

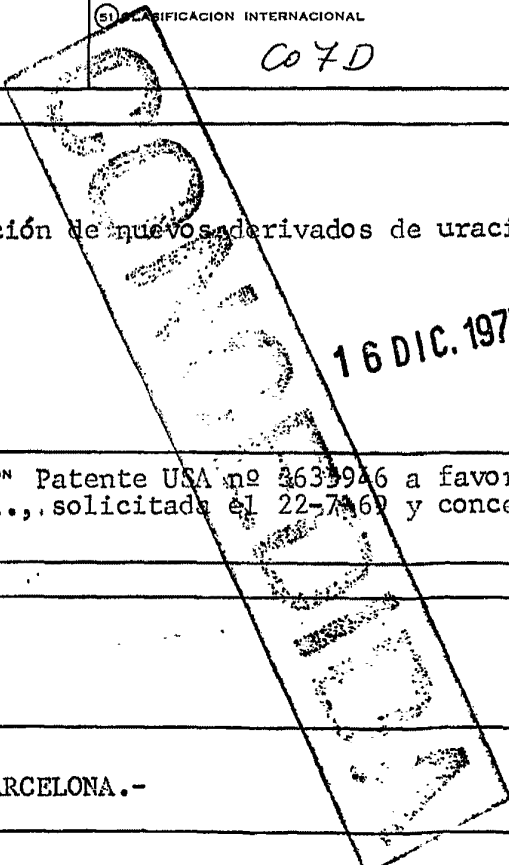


ESPAÑA

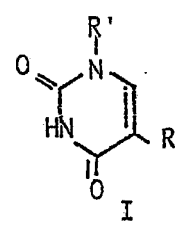
19	ES	11	NUMER	458679	10	A3
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	5 Mayo 1977		

PATENTE DE INTRODUCCION

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL
			Co 7 D
54	TITULO DE LA INVENCIÓN		
	"Procedimiento de fabricación de nuevos derivados de uracilo"		
68	PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION		
	Patente USA nº 3633946 a favor de D. Salomon Aronovich Giller y col., solicitada el 22-7-69 y concedida el 18-1-72.		
71	SOLICITANTE (S)		
	FERRER INTERNACIONAL, S.A.		
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
	Gran Vía Carlos III, 94 - BARCELONA.-		
72	INVENTOR (ES)		
73	TITULAR (ES)		
74	REPRESENTANTE		
	PASCUAL CIVANTO CANTO		



La presente invención se refiere a la fabricación de nuevos derivados de uracilo de fórmula I:



5

donde R es una radical seleccionado del grupo consistente en metilo, trifluorometilo o halógeno, y R' es un radical seleccionado del grupo consistente en α -piranidil y preferiblemente α -furanidil.

10

Los compuestos obtenidos en la presente invención han demostrado ser farmacológicamente activos en el tratamiento del sarcoma 180 y el carcinosarcoma de Walker en ratones.

15

El procedimiento de la presente invención se basa en hacer reaccionar, bajo temperatura de -60 a $+40^{\circ}\text{C}$, derivados de mercurio o derivados bis-trimetilsilílicos de uracilos 5-substituídos con 2-cloro-furanidina o 2-cloro-piranidina, siendo preferible que la reacción se lleve a cabo en un disolvente orgánico anhidro.

20

Si se emplean derivados de mercurio de uracilos 5-substituídos es preferible utilizar dimetilformamida como disolvente, mientras que en las reacciones con derivados bis-trimetilsilílicos de uracilos 5-substituídos se recomienda utilizar como disolvente al tolueno.

25

En los casos donde se empleen los citados disolventes, es aconsejable efectuar la reacción a una temperatura de -20 a -30°C .

A fin de preparar las sales de metales alcalinos de N_1 -(2'-

5 furanidil) y derivados de N_1 -(2'-piranidil) de uracilos 5-substituidos, se tratan estos últimos con una solución acuosa alcalina, una solución acuosa de una sal de metal alcalino de un ácido débil, o con una solución alcohólica de alcoholatos de metal alcalino.

La fabricación de derivados N_1 -(2'-furanidil) y N_1 -(2'-piranidil) de uracilos 5-substituidos se lleva a cabo tal como se describe a continuación.

