



ES

11

21

NUMERO

457.406

10

A1



ESPAÑA

CONCEDIDA

22

FECHA DE PRESENTACION

31 MARZO 1977

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
36653/1976	31 Marzo 1976	Japón
129932/1976	27 Octubre 1976	"
146795/1976	6 Diciembre 1976	"
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D / A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"Método para producir derivados uracilo"		
71 SOLICITANTE (S)		
TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón		
72 INVENTOR (ES)		
Osamu Miyashita, Koichi Matsumura, Hiroshi Shimadzu y Naoto Hashimoto		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
M. Curell Suñol		

F 5058
EX-JA-II
UNE A-4 MOD. 3106

Concedida el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. UTILÍCESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20 MAR 1978

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

por VEINTE años

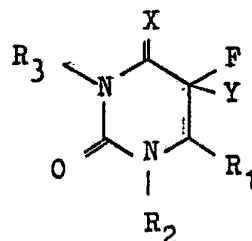
solicitada en España a favor de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., de nacionalidad japonesa, domiciliada en 27,

5. Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón, por "Método para producir derivados uracilo", con prioridad de las solicitudes japonesas 36653/1976, 129932/1976 y 146795/1976 de fechas 31 Marzo 1976, 27 Octubre 1976 y 6 Diciembre 1976, respectivamente. -----

10.


MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a un método para producir nuevos compuestos que tienen la fórmula: -----



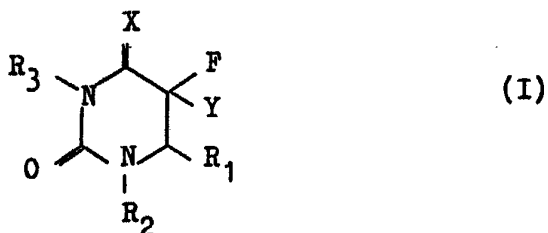
(I)


(en que X es O ó NH; R₁ es un grupo hidroxilo que puede estar opcionalmente eterificado o esterificado, o un grupo

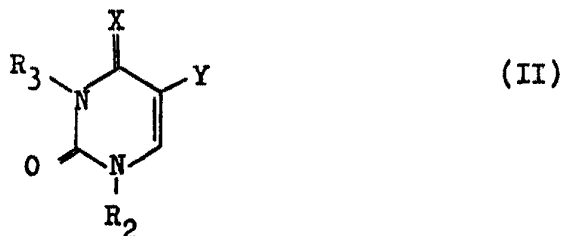
- amino que puede estar opcionalmente sustituido; R_2 y R_3 , respectivamente, significan H, alquilo inferior o ; e Y es un grupo carboxilo esterificado o amidado o CN). Los compuestos (I) son capaces de prolongar la vida de los animales que tienen carcinomas y/o tienen actividad antivirica, para citar sólo algunas de sus propiedades útiles. - -
- 5.

Esta invención se refiere, más particularmente, al método descrito a continuación. - - - - -

Método para producir un compuesto de la fórmula: -



10. (en que X es O ó NH; R_1 es un grupo hidroxilo, que puede estar opcionalmente esterificado o esterificado, o un grupo amino que puede estar sustituido; R_2 y R_3 , respectivamente, significan H, alquilo inferior o ; e Y es un grupo carboxilo esterificado o amidado o CN) que comprende
15. fluorar un compuesto de la fórmula: - - - - -



(en que todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) - - - - -

en presencia de agua, un alcohol o un ácido carboxílico. -

- El grupo carboxilo esterificado Y puede representarse por medio de la fórmula COOY' en que Y' puede ser
5. por ejemplo un grupo alquilo acíclico o cíclico de 1 a 18 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, iso propilo, isobutilo, sec-butilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, heptilo, octilo, octadeci
10. lo, ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-metilciclohexilo, etc.) o alqueno (por ejemplo alilo). Estos grupos alquilo pueden estar substituidos, por ejemplo, por halógeno, alcoxi (2-cloroetilo, 2,2,2-trifluoetilo, 2-etoxietilo, etc.). E Y' puede también ser un grupo aralquilo de 7 ó 8
15. átomos de carbono (por ejemplo, bencilo, fenetilo) o un grupo arilo de 6 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, o-, m-, p-cresilo, o-, m-, p-clorofenilo, 2,3-, 2,4-, 3,5-dimetilfenilo). - - - - -

- El grupo carboxilo amidado Y puede ser por ejemplo
20. un grupo amido insubstituido o un grupo amido mono- o disubstituido. Por ejemplo, puede mencionarse un grupo carboxilo amidado por una amina que está mono- o disubstituida con, por ejemplo alquilo(s) con de 1 a 8 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo y propilo, butilo, pentilo, hexilo y octilo y sus isómeros), alquilo(s) como anteriormen
- 25.

- te y substituido(s) por hidroxilo, halógeno o cicloalquilo (por ejemplo 2-hidroxietilo, 2-cloroetilo, ciclopropilmetilo, etc.). Pueden también mencionarse un grupo carboxilo amidado por una amina que está mono- o disubstituida con cicloalquilo(s) (por ejemplo ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.), aralquilo(s) (por ejemplo bencilo, fenetilo, etc.), grupo(s) aromático(s) con de 6 a 8 átomos de carbono (por ejemplo fenilo, o-, m-, p-tolilo, o-, m-, p-metoxifenilo, o-, m-, p-etoxifenilo, o-, m-, p-clorofenilo, o-, m-, p-fluofenilo, o-, m-, p-trifluometilfenilo, 2,3-, 3,4-, 3,5-xililo, etc.). Y puede ser además un grupo carboxilo amidado por aminas heterocíclicas que contienen nitrógeno y que tienen de 2 a 5 átomos de carbono (por ejemplo aciridina, acetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, N^o-metilpiperacina, etc.). Como grupo hidroxilo eterificado R₁, pueden mencionarse un grupo alcoxi o cicloalcoxi de 1 a 18 átomos de carbono (por ejemplo metoxi, etoxi y propoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, deciloxi y octadeciloxi, así como sus isómeros, ciclopropilmetoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, 2-metilciclohexiloxi), un grupo alcoxi substituido (por ejemplo hidroxietoxi, cloroetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, trifluoetoxi), alquenciloxi (por ejemplo aliloxi, ciclohexenciloxi), alquenciloxi (por ejemplo propargiloxi, 3-butiniloxi, 2-butiniloxi), aralquenciloxi (por ejemplo benciloxi, p-clorobenciloxi, p-fluobenciloxi, fenetiloxi), un grupo ariloxi de 6 a 8 átomos de carbono (por ejemplo fenoxi, o-, m-, p-toliloxi,
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

o-, m-, p-clorofenoxi, 2,3-, 2,4-, 3,5-dimetilfenoxi, o-, m-, p-metoxifenoxi, o-, m-, p-etoxifenoxi, p-fluofenoxi, o-, m-, p-trifluometilfenoxi), etc. - - - - -

5. Como grupo hidroxilo esterificado R_1 , pueden mencionarse grupos aciloxi alifáticos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo formiloxi, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, trifluoacetiloxi, tricloroacetiloxi, dicloroacetiloxi, monocloroacetiloxi, etc.), grupos aciloxi aromáticos (por ejemplo benzoiloxi, p-metilbenzoiloxi, p-clorobenzoiloxi, p-metoxibenzoiloxi, etc.), grupos aciloxi aromático-alifáticos (por ejemplo fenilacetiloxi) y grupos sulfoniloxi (por ejemplo p-toluensulfoniloxi, metansulfoniloxi). - - - - -
- 10.

15. Los grupos amino sustituidos R_1 son grupos amino mono- o disustituidos, ejemplificándose los sustituyentes por alquilos de 1 a 7 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, pentilo y hexilo así como sus isómeros, ciclopropilmetilo, alilo, etoxicarbonilmetilo), grupos aralquilo (por ejemplo bencilo, fenetilo), grupos cicloalquilo (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo), grupos fenilo y fenilo sustituidos por alquilos inferiores (por ejemplo metilo, etilo) o grupos alcoxi inferiores. Los grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno de 4 a 6 miembros (por ejemplo acetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperacino)
- 20.
- 25.

5. se hallan también incluidos en la categoría de grupos amino substituidos R_1 . Como ejemplos de los grupos amino substituidos R_1 , pueden mencionarse metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino, hexilamino, alilamino, etoxicarbonilamino, ciclopropilmetilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, dimetilamino, dietilamino, di-n-propilamino, di-isopropilamino, bencilamino, fenetilamino, anilino, toluidino y anisidino. - - - - -

10. Los grupos alquilo inferior R_2 y R_3 pueden ser cada uno metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo, por ejemplo. - - - - -

15. Dado que el compuesto (I) tiene carbonos asimétricos en las posiciones 5 y 6 pueden existir dos isómeros que tienen un átomo de hidrógeno en configuración cis- o trans- respecto al átomo de flúor en la posición 5 y, con respecto a cada isómero, pueden existir las formas d ó l de los isómeros ópticos. Por ello, el compuesto (I) incluye cada uno de los isómeros y una mezcla de por lo menos dos géneros del isómero. - - - - -

20. El procedimiento según esta invención se describirá a continuación en detalle. - - - - -

El compuesto (I) se produce por fluoración del compuesto (II) en presencia de agua, un alcohol o un ácido carboxílico. Como ejemplos del alcohol empleable en esta reac

ción pueden mencionarse los alcoholes o los cicloalcoholes de 1 a 8 átomos de carbono (por ejemplo metanol, etanol y propanol, butanol, pentanol, hexanol y octanol así como sus isómeros, ciclopentanol y ciclohexanol) y alcoholes sustituidos (por ejemplo trifluoetanol, tricloroetanol, etilenglicol, trimetilenglicol, epiclorhidrina, monometiléter de etilenglicol, monoetiléter de etilenglicol, monometiléter de dietilenglicol, monoetiléter de dietilenglicol, etc.). - - - - -

