



10 ES	11 NUMERO	10 A 1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
467.538	6.5.74	EE.UU. de A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-(TETRAHIDRO-2-FURANIL)-5-FLUORURACILO

71 SOLICITANTE (S)
THE UNIVERSITY OF UTAH

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Salt Lake City 84112, EE.UU. de A.

72 INVENTOR (ES)
Leroy B. Townsend, Robert A. Earl., Steven J. Manning

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET.

PATENTE DE INVENCION

=====

USA. Ser.467.538

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-(TETRAHIDRO-2-FURANIL)-5-FLUORURACILO.

Solicitante: THE UNIVERSITY OF UTAH, entidad norteamericana,
residente en Salt Lake City 84112, EE.UU. de A.

La presente invención se relaciona con un método mejorado para preparar 1-(tetrahidro-2-furanil)-5-fluoruracilo.

La síntesis de 1-(tetrahidro-2-furanil)-5-fluoruracilo, ya ha sido indicada en la literatura y ha constituido

do el objeto de como mínimo una patente de Solomon A. Giller (patente británica nº 1.168.391). El método de síntesis descrito por Giller comprende, en parte, el uso de compuestos de mercurio de uracilos; sin embargo, el método de síntesis, que posee interés aquí, es el indicado en los ejemplos 8 y 9 de la página 4 de la citada patente británica.

En el ejemplo 8, se agitan 5-fluoruracilo y clorotrimetilsilano en presencia de trietilamina en tolueno seco. El hidrocioruro de trietilamina precipitado se filtra y el filtrado se concentra y se hace reaccionar con 2-clorofuranidina, para producir 1-(tetrahidro-2-furanil)-5-fluoruracilo. En el ejemplo 9, se utiliza hexametildisilazano en lugar del clorotrimetilsilano del ejemplo 8. En ambos ejemplos 8 y 9, se produce cloruro de hidrógeno como subproducto de la reacción que tiende a dividir ciertos enlaces del material de partida, bistrimetilsilil-5-fluoruracilo, y del producto 1-(tetrahidro-2-furanil)-5-fluoruracilo, actuando así como uno de los factores contribuyentes para los porcentajes relativamente bajos de rendimientos teóricos, 50% y 65% respectivamente.

El producto que tiene interés en esta memoria, 1-(tetrahidro-2-furanil)-5-fluoruracilo, ha sido considerado como un anti-metabolito que posee un índice terapéutico relativamente alto (aproximadamente de 2 veces la actividad del 5-fluoruracilo) y una baja toxicidad (aproximadamente de 5 a 6 veces menos que el 5-fluoruracilo), hacia el cancer de mama y del tracto gastrointestinal. Véase "The Synthesis of 1-(tetrahidro-2-furanyl)-5-fluorouracil (Ftorafur) via Direct Fluorination", R.A. Earl y L.B. Townsend Journal of Heterocyclic Chemistry 9, 1141 (1.972).

Debido al interés en este compuesto particular, dicho

compuesto ha sido preparado tal y como se indica en la patente británica, anteriormente citada, y también mediante una vía de síntesis alterna utilizando la fluoración directa de 1-(tetrahidro-2-furanil)-uracilo, como se indica en la publicación anterior de Earl y Townsend. La primera vía sintética se traduce en rendimientos relativamente bajos y la última vía sintética comprende el uso de un gas hipofluorito de trifluorometilo, que es altamente reactivo, con ciertos peligros potenciales. De este modo, pueden encontrarse dificultades extremas en la realización en gran escala de éste último procedimiento para producir grandes cantidades de 1-(tetrahidro-2-furanil)-5-fluoruracilo. La producción a gran escala será deseable en el caso de que éste compuesto pase con éxito los ensayos necesarios para que sea aceptado como un agente quimioterapéutico adecuado contra ciertas formas de cancer.

Por consiguiente, sería un avance significativo en la técnica, el proporcionar un método mejorado para preparar 1-(tetrahidro-2-furanil)-5-fluoruracilo a partir de compuestos disponibles en el comercio. La presente invención proporciona éste avance.

La presente invención comprende la síntesis de 1-(tetrahidro-2-furanil)-5-fluoruracilo haciendo reaccionar bis-trimetilsilil-5-fluoruracilo con 2-clorotetrahidrofurano, en cloruro de metileno frío, y en presencia de tamices moleculares. El bis-trimetilsilil-5-fluoruracilo se prepara por siliación de 5-fluoruracilo con hexametildisilazano (2-clorotetrahidrofurano). Se asegura una atmósfera inerte para la reacción inundando el sistema entero, durante toda la reacción con un gas inerte, tal como nitrógeno.

Por consiguiente, es un objeto principal de ésta inven-

invención proporcionar un método mejorado para la producción de 1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluoruracilo.

5 Constituye otro objeto de la invención producir 1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluoruracilo, haciendo reaccionar el derivado bis-trimetilsililo de 5-fluoruracilo, bis-trimetilsilil-5-fluoruracilo, con 2-clorotetrahydrofurano.

