un derivado de uracilo representado por la fór-
5 mula (I), caracterizado por hacer reaccionar una urea mo-
 nosustituída representada por la fórmula (II) con ácido
 cítrico o una sal del mismo, en presencia de un agente
 de deshidratación-condensación y, en caso necesario, halo-
 genar el producto de condensación resultante para obtener
10 un compuesto en el que X es halógeno y descarboxilar por
 calentamiento el derivado de 6-carboximetiluracilo así
 obtenido para producir el compuesto deseado (I).

 Otro objeto de este invento es proporcionar un nue-
 vo derivado de uracilo representado por la fórmula (II)
15 que es útil como sustancia intermedia para producir fácil-
 mente el compuesto de fórmula (I) con alto rendimiento.

 Otros objetos de este invento serán explicados con
 detalle en la memoria y en los ejemplos dados a continua-
 ción.

20 En la realización de la primera etapa del procedi-
 miento de este invento, se añade una urea monosustituída
 y ácido cítrico o una sal del mismo a un agente de deshi-
 dratación-condensación mientras se enfría y la mezcla se
 agita después a fondo. Se produce una ciclación en la
25 reacción anterior y se considera que el ácido cítrico o
 su sal se deshidrata en primer lugar y después se conden-
 sa con la urea monosustituída para formar un anillo y se
 observa desprendimiento de monóxido de carbono a medida
30 que transcurre la reacción. De preferencia la temperatura

373000



CT. 1969

1 de reacción se ajusta a -10°C aproximadamente en el mo-
mento en que se agregan los productos de partida al agen-
te de deshidratación-condensación y preferiblemente se
aumenta calentando gradualmente el sistema de reacción
5 hacia el final de la misma. En general, el desprendimien-
to de monóxido de carbono es considerable a una tempera-
tura de reacción de unos 30° a 60°C y, por lo tanto, no
se prefiere una temperatura de reacción superior a 80°C .
La sal de ácido cítrico utilizada en el procedimiento de
10 este invento puede ser, por ejemplo, una sal potásica o
sódica de ácido cítrico. En cuanto al agente de deshidra-
tación-condensación, puede utilizarse ácido sulfúrico con
centrado, ácido sulfúrico fumante, ácido polifosfórico,
etc. Con objeto de obtener el compuesto (I) en el que X
15 representa un átomo de halógeno, se agrega un agente ha-
logenante al líquido de reacción obtenido en la forma an-
terior o a una solución del producto aislado en un disol-
vente como ácido acético, anhídrido acético, cloroformo,
tetracloruro de carbono, benceno, tolueno, agua o simi-
20 lares y la reacción de halogenación se efectúa a la tem-
peratura ambiente o a temperatura elevada. El agente halo-
genante utilizado aquí puede ser halógeno libre o una so-
lución que contenga el halógeno libre, un ácido halohídri-
co o un ácido hipohalogenoso y una sal del mismo, un ha-
25 luro de fósforo, un halogenuro de sulfurilo, N-halo-succi-
nimida, N-halo-acetamida y similares, siendo el agente
halogenante especialmente preferido el halógeno libre. En
algunos casos, la halogenación se realiza ventajosamente
30 en presencia de un agente oxidante como ácido nítrico,

373000



1969

1 peróxido de hidrógeno, un clorato o similares. También pue
de agregarse al sistema de reacción carbonato potásico,
carbonato sódico, carbonato magnésico, carbonato cálcico,
bicarbonato sódico, hidróxido magnésico, hidróxido cálcico,
5 etc., con objeto de separar el haluro de hidrógeno formado
en la reacción de halogenación.

En la realización de la segunda etapa del procedi-
miento de este invento, el compuesto de fórmula (III) ob-
tenido de la primera etapa se disuelve en un disolvente
10 apropiado, seguido de calefacción. El disolvente puede ser
una base orgánica como dimetilanilina, dietilanilina, me-
tilanilina, etilanilina, anilina, piridina, quinoleína y
una mezcla de las mismas con agua, agua y ácido sulfúri-
co, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, tetralina, deca-
15 lina, dimetilformamida, dietilformamida, difenilo, éter
difenílico, querosina o similares pero, en particular,
el mejor resultado se obtiene mediante el uso de la base
orgánica anterior. También puede añadirse al sistema de
reacción un metal o una sal metálica, por ejemplo cobre
20 activo en polvo, sulfato de cobre, etc., que actúa como
agente promotor de la reacción. De preferencia, la reac-
ción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre
100° y 200°C, durante un periodo de unos pocos minutos
25 a una hora.

