

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO 454671	10 A3
21	23 FECHA DE PRESENTACION 29.12.76	

P.- 64.679

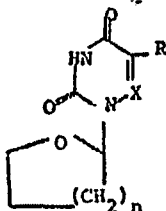
PATENTE DE INTRODUCCION

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D; A61K
------------------------	--

64 TITULO DE LA INVENCIÓN "METODO PARA LA PRODUCCION DE URACILOS"
66 PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION EE.UU., 1 de Junio de 1.973 nº 3.912.734

71 SOLICITANTE (S) 1) REGINA ABRAMOVNA ZHUK, 2) ANNA EDUARDOVNA BERZIN, 3) LAIMA AVGU TOVNA SHERIN, 4) ARVID AVGUSTOVICH LAZDINSH y 5) IDA ILINICHNA KHILLER
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 1) ulitsa Gorkog, 77, kv. 20, Riga, 2) ulitsa Raunas, 35/2, kv. 29. Riga, 3) ulitsa Raunas, 43, kv. 43, Riga, 4) ulitsa Mendeleeva, 1, kv. 31 Riga y 5) ulitsa Bernavas, 10, kv. 26, Riga, todos en U.R.S.S.
72 INVENTOR (ES)
73 TITULAR (ES)
74 REPRESENTANTE D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

1 La presente invención se refiere a un método para preparar uracilos, y más en particular se refiere a un método para preparar  $N_1$ -(2'-furanidil)- y  $N_1$ -(2'-piranidil)-uracilos que tienen la fórmula general:



donde R es hidrógeno, metilo, trihalometilo o un halógeno, X es CH o N, y n es 1 o 2.

10 Los representantes de dicho grupo de compuestos tienen actividad fisiológica y se usan en medicina. Por ejemplo, el  $N_1$ -(2'-furanidil)-5-fluorouracilo es un principio activo de una preparación contra los tumores conocida como Ftorafur. Esta preparación se usa mucho para tratar el cáncer del conducto gastrointestinal y de la glándula mamaria.

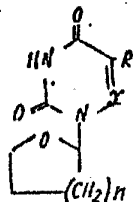
15 Se conoce en la técnica anterior un método para preparar esos compuestos, consistente en la acción de derivados de 2,4-bis(trimethylsilylo) de uracilo sobre 2-clorofuranidina ó 2-cloropiranidina (C.A. Giller, R.A. Zhuk, M.Y. Lidak, A.A. Zinderman, patente británica nº 1.168.391).

20 Las desventajas de este método son la inestabilidad de la 2-clorofuranidina y 2-cloropiranidina, y las bajas temperaturas del procedimiento, concretamente de  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $-10^{\circ}\text{C}$ .

25 El objeto de la presente invención es elaborar un procedimiento para sintetizar  $N_1$ -(2'-furanidil)- y  $N_1$ -(2'-piranidil)-uracilos, conveniente para aplicación a escala industrial.

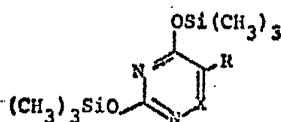
Estos y otros objetos de la invención se han conseguido en un método para preparar  $N_1$ -(2'-furanidil)- y  $N_1$ -(2'-piranidil)-uracilos que tienen la fórmula general:

1

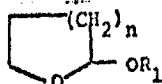


5 donde R es hidrógeno, metilo, trihalometilo o un halógeno, X es CH ó N, y n es 1 ó 2, el cual, según la invención, consiste en que se hacen reaccionar derivados de 2,4-bis(trimetilsililo) de uracilos, que tienen la fórmula general:

10



15 donde R y X son como se han especificado antes, con un éster cíclico sustituido en 2 que tiene la fórmula general:

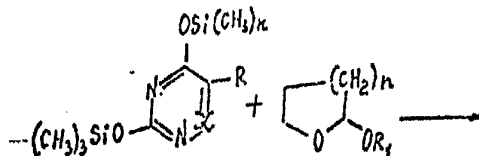


15

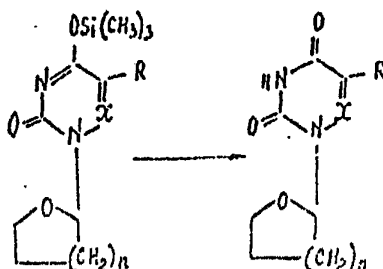
20 donde R<sub>1</sub> es acilo o alcoholo y n es de 1 a 2, en presencia de catalizadores Friedel-Crafts, en un medio que es un disolvente orgánico inactivo con respecto a los componentes de partida.