10. Como ácido carboxílico empleable a los fines de esta reacción pueden mencionarse los ácidos carboxílicos que tienen hasta 4 átomos de carbono (por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido ciclopropanocarboxílico, ácido ciclobutancarboxílico) y sus ácidos carboxílicos correspondientes sustituidos por ejemplo con halógeno (por ejemplo ácido trifluoacético, ácido pentafluopropiónico). - - - - -

20. El agua, el alcohol o el ácido carboxílico empleados para los fines de esta reacción pueden elegirse también para que actúen de disolvente. - - - - -

En esta reacción, la parte residual de la molécula formada por substracción de H del grupo OH en la molécula de agua, el alcohol o el ácido carboxílico empleados, se introduce en el compuesto (I) como R₁. - - - - -

5. Cuando esta reacción se realiza en presencia de una mezcla de dos o más miembros del grupo que comprende agua, alcohol y ácido carboxílico puede producirse una mezcla de los compuestos (I) que lleven diferentes residuos como R_1 o uno de los compuestos (I) posibles como producto predominante. - - - - -

10. Esta reacción de fluoración puede realizarse por medio de un agente fluorante. Como ejemplos de dicho agente fluorante pueden mencionarse las fluosulfurhipofluoritas, tales como pentafluosulfurhipofluorita; las fluoalquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono-hipofluoritas, tales como trifluometilhipofluorita, perfluopropilhipofluorita, perfluoisopropilhipofluorita, perfluoterc-butilhipofluorita, monoclorohexafluopropilhipofluorita y perfluoterc-pentilhipofluorita, etc.; y los compuestos difluoroxi, tales como 1,2-difluoroxidifluoetano y difluoroxidifluometano. También puede emplearse con éxito flúor molecular.

15. Cuando se emplea un agente fluorante gaseoso, tal como flúor molecular, se diluye preferentemente con un gas inerte, tal como nitrógeno o argón, antes de introducirlo en el sistema de reacción, Entre los agentes fluorantes preferidos se hallan el flúor gaseoso y la trifluometilhipofluorita.

20. El agente fluorante puede emplearse en la proporción de 1 a unos 10 equivalentes molares, preferentemente de unos 1,1 a 4 equivalentes molares y más preferentemente de unos 1,2 a 2,5 equivalentes molares, en base en el compuesto (II). -

25.

La temperatura de reacción puede ser de la gama de unos -78°C a $+40^{\circ}\text{C}$, preferentemente de la gama de unos -20°C a $+30^{\circ}\text{C}$ y más preferentemente de la gama de unos $+14^{\circ}\text{C}$ a $+30^{\circ}\text{C}$. - - - - -

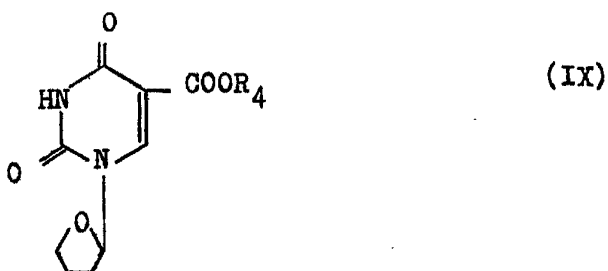
5. El compuesto (I) producido de la anterior manera puede separarse fácilmente de la mezcla de reacción de una forma convencional en sí. Por ejemplo, el compuesto (I) puede recuperarse por separación del disolvente bajo presión reducida. Un proceso alternativo que es practicable en ciertos casos comprende añadir un agente reductor (por ejemplo NaHSO_3) a la mezcla de reacción para eliminar el subproducto oxidante, neutralizar la mezcla de reacción con NaHCO_3 , CaCO_3 ó MgCO_3 , filtrarla para eliminar los insolubles y eliminar el disolvente del filtrado por destilación bajo presión reducida. El producto así obtenido puede purificarse además por cualquiera de los procesos rutinarios (por ejemplo recristalización, cromatografía en gel de sílice o alúmina, etc.). - - - - -
- 10.
- 15.

20. El compuesto (II) de partida empleable en el método de producción según esta invención puede producirse fácilmente por procesos conocidos, por ejemplo mediante los métodos descritos en la siguiente literatura, o mediante métodos análogos a los mismos: - - - - -

25. 1) C.W. Whitehead. J. Am. Chem. Soc., 74, 4267(1952)
2) H.L. Wheeler, T. B. Johnson, G. O. Johns, Am. Chem.

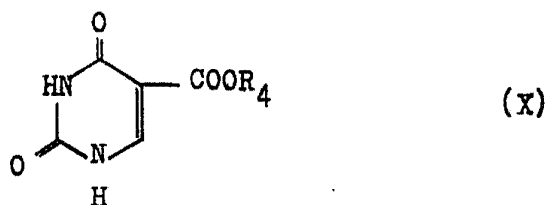
- J., 37, 392(1907)
- 3) V.G. Nemets, B. A. Ivin., Zhurnal Obshchei Khimii, 35,
1299(1965)
- 4) J. Klosa, J. Pr. Chem., 26, 43(1964)
5. 5) T.B. Johnson, Am. Chem. J. 42, 514(1909)
- 6) M. Prystaš, F. Šorm, Collect. Czech, Chem. Comm. 31
3990(1966)
- 7) T.L.V. Ulbricht, T. Okuda, C. C. Price, Org, Synth.
Coll. Vol. 4, 566(1963)

10. Se ha hallado también que un compuesto de la si-
guiente fórmula: - - - - -



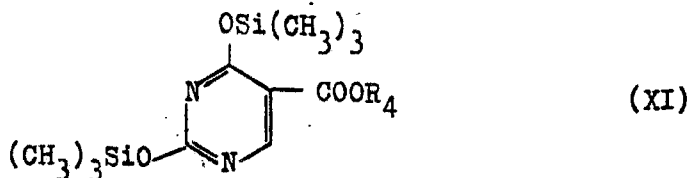
(R₄ es un grupo alquilo inferior) - - - - -

15. que se incluye en los compuestos de partida a utilizar se-
gún esta invención puede producirse con un muy alto rendi-
miento por medio de las etapas de sililar un compuesto de
la fórmula: - - - - -



(R₄ es como se ha definido anteriormente) - - - - -

con un agente sililante para producir un compuesto bis-sililo de la fórmula: - - - - -



(R₄ es como se ha definido anteriormente) - - - - -

5. y haciendo reaccionar el compuesto (XI) con 2-clorotetrahidrofurano o con 2,3-dihidrofurano en presencia de cloruro de hidrógeno. - - - - -

10. El alquilo inferior representado por R₄ puede ser de los que tienen hasta 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, así como butilo y sus isómeros). - - - - -

15. La sililación anteriormente mencionada puede realizarse de manera rutinaria. Por ejemplo, un compuesto bis-sililo del compuesto (X) puede producirse haciendo reaccionar un compuesto (X) con cloruro de trimetilsililo en presencia de una base (por ejemplo trietilamina, piri-

dina) o con hexametildisilazano en presencia de un catalizador (por ejemplo cloruro de trimetilsililo o sulfato amónico). - - - - -

5. La reacción de tal derivado bis-sililo con 2-clorotetrahidrofurano o con 2,3-dihidrofurano en presencia de cloruro de hidrógeno puede realizarse a una temperatura del orden de unos -78°C a $+100^{\circ}\text{C}$, preferentemente de unos -70°C a $+40^{\circ}\text{C}$ y, para resultados aún mejores, a unos -20°C a $+30^{\circ}\text{C}$, ya sea en presencia o en ausencia de disolvente (por ejemplo un disolvente aprótico, tal como 1,2-dimetoxi-etano, dimetilformamida, cloruro de metileno o acetonitrilo). - - - - -

10. El compuesto (IX) puede también producirse haciendo reaccionar el compuesto (X) con 2,3-dihidrofurano en un reactor cerrado. - - - - -

15. Cuando uno de los materiales de partida, por ejemplo el 2,3-dihidrofurano, se emplea en un gran exceso, esta reacción no requiere necesariamente el uso de disolvente. Sin embargo, la reacción avanza normalmente con ventaja en presencia de un disolvente en muchos casos en que se emplea un equivalente molar o un ligero exceso de 2,3-dihidrofurano por cada mol del compuesto (X). El disolvente es preferentemente un disolvente de alta polaridad dado el factor de solubilidad de la base de pirimidina. Así, 20. por ejemplo, pueden utilizarse amidas de ácido (por ejem- 25.

5. plo dimetilformamida, dimetilacetamida, formamida o hexametilfosforamida), ésteres (por ejemplo formato de metilo, formato de etilo) y aminas terciarias (por ejemplo trietilamina, piridina), así como mezclas adecuadas de tales disolventes. - - - - -


10. La temperatura de reacción puede elegirse normalmente de la gama de unos 120°C a 200°C y preferentemente de unos 130°C a 190°C, aunque puede ser superior o inferior a dicha gama. Si bien el tiempo de reacción depende de otras condiciones, puede elegirse normalmente de la gama de unas 2 a 24 horas. - - - - -


15. El compuesto (X) puede producirse fácilmente, por ejemplo, por medio del método descrito en Journal of the American Chemical Society 74, 4267 (1952) o por medio de un proceso análogo al mismo. - - - - -

20. Los compuestos (I) son valiosos puesto que no sólo despliegan una potente actividad inhibidora contra el crecimiento y la multiplicación de células tumóricas, por ejemplo en la línea celular KB (las células cultivadas de rivadas de carcinoma humano de nasofaringe), la línea de células C-34 (las células fibroplásticas del riñón de ratón) y la línea de células AC (las células del astrocitoma de la rata) sino que ejercen también una acción promi-
25. nente de prolongación de la vida sobre el ratón leucémico (P-388, L-1210). Los compuestos (I) inhiben el crecimiento