10 Los derivados de mercurio o bis-trimetilsilílicos de los uracilos 5-substituidos se enfrían en una corriente de nitrógeno seco y, bajo agitación vigorosa, se añade 2-clorofuranidina ó 2-cloropiranidina. Los derivados bis-trimetilsilílicos obtenidos en esta reacción por sililación de los uracilos 5-substituidos pueden emplearse como productos puros o como sustancias oleosas -
15 sin purificar. Durante 3-4 horas se mantiene la agitación mientras la temperatura se va aumentando gradualmente hasta temperatura ambiente. La temperatura a que se efectúa la reacción viene condicionada por la reactividad del derivado inicial del uracilo 5-substituido. Cuando la temperatura es demasiado baja, la velocidad de reacción disminuye fuertemente, mientras que a altas -
20 temperaturas tiene lugar la descomposición de los productos de partida, 2-clorofuranidina y 2-cloropiranidina.

25 Cuando se emplean derivados de mercurio de uracilos 5-substituidos y después de que la reacción ha terminado, se añade etanol a la mezcla de reacción calentando esta última a 25-30°C y

se pasa sulfuro de hidrógeno para precipitar sulfuro de mercurio. Se aspira el precipitado y la solución se evapora a sequedad. El residuo seco se recristaliza de cloroformo.

5 Empleando derivados bis-trimetilsilílicos de uracilos 5-substituídos y después de que la reacción ha terminado, se añade etanol acuoso a la mezcla de reacción y se agita durante 2 horas. Se separa el precipitado, se lava con etanol y se recristaliza de cloroformo.

10 Es aconsejable, sin embargo, efectuar estas reacciones en un disolvente orgánico anhidro.

En el caso de que se empleen derivados de mercurio de uracilos 5-substituídos y después de que la reacción ha terminado, el disolvente se evapora al vacío a la temperatura más baja posible y a continuación se añade acetona seca que también se evapora al vacío. El residuo se cristaliza fácilmente, se aspira, se lava con etanol y se seca con aire. Este mismo método se emplea para 15 los derivados bis-trimetilsilílicos de uracilos 5-substituídos.

Con objeto de obtener sales de metal alcalino de derivados de N_1 -(2'-furanidil) y N_1 -(2'-piranidil) de uracilos 5-substituídos, 20 se tratan estos últimos con una solución acuosa alcalina o una solución acuosa de una sal de metal alcalino de un ácido débil, o una solución alcohólica de un alcoholato de metal alcalino.

Así, se obtienen las soluciones de los citados compuestos. Con objeto de obtener soluciones de sales de metal en forma inyectable, el proceso se lleva a cabo en condiciones asépticas (en los 25

casos en que se emplean soluciones acuosas alcalinas o sales de metal alcalino de ácidos débiles.

En caso necesario, las sales de metal alcalino de derivados de N_1 -(2'-furanidil) y N_1 -(2'-piranidil) de uracilos 5-substituídos pueden aislarse de dichas soluciones en forma cristalina evaporando las soluciones al vacío bajo condiciones suaves (a la temperatura más baja posible).

Los compuestos obtenidos por el procedimiento de la presente invención poseen un efecto inhibitor sobre el sarcoma 180 y se caracterizan por un infimo grado de toxicidad. Por tanto, el N_1 -(2'-furanidil)-5-fluorouracilo posee un efecto inhibitor sobre el sarcoma 180 y carcinosarcoma de Walker. Al mismo tiempo, este compuesto es aproximadamente 6 veces menos tóxico que el 5-fluorouracilo. La toxicidad aguda ha sido determinada en ratones con peso de 18-20 g, a los cuales se administró una dosis única por vía intraabdominal. La dosis letal media (DL_{50}) calculada según el método de Litchfield y Wilcoxon fué de 750 mg/kg, siendo de 130 mg/kg la del 5-fluorouracilo.

Una de las ventajas de las sales de los metales alcalinos de N_1 -(2'-furanidil)-y N_1 -(2'-piranidil)-uracilos 5-substituídos frente a los compuestos básicos es su buena solubilidad en agua, por lo que se utiliza una solución acuosa al 5% de sal sódica de N_1 -(2'-furanidil)-5-fluorouracilo para la administración por vía intravenosa.

Hecha la descripción del invento se describen a continuación

varios ejemplos prácticos, no limitativos, referidos al posible camino para su obtención según las líneas del procedimiento preconizado, industrializable, empleando cantidades mayores a las expuestas.

