



ESPAÑA

CONCEDIDA

- 1 FEB. 1978

10	ES	11	458886	10	A3
21		22	FECHA DE PRESENTACION 12-5-77		

17	FECHA DE PUBLICIDAD	21	CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K
----	---------------------	----	--

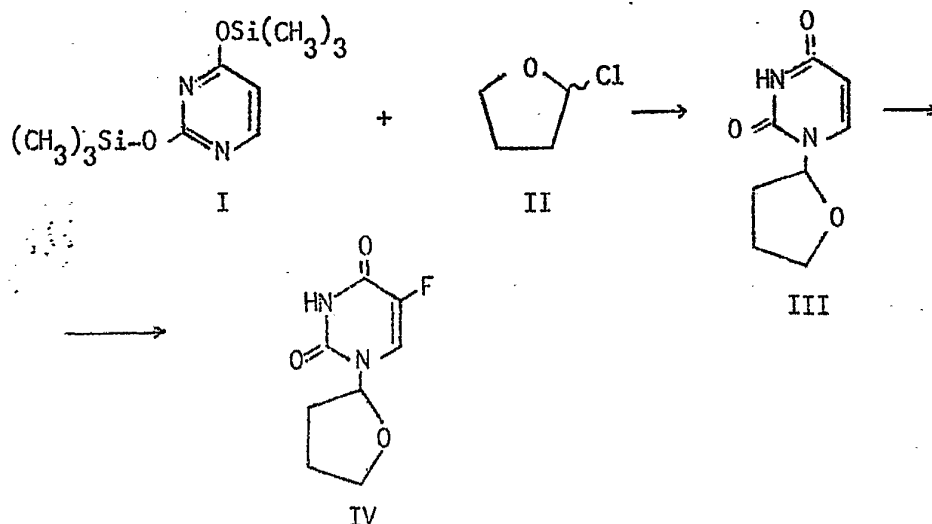
24	TITULO DE LA INVENCIÓN
"PROCESAMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO DE URACILO"	
26 PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION Patente USA nº 3948897 a favor de U.S. Secretary of Health, Education and Welfare, solicitada el 9-10-73 y concedida el 6-4-76.	

27	SOLICITANTE (ES)	FERRER INTERNACIONAL, S.A.
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		Gran Vía Carlos III, 94 - BARCELONA.-
28	INVENTOR (ES)	
29	TITULAR (ES)	
30	REPRESENTANTE	PASCUAL CIVANTO CANTO

En el tratamiento de los tumores malignos, especialmente los de mama e intestino, se está prestando gran interés hoy en día en desarrollar compuestos que sean menos tóxicos en algunos casos que el análogo básico de pirimidina, tal como el 5-fluorouracilo, el cual se utiliza actualmente en dicha terapéutica.

El objeto de la presente invención se refiere a la obtención de uno de dichos compuestos relacionados con el 5-fluorouracilo, es decir, el 1-(2-tetrahidrofuranyl)-5-fluorouracilo, compuesto heterocíclico que es una furanidil-pirimidina, ha demostrado poseer una menor toxicidad que el 5-fluorouracilo. Sus propiedades antitumorales, semejantes a las del compuesto básico, 5-fluorouracilo, le hacen principalmente adecuado para el tratamiento del cáncer de mama y tumores del tracto digestivo. Aparentemente, el mecanismo de acción del 1-(2-tetrahidrofuranyl)-5-fluorouracilo puede consistir en bloquear la síntesis del DNA a nivel de timidilato.

El proceso de obtención del compuesto de la presente invención se basa en el siguiente esquema de reacción:



Según dicho esquema, el compuesto de reacción 2-clorotetrahidrofurano (II) se condensa con el 2,4-bis-trimetilsililuracilo (I) para formar el 1-(2-tetrahidrofuranyl)uracilo (III). La reacción se efectúa en frío, a  $-78^{\circ}\text{C}$  aproximadamente, en presencia de un hidrocarburo halogenado seco, tal como el cloruro de metileno. Se utiliza un pequeño exceso molar del reactivo de furano, como por ejemplo, 1,08 moles : 1,00 mmoles : 1 ml.

El producto 1-(2-tetrahidrofuranyl)-5-fluorouracilo (IV) se forma a partir de (III) por fluoración directa del anillo de uracilo, utilizando trifluorometilhipofluorito como agente fluorante y como disolvente un hidrocarburo halogenado, bajo las mismas condiciones en frío, a  $-78^{\circ}\text{C}$  (hielo seco ; acetona). El aducto fluorado se separa después de que la reacción se ha completado por medio de una mezcla de hidróxido de amonio y metanol, a la concentración de 1:10. El producto IV se extrae y recupera empleando un hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo.