- y la multiplicación de varias células tumóricas en mamíferos (tales como ratas, ratones y seres humanos) y tienen un efecto prolongador de la vida en tales mamíferos leucémicos. Los compuestos (I) pueden ser administrados oralmente o no oralmente, por sí solos o formulados con un vehículo, excipiente o diluyente farmacológicamente aceptable, de la manera habitual, en forma de dosis tales como polvos, gránulos, jarabes secos, tabletas, cápsulas, supositorios e inyecciones. Según la especie de animal, la enfermedad y los síntomas que deben combatirse, el compuesto particular, la vía de administración, etc., la dosis se elige normalmente de entre la gama de unos 25 a 800 mg/kg de peso corporal por día. Si bien el límite superior es de unos 400 mg/kg de peso corporal y, más preferentemente, de unos 200 mg/kg en muchos casos, pueden existir casos en que sea deseable un nivel de dosis superior o inferior. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

Los compuestos (I) se transfieren a la sangre con una concentración considerablemente alta, que puede mantenerse durante un prolongado período. - - - - -

- 20.
- 25.
- De manera general, desde el punto de vista de las propiedades farmacológicas, incluyendo la toxicidad, los compuestos (I) son preferibles cuando X es O, Y es un grupo carboxilo esterificado, R₁ es un grupo hidroxilo esterificado, R₂ es H o  y R₃ es H y, más preferentemente, cuando X es O, Y es un grupo carboxilo esterificado de 2 a 9 átomos de carbono, R₁ es un grupo hidroxilo esterificado

de 1 a 12 átomos de carbono, R_2 es H o  y R_3 es H, y son más preferibles cuando X es O, Y es un grupo carboxilo esterificado de 2 a 5 átomos de carbono, R_1 es un grupo hidroxilo eterificado de 1 a 8 átomos de carbono y tanto R_2 como R_3 son H. -----

5.

1) Proceso de ensayo del efecto prolongador de la vida en la leucemia P 388 en ratones.

Se implantó 1/10 ml de fluido ascítico diluido que contenía 1×10^5 células en ratones BDF₁ que pesaban de 18 a 25 g. Se inyectó una suspensión del compuesto de ensayo in traperitonealmente a un volumen constante de 0,1 ml/10 g de peso corporal. Como método experimental detallado se adoptan los Protocols for Screening Chemical Agents (Geran, R. I., Greenberg, N. H., Macdonald, M. M., Schumacher, A. M., y Abbott, B. J.: Protocols for Screening Chemical Agents and Natural Products against Animal Tumors and Other Biological Systems. Cancer Chemotherapy Rept., 3 (Part 3) 7, 1972). -----

10.

15.

Los resultados se registran de acuerdo con el valor T/C % calculado sobre la base de tiempo medio de supervivencia de los animales tratados con respecto a los animales de control. -----

20.



Resultados de los ensayos:

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis (mg/kg/día)</u>	<u>T/C (%)</u>
5-fluo-6-metoxi-1,2,3,4,5,6- hexahidro-2,4-dioxopirimidina-	200	243
	100	217
5-carboxilato de metilo	50	208
6-etoxi-5-fluo-1,2,3,4,5,6- hexahidro-2,4-dioxopirimidi na-5-carboxilato de etilo	200	160
	100	143
	50	130

2) Efectos inhibidores sobre la multiplicación de las células tumóricas

Proceso de ensayo:

(1) Inhibición de la multiplicación de las células KB

5. Se suspendieron 2×10^4 células de 1 ml de Medio Esencial Mínimo Eagle (MEM) + 10% de suero fetal de bovino (MEM·10 Fcs) y se sembró en una cápsula de vidrio (d = 1,8 cm) que contenía una placa redonda (d = 1,5 cm). - - - - -

10. El primer día de después de la siembra, se sacaron tres placas (por grupo de ensayo) y se transfirieron a una cápsula única de vidrio (d = 4,5 cm) que contenía 5 ml de MEM·10 Fcs con una concentración variable del compuesto. Al cuarto día después de la siembra, se determinó mediante un contador Coulter el número de células por placa (3 placas para cada nivel de concentración). El resultado se ex-

15.

presó en concentración de la droga que daba un contaje de cé
lulas de 50% (DE₅₀) tomando como 100% el número medio de
células para el grupo de control (no medicado) del cuarto
día. - - - - -

5. (2) Inhibición de la inducción de multiplicación de cé
lulas en células C34 infectadas con BAV3

Se suspendieron 1×10^5 células en 1 ml de MEM
Eagle + 10% de suero fetal de bovino (MEM-10 Fcs) y se sem
bró en una cápsula de vidrio (d = 1,8 cm) que contenía una
10. placa redonda (d = 1,5 cm). - - - - -

Al segundo día después del sembrado se realizó la
infección (37°C, 120 min) (pseudoinfección o infección por
virus; en el último caso multiplicidad de infección por cé
lula = 100 - 200 PFU/célula). Después de esta operación se
15. tomó un grupo de ensayo (3 placas) y se transfirió a una
cápsula de vidrio (d = 4,5 cm) que contenía 5 ml de MEM-2
Fcs y que contenía cada concentración de compuesto. - - - -

Al sexto día después del sembrado se determinó con
un contador Coulter el número de células por placa. Para
20. cada grupo experimental se calculó la diferencia en todos
los miembros entre células infectadas con virus (V) y célu
las pseudoinfectadas (M). El resultado se expresó en la con
centración de la droga que daba un valor (V-M) de 50% (DE₅₀)
tomando el grupo de control (no medicado) como 100%. - - - -

(3) Inhibición de la multiplicación de células AC

Se sembraron 1×10^5 células AC (2 ml de MEM Eagle, con 10% de suero fetal de bovino) en una cápsula Falcon (diámetro interior 3,5 cm). A la hora 24, se substituyó el medio de cultivo anterior con un contenido de concentración variable de droga. El número de células se determinó al tercer día después de la substitución del medio. El efecto farmacológico se expresó en DE₅₀ (dando la concentración de la droga un contaje de células de 50% para el grupo tratado, tomándose como 100 el número de células para el grupo de control).

Resultados de ensayo:

<u>Compuesto</u>	<u>Inhibición del crecimiento de células</u>	<u>DE₅₀ (gamma/ml)</u>
5-fluo-6-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo	KB AC C34 infectadas con BAV3	3 0,12 0,023
5-fluo-6-etoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo	KB C34 infectadas con BAV3	2,8 0,023

Ejemplo 1

En 400 ml de agua se suspenden 15,04 g (80 mmoles) de monohidrato de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo y la suspensión se agita vigorosamente

- a temperatura ambiente. Entonces se hace pasar a través de la suspensión una corriente de flúor gaseoso previamente diluido con nitrógeno a una relación de flúor a nitrógeno de 1:3 (V/V), al caudal de unos 45 ml por minuto, durante un período de 6,6 horas, en el cual tiempo el sistema de reacción se enfría con agua de tanto en tanto de modo que la temperatura de reacción no sobrepase los 28°C (consumo de flúor = 1,95 equivalentes molares). Mientras se enfría la mezcla de reacción, se añaden entonces 15,6 g de carbonato cálcico para neutralizar el fluoruro de hidrógeno. Después de la adición de 5,2 g de bisulfito sódico, se filtran los insolubles y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se seca al vacío para recuperar 23,7 g de polvo. Al polvo se le añaden 500 ml de acetona y después de eliminar los insolubles por filtración la acetona se destila bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice [disolvente : acetona - cloroformo = 1:3 (V/V)] para obtener 13,0 g de 5-fluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Punto de fusión: 171-172°C

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 3,80(3H,s), 4,90(1H,m; después de adición de óxido de deuterio d, J_{HF} = 4H_Z), 7,13(1H, d, J=4H_Z), 8,53(1H, ancha), 10,85(1H, ancha)

25.

Análisis elemental para C₆H₇FN₂O₅

Calcd: C 34,96; H 3,42; N 13,59
Hallado: C 35,07; H 3,41; N 13,58

Ejemplo 2

- En un reactor tubular de vidrio resistente a la presión, de una capacidad de 100 ml, se suspenden 510 mg (3,0 mmoles) de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo en 20 ml de agua y se congelan en un baño de hielo seco-etanol. Se les añaden 20 ml de fluotri-clorometano en el anterior baño refrigerante y se les disuelve trifluometilhipofluorita (unos 400 mg) en los mismos. Después de cerrar estancamente el reactor, se saca el baño refrigerante y el reactor se deja volver a la temperatura ambiente. El material reacciona y se disuelve rápidamente en el agua. Cuando la mezcla de reacción se agita durante una noche, desaparecen los sólidos. La trifluometilhipofluorita en exceso se elimina por paso de nitrógeno gaseoso y después de la adición de acetato sódico anhidro (400 mg) la disolución se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida. El sólido resultante se lava con acetona. La disolución en acetona se concentra bajo presión reducida para dar 700 mg de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo como sólido amarillo vítreo. La identidad de este compuesto se establece por espectro de resonancia magnética nuclear. El producto da una sola mancha en la placa de capa delgada de gel de sílice (cloroformo-metanol = 6:1 V/V). - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Ejemplo 3

En un reactor tubular de vidrio resistente a la presión, de una capacidad de 50 ml, se suspenden 510 mg (3,0 mmoles) de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo en 20 ml de agua y la suspensión se congela en un baño de hielo seco-etanol. Después de la adición de 20 ml de ácido trifluoacético, se disuelven unos 290 mg de trifluometilhipofluorita. Después de cerrar el reactor estancamente, la mezcla de reacción se deja volver espontáneamente a temperatura ambiente. Al aumentar la temperatura, la reacción avanza rápidamente para proporcionar una disolución homogénea. Esta mezcla de reacción se agita durante una noche. Se burbujea nitrógeno gaseoso a través de la mezcla para eliminar el exceso de trifluometilhipofluorita, a lo que sigue la adición de bicarbonato sódico (540 mg). El disolvente se destila bajo presión reducida, después de lo cual se obtiene un producto a modo de jarabe incoloro. Después de la adición de 30 ml de acetona, los insolubles se filtran y la disolución en acetona se concentra bajo presión reducida para recuperar 1,15 g de un jarabe amarillo pálido. Por medio de cromatografía en capa delgada de gel de sílice y RMN, este producto es identificado como 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo. - - - - -

25.

