

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



CONCEDIDA

1 FEB 1978

PATENTE DE INTRODUCCION

10 ES	11 NUMERO	10 A3
	458887	
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	12-5-77	

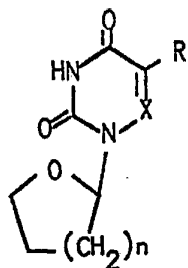
13 FECHA DE PUBLICIDAD	14 CLASIFICACION INTERNACIONAL
	C07D//A61K

15 TITULO DE LA INVENCIÓN
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE URACILO"
16 PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION
Patente Belga nº 807.556 a favor de INSTITUT ORGANICHESKOGO SINTEZA LATVIISKOI, solicitada el 20-11-73 y concedida el 20-5-74

17 SOLICITANTE (S)
FERRER INTERNACIONAL, S.A.
DIRECCION DEL SOLICITANTE
Gran Vía Carlos III, 94 - BARCELONA
18 INVENTOR (S)
19 REPRESENTANTE
20 REPRESENTANTE
PASCUAL CIVANTO CANTO

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de derivados de uracilo, y más particularmente a la preparación de N₁-(2'-furanidil)-uracilos y N₁-(2'-piranidil)-uracilos de fórmula general:

5



10

en la que R representa un átomo de hidrógeno, halógeno, metilo o trihalógenometilo, X representa el grupo CH o un átomo de N y n tiene un valor de 1 ó 2.

15

Los compuestos de la presente invención poseen actividad fisiológica y se utilizan en terapéutica. Así, por ejemplo, el N₁-(2'-furanidil)-5-fluorouracilo es activo como medicamento anticanceroso y se aplica en el tratamiento de cáncer gastrointestinal y de mama.

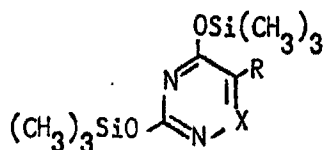
20

Ya ha sido descrito otro procedimiento de fabricación de dichos compuestos, que consiste en hacer reaccionar derivados de 2,4-bis-(trimetilsilil)-uracilos con 2-clorofuranidina ó 2-cloropiranidina.

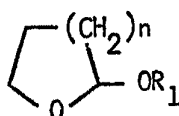
25

Existen ciertos inconvenientes en la puesta en práctica del mencionado procedimiento, como por ejemplo que es necesario trabajar con productos inestables, tales como la 2-clorofuranidina y la 2-cloropiranidina, y de realizar el proceso a bajas temperaturas, de -20º a -10ºC.

La presente invención tiene por objeto el desarrollo de una síntesis viable a escala industrial de N_1 -(2'-furanidil)-uracilos y N_1 -(2'-piranidil)-uracilos, consistiendo en hacer reaccionar 2,4-bis-(trimetilsilil) uracilos de fórmula general:

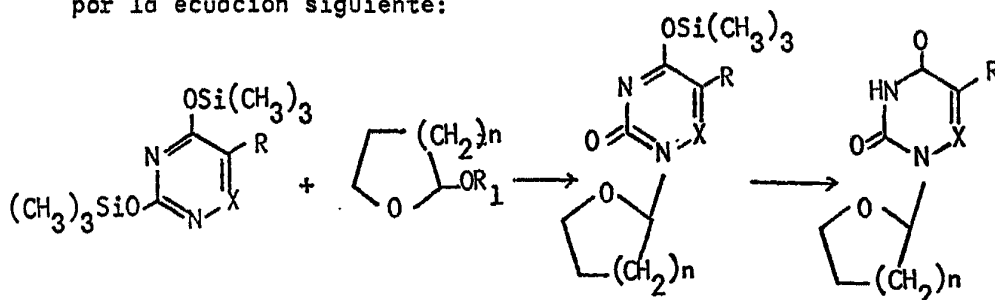


donde R y X tienen el mismo significado que el indicado anteriormente, con un éter cíclico 2-sustituído de fórmula general:



donde R_1 representa un resto de acilo o de alquilo y n tiene un valor de 1 a 2, en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts, en un medio orgánico, inerte a los compuestos iniciales indicados.