Se ha comprobado que en la reacción de 2-clorotetrahidrofurano con 2,4-bis-trimetilsililuracilo se consiguen unos resultados de un 50% más sobre los valores publicados en la fabricación del 1-(2-tetrahidrofuranyl)-5-fluorouracilo (III), utilizando un disolvente seco diferente de agua, es decir, un hidrocarburo halogenado, preferentemente el cloruro de metileno. Asimismo, en la fase final donde el 1-(2-tetrahidrofuranyl)-5-fluorouracilo se recupera de las impurezas, se han conseguido resultados satisfactorios con la utilización de un disolvente orgánico conteniendo

halógeno, tal como el cloroformo, a fin de aislar el producto.

En ambos pasos se pueden utilizar otros disolventes halogenados, tales como los haluros de alqueno inferiores, como por ejemplo, bromuro de metileno, cloruro de etileno, bromuro de etileno, tetracloruro de carbono y cloroformo.

El procedimiento de obtención del 1-(2-tetrahidrofuranyl)-5-fluorouracilo descrito en la Patente Británica Nº 1,168,391 difiere del de la presente invención en que, en el primero la síntesis de dicho producto se lleva a cabo por condensación del derivado bis-trimetilsilílico de 5-fluorouracilo y 2-clorotetrahidrofurano, mientras que el procedimiento de esta invención presenta otra alternativa de síntesis al utilizar una fluoración directa del 1-(2-tetrahidrofuranyl)-5-fluorouracilo como reacción final, obteniéndose de esta forma un rendimiento del 65% con un proceso más simple.

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:

#### EJEMPLO 1: Preparación de 2-clorotetrahidrofurano (II)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml provisto de entrada de gas y agitación magnética, se introducen 25 ml de cloruro de metileno seco y 21,0 g (0,3 moles) de 2,3-dihidrofurano recién destilado. Esta solución se enfría a  $-78^{\circ}\text{C}$  (baño de hielo seco-

acetona) y se agita introduciendo al mismo tiempo 0,28 moles de cloruro de hidrógeno gas seco por medio de un medidor de flujo a una velocidad de 150 ml/minuto durante 41,7 minutos. La solución incolora obtenida se deja en reposo toda una noche a -20°C, des-  
5 tilándose por la mañana el cloruro de metileno a presión atmosférica. La destilación fraccionada en vacío (trompa de agua a 25 mm) da el producto en forma de líquido blanco (Rto.: 45%). Punto de ebullición: 53-56,5<sup>o</sup>/25 mm.  $n_D^{25}$  1.460. El 2-cloro derivado de tetrahidrofurano se obtiene algo inestable pero puede ser utili-  
10 zado si se deja en reposo sobre tamices moleculares (Linde, 4A) a -20°C durante 18 horas, dando buenos rendimientos durante la condensación con el derivado bis-trimetilsilílico de uracilo(I).

EJEMPLO 2: Preparación de 1-(2-tetrahidrofuranyl)uracilo (III)

según el método de Sniker et al: "Analogos of Pyrimidine Nucleosides": Chem.Heterocycl.Com., (Russia), Eng.  
15 Ed. 5, 130 (1969).

Se forma una mezcla de 5 g (44,6 mmoles) de uracilo (secado al vacío a 25°C, durante 1 hora), 25 ml de hexametildisilano y 20 mg de sulfato de amonio seco, la cual se calienta a 160°C du-  
20 rante 18 horas. Se destila el exceso de hexametildisilano al vacío (25 mm, baño de aceite a 70°C), se añaden 10 ml de xileno se-  
co y se elimina por destilación al vacío. El residuo (líquido in-  
coloro) se disuelve en 150 ml de cloruro de metileno seco, se en-  
fria a -78°C y a continuación se añade el exceso de 2-clorotetra-  
25 hidrofurano. Se observa que la sustitución del disolvente cloruro

de metileno proporciona un rendimiento con resultados excelentes sobre los descritos en la literatura (45,5% frente a 33%). La proporción del 2-clorofurano, uracilo, y disolvente es de 1,08 moles: 1 mmol : 1 ml. La mezcla de reacción se tapa y se deja a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La concentración de la solución al vacío (con aspirador y luego con bomba de aceite) deja un residuo oleoso que se tritura con 50 ml de éter etílico - metanol (10 : 1) enfriado a 0°C, resultando la separación de un sólido blanco.