Ejemplo 4

En un reactor tubular de vidrio resistente a la pre

- sión, de una capacidad de 300 ml, se mezclan 25 ml de metanol con 50 ml de fluotriclorometano y la mezcla se enfría suficientemente en un baño de hielo seco-etanol. En esta mezcla se disuelven aproximadamente 1,1 g de trifluometilhipofluorita y entonces se suspenden 1,36 g (8,0 mmoles) de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo, a lo que sigue la adición de 80 ml del metanol previamente enfriado lo suficiente en un baño de hielo seco-etanol. Después de cerrar el reactor estancamente, se deja que la mezcla de reacción vuelva espontáneamente a la temperatura ambiente, con agitación constante. Al aumentar la temperatura, el material de partida reacciona rápidamente para proporcionar una disolución homogénea. La disolución se agita durante una noche, después de lo cual se burbujea nitrógeno gaseoso a través de la disolución para eliminar el exceso de trifluometilhipofluorita. El disolvente se destila entonces, con lo cual se obtiene un sólido blanco. Este sólido se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice (disolvente : cloroformo que contiene de 1 a 10 V/V % de metanol) para dar 1,52 g de 5-fluo-6-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo, así como 0,31 g del material de partida no reaccionado. La recristalización de este producto a partir de acetona y hexano proporciona 1,26 g de escamas incoloras. - -
5. 10. 15. 20. 25.
- Punto de fusión: 165-166°C
- Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta:

3,38(3H,s), 3,85(3H,s), 4,77(1H,dxd, $J_{HF}=2H_z$,
 $J=5H_z$; después de adición de óxido de deuterio, d,
 $J_{HF}=2H_z$), 8,77(1H, ancha), 10,92(1H, ancha)

Análisis elemental para $C_7H_9FN_2O_5$

5. Calcdo : C 38,19; H 4,12; N 12,76; F 8,63
Hallado: C 38,49; H 4,06; N 12,50; F 7,92

Ejemplo 5

En 200 ml de agua se suspenden 920 mg de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo y, mientras la suspensión se agita vigorosamente a temperatura ambiente, se introduce una mezcla gaseosa de flúor (25 V/V %) y nitrógeno. Durante la reacción, el material de partida se disuelve para proporcionar una disolución homogénea. Cuando se han introducido 2,6 equivalentes molares de dicha mezcla gaseosa, se mide el espectro de absorción de ultravioletas de la mezcla de reacción. Cuando el espectro confirma la ausencia de compuestos de partida no reaccionados, se detiene la reacción. Después de la adición de 1,10 g de carbonato cálcico, la mezcla de reacción se agita durante unos instantes, después de lo cual se filtran los insolubles. El filtrado se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida, con lo cual se obtiene un sólido blanco. Este producto se suspende en 50 ml de acetona y los insolubles se filtran. La acetona y los insolubles se someten a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente : cloroformo que contiene 1,5 V/V % de metanol), a lo

que sigue concentración de la fracción que contiene el compuesto deseado bajo presión reducida para recuperar un producto blanco sólido. La recristalización a partir de metanol-cloroformo-hexano proporciona 561 mg de prismas incoloros de 5-fluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. - - - - -

Punto de fusión: 163-165°C.

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta:

10. 1,22(3H, t, J=7Hz), 4,28(2H, q, J=7Hz), 4,93(1H, dxd, J_{HF}=3Hz, J=5Hz; después de adición de óxido de deuterio, d, J_{HF}=3Hz), 6,3(1H, ancha), 8,48(1H, ancha), 10,80(1H, ancha)

Análisis elemental para C₇H₉FN₂O₅

Calcd: C 38,19; H 4,12; N 12,73

15. Hallado: C 37,90; H 3,94; N 12,87

Ejemplo 6

20. En 200 ml de agua se suspenden 1,54 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de isopropilo y se introducen 3 equivalentes molares de una mezcla gaseosa de flúor gaseoso (25 V/V %) y nitrógeno, en la suspensión, para efectuar la fluoración. La mezcla de reacción se trabaja por medio de un proceso similar al descrito en el Ejemplo 1 y el producto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice. La fracción se concentra bajo 25. presión reducida para recuperar 1,44 g de un sólido blanco.

La recristalización a partir de acetona y hexano proporciona 1,06 g de 5-fluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de isopropilo como agujas incoloras. - - - - -

5. Punto de fusión: 179-181°C

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta:

1,22(6H, d, J=6H_Z), 4,92(1H, m; después de adición de óxido de deuterio, d, J_{HF}=3H_Z), 5,02(1H, m), 7,07(1H, d, J=5H_Z), 8,52(1H, ancha), 10,82 (1H, ancha)

10.

Análisis elemental para C₈H₁₁FN₂O₅

Calcdo : C 41,03; H 4,74; N 11,96

Hallado: C 41,08; H 4,52; N 11,60

Ejemplo 7

15. En 150 ml de agua se suspenden 3,18 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de n-butilo y, bajo agitación vigorosa, se introduce una mezcla gaseosa de flúor gaseoso (25 V/V %) y nitrógeno. Durante este proceso el material de partida se disuelve para proporcionar una disolución homogénea. Cuando se han introducido 4 equivalentes molares de dicha mezcla gaseosa, la mezcla de reacción se trabaja por medio de un proceso similar al descrito en el Ejemplo 1 para recuperar un sólido blanco. Este producto se combina con un sólido blanco obtenido por fluoración de 2,12 g del mismo material de partida y luego
- 20.
- 25.

se purifica por cromatografía en gel de sílice. La fracción deseada se concentra bajo presión reducida para recuperar 4,63 g de un sólido blanco. La recristalización del sólido a partir de acetona y cloroformo proporciona 3,08 g de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de n-butilo como escamas incoloras. - - - -

Punto de fusión: 162-163°C

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta:

0,90(3H, m), 1,1-1,9(4H, m), 4,22(2H, t, J=6H_Z),
10. 4,90(1H, m; después de adición de óxido de deute
rio, d, J_{HF}=3H_Z), 7,07(1H, d, J=5H_Z), 8,53(1H,
ancha), 10,87(1H, ancha)

Análisis elemental para C₉H₁₃FN₂O₅

Calcdo : C 43,55; H 5,28; N 11,29
15. Hallado: C 43,26; H 5,16; N 11,46

Ejemplo 8

En 300 ml de agua se suspenden 4,24 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de sec-butilo y, mientras la suspensión se agita vigorosamente, se introduce flúor gaseoso previamente diluido con 3,3 veces su volumen de nitrógeno, manteniéndose la temperatura de reacción a 24-28°C. Se introducen un total de 1,8 equivalentes molares de flúor basado en el sustrato, por lo que se obtiene una disolución incolora transparente. Después de la adición de 2,5 g de bisulfito sódico y luego de 7,5 g de

20.
25.

- carbonato cálcico, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida. Después de la adición de 300 ml de acetona y de agitación cuidadosa, la mezcla se filtra y el filtrado se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida para dar 4,59 g de un polvo blanco. Se saca una porción de 1,59 g del polvo y se cromatografía en una columna de gel de sílice (disolvente : benceno - acetona = 2:1 V/V) para recuperar un sólido blanco y cristalino de 5-fluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de sec-butilo. - - -

Punto de fusión: 183-184°C (descomp.)

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta:

- 0,86(3H, t, J=7Hz), 1,21(3H, d, J=7Hz), 1,59(2H, m, J=7Hz), 4,7-5,1(2H, m), 7,16(1H, ancha), 8,60(1H, ancha), 10,89(1H, ancha)

Análisis elemental para C₉H₁₃N₂O₅

Calcdo : C 43,55; H 5,28; N 11,29

Hallado: C 43,40; H 5,26; N 11,19

Ejemplo 9

- En 200 ml de agua se suspenden 1,77 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de 2-cloroetilo y, mientras la suspensión se agita vigorosamente, se introduce una mezcla gaseosa de flúor (25 V/V %) y nitrógeno. Cuando se han introducido 4,2 equivalentes molares de la mezcla gaseosa, el consumo del material de partida es con-

firmado por espectro de absorción de ultravioletas y el producto de reacción se aísla por medio de un proceso similar al descrito en el Ejemplo 1. El producto se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice y entonces se recristaliza a partir de acetona-cloroformo-hexano para dar 370 mg de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de 2-cloroetilo como prismas incoloros. - - - - -

Punto de fusión: 180-182°C

10. Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta:
3,83(2H, m), 4,52(2H, m), 4,97(1H, m; después de adición de óxido de deuterio, d, J_{HF}=3H_Z), 7,17(1H, d, J=5H_Z), 8,53(1H, ancha), 10,90(1H, ancha)

15. Análisis elemental para C₇H₈ClFN₂O₅
Calcdo : C 33,02; H 3,17; N 11,01
Hallado: C 33,44; H 3,05; N 11,11

Ejemplo 10

En 200 ml de agua se suspenden 1,84 g de 3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo y, bajo agitación vigorosa, se introducen 3 equivalentes molares de una mezcla gaseosa de flúor (25 V/V %) y nitrógeno. Después de esta fluoración, la mezcla de reacción se trabaja por medio de un proceso similar al descrito en el Ejemplo 1 y el sólido amarillo resultante se purifica

por cromatografía en una columna de gel de sílice. Las fracciones resultantes proporcionan 1,27 g de un sólido blanco. Con la recristalización a partir de acetona-cloroformo-hexano, se obtiene 5-fluoro-6-hidroxi-3-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo como escamas incoloras. - - - - -

Punto de fusión: 160-161°C

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta:

10. 3,07(3H, s), 3,80(3H, s), 4,95(1H, m; después de adición de óxido de deuterio, d, $J_{HF}=3H_z$), 7,17(1H, d, $J=5H_z$), 8,85(1H, ancha)

Análisis elemental para C₇H₉FN₂O₅

Calcd : C 38,19; H 4,12; N 12,73

Hallado: C 38,33; H 4,04; N 12,84

15.