La interacción entre dichos componentes se puede expresar

20 por el siguiente esquema:



25



30 donde R, X, R<sub>1</sub> y n son como se han especificado antes.

1 El uso de éteres cíclicos sustituidos en 2 que tienen la  
fórmula antes especificada, como componente de partida, ha permitido la  
preparación de  $N_1$ -(2'-furanidil)- y  $N_1$ -(2'-piranidil)-uracilos de buena  
5 calidad, y en rendimientos mayores (10-15 por ciento mayores, en compara-  
ción con el procedimiento conocido), siendo simplificado significativamen-  
te el procedimiento para su manufactura y aislamiento.

El método para preparar dichos uracilos consiste en lo si-  
guiente.

10 A una solución de derivado de 2,4-bis(trimetilsililo) de  
uracilo, que tiene la fórmula general antes especificada, en un disolven-  
te orgánico, se añaden un éter cíclico sustituido en 2, de la fórmula ge-  
neral antes especificada y, lentamente, gota a gota y con agitación, una  
solución de dicho catalizador en un disolvente orgánico. La reacción  
continúa durante 1-2 horas a temperatura ambiente, o a una temperatura  
15 elevada (dependiendo de los componentes de partida), y a presión atmosfé-  
rica normal. Luego se destila el disolvente de la mezcla de reacción,  
bajo vacío, y se añade al residuo alcohol etílico para eliminar el grupo  
trimetilsililo restante. La mezcla se agita durante dos horas y el pre-  
cipitado de  $N_1$ -(2'-furanidil)- o  $N_1$ -(2'-piranidil)-uracilo se deja sedi-  
20 mentar, se separa en un filtro y se lava con una pequeña cantidad de alco-  
hol etílico frío. Finalmente la preparación se aísla por recristaliza-  
ción con cloroformo.

Para catalizar el procedimiento se usan  $SnCl_4$ ,  $TiCl_4$ ,  $Zn-Cl_2$ ,  $AlCl_3$ ,  $SiCl_4$ ,  $BF_3 \cdot (C_2H_5)_2O$  y otros catalizadores Friedel-Crafts.

25 Para el procedimiento según la invención se pueden usar co-  
mo disolventes 1,2-dicloroetano, cloroformo, cloruro de metileno, benceno,  
acetonitrilo, dimetilformamida y otros disolventes orgánicos.

El catalizador que se debe usar preferiblemente en el pro-  
cedimiento es  $SnCl_4$ , y el disolvente orgánico preferible es cloruro de me-  
30 tileno o 1,2-dicloroetano.

1 La proporción molar entre derivados de 2,4-bis(trimetilsililo) de uracilo y dicho éster cíclico sustituido en 2, y el catalizador, se puede elegir dentro del intervalo de 1:1-2:0, 5-2; sin embargo, la proporción óptima es 1:1,5:0,7.

5 Para mejor comprensión de la invención, los siguientes ejemplos de su realización practicada se dan a título de ilustración.

#### EJEMPLO 1

##### $N_1$ -(2'-furanidil)-5-metiluracilo

10 En un matraz de fondo redondo provisto de agitador mecánico, termómetro, embudo de adición y tubo de cloruro cálcico se ponen 8,1 g (0,03 moles) de 2,4-bis(trimetilsilil)-5-metiluracilo, 5,1 g (0,039 moles) de 2-acetoxifuranidina y 30 ml de dicloroetano anhidro. Se añade con agitación una solución de 5,2 g (2,3 ml, 0,02 moles) de tetracloruro de estaño en 10 ml de dicloroetano, y la mezcla de reacción se mantiene  
15 durante dos horas a temperatura ambiente. Luego se destila el disolvente bajo vacío y se añaden gota a gota 18 ml de alcohol etílico. La mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, y luego se separa el precipitado. El producto resultante es  $N_1$ -(2'-furanidil)-5-metiluracilo en cantidad de 5,0 g, que es el 85 por ciento de lo teórico, según se calcula con referencia al 2,4-bis(trimetilsilil)-5-metiluracilo.  
20

Esta es una sustancia cristalina blanca que funde a 182-184°C (cloroforno).

$C_9H_{12}O_3N_2$ : Hallado, en tanto por ciento: C, 55,31; H, 6,28; N, 14,18.

25 Calculado, en tanto por ciento: C, 55,09; H, 6,17; N, 14,28.

El método de los ejemplos que siguen es el mismo descrito en el Ejemplo 1.