5

Dicho sólido se recristaliza de una cantidad mínima de acetato de etilo para dar un producto puro de un 45,5% (71% basado en el uracilo recuperado) de 1-(2-tetrahidrofuranyl)uracilo, con punto de fusión: 99-101°C; U.V. e I.R. concuerdan con los descritos en la referencia citada; NMR  $\delta$  11,3 (brs., 1H, NH);  $\delta$  7,64 (d, 1H,  $J_{5,6} = 8$  Hz,  $H_6$ );  $\delta$  6,02 (m, 1H,  $H_1$ );  $\delta$  5,64 (d, 1H  $J_{5,6} = 8$  Hz,  $H_5$ ).

10

15

EJEMPLO 3: Preparación de 1-(2-tetrahidrofuranyl)-5-fluorouracilo (IV)

En un matraz de fondo redondo de 200 ml provisto de toma de corriente al vacío, en cuya parte superior se colocó un condensador Dewar con tubo de secado, se introduce una solución de 4,02 g (22 mmoles) de 1-(2-tetrahidrofuranyl)uracilo (III) en 120 ml de cloruro de metileno de grado AR bajo agitación magnética. A la solución formada se pasa una corriente de nitrógeno mientras se enfría el matraz a -78°C (hielo seco-acetona) y se añade a continuación nitrógeno líquido al condensador Dewar. 726 ml (24,2 mmo-

20

25

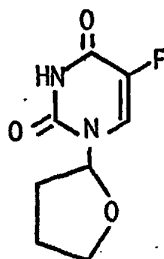
les) de trifluorometilhipofluorito se vierten sobre la superficie de la solución fría agitada durante 25 minutos (velocidad de flujo, 30 ml/min.). De la solución obtenida se separa un sólido blanco y después de 25 min. no se observa ninguna sustancia absorbente en la zona de 250-340 mm en el UV. Se concentra la solución al vacío para dar un sólido blanco, y a continuación se añade de una vez una solución enfriada a -20°C de 13 ml de hidróxido de amonio concentrado en 130 ml de metanol. Se añade otra fracción de 40 ml de metanol por 4 g de dióxido de carbono sólido. Por concentración al vacío da un sólido blanco que se extrae con CHCl<sub>3</sub> caliente (3 x 50 ml). Después de la filtración, los extractos de cloroformo combinado se concentran al vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se recristaliza de etanol (12 ml), obteniéndose 2,65 g (50%), punto de fusión 164-166°C. Una segunda recristalización de una cantidad mínima de etanol (23 ml) da un punto de fusión de 168-169°C. No se observa ninguna depresión en el punto de fusión de la adición de este material con una muestra preparada por un método diferente. Los espectros IR, UV y NMR son idénticos a los de la muestra: pmr  $\delta$  11,17 (brs, 1H, NH);  $\delta$  7,81 (d, J<sub>F,6'</sub>, 7H<sub>Z'</sub>, 1H, H<sub>6'</sub>);  $\delta$  5,89 (m, 1H, H<sub>Z'</sub>).

Descrita la esencialidad de la invención, debe hacerse constar que en la misma se podrán efectuar cuantas variaciones de detalle pueda aconsejar la experiencia, siempre que con ellas no se modifique su idea fundamental que se concreta y resume en las siguientes reivindicaciones.

1

REIVINDICACIONES

1<sup>a</sup>) - Procedimiento de obtención de un nuevo derivado de uracilo, de fórmula (I):



I

10

caracterizado por hacer reaccionar 2-clorotetrahidrofurano con 2,4-bis-trimetilsililuracilo en un disolvente del tipo hidrocarburo halogenado para dar 1-(2-tetrahidrofuranyl)uracilo, el cual se fluorura directamente con un exceso de trifluorometilhipofluorito a -78°C aproximadamente descomponiendo el compuesto de adición formado con hidróxido de amonio-metanol en frío, y separando y extrayendo el producto I mediante un disolvente del tipo hidrocarburo halogenado.

15

2<sup>a</sup>) - Procedimiento de obtención de un nuevo derivado de uracilo según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado por seleccionar el disolvente del tipo hidrocarburo halogenado del grupo consistente en haluros de alquileo inferiores, cloroformo y tetracloruro de carbono.

20

3<sup>a</sup>) - PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO DE URACILO.

25

Todo ello tal y como ha quedado descrito y reivindicado en la

presente memoria que consta de ocho hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

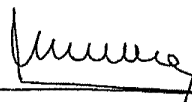
Barcelona para Madrid, 12 MAYO 1977

FERRER INTERNACIONAL, S.A.

pa.

PASCUAL CIVANTO

P. P.

  
Firmado: Jaime Juncosa Miró

5

10

15

20

25