Ejemplo 11

En un reactor de vidrio de 500 ml, provisto de una paleta agitadora de Teflon^R, una entrada de gas de Teflon^R, un termómetro y una salida de gas conectada a una trampa para flúor gaseoso, se suspenden 980 mg de 1-(2-tetrahydrofuryl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo en 200 ml de agua y se introduce a temperatura ambiente una mezcla gaseosa de flúor gaseoso (25 V/V %) y nitrógeno. En el curso de este tratamiento el material de partida se disuelve para proporcionar una disolución homogénea. Cuando se han introducido 4 equivalentes molares de

- la mezcla gaseosa, se determina el espectro de absorción de ultravioletas de la mezcla de reacción para confirmar la ausencia del compuesto de partida. La reacción se acaba entonces y se añaden 2,0 g de carbonato cálcico a la
5. mezcla de reacción para neutralizar el fluoruro de hidrógeno. Entonces, después de la adición de 20 ml de una disolución acuosa 1M de bisulfito sódico, el precipitado resultante se filtra y el filtrado se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida para dar una masa blanca sólida.
10. Este producto se suspende en 50 ml de acetona y los insolubles se filtran. La acetona y los solubles se cromatografían en una columna de gel de sílice (disolvente : cloroformo que incluye 1 V/V % de metanol) y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentran bajo presión
15. reducida para recuperar un sólido blanco. La recristalización a partir de acetona-cloroformo-hexano proporciona 485 mg de 5-fluo-1-(2-tetrahidrofuril)-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo como escamas incoloras. - - - - -
20. Punto de fusión: 165-170°C
Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta:
1,7-2,2(4H, m), 3,75 y 3,82(5H), 5,0-5,2(1H, m; después de adición de óxido de deuterio, d, J_{HF}=3,5H_Z), 5,73(1H, m), 7,28 y 7,33(1H, desaparece con la adición de óxido de deuterio), 11,08(1H, ancha)
- 25.

Análisis elemental para $C_{10}H_{13}FN_2O_6$

Calcdo : C 43,48; H 4,74; N 10,14

Hallado: C 43,45; H 4,63; N 10,02

Ejemplo 12

5. En 200 ml de ácido acético glacial se suspenden 850 mg de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo y, bajo agitación vigorosa, se introduce una mezcla gaseosa de flúor (10 V/V %) y nitrógeno, manteniéndose la temperatura de reacción a 18,0-19,0°C. Durante esta reacción, el material de partida se disuelve para proporcionar una disolución homogénea. Esta mezcla de reacción se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida para recuperar un sólido amarillo pálido vítreo. - - - -

15. Este producto se somete a cromatografía en columna de gel de sílice [disolvente : benceno - acetona = 4:1 (V/V)] y las fracciones ricas en el compuesto deseado se concentran bajo presión reducida para dar 1,00 g de 6-acetoxi-5-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo como agujas incoloras. - - - - -

20. Espectro de RMN (DMSO- d_6) delta:
2,08(3H, s), 3,83(3H, s), 6,23(1H, dxd, $J_{HF} = 2H_z$, $J = 6 H_z$; después de adición de óxido de deuterio, d, $J_{HF} = 2H_z$), 9,10(1H, ancha), 11,33(1H, ancha)

Ejemplo 13

Una mezcla gaseosa de flúor (10 V/V %) y nitrógeno que contiene 2,1 equivalentes molares de flúor se introduce en una suspensión de 1,07 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de n-octilo en 200 ml de ácido acético, a 20-25°C durante un período de 4 horas. La mezcla incolora transparente se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida para dar 1,44 g de 5-fluo-6-acetoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidropirimidina-5-carboxilato de n-octilo bruto como sólido blanco. - - - - -

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta:

0,67-1,83(15H, m), 2,08(3H, s), 4,28(2H, m), 6,19(1H, dxd, J 5,5, 2H_Z; después de adición de óxido de deuterio, d, J=2H_Z), 9,1, 11,3(cada 1H, ancha).

Ejemplo 14

Una mezcla gaseosa de flúor (15 V/V %) y nitrógeno que contiene 5 equivalentes molares de flúor se introduce en una suspensión de 2,04 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de estearilo en 200 ml de ácido acético, a 24°C durante un período de 8,5 horas. Los insolubles se filtran para recuperar 89% del material de partida no reaccionado y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 10 ml de etanol y

se calienta bajo reflujo durante una noche. El disolvente se destila y el residuo se cromatografía en gel de sílice $\sqrt{\text{disolvente : cloroformo - acetato de etilo = 1:1 (V/V)}}$ para recuperar 54 mg de 5-fluoro-6-etoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de estearilo. - - -

5.

Punto de fusión: 104-106°C (recristalizado a partir de cloroformo-hexano)

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta:

0,6-1,8(38H, m), 3,3-3,93(2H, m), 2,93-4,42(2H, m), 4,82(1H, m; después de adición de óxido de

10.

deuterio, d, J=2Hz), 8,70, 10,83 (cada 1H, ancha)

Análisis elemental para C₂₅H₄₅N₂O₅ · 1/2H₂O

Calcdo : C 62,34; H 9,62; N 5,82

Hallado: C 62,52; H 9,45; N 5,85

Ejemplo 15

15.

En 200 ml de agua se suspenden 1,55 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxamida y se burbujea a través de la suspensión flúor gaseoso previamente diluido con 3 veces su volumen de nitrógeno. Manteniéndose la temperatura de reacción a 27-30°C, se introducen unos 5

20.

equivalentes molares de flúor basado en el substrato (en unas 4 horas) y después de eliminar por filtración el material de partida no reaccionado se añaden 2,5 g de bisulfito sódico y 9,0 g de carbonato cálcico. Después de agitación cuidadosa, la mezcla de reacción se filtra y el filtra

- do se concentra bajo presión reducida. El concentrado se disuelve en 200 ml de acetona. La disolución se concentra hasta la sequedad y el sólido resultante se recristaliza a partir de una mezcla disolvente de acetona y cloroformo para
5. dar 0,74 g de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-di-oxopirimidina-5-carboxamida como polvo cristalino. - - - -

Punto de fusión: 188-189°C (descomp.)

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta:

- 4,86(1H, m), 6,82(1H, d, J=5H_Z), 7,75(1H, ancha),
10. 7,93(1H, ancha), 8,48(1H, ancha), 10,63(1H, an-
cha)

Análisis elemental para C₅H₆FN₃O₄

Calcd: C 31,42; H 3,16; N 21,99

Hallado: C 31,25; H 3,21; N 22,09

15.

Ejemplo 16

- Mientras se agita vigorosamente una suspensión de 1,69 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-(N-metil)-carboxamida en 200 ml de agua, se introduce flúor gaseoso previamente diluido con 3 veces su volumen de nitrógeno,
20. manteniéndose la temperatura de reacción a 25-27°C. Cuando se han introducido unos 3,5 equivalentes molares de flúor por mol del substrato (en unas 3,5 horas), la mezcla de reacción se hace incolora y transparente. En este momento se neutraliza con carbonato cálcico (4,3 g) y se filtra. El
25. filtrado se concentra hasta la sequedad y el concentrado se

disuelve en metanol. La disolución se concentra hasta la sequedad y se cromatografía en una columna de gel de sílice (disolvente : benceno-acetona = 1:1 - 1:5) para dar 0,73 g de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-(N-metil)-carboxamida como polvo blanco. - - - -

Punto de fusión: 193-194°C (descomp.)

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta:

2,63(3H, d, J=5H₂; después de adición de óxido de deuterio, s), 4,86(1H, m; después de adición de óxido de deuterio, d, J=2H₂), 6,84(1H, ancha), 8,40(2H, ancha), 10,61(1H, ancha)

Análisis elemental para C₆H₈FN₃O₄

Calcd : C 35,13; H 3,93; N 20,48

Hallado: C 34,92; H 3,98; N 20,51

15.

Ejemplo 17

En 50 ml de aguase disuelven 1,06 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-(N,N-dietyl)-carboxamida y, bajo agitación vigorosa, se introduce flúor gaseoso previamente diluido con 3 veces su volumen de nitrógeno (temperatura de reacción 27-29°C). Cuando se han introducido 5 equivalentes molares de flúor por mol del substrato (en unas 2,5 horas), la mezcla de reacción se concentra directamente hasta la sequedad y el concentrado se cromatografía en una columna de gel de sílice (disolvente : benceno-acetona = 2:1) para dar 0,17 g de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,

25.

4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-(N,N-dietil)-carboxa
mida. - - - - -

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta:

5, 0,85-1,33(6H, m), 3,05-3,70(4H, m), 4,99(1H,
ancha, d, J=5H₂; después de adición de óxido
de deuterio, s (ancha)), 6,6-7,4(1H, ancha),
8,37(1H, ancha), 10,7(1H, ancha)

Ejemplo 18

10. Se burbujea flúor gaseoso previamente diluido con
3 veces su volumen de nitrógeno en una mezcla de 1,57 g
de N-(1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonil)-
morfolina y 150 ml de agua con agitación constante y man
15. teniendo la temperatura de reacción a 15-23°C. Cuando se
han introducido unos 3 equivalentes molares de flúor por
mol del substrato (en unas 2,5 horas), se añaden 1,0 g de
bisulfito sódico y 5,0 g de carbonato cálcico. La mezcla
se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se di-
20. suelve en acetona y se cromatografía en gel de sílice (di
solvente : benceno-acetona = 1:1) para dar 0,33 g de N-(5-
fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-
5-carbonil)morfolina como polvo blanco. - - - - -

Punto de fusión: 183-184°C (descomp.)