La reacción de los compuestos indicados se puede representar por la ecuación siguiente:



donde R, X, R_1 y n tienen el mismo significado que el indicado anteriormente.

25 El empleo de los éteres cíclicos 2-sustituídos descritos an-

teriormente, permite la obtención de N_1 -(2'-furanidil)-uracilos y N_1 -(2'-piranidil)-uracilos de alta pureza y con un rendimiento mucho más elevado, superior en un 10 a un 15% en relación con los resultados del otro procedimiento mencionado, simplificando considerablemente la técnica de la realización del proceso así como el aislamiento del producto previsto.

A continuación se describe la forma de obtener los derivados de uracilo indicados según el procedimiento de la presente invención.

A una solución del derivado 2,4-bis-(trimetilsilil) de uracilo se añade, en un disolvente orgánico, el éter cíclico 2-sustituido y lentamente, gota a gota, se añade la solución del catalizador indicado en el disolvente orgánico. La reacción se efectúa durante 1-2 horas a temperatura ambiente o a una temperatura mayor dependiendo de los componentes iniciales seleccionados, y a presión atmosférica. A fin de aislar el producto a partir de la mezcla de reacción, se separa el disolvente al vacío y se añade etanol al residuo para extraer el grupo trimetilsilil que queda. Se agita la mezcla durante 2 horas y se separa por aspiración el precipitado de N_1 -(2'-piranidil)-uracilo o de N_1 -(2'-furanidil)-uracilo; a continuación se lava sobre filtro con una pequeña cantidad de etanol enfriado. El producto obtenido se recristaliza de cloroformo.

Como catalizador, se puede emplear $SnCl_4$, $TiCl_4$, $ZnCl_2$, $AlCl_3$, $SiCl_4$, $BF_3 \cdot (C_2H_5)_2O$ y otros de Friedel-Crafts.

Como disolvente, se puede emplear 1,2-dicloroetano, cloroformo, cloruro de metileno, benceno, acetonitrilo, dimetilformamida y otros disolventes orgánicos.

Es preferible utilizar el SnCl_4 como catalizador y como disolvente orgánico el cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano.

La relación molecular entre el derivado 2,4-bis-(trimetilsilil) de uracilo, el éter cíclico 2-sustituído y el catalizador puede escogerse de los límites de 1/1 - 2/0,5 - 2, siendo la relación óptima de 1/1, 5/0,7.

A título ilustrativo no limitativo dentro de la esencia de la invención se describen varios ejemplos del camino a seguir para la obtención del compuesto descrito según las líneas del procedimiento preconizado, industrializable, empleando cantidades mayores a las expuestas, guardando los criterios de proporcionabilidad adecuados.

EJEMPLO 1: N_1 -(2'-furanidil)-5-metiluracilo

En un matraz de fondo redondo provisto de agitación mecánica, termómetro, cuentagotas y ampolla de cloruro de calcio, se introducen 8,1 g (0,03 moles) de 2,4-bis-(trimetilsilil)-5-metiluracilo, 5,1 g (0,039 moles) de 2-acetoxifuranidina y 30 ml de dicloroetano anhidro. En el transcurso de la agitación, se añade una solución de 5,2 g (2,3 ml, 0,02 moles) de tetracloruro de estaño en 10 ml de dicloroetano. Se hace reaccionar la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente al vacío y al residuo se le añaden 18 ml de etanol gota a gota. Se

agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se separa por aspiración. Se obtienen 5 g de N_1 -(2'-furanidil)-5-metiluracilo (85% del teórico, calculado sobre 2,4-bis-(trimetilsilil)-5-metiluracilo), en forma de sustancia cristalina blanca cuyo punto de fusión es 182-184°C (cloroformo).

Análisis elemental ($C_9H_{12}O_3N_2$): Hallado (%): C 55,31; H 6,28; N 14,18. Calculado (%): C 55,09; H 6,17; N 14,28.

EJEMPLO 2: N_1 -(2'-furanidil)-5-fluorouracilo

El proceso es el mismo que el descrito en el Ejemplo 1, pero partiendo de 8,2 g (0,03 moles) de 2,4-bis-(trimetilsilil)-