Los siguientes ejemplos ilustran el presente inven-
to pero no deben considerarse limitativos del alcance del
mismo.

30

- 7 -
373000



ACT. 1969

1

EJEMPLO 1

5

10

15

20

25

30

Se añaden lentamente 72 g de ácido cítrico anhidro sobre 280 ml de ácido sulfúrico fumante al 15 % (en peso, salvo indicación en contrario) mientras se enfría la mezcla por debajo de -10°C , seguido de agitación a fondo. Una vez que se ha dejado reaccionar la mezcla durante 30 minutos con agitación, se añade una mezcla de 72 g de ácido cítrico anhidro y 58 g de butilurea a la mezcla de reacción a una temperatura inferior a -5°C . La mezcla resultante se deja reaccionar durante unos 30 minutos a una temperatura inferior a 0°C , con agitación y la temperatura de reacción se eleva gradualmente hasta la temperatura ambiente. El líquido de reacción se calienta después gradualmente en un baño de agua hasta 70°C , con lo que se completa la reacción mientras se desprende monóxido de carbono. Una vez completada la reacción, el líquido reaccionante se enfría para producir 3-butil-6-carboximetiluracilo. El líquido de reacción así obtenido se vierte sobre una mezcla de agua y hielo (500 g de hielo y 1300 ml de agua) y, después de enfriado, se añade al mismo, gota a gota, una mezcla de 74,3 g de bromo y 100 ml de ácido acético, mientras se agita fuertemente para permitir que se produzca la reacción. Una vez completada la reacción, el precipitado formado se filtra, se lava con agua y se seca para dar cristales crudos de 5-bromo-3-butil-6-carboximetiluracilo. El carboximetiluracilo así obtenido se agrega después sobre 250 ml de dimetilnilina y se calienta a una temperatura de $130-140^{\circ}\text{C}$ durante 7 minutos, con lo que el compuesto es descarboxilado casi cuantitativa-

373000



1 mente. Una vez completada la descarboxilación, la mezcla
de reacción se deja enfriar y se vierte sobre ácido clor-
hídrico diluído (constituído por 250 ml de ácido clorhí-
drico concentrado y 1 litro de agua) para precipitar
5 107,5 g de cristales del 5-bromo-3-butil-6-metiluracilo
deseado. Rendimiento, 82,5 %. Por recristalización en
metanol/agua se obtienen cristales blancos con un punto
de fusión comprendido entre 158° y 160°C. El producto no
presenta depresión del punto de fusión cuando se mezcla
10 con una muestra auténtica.

EJEMPLO 2

Se añaden lentamente 72 g de ácido cítrico anhidro
sobre 210 ml de ácido sulfúrico fumante al 20 % enfriado
por debajo de -10°C, seguido de intensa agitación. Al ca-
15 bo de 30 minutos de agitación, se agrega lentamente una
mezcla de 72 g de ácido cítrico anhidro y 58 g de isobu-
tilurea y la temperatura de reacción se eleva gradualmen-
te hasta la temperatura ambiente. El líquido reaccionante
se calienta después lentamente en un baño de agua hasta
20 60°C. Se interrumpe la agitación cuando cesa el despren-
dimiento de monóxido de carbono y el líquido de reacción
se deja en reposo durante 10 horas aproximadamente, a una
temperatura de 60°C. Una vez completada la reacción, el
líquido reaccionante se enfría y se vierte sobre una mez-
25 cla de agua y hielo para precipitar 3-isobutil-6-carboxi-
metiluracilo. El precipitado así obtenido se lava con
agua, se seca y se agrega sobre 300 ml de tetralina. Cuan-
do la mezcla se calienta durante 5 minutos a 180°C, el
30 carboximetiluracilo es descarboxilado fácilmente para dar

373000



1

el 3-isobutil-6-metiluracilo deseado. Los cristales formados por enfriamiento se filtran, se lavan con éter de petróleo y se secan. Rendimiento, 98 g (75,1 %). Por recristalización en metanol/agua se obtienen unos cristales aciculares blancos con un punto de fusión de 208°C. El producto no presenta depresión del punto de fusión cuando se mezcla con una muestra auténtica.