#### EJEMPLO 2

30  $N_1$ -(2'-furanidil)-5-fluorouracilo

1 Se hacen reaccionar 8,2 g (0,03 moles) de 2,4-bis(trimetil-  
silyl)-5-fluorouracilo con 5,1 g (4,7 ml, 0,039 moles) de 2-acetoxifura-  
nidina, en un medio de cloruro de metileno, en presencia de 5,2 g (2,3  
ml, 0,02 moles) de tetracloruro de estaño, produciendo 4,9 g (82 por cien-  
5 to de lo teórico) de  $N_1$ -(2'-furanidil)-5-fluorouracilo, que es una sustan-  
cia cristalina blanca que funde a 166-168°C (cloroformo).

$C_8H_9O_3N_2F$ : Hallado, en tanto por ciento: C, 48,24; H, 4,73;  
N, 14,25.

Calculado, en tanto por ciento: C, 47,99; H, 4,50; N, 14,

10 00.

#### EJEMPLO 3

$N_1$ -(2'-furanidil)-5-bromouracilo

Se hacen reaccionar 10,1 g (0,03 moles) de 2,4-bis(trimetil-  
silyl)-5-bromouracilo con 5,1 g (4,7 ml, 0,039 moles) de 2-acetoxifu-  
ranidina, en un medio de cloroformo, en presencia de 5,2 g (2,3 ml, 0,02  
15 moles) de tetracloruro de estaño, durante 2 horas, a una temperatura de  
35 a 40°C, produciendo 5,0 g (64 por ciento de lo teórico) de  $N_1$ -(2'-fu-  
ranidil)-5-bromouracilo, que es una sustancia cristalina blanca que fun-  
de a 208-210°C (descomposición) (cloroformo).

20  $C_8H_9O_3N_2Br$ : Hallado, en tanto por ciento: C, 36,28; H, 3,  
63; N, 11,01.

Calculado, en tanto por ciento: C, 36,76; H, 3,44; N, 10,

73.

#### EJEMPLO 4

$N_1$ -(2'-furanidil)-5-trifluorometiluracilo

Se hacen reaccionar 9,7 g (0,03 moles) de 2,4-bis(trimetil-  
silyl)-5-trifluorometiluracilo con 5,1 g (4,7 ml, 0,039 moles) de 2-  
acetoxifuranidina, en un medio de cloruro de metileno, en presencia de  
5,2 g (2,3 ml, 0,02 moles) de tetracloruro de estaño, durante 2 horas, a  
25 temperatura ambiente, produciendo 6,0 g (80 por ciento de lo teórico)

30

1 de  $N_1$ -(2'-furanidil)-5-trifluorometiluracilo, que es una sustancia cris-  
talina blanca que funde a 206-208°C (cloroformo).

$C_9H_9N_2O_3F_3$ : Hallado, en tanto por ciento: C, 43,18; H, 3,  
51; N, 11,00.

5 Calculado, en tanto por ciento: C, 43,21; H, 3,63; N, 11,  
20.

## EJEMPLO 5

 $N_1$ -(2'-furanidil)-6-azauracilo

Se hacen reaccionar 7,7 g (0,03 moles) de 2,4-bis(trimetil-  
10 silil)-6-azauracilo con 5,1 g (4,7 ml, 0,039 moles) de 2-acetoxifuranidi-  
na, en un medio de dicloroetano, en presencia de 5,2 g (2,3 ml, 0,02 mo-  
les) de tetracloruro de estaño, durante 2 horas, a temperatura ambiente,  
produciendo 3,4 g (62 por ciento de lo teórico) de  $N_1$ -(2'-furanidil)-6-  
azauracilo, que es una sustancia cristalina blanca que funde a 121-123°C  
15 (tetracloruro de carbono).

$C_7H_9N_3O_3$ : Hallado, en tanto por ciento: C, 45,82; H, 4,78;  
N, 23,25.

Calculado, en tanto por ciento: C, 45,90; H, 4,95; N, 22,  
94.

20

## EJEMPLO 6

 $N_1$ -(2'-piranidil)-5-fluorouracilo

Se hacen reaccionar 8,2 g (0,03 moles) de 2,4-bis(trimetil-  
silil)-5-fluorouracilo con 4,5 g (4,1 ml, 0,039 moles) de 2-metoxitetra-  
hidropirano, en un medio de cloroformo, en presencia de 5,2 g (2,3 ml, 0,  
25 02 moles) de tetracloruro de estaño, durante 2 horas, a una temperatura  
de 35 a 40°C, produciendo 3,5 g (55 por ciento de lo teórico) de  $N_1$ -(2'-  
piranidil)-5-fluorouracilo, que es una sustancia cristalina blanca que  
funde a 172-173°C (cloroformo).