5 EJEMPLO 1:

Se forma, bajo agitación vigorosa, una mezcla de 32,87 g (0,1 mol) de 5-fluorouracilmercurio, 100 ml de dimetilformamida y 50 ml de tolueno y se seca por destilación azeotrópica del tolueno. Se enfría a -40°C y a continuación se pasa una corriente de nitrógeno seco y a la mezcla se le añade lentamente una solución de 10 21,3 g (0,2 moles) de 2-clorofuranidina en 20 ml de dimetilformamida seca, manteniendo la temperatura entre -40° y -30°C . Después de que la reacción ha terminado (cuya indicación es la disolución completa del 5-fluorouracilmercurio), es decir, después de unas 15 3-4 horas, se destilan 60-80 ml del disolvente al vacío a una temperatura no superior a los 35°C ; a continuación, se añaden 50-70 ml de acetona seca que también se destilan al vacío. El residuo se cristaliza fácilmente. Se recoge, se lava tres veces con pequeñas cantidades de etanol (10 ml cada vez) y se seca con aire. Se 20 obtienen 12,2 g de N_1 -(2'-furanidil)-5-fluorouracilo en forma de sólidos cristalinos blancos, con punto de fusión de 160 - 162°C . Por tratamiento adicional de las aguas madres se obtienen 3,0 g más del producto. Rendimiento: 75% del teórico, basado en el 5-fluorouracilmercurio de partida.

25 Después de recristalización de etanol, se obtienen 14,3 g de

N_1 -(2'-furanidil)-5-fluorouracilo. Punto de fusión: 164-165°C.

Análisis elemental ($C_8H_9O_3N_2F$): Encontrado (%): C 48,34; H 4,73; N 14,27. Calculado (%): C 47,99; H 4,50; N 14,00.

EJEMPLO 2

5 El proceso es el mismo que el descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 34,51 g (0,1 mol) de 5-clorouracilmercurio y 21,3 g (0,2 moles) de 2-clorofuranidina a una temperatura de -20°C a -15°C. Se obtienen 17,3 g (80% del rendimiento teórico basado en el 5-clorouracilmercurio de partida) de N_1 -(2'-furanidil)-5-clorouracilo en forma de sustancia cristalina blanca. El producto final se recrystaliza de etanol. Punto de fusión: 198°C (descomp.).

10 Análisis elemental ($C_8H_9O_3N_2Cl$): Hallado (%): C 44,25; H 4,31; N 13,67. Calculado (%): C 44,40; H 4,14; N 12,93.

EJEMPLO 3

15 El proceso es el mismo que el descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 38,96 g (0,1 mol) de 5-bromouracilmercurio y 21,3 g (0,2 moles) de 2-clorofuranidina a una temperatura de -25° a -20°C. Se obtienen 15,7 g (60% del teórico basado en el 5-bromouracilmercurio de partida) de N_1 -(2'-furanidil)-5-bromouracilo en forma de sustancia cristalina blanca. El producto se recrystaliza de etanol. Punto de fusión: 196°C (descomp.).

20 Análisis elemental ($C_8H_9O_3N_2Br$): Hallado (%): C 36,10; H 3,68; N 11,11. Calculado (%): C 36,76; H 3,44; N 10,73.

EJEMPLO 4

25 El proceso es el mismo que el descrito en el Ejemplo 1, pero

partiendo de 43,7 g (0,1 moles) de 5-yodouracilomercurio y haciéndolo reaccionar con 21,3 g (0,2 moles) de 2-clorofuranidina a una temperatura de -25°C a -15°C . Se obtienen 17,6 g de N_1 -(2'-furanidil)-5-yodouracilo en forma de cristales ligeramente amarillos -

5 (53% del rendimiento teórico basado en el 5-yodouracilmercurio de partida). Punto de fusión: 174° (descomp.); recristalizado de etanol.

Análisis elemental ($\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_3\text{N}_2\text{I}$): Hallado (%): C 31,00; H 3,27; N 9,41. Calculado (%): C 31,15; H 2,92; N 9,25.

10 EJEMPLO 5

El proceso es el mismo que el descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 32,5 g (0,1 mol) de monotiminilmercurio y 21,3 g (0,2 moles) de 2-clorofuranidina a una temperatura de 0° a $+10^{\circ}\text{C}$. Después de eliminar la dimetilformamida se obtienen 15,2 g de un -

15 producto cristalino, el cual se disuelve en etanol y a una temperatura de 30°C se pasa sulfuro de hidrógeno a través de la solución a fin de precipitar las impurezas del cloruro de mercurio.

El sulfuro de mercurio precipitado se separa y lava con etanol. La solución de etanol es evaporada a continuación al vacío hasta sequedad y el residuo recristalizado de cloroformo. Se obtienen

20 9,4 g (48% del rendimiento teórico) de N_1 -(2'-furanidil)-timina en forma de sustancia cristalina blanca. Punto de fusión: $176,5^{\circ}$ - 178°C .

Análisis elemental ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2$): Hallado (%): C 55,40; H 6,30; N 14,71. Calculado (%): C 55,09; H 6,17; N 14,28.