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta:

3,60(8H, s), 5,03(1H, t, $J=5H_z$), 6,92(1H, d,
 $J=5H_z$), 8,40(1H, ancha), 10,77(1H, ancha) -

Análisis elemental para $C_9H_{12}FN_3O_5$

Caldo : C 41,38; H 4,63; N 16,09

5. Hallado: C 41,20; H 4,54; N 16,23

Ejemplo 19

En 200 ml de ácido acético se disuelven 1,06 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-(N-terc-butil)carboxamida y, bajo agitación vigorosa, se introduce flúor gaseoso previamente diluido con 9 veces su volumen de nitrógeno gaseoso. Cuando se han introducido 2 equivalentes molares de flúor por mol del substrato (en unas 2 horas), la mezcla de reacción se concentra hasta la sequedad. El residuo se disuelve en una pequeña cantidad de acetona, a lo que sigue adición de benceno. El precipitado resultante se recupera por filtración para dar 0,94 g de 5-fluo-6-acetoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-(N-terc-butil)-carboxamida como polvo blanco. - - - - -

Punto de fusión: 191-193°C (descomp.)

20. Espectro de RMN ($DMSO-d_6$) delta:

1,29(9H, s), 2,10(3H, s), 6,14(1H, ancha d,
 $J=6H_z$), 8,19(1H, ancha s), 9,09(1H, ancha),
11,01(1H, ancha)

Análisis elemental para $C_{11}H_{16}FN_3O_4$

Calado : C 45,68; H 5,58; N 14,53

Hallado: C 44,92; H 5,36; N 14,89

Ejemplo 20

- En un reactor tubular de vidrio resistente a la presión de 100 ml de capacidad, se suspenden 1,10 g (8,0 mmoles) de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo en 35 ml de agua y la suspensión se congela en un baño de hielo seco-etanol. Se le añaden 35 ml de fluotri-clorometano y, en el anterior baño de refrigeración, se disuelve en la mezcla trifluometilhipofluorita (unos 1,2 g). Después de cerrar herméticamente el reactor, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 40 horas, con lo que el compuesto de partida reacciona y se disuelve completamente. Se elimina el exceso de trifluometilhipofluorita por medio del paso de nitrógeno gaseoso y después de la adición de bicarbonato sódico (690 mg) se elimina el disolvente bajo presión reducida. Por medio del anterior proceso se obtienen 1,74 g de un sólido pardo y vítreo. El cromatograma en capa delgada de gel de sílice presenta dos manchas distintas. Por espectro de resonancia magnética nuclear se identifica como una mezcla (aproximadamente 1:1) de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo y N-3,5-difluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo. - - - - -
5. presión de 100 ml de capacidad, se suspenden 1,10 g (8,0 mmoles) de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo en 35 ml de agua y la suspensión se congela en un baño de hielo seco-etanol. Se le añaden 35 ml de fluotri-clorometano y, en el anterior baño de refrigeración, se disuelve en la mezcla trifluometilhipofluorita (unos 1,2 g). Después de cerrar herméticamente el reactor, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 40 horas, con lo que el compuesto de partida reacciona y se disuelve completamente. Se elimina el exceso de trifluometilhipofluorita por medio del paso de nitrógeno gaseoso y después de la adición de bicarbonato sódico (690 mg) se elimina el disolvente bajo presión reducida. Por medio del anterior proceso se obtienen 1,74 g de un sólido pardo y vítreo. El cromatograma en capa delgada de gel de sílice presenta dos manchas distintas. Por espectro de resonancia magnética nuclear se identifica como una mezcla (aproximadamente 1:1) de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo y N-3,5-difluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo. - - - - -
10. suelve en la mezcla trifluometilhipofluorita (unos 1,2 g). Después de cerrar herméticamente el reactor, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 40 horas, con lo que el compuesto de partida reacciona y se disuelve completamente. Se elimina el exceso de trifluometilhipofluorita por medio del paso de nitrógeno gaseoso y después de la adición de bicarbonato sódico (690 mg) se elimina el disolvente bajo presión reducida. Por medio del anterior proceso se obtienen 1,74 g de un sólido pardo y vítreo. El cromatograma en capa delgada de gel de sílice presenta dos manchas distintas. Por espectro de resonancia magnética nuclear se identifica como una mezcla (aproximadamente 1:1) de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo y N-3,5-difluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo. - - - - -
15. fluorita por medio del paso de nitrógeno gaseoso y después de la adición de bicarbonato sódico (690 mg) se elimina el disolvente bajo presión reducida. Por medio del anterior proceso se obtienen 1,74 g de un sólido pardo y vítreo. El cromatograma en capa delgada de gel de sílice presenta dos manchas distintas. Por espectro de resonancia magnética nuclear se identifica como una mezcla (aproximadamente 1:1) de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo y N-3,5-difluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo. - - - - -
20. manchas distintas. Por espectro de resonancia magnética nuclear se identifica como una mezcla (aproximadamente 1:1) de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo y N-3,5-difluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo. - - - - -
25. Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta:

5,33(1H, m; después de adición de óxido de deuterio, d, $J_{HF}=3H_2$), 7,7-8,2(1H, ancha), 9,00(1H, ancha), 10,3-11,0(1/2H, ancha, asignable a N^3-H)

Ejemplo 21

5. En 150 ml de agua se suspenden 2,05 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo y, con agitación vigorosa, se introduce flúor gaseoso previamente diluido con 3 veces su volumen de nitrógeno gaseoso (temperatura de la mezcla de reacción 26-29°C). Cuando se han introducido unos 4,5 equivalentes molares de flúor (en unas 5 horas), la mezcla de reacción se concentra hasta la sequedad y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice (disolvente : cloroformo-metanol = 13:1) para dar 1,86 g de 5-fluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo como polvo blanco cristalino. - - - - -

Punto de fusión: 158-160°C (descomp.)

Espectro de RMN (DMSO- d_6) delta:

5,35(1H, m), 7,75(1H, ancha), 9,00(1H, ancha),
11,40(1H, ancha)

Análisis elemental para $C_5H_4FN_3O_3$

Calcdo : C 34,69; H 2,33; N 24,27

Hallado: C 34,39; H 2,27; N 24,16

Ejemplo 22

- En 150 ml de ácido acético se suspenden 1,05 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-(N,N-dietil)carboxamida, a lo que sigue el paso de flúor gaseoso previamente diluido con 9 veces su volumen de nitrógeno gaseoso a temperatura ambiente. Cuando se han introducido 2,8 equivalentes molares de flúor, basados en el sustrato (en un período de 6,5 horas), la mezcla de reacción se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida, por lo que se obtiene un residuo a modo de jarabe amarillo pálido. Este residuo se disuelve en 50 ml de agua y la disolución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, a lo que sigue concentración hasta la sequedad bajo presión reducida. El producto viscoso resultante se somete a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente : benceno-acetona = 2:1) para recuperar 0,39 g de polvo blanco. El polvo se recristaliza a partir de acetato de etilo para obtener 0,12 g de 5-fluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-(N,N-dietil)carboxamida como cristales blancos microfinos.
5. Punto de fusión: 190-192°C (descomp.)
10. Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta:
- 0,9-1,4(6H, m), 3,1-3,8(4H, m), 5,04(1H, t, J=5H_z), 6,97(1H, d, J=5H_z), 8,5(1H, ancha), 10,76(1H, ancha)
15. Análisis elemental para C₉H₁₄FN₃O₄
- 20.
- 25.

Calcdo : C 43,72; H 5,71; N 17,00

Hallado: C 43,61; H 5,57; N 16,98

Ejemplo 23

- En 400 ml de ácido acético se suspenden 2,05 g de
5. 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo y, con agitación vigorosa, se introduce un gas mixto de flúor y nitrógeno [15:85 (V/V)]. Cuando se han introducido aproximadamente 1,5 equivalentes molares de flúor al sustrato, la mezcla de reacción se evapora hasta la sequedad. Se añade
10. etanol (70 ml) al residuo y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 2 horas y luego se evapora de nuevo hasta la sequedad. El jarabe resultante se somete a cromatografía en columna de gel de sílice [disolvente : benceno-acetona = 4:1 (V/V)] para recuperar 1,54 g de 5-fluoro-6-etoxi-
15. 1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo como cristales blancos. - - - - -

Punto de fusión: 195-196°C

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta:

20. 1,07(3H, t, J=7H₂), 3,64(2H, qxd, J=7H₂ y J=2H₂), 5,42(1H, dxd, J=4H₂ y J=2H₂), 9,38 (1H, ancha), 11,59(1H, ancha)

Análisis elemental para C₇H₈FN₃O₃

Calcdo : C 41,80; H 4,01; N 20,89

Hallado: C 41,44; H 3,95; N 20,70

Ejemplo 24

En un reactor tubular de vidrio resistente a la presión, de una capacidad de 100 ml, se suspende 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo

5. (510 mg, 3,0 mmoles) en 20 ml de agua y de la suspensión se congela en un baño de hielo seco-etanol. Sobre el sólido congelado se vierten 20 ml de fluotriclorometano y, bajo refrigeración en el mismo baño de refrigeración, se disuelve en los mismos trifluometilhipofluorita (aprox.,

10. 400 mg). Después de cerrar estancamente el reactor, el baño de refrigeración se separa para dejar que la mezcla se caliente hasta la temperatura ambiente. El material de partida reacciona y se disuelve inmediatamente en el agua. La mezcla de reacción se agita durante una noche, por lo que

15. no queda materia sólida indisuelta. Se elimina el exceso de trifluometilhipofluorita haciendo pasar nitrógeno gaseoso a través de la disolución y se añade acetato sódico anhidro (400 mg) a la disolución. La disolución se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida y el residuo

20. se lava con acetona. La disolución en acetona se concentra bajo presión reducida para dar 700 mg de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo como sólido amarillo vitreo. El producto se identifica con el compuesto deseado por medio del espectro de resonancia magnética nuclear. Su cromatograma en capa delgada de gel de sílice (cloroformo-metanol = 6:1 V/V) da una

25. sola mancha. - - - - -

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta:

3,80(3H, s), 4,90(1H, m, después de adición de
óxido de deuterio, d, $J_{HF}=4H_Z$), 7,13(1H, d,
 $J=5H_Z$), 8,53(1H, ancha), 10,85(1H, ancha)

5.