$C_9H_{11}N_2O_3F$ : Hallado, en tanto por ciento: C, 50,64; H, 5,  
30 44; N, 13,13.

1                   Calculado en tanto por ciento: C, 50,46; H, 5,14; N, 13,08.

EJEMPLO 7

$N_1$ -(2'-furanidil)-uracilo

5                   Se hacen reaccionar 7,7 g (0,03 moles) de 2,4-bis(trimethylsilyl)-6-azauracilo con 5,1 g (4,7 ml, 0,039 moles) de 2-acetoxifurandina, en un medio de dicloroetano, en presencia de 3,4 g (2,3 ml, 0,02 moles) de tetracloruro de silicio, durante 2 horas, a temperatura ambiente, produciendo 1,9 g (35 por ciento de lo teórico) de  $N_1$ -(2'-furanidil)-uracilo, que es una sustancia cristalina blanca que funde a 102-104°C (etanol).

10

$C_8H_{10}N_2O_3$ : Hallado, en tanto por ciento: C, 52,17; H, 5,60; N, 15,68.

Calculado, en tanto por ciento: C, 52,74; H, 5,53; N, 15,38.

15

EJEMPLO 8

$N_1$ -(2'-piranidil)-5-bromo-6-azauracilo

Se hacen reaccionar 10,1 g (0,03 moles) de 2,4-bis(trimethylsilyl)-5-bromo-6-azauracilo con 7,8 g (7,4 ml, 0,06 moles) de 2-etoxipirandina, en un medio de dicloroetano, en presencia de 4,1 g (0,03 moles) de cloruro de cinc, durante dos horas, a temperatura ambiente, produciendo 2,5 g (30 por ciento de lo teórico) de  $N_1$ -(2'-piranidil)-5-bromo-6-azauracilo, que funde a 195-197°C (cloroformo).

20

$C_8H_{10}N_3O_3Br$ : Hallado, en tanto por ciento: C, 34,69; H, 3,85; N, 14,90.

25

Calculado, en tanto por ciento: C, 34,80; H, 3,65; N, 15,22.

30



1

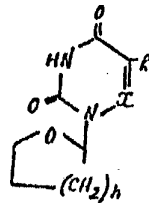
REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia, no nueva, pero no establecida, practicada ni divulgada en España, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Introducción, por DIEZ años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

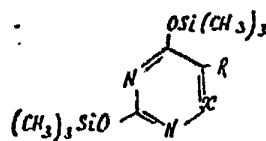
1ª. Método para la producción de uracilos de fórmula:

10



donde R se elige del grupo que consta de hidrógeno, metilo, trihalometilo y un halógeno, X se elige del grupo que consta de CH y N, y n es de 1 a 2, consistente en hacer reaccionar un derivado de 2,4-bis(trimetilsililo) de un uracilo, que tiene la fórmula:

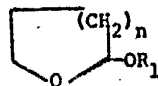
15



20

donde R se elige del grupo que consta de hidrógeno, metilo, trihalometilo y un halógeno, X se elige del grupo que consta de CH y N, con un éter cíclico sustituido en 2 que tiene la fórmula:

25



donde R<sub>1</sub> se elige del grupo que consta de acetilo y alcoholo, y n es de 1 a 2, en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts, en un medio de un disolvente orgánico inactivo respecto a dichos componentes de partida.

30

1                    2ª.- Método según la reivindicación 1ª, donde la propor-  
ción molar entre derivado de 2,4-bis(trimetilsililo) y el éter cíclico  
sustituído en 2 y los catalizadores se elige dentro del intervalo de 1:1-  
2:0,5-2.

5                    3ª.- Método según la reivindicación 1ª, donde el disolven-  
te se elige del grupo que consta de dicloroetano, cloroformo, cloruro de  
metileno, benceno y dimetil formamida.

10                   4ª.- Método según la reivindicación 1ª, donde el catali-  
zador se elige del grupo que consta de  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{SiCl}_4$ ,  
 $\text{BF}_3$ ,  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ .

5ª.- "MÉTODO PARA LA PRODUCCION DE URACILOS".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y  
para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 29 DIC. 1976

P.A.

20                   **Fernando de Elizaburu**  
Por Poder. 

25

30