25

EJEMPLO 6

El proceso es el mismo que el descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 18,0 g (0,1 mol) de 5-trifluorometilmercurio y 21,3 g (0,2 moles) de 2-clorofuranidina a una temperatura de -30° a -25°C . Se obtienen 17,5 g (70% del rendimiento teórico) de N_1 -(2'-furanidil)-5-trifluorometiluracilo en forma de sustancia cristalina blanca. El producto final se recristaliza de etanol. Punto de fusión: 182 - 184°C (descomp.).

Análisis elemental: $(\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3\text{N}_2\text{F}_3)$: Hallado (%): C 43,31; H 3,78; N 10,95. Calculado (%): C 43,20; H 3,63; N 11,20.

EJEMPLO 7

El proceso es el mismo que el descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 32,87 g (0,1 mol) de 5-fluorouracilmercurio y 24,81 g (0,2 moles) de 2-cloropiránidina a una temperatura de -25° a -20°C . Se obtienen 15,4 g (72% del rendimiento teórico) de N_1 -(2'-piranidil)-5-fluorouracilo en forma de sustancia cristalina blanca. El producto final se recristaliza de etanol. Punto de fusión: 170° - 172°C (descomp.).

Análisis elemental $(\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}_2\text{F})$: Hallado (%): C 50,12; H 5,10; N 13,21. Calculado (%): C 50,46; H 5,18; N 13,08.

EJEMPLO 8

13 g (0,1 mol) de 5-fluorouracilo y 21,7 g (0,2 moles) de clorotrimetilsilano en presencia de 20,2 g de trietilamina se agitan durante 7 horas a temperatura ambiente en 300 ml de tolueno seco. El clorhidrato de trietilamina precipitado se filtra en atmósfera

de nitrógeno seco, se lava con tolueno y el filtrado se concentra por destilación al vacío mientras la mayor parte de tolueno se evapora. La solución oleosa resultante se enfría a continuación a -30°C en atmósfera de nitrógeno seco, y se añaden 10,6 g (0,1 mol) de 2-clorofuranidina mientras la mezcla se agita vigorosamente. Se continua la agitación durante 2 horas, dejando que la temperatura aumente gradualmente a temperatura ambiente. Después se añaden 20 ml de etanol acuoso y se continua la agitación durante otras 2 horas. El sólido precipitado se filtra, se lava con 20 ml de etanol y se extrae con cloroformo. 2,6 g (20% del rendimiento teórico) de 5-fluorouracilo quedan como un sólido sin disolver. De la solución de cloroformo se obtienen 10,0 g (50% del rendimiento teórico basado en el 5-fluorouracilo de partida) en forma de sólido cristalino blanco. Punto de fusión: $164-165^{\circ}\text{C}$.

Análisis elemental ($\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_3\text{N}_2\text{F}$): Hallado (%): C 48,25; H 4,62; N 14,15. Calculado (%): C 47,99; H 4,50; N 14,00.

EJEMPLO 9

13 g (0,1 mol) de 5-fluorouracilo, 1 ml de clorotrimetilsilano y 60 ml de hexametildisilazano se calientan durante 4 horas a temperatura de $150-170^{\circ}\text{C}$. El exceso de hexametilsilazano se destila al vacío a 1 mmHg (la temperatura del baño no es superior a $50-60^{\circ}\text{C}$). El residuo oleoso se enfría en atmósfera de nitrógeno seco a -30°C . Se añaden 10,6 g (0,1 mol) de 2-clorofuranidina bajo agitación vigorosa. La agitación se continua durante 2 horas mientras la temperatura se eleva gradualmente a temperatura am-

biente. Entonces, se añaden 20 ml de etanol acuoso y la agitación se continua durante 2 horas más. El precipitado se separa, se lava en 20 ml de etanol y se extrae con 100 ml de una mezcla de cloroformo y éter (3:1). 2,0 g de 5-fluorouracilo (15% del rendimiento teórico) quedan como un sólido sin disolver.-De la solución cloroformo-éter, se obtienen 13 g de N₁-(2'-furanidil)-5-fluorouracilo (65% del rendimiento teórico basado en el 5-fluorouracilo de partida) en forma de sólido blanco. Punto de fusión: 164,5^o - 165,5^oC.

Análisis elemental: (C₈H₉O₃N₂F): Hallado (%): C 48,00; H 4,40; N 14,20. Calculado (%): C 47,99; H 4,50; N 14,00.