10 Aún, otro objeto de la invención es proporcionar un método mejorado para preparar 1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluoruracilo, proporcionando el método una técnica mejorada para incrementar el porcentaje de rendimiento.

Estos y otros objetos y características de la presente invención, serán más detalladamente entendidas a partir de la siguiente descripción y reivindicaciones adjuntas.

15 El compuesto de ésta invención, 1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluoruracilo, se prepara haciendo reaccionar el derivado de bis-trimetilsililo de 5-fluoruracilo, bajo condiciones muy frias, con 2-clorotetrahydrofurano, y en presencia de cloruro de metileno frio ó disolvente similar y tamices moleculares. Este compuesto es el objeto de la patente británica anteriormente señalada y se considera como un antimetabolito
20 útil como agente terapéutico bajo ciertas circunstancias, tal y como se indica en dicha patente.

25 En una forma de realización actualmente preferida, de ésta invención, en un matraz de fondo redondo, de cuatro cuellos (5.000 ml) se acopla un agitador mecánico, tubos para la entrada y salida de gases y un embudo de adición con tubo de secado. La instalación anterior se seca previamente en un horno antes de montarla y a continuación se equipa con un termómetro de baja temperatura. Se asegura una atmósfera de nitrógeno para la reacción añadiendo una lenta corriente de nitró-
30

geno gaseoso para purgar el aparato montado. El flujo de gas nitrógeno se continua por todo el aparato durante la reacción completa.

El bis-trimetilsilil-5-fluoruracilo se prepara añadiendo 500 gramos de 5-fluoruracilo, previamente secado en un horno de vacío para eliminar trazas de agua, a 2,300 ml de hexametildisilizano. La mezcla se refluje durante 4 horas, en cuyo tiempo se disuelve la totalidad del 5-fluoruracilo sólido. El hexametildisilizano en exceso se separa entonces bajo vacío, siendo la temperatura y presión de cola finales de 60°C y 2 mm Hg, respectivamente. La preparación del bis-trimetilsilil-5-fluoruracilo, inmediatamente antes de la reacción con 2-clorotetrahidrofurano, es necesaria debido a la extrema inestabilidad del compuesto. El bis-trimetilsilil-5-fluoruracilo así preparado se transfiere entonces al matraz de reacción, si bien y por conveniencia, la reacción de sililación puede efectuarse también en el matraz de reacción. A continuación se realiza la adición al matraz de un volumen igual aproximadamente de cloruro de metileno seco y 35 g de tamices moleculares. La presencia de los tamices moleculares es muy importante ya que los mismos tienen dos finalidades; la primera, separar trazas de agua de la solución de reacción y la segunda separar cualquier HCl que pueda surgir de la descomposición del 2-clorotetrahidrofurano. Los tamices moleculares se encuentran en el comercio y para el procedimiento de la presente invención se utilizó el tamiz 4A².

Se inicia la agitación y el matraz y su contenido se enfria a una temperatura inferior a -65°C en un baño de hielo seco/acetona. Debe observarse que existe cierta tendencia para que el derivado bis-trimetilsililo cristalice durante el

enfriamiento. Si esto sucede, para llevar a cabo la solución se deberá añadir más cloruro de metileno seco y frío.

5 En un recipiente separado, se mezclan 430 gramos, que representa un exceso molar del 5% aproximadamente de 2-cloro-
tetrahidrofurano, con una cantidad igual de cloruro de metileno seco y se agita con una cantidad adicional de tamices moleculares, 15 gramos aproximadamente. Esta mezcla se enfria a
unos -78°C y se añade gradualmente al matraz desde un embudo de goteo, a una velocidad tal que se mantenga la temperatura
10 interna de la solución de reacción por debajo de unos -65°C. Durante toda la reacción se continua el enfriamiento del matraz de reacción en un baño de hielo seco/acetona. Debido a la naturaleza exotérmica de la reacción, la lenta adición de uno de los reactantes al otro, con enfriamiento continuo, asegura el mantenimiento de la temperatura en el bajo nivel deseado.
15 do.

Después de la adición, se deja que la solución de reacción se caliente lentamente a la temperatura ambiente bajo
agitación continua, hasta completarse la reacción. Si se desea
20 el progreso de la reacción se puede seguir mediante las técnicas convencionales de cromatografía de capa delgada.

Una vez completada la reacción, aproximadamente 2 horas, la solución de reacción se enfria de nuevo a unos -78°C con el baño de hielo seco/acetona. La solución de reacción
25 fria se añade entonces, por adición gota a gota desde un embudo de goteo, a una solución básica de hidróxido amónico en metanol que previamente ha sido enfriada a unos -70°C. Es necesario la adición gota a gota y el enfriamiento continuo debido a la naturaleza muy exotérmica de la reacción y debido
30 a la necesidad de mantener una solución de reacción relativa-

mente fría, con preferencia por debajo de unos -10°C . Durante toda la adición, se continua el enfriamiento en el baño de hielo seco/acetona. Durante la adición, la solución de reacción se vierte a través de una esterilla de lana de vidrio en el
5 embudo de goteo para separar los tamices moleculares. La solución básica anterior se forma añadiendo hidróxido amónico a metanol, por ejemplo, 420 ml de hidróxido amónico al 58% (28-30% NH_3) en 1.250 ml de metanol. No obstante, y puesto que es importante que el pH de la solución se mantenga por encima de
10 7,5 aproximadamente, hasta añadirse la totalidad de la solución de reacción, puede ser necesario añadir cantidades adicionales de hidróxido amónico.