Ejemplo 25

- En un reactor tubular de vidrio resistente a la presión, de una capacidad de 50 ml, se suspende 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo (510 mg, 3,0 mmoles) en 20 ml de agua y la suspensión se congela en un baño de hielo-etanol. Al sólido congelado se le añaden 20 ml de ácido trifluoacético, a lo que sigue disolución de trifluometilhipofluorita (unos 290 mg). El reactor se cierra estancamente y la suspensión se deja calentar espontáneamente a temperatura ambiente. Al elevarse la temperatura, la reacción avanza para dar una disolución homogénea. Esta mezcla de reacción se agita durante una noche. Se elimina el exceso de trifluometilhipofluorita haciendo pasar nitrógeno gaseoso a través de la disolución y después de la adición de bicarbonato sódico (540 mg) se elimina el disolvente bajo presión reducida, lo que deja un jarabe incoloro. A este jarabe se le añaden 30 ml de acetona y los insolubles se filtran. La disolución en acetona se concentra bajo presión reducida para recuperar 1,15 g de un jarabe amarillo pálido. Por cromatografía en capa delgada de gel de sílice y espectro de resonancia magnetica nuclear, este producto se identifica como 5-fluo-6-

hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbo-
xilato de metilo. - - - - -

Ejemplo 26

En un reactor tubular de vidrio resistente a la
5. presión de 100 ml de capacidad se suspende 1,2,3,4-tetra-
hidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo (1,10 g, 8,0 mmol
les) en 35 ml de agua y la suspensión se congela en hielo
seco-etanol. Sobre este sólido congelado se vierten 35 ml
10. de flutriclorometano y, bajo refrigeración en el mismo
baño de refrigeración, se disuelve en el mismo trifluome-
tilhipofluorita (unos 1,2 g). Después de cerrar hermética-
mente el reactor, el contenido se agita a temperatura am-
biente durante 40 horas, por lo que no queda indisuelto
15. ningún material de partida. Se elimina el exceso de tri-
fluometilhipofluorita haciendo pasar nitrógeno gaseoso a
través de la disolución y, después de la adición de bicar-
bonato sódico (690 mg), el disolvente se elimina bajo pre-
sión reducida. Al jarabe de color pardo resultante se le
añade acetona y los insolubles se filtran. La disolución
20. en acetona se concentra bajo presión reducida para recupe-
rar 1,74 g de un sólido vítreo de color pardo. El cromato-
grama en capa delgada de este sólido sobre gel de sílice
(cloroformo-metanol = 6:1 V/V) presenta dos manchas distin-
tas y, por su espectro de resonancia magnética nuclear, re-
25. sulta ser una mezcla aproximadamente al 1:1 de 5-fluo-6-hi-
droxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboni-

trilo y 3,5-difluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-di
oxopirimidina-5-carbonitrilo. - - - - -

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta:

5. 5,33(1H, m, después de adición de óxido de deu
terio, d, $J_{\text{HF}}=3\text{H}_2$), 7,7-8,2(1H, ancha), 9,00
(1H, ancha), 10,3-11,0(1/2H, ancha, asignable a
N³-H)

Ejemplo 27

10. Un reactor cilíndrico de vidrio Pyrex, de 40 mm
de diámetro y 300 mm de altura, provisto de un termómetro,
de una tubería de entrada de gas a base de Teflon y de una
tubería de salida de gas que conduce a una trampa que con-
tiene disolución de yoduro potásico, se carga con 3,25 g
(25 mmoles) de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxipirimidina-5-
15. carboxilato de metilo y 250 ml de agua y, bajo refrigera-
ción con agua fría, el contenido se agita magnéticamente.
Se introduce una corriente de flúor gaseoso previamente di-
luido con nitrógeno a una relación de flúor a nitrógeno de
1:9 (V/V) y a un caudal de unos 100 ml/min en un período
20. de aproximadamente una hora y media hasta que el material
sólido de partida se ha disuelto completamente. Se han con-
sumido aproximadamente 1,5 equivalentes molares de flúor
gaseoso. Después de introducir nitrógeno gaseoso en el sis-
tema de reacción durante un tiempo, la mezcla de reacción
25. se concentra bajo presión reducida y luego se evapora al

vacío. Por medio del anterior proceso se obtienen 4,32 g de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimi-
dina-5-carboxilato de metilo bruto como sólido vítreo blan-
co. - - - - -

5.

Ejemplo 28

En un reactor tubular de vidrio resistente a la presión, de una capacidad de 300 ml, se mezclan 25 ml de metanol con 50 ml de fluotriclorometano y la mezcla se enfría perfectamente en un baño de hielo seco-etanol. En esta mezcla se disuelve trifluometilhipofluorita (unos 1,1 g) y luego se suspende 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo (1,36 g, 8,0 mmoles), a lo que sigue la adición de 80 ml de metanol previamente enfriado en un baño de hielo seco-etanol. Después de cerrar el reactor estancamente, la mezcla de reacción se deja calentar espontáneamente a temperatura ambiente bajo agitación. Con la elevación de la temperatura, el material de partida se disuelve rápidamente para proporcionar una disolución homogénea. La disolución se agita durante una noche. A continuación se burbujea nitrógeno gaseoso en la disolución para eliminar el exceso de trifluometilhipofluorita y luego la mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida para dar un sólido blanco. Este sólido se cromatografía en una columna de gel de sílice (disolvente : cloroformo que contiene 1:10 V/V % de metanol) para aislar 1,52 g de 5-fluo-6-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-

carboxilato de metilo y 0,31 g del material de partida no reaccionado. El producto deseado se recristaliza a partir de acetona y hexano para dar 1,26 g de compuesto puro como escamas incoloras. - - - - -

5. Punto de fusión: 165-166°C

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta:

3,38(3H, s), 3,85(3H, s), 4,77(1H, dxd, J_{HF}=
2H_z, J=5H_z, después de adición de óxido de deu-
terio, d, J_{HF}=2H_z), 8,77(1H, ancha), 10,92(1H,
ancha)

10.

Análisis elemental para C₇H₉FN₂O₅

Calcdo : C 38,19; H, 4,12; N 12,76; F 8,63

Hallado: C 38,49; H 4,06; N 12,50; F 7,92

Ejemplo 29

15.

En 25 ml de ácido clorhídrico 1N, se calienta ba-
jo reflujo y durante 1 hora 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-
hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo
(1,20 g, 5,8 mmoles). La mezcla de reacción se trata con
carbón activado y se evapora bajo presión reducida, después

20.

de lo cual se obtiene un sólido de color pardo. Este produc-
to sólido se lava con acetona y se seca para recuperar 695
mg de prismas amarillos. Los cristales se purifican adicio-
nalmente por disolución de los mismos en una mezcla de 50
ml de agua y 1 ml de ácido clorhídrico 1N y la disolución

25.

se hace pasar a través de una columna de carbón activado.

- La columna se lava perfectamente con agua y el material orgánico adsorbido se eluye con 350 ml de metanol-agua-benceno = 25:6:3. El eluato se evapora bajo presión reducida para dar 490 mg de un polvo blanco. En una cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice (cloroformo-metanol = 6:1), este polvo concuerda con una muestra auténtica de 5-fluoruracilo. Basándose en las siguientes constantes físicas, este producto se identifica también con el 5-fluoruracilo. -
- 5.

lambda $\text{pH } 7,0$ 267 nm
max

10. Espectro de RMN. (DMSO- d_6) delta:
7,72(1H, dxd, $J=6\text{H}_z$, después de adición de óxido de deuterio, d, $J_{\text{HF}}=6\text{H}_z$), 10,82(1H, ancha),
11,47(1H, ancha)

Ejemplo 30

15. En un reactor tubular de vidrio resistente a la presión se suspende 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxamida (460 mg, 3 mmoles) en 20 ml de agua. La suspensión se congela en un baño de hielo seco-etanol, a lo que sigue la adición de 20 ml de flutriclorometano. Ba
20. jo refrigeración en el mismo baño se añade trifluometilhipofluorita (aprox., 990 mg). Después de cerrar estancamente el reactor, el contenido se agita a temperatura ambiente durante 160 horas. El exceso de trifluometilhipofluorita se elimina haciendo pasar nitrógeno gaseoso a través de la
25. disolución y, después de la adición de acetato sódico anhi

dro (1,3 g), el disolvente se evapora bajo presión reducida. El sólido rojo resultante se lava con una mezcla de metanol y acetona $[1/10 (V/V)]$ y los insolubles (una parte del material de partida y algo de sal inorgánica) se filtran. El filtrado se concentra bajo presión reducida para proporcionar 1,55 g de un jarabe rojo que demuestra ser, por espectro de resonancia magnética nuclear, 3,5-difluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxamida. - - - - -

10. Espectro de RMN (DMSO- d_6) delta:

4,93(1H, m, después de adición de óxido de deuterio, d, $J_{HF}=2,5H_z$, -CF=CH-), 8,35(1H, ancha, N¹-H)

Sin punta asignable al proton N³.

15. El jarabe rojo anterior se refluje en ácido clorhídrico concentrado durante 5 horas y luego se ajusta a pH 1 con la cantidad necesaria de carbonato potásico. La mezcla de reacción se desala haciéndola pasar a través de una columna de carbón activado. El material orgánico adsorbido en el carbón se eluye con una mezcla de disolventes de 300 ml de metanol y 100 ml de benceno y el eluato se evapora entonces bajo presión reducida para proporcionar 230 mg de un polvo blanco. - - - - -

25. Basándose en su cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice y en las siguientes constantes físicas, este

polvo se identifica con el 5-fluouracilo. - - - - -

Espectro de UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{pH } 7,0}$ 267 nm

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta:

5. 7,70(1H, dxd, $J=5\text{H}_Z$ y $J_{\text{HF}}=6\text{H}_Z$), 10,68(1H, an-
cha), 11,47(1H, ancha).