EJEMPLO 10

A 14 g (0,25 moles) de hidróxido potásico en 1000 ml de agua destilada, a una temperatura de 40^oC, se añaden 50 g (0,25 moles) de N₁-(2'-furanidil)-5-fluorouracilo; la mezcla se agita hasta disolución completa de los componentes y se filtra. Bajo condiciones asépticas se obtiene una solución de sal potásica de N₁-(2'-furanidil)-5-fluorouracilo.

EJEMPLO 11

Bajo condiciones asépticas, 23 g (0,27 moles) de bicarbonato sódico se disuelven en 1000 ml de agua destilada; la solución se calienta a 40^oC y se añaden 50 g (0,25 moles) de N₁-(2'-furanidil)-5-fluorouracilo bajo agitación. Se continua la agitación hasta disolución completa de los componentes. La solución se pasa a continuación a través de filtros a prueba de gérmenes. Se obtiene

una solución de sal sódica de N_1 -(2'-furanidil)-5-fluorouracilo preparada para envasar en ampollas.

EJEMPLO 12

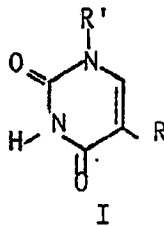
5 5 g (0,025 moles) de N_1 -(2'-furanidil)-5-fluorouracilo se disuelven, bajo agitación y calentamiento, en 50 ml de etanol absoluto y se añade una solución de etilato sódico (0,57 g de sodio, 0,025 at.g) en 15 ml de etanol absoluto. La solución obtenida se evapora al vacío a una temperatura de 20-25°, formándose un residuo de sal sódica de N_1 -(2'-furanidil)-5-fluorouracilo. La sal se
10 filtra, se lava en 10 ml de etanol absoluto y se seca al vacío a 20-25°C. El rendimiento de la sal sódica de N_1 -(2'-furanidil)-5-fluorouracilo es de 5,5 g (90% del teórico).

Análisis elemental ($C_8H_8O_3N_2FNa$): Hallado (%): C 42,90; H 3,52; N 21,73. Calculado (%): C 43,05; H 3,64; N 21,51.

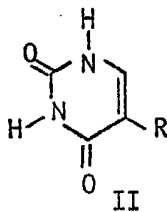
15 Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente como para poder ser llevada a la práctica por técnico en la materia, se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita a las variaciones de detalle que no alteren a la esencia de la invención resumida en sus detalles de novedad en las siguientes reivindicaciones que extractan, resumen y complementan a la memoria
20 que antecede.

REIVINDICACIONES

19) - Procedimiento de fabricación de nuevos derivados de uracilo de fórmula I:



10 donde R es un radical seleccionado del grupo consistente en metilo, trifluorometilo o halógeno y R' es un radical seleccionado del grupo consistente en α -piranidil ó, preferentemente, α -furanidil, caracterizado por hacer reaccionar los mercurio-derivados o bis-trimetilsilil-derivados de los compuestos de fórmula II:



20 donde R tiene igual significado que en I, con 2-cloropiranimidina o 2-clorofuranidina a una temperatura que puede oscilar entre -60°C y +40°C, en un medio inerte tal como el constituido por disolventes orgánicos, preferiblemente, dimetilformamida, tolueno o hexametildisilazano (seguido de eliminación del mercurio en forma de sulfuro, si se ha empleado el mercurio-derivado, por tratamiento con sulfuro de hidrógeno), recuperación del producto crudo y recristalización final.

25 29) - Procedimiento de fabricación de nuevos derivados de uracilo de fórmula I en forma de sal sódica según la Reivindicación 1ª, caracterizado por tratar los compuestos de fórmula I con una

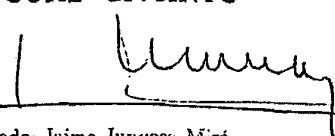
solución acuosa de un álcali, de una sal alcalina de un ácido dé-
bil o una solución alcohólica, preferentemente metanólica o eta-
nólica, de un alcoholato alcalino tal como el metilato o etilato,
seguido de eliminación del disolvente si se desea obtener la sal
5 cristalina, pudiéndose emplear directamente en terapéutica en for-
ma de solución acuosa.

3ª) - PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE NUEVOS DERIVADOS DE URA-
CILO.

10 Todo ello tal y como ha quedado descrito y reivindicado en la
presente memoria que consta de trece hojas foliadas y mecanogra-
fiadas por una sola de sus caras.

Barcelona para Madrid, 5 MAYO 1977

15 FERRER INTERNACIONAL, S.A.
pa.
PASCUAL CIVANTO
P. P.


Firmado: Jaime Juncosa Miró

20

25