Una vez añadida la solución de reacción a la solución básica, se deja que la solución combinada alcance la temperatura ambiente, mientras se continua la agitación durante por
15 lo menos una hora. Durante ésta fase de la reacción es cuando precipita de la solución el producto, 1-(tetrahidro-2-furanil)-5-fluoruracilo. El producto se lleva también ciertas impurezas de solución.

A la lechada de precipitado/solución se añade hielo seco, (CO_2), hasta que el pH se ajusta de nuevo a 7,5. Los líquidos capaces de volatilizarse son entonces separados bajo presión reducida por medio de un aspirador de agua y entonces se somete el residuo a un vacío parcial por ejemplo en una bomba de vacío de aceite. El residuo sólido resultante que tiene
25 una apariencia blanca, se tritura con éter (tres trituraciones de 250 ml cada una). El éter actúa como disolvente para separar ciertas impurezas y se separa por decantación, separándose cualquier éter residual, bajo presión parcial reducida.

30 Se utiliza entonces cloroformo caliente para extractar

del residuo sólido el 1-(tetrahidro-2-furanil)-5-fluoruracilo. Se ha encontrado que son adecuadas tres extracciones con porciones de 700 ml de cloroformo caliente, si bien el número de extracciones necesarias para extraer todo el 1-(tetrahidro-2-furanil)-5-fluoruracilo variará con la temperatura del cloroformo caliente. Se sugiere comprobar cualquier sólido restante por técnicas de cromatografía de capa delgada para determinar si se ha completado o no la extracción.

Los extractos clorofórmicos combinados se evaporan hasta sequedad, bajo presión reducida, para dejar un residuo sólido blanco. Este residuo sólido blanco se disuelve luego en etanol en ebullición. La solución etanólica se deja enfriar a unos 5°C y se deja reposar a unos 5°C para dar agujas blancas cristalinas. El sólido resultante representa 615 g de producto con un punto de fusión de 169 a 170°C, lo cual equivale a un rendimiento del 80%. El cálculo del rendimiento teórico está basado en la cantidad de 5-fluoruracilo usado como material de partida.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica con el Ser. Nº. 467.538 de 6 de Mayo de 1.974; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:PROCEDIMIENTO

PARA PREPARAR 1-(TETRAHIDRO-2-FURANIL)-5-FLUORURACILO, caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar 1-(tetrahidro-2-furanil)-5-fluoruracilo, caracterizado porque comprende las etapas de :

a) hacer reaccionar una solución del derivado bis-trimetilsililo de 5-fluoruracilo, con 2-clorotetrahidrofurano, en un recipiente de reacción, en presencia de cloruro de metileno u otro disolvente adecuado y tamices moleculares;

b) separar los tamices moleculares de la solución de reacción;

c) precipitar 1-(tetrahidro-2-furanil)-5-fluoruracilo de la solución alterando adecuadamente el pH de la solución a un valor como mínimo inferior a 7,5;

d) separar el precipitado de la solución; y

e) concentrar y purificar el precipitado.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha etapa de reacción comprende mantener el recipiente de reacción y su contenido a una temperatura inferior a -65°C aproximadamente.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha etapa de precipitación comprende combinar lentamente la solución de reacción con una solución básica de hidróxido amónico y metanol, para formar una mezcla combinada.

4.± Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque dicha etapa de adición comprende separar o disipar el calor generado por la reacción exotérmica de la etapa de precipitación y mantener la temperatura de dichas soluciones combinadas por debajo de unos -10°C hasta que se ha añadido la totalidad de la solución de reacción a la solución básica y, a continuación, calentar dicha solución combinada

hasta la temperatura ambiente.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende la etapa de inundar dicho recipiente de reacción con un gas inerte seco durante las etapas de reacción, separación y precipitación.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha etapa de reacción comprende preparar el derivado de bis-trimetilsililo de 5-fluoruracilo mediante las etapas de reaccionar 5-fluoruracilo con hexametildisilazano a temperatura de reflujo y volatilizar el líquido restante del mismo.

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha etapa de precipitación comprende ajustar el pH de la solución con un ácido.

8.- Procedimiento para preparar 1-(tetrahidro-2-furanil)-5-fluoruracilo, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 10 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 MAR. 1977

THE UNIVERSITY OF UTAH

J. GÓMEZ ARANDA Y IZUELA
Catedrático de Química Orgánica