Punto de fusión: 282-283°C (prismas incoloros, recrista-
lizados a partir de agua)

Análisis elemental para C₄H₃FN₂O₂

10. Calcdo : C 36,93; H 2,32; N 21,54; F 14,61
Hallado: C 36,90; H 2,24; N 21,46; F 14,37

Ejemplo 31

15. En 200 ml de ácido acético glacial se disuelven
1,38 g de 1-(2-tetrahydrofuril)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-di-
oxopirimidina-5-carboxilato de metilo y la fluoración se
realiza a 18-24°C utilizando una mezcla gaseosa de flúor
(15 V/V %) y nitrógeno. Cuando se ha introducido el gas mix-
to equivalente a 2,2 moles de flúor, la ausencia de cual-
quier material de partida residual se confirma por medio
del espectro de absorción de ultravioletas. El disolvente
20. se destila entonces bajo presión reducida para dar un jara-
be incoloro de 6-acetoxi-5-fluo-1-(2-tetrahydrofuril)-
1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de
metilo. - - - - -

Espectro de RMN (CDCl₃) delta:

2,07(4H, m), 2,17(3H, s), 3,92(3H, s) y (2H, m), 5,90(1H, m), 6,67(1H, d, $J_{HF}=2H_2$), 9,40 (1H, ancha)

- El anterior jarabe, sin ulterior purificación, se
5. disuelve en 200 ml de una disolución acuosa 1N de hidróxi
do sódico y la disolución se deja reposar a temperatura
ambiente (unos 22-35°C) durante 1 hora. Entonces, bajo re
frigeración con hielo, la mezcla se neutraliza con ácido
clorhídrico concentrado y el rendimiento de 5-fluo-1-(2-te
10. trahidrofuril)-uracilo se determina como del 62% espectro
fotométricamente. La disolución se ajusta a pH 4 por medio
de la adición de ácido acético y se adsorbe en una columna
de carbón activado (20 g). Después de lavar la columna con
agua (pH 6-7), la substancia adsorbida se eluye por medio
15. de 1 l de metanol. La disolución metanólica se concentra
bajo presión reducida para recuperar 0,74 g de sólido blan
co. Este sólido se cromatografía en una columna de gel de
sílice $\sqrt{25}$ g; disolvente : cloroformo-metanol = 20/1
(V/V) y las fracciones ricas en el compuesto deseado se
20. concentran bajo presión reducida para dar 0,40 g de 5-fluo-
1-(2-tetrahidrofuril)-uracilo como sólido blanco. - - - -

Espectro de RMN (DMSO- d_6) delta:

2,07(4H, m), 3,7-4,5(2H, m), 5,93(1H, m),
7,80(1H, d, $J_{HF}=7H_2$), 11,77(1H, ancha)

Ejemplo 32

5. En 150 ml de ácido acético glacial se disuelve 0,94 g de 1-(2-tetrahidrofuril)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo y la fluoración se realiza a 18-24°C con una mezcla gaseosa de flúor (15 V/V %) y nitrógeno. - - - - -

10. Cuando se han introducido 2,0 equivalentes molares de la mezcla gaseosa, el espectro de absorción de ultravioletas de la mezcla de reacción se vigila para confirmar que la reacción está acabada. El disolvente se evapora bajo presión reducida. El jarabe incoloro resultante se disuelve en 150 ml de una disolución acuosa 1N de hidróxido sódico y la disolución se deja reposar a temperatura ambiente (unos 22-35°C) durante 1 hora. Entonces, bajo refrigeración por hielo, la mezcla de reacción se neutraliza con ácido clorhídrico concentrado. Por medio de la medida del espectro de adsorción de ultravioletas, se halla que el producto es 5-fluo-1-(2-tetrahidrofuril)uracilo. El rendimiento basado en su coeficiente de extinción molecular es de 59%. - - - - -

15.

20.

Espectro de UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{pH } 7,0}$ 270 mn $\lambda_{\text{max}}^{\text{pH } 13}$ 270 mn

Ejemplo 33

- Como en el Ejemplo 31, 2,40 g (10,0 mmoles) de 1-(2-tetrahidrofuril)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo se fluoran con 1,7 equivalentes molares de flúor en 200 ml de ácido acético y el disolvente se destila bajo presión reducida. Al jarabe incoloro resultante se le añaden 200 ml de una disolución acuosa 1N de hidróxido sódico para efectuar la hidrólisis a 22-35°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría con hielo y se neutraliza substancialmente con 7 ml de ácido clorhídrico concentrado. El rendimiento de 5-fluo-1-(2-tetrahidrofuril)uracilo basado en los datos de absorción de ultravioletas es de 62%. La mezcla de reacción se diluye a 1 litro y se desala por cromatografía en columna de carbón activado (40 g). Se realiza elución con 3 l de metanol y el metanol se evapora bajo presión reducida, con lo que se obtienen 1,40 g de sólido blanco. Este producto sólido se disuelve en 250 ml de agua y se purifica en una columna de resina XAD (210 ml como suspensión en agua). El subproducto, 5-fluouracilo, sale de la columna (1,2 mmoles basado en el espectro de UV) como efluente. El producto deseado adsorbido se eluye con una mezcla de etanol (17 V/V %) y agua. Las fracciones ricas en el compuesto deseado se concentran bajo presión reducida para recuperar un sólido blanco que se cristaliza adicionalmente a partir de etanol para dar 844 mg de prismas incóloros. Por comparación del cromatograma en capa delgada (gel de sílice, R_f) y del es
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

pectro de absorción de ultravioletas, este producto cristali-
lino concuerda con una muestra auténtica de 5-fluo-1-(2-
tetrahydrofuril)uracilo. - - - - -

Espectro de UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{pH } 7,0}$ 270 nm

5.

Ejemplo 34

Utilizando 1,6 equivalentes molares de flúor
(F₂/N₂ = 20 V/V %), 12,00 g (50,0 mmoles) de 1-(2-tetrahi-
drofuril)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxopirimidina-5-carbo-
xilato de metilo se fluoran en 500 ml de ácido acético como
10. en el Ejemplo 31. La mezcla de reacción se concentra bajo
presión reducida para recuperar un jarabe amarillo pálido.
Este jarabe se disuelve en 350 ml de disolución acuosa 1N
de hidróxido sódico y la disolución se deja reposar a
22-35°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría
15. con hielo y se neutraliza substancialmente con 12 ml de áci-
do clorhídrico concentrado. El rendimiento de 5-fluo-1-(2-
tetrahydrofuril)uracilo basado en los datos de espectro de
UV es de 56%. Después de la adición de 0,7 g de carbonato
potásico anhidro, la mezcla de reacción se evapora hasta
20. la sequedad bajo presión reducida para recuperar un jarabe
de color pardo. El jarabe se mezcla con 30 g de sulfato só-
dico anhidro y el producto de reacción se extrae con cloro-
formo caliente (7 veces, 300 ml cada una). El sólido resi-
dual se disuelve en agua y, después de la adición de 8 ml
25. de ácido clorhídrico concentrado, se desala haciéndolo pa-

- sar a través de una columna de 40 g de carbón activado. El producto adsorbido sobre el carbón se eluye con una disolución de 10 ml de amoníaco acuoso concentrado en 1 l de metanol. Este eluato y el extracto de cloroformo se concentran bajo presión reducida por separado, para dar 3,0 g de sólido blanco a partir del extracto de cloroformo y 4,11 g de sólido de color canela amarillento a partir de la disolución metanólica (total 7,1 g). La primera cosecha se cromatografía en gel de sílice $\sqrt{20}$ g; disolvente : cloroformo-metanol = 20/1 (V/V) para recuperar 2,77 g de sólido blanco. Cada uno de los anteriores productos se recristaliza a partir de etanol para obtener 4,2 g en total de 5-fluoro-1-(2-tetrahidrofuril)uracilo como prismas incoloros. - - -
- 5.
- 10.

Punto de fusión: 172-173°C.

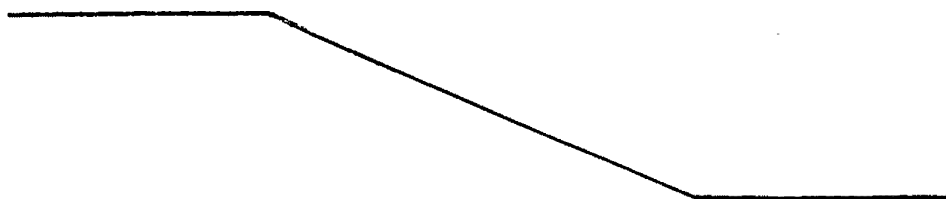
15. Espectro de UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{pH } 7,0}$ 271 nm

Análisis elemental para $\text{C}_8\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_3$

Calcdo : C 48,00; H 4,53; N 14,00

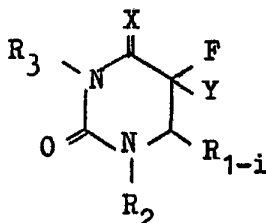
Hallado: C 48,12; H 4,43; N 13,92


20. A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen.



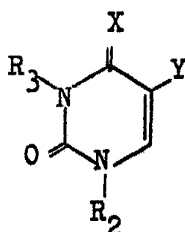
REIVINDICACIONES

1.- Método para producir derivados uracilo y, más particularmente, para producir un compuesto de la fórmula:



5. (en que X es O o NH; Y es un carboxilo esterificado, un carboxilo amidado o CN; R_{1-i} es un grupo hidroxilo que puede estar opcionalmente esterificado o esterificado, o amino que puede estar opcionalmente substituido; y R₂ y R₃, respectivamente, son H, un alquilo inferior o ) -----

10. caracterizado porque comprende fluorar un compuesto de la fórmula: -----



(en que todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) -----

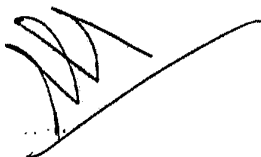
en presencia de agua, un alcohol o un ácido carboxílico. -

2.- "METODO PARA PRODUCIR DERIVADOS URACILO". - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de cincuenta y siete hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID. 31 MARZO 1977

P.A. M. CURELL SUÑOL



mcm.