5

EJEMPLO 3

10

Los siguientes compuestos se preparan en la forma descrita en el Ejemplo 1 a partir de las sustancias reaccionantes indicadas.

15

<u>Compuesto</u>	<u>Acido cítrico</u>	<u>Urea monosustituida</u>	<u>Rendimiento(%)</u>
5-bromo-3-etil-6-metiluracilo	ácido cítrico anhidro	etilurea	78,0
5-bromo-3-isobutil-6-metiluracilo	"	isobutilurea	74,5
5-cloro-3,6-dimetiluracilo	"	metiluracilo	71,7
5-cloro-3-butil-6-metiluracilo	"	butiluracilo	68,3

20

EJEMPLO 4

Los siguientes compuestos se preparan en la forma descrita en el Ejemplo 2 a partir de las sustancias reaccionantes indicadas

25

30

-10-
373000



	<u>Compuestos</u>	<u>Acido cítrico</u>	<u>Urea monosustituida</u>	<u>Rendimiento (%)</u>
1	3-metil-6-metiluracilo	ácido cítrico anhidro	metilurea	74,2
	3-etil-6-metiluracilo	"	etilurea	83,0
5	3-propil-6-metiluracilo	"	propilurea	78,3
	3-butil-6-metiluracilo	"	butilurea	81,0
	3-hexil-6-metiluracilo	"	hexilurea	84,5

10 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

15

20

25

30

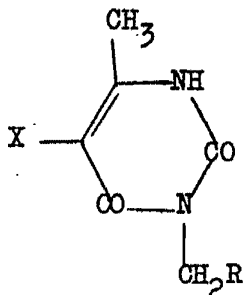


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un derivado de uracilo de fórmula.

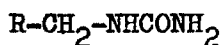
5



10

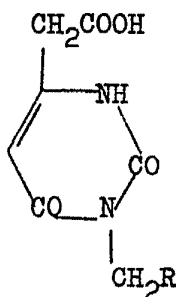
donde X representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno y R está seleccionado entre el grupo formado por un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una urea monosustituída de fórmula

15



donde R es el definido anteriormente, con ácido cítrico o una sal del mismo, en presencia de un agente de deshidratación-condensación, para producir un derivado de 6-carboximetiluracilo de fórmula

20



25

donde R es el definido anteriormente; opcionalmente halogenar el producto resultante con un agente de halogenación para obtener un derivado 5-halo-6-carboximetílico de fórmula.

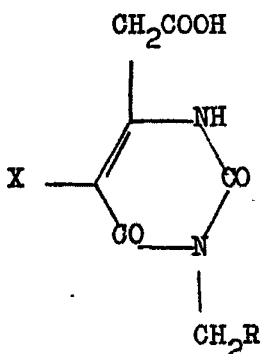
30

373000



1

5



10

donde X es halógeno y R es el definido anteriormente; y des
carboxilar térmicamente el derivado 5-hidro-5 5-halo-6-car
boximetílico resultante.

15

2.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
el que dicha urea monosustituida está seleccionada entre
el grupo formado por n-butilurea o isobutilurea.

3.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
el que dicho agente de deshidratación-condensación está -
seleccionado entre el grupo formado por ácido sulfúrico -
concentrado y ácido sulfúrico fumante.

20

4.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
el que dicho agente de halogenación es halógeno libre.

5.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
el que se utiliza un disolvente seleccionado entre el gru
po formado por dimetilformamida y dimetilanolina para la
descarboxilación térmica del derivado de 5-halo-6-carboxi
metiluracilo.

25

6.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
el que se utiliza un disolvente seleccionado entre el gru
po formado por dimetilformamida y tetralina para la des-
carboxilación térmica del derivado de 6-carboximetiluraci-
lo.

30

7.- Se reivindica por último como objeto sobre el

-13-
373000



1 que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE
URACILO".

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva, que consta de trece páginas
mecanografiadas.

Madrid, 29 de octubre de 1.969

BERNARDO UNGRIA

P.p.

10

15

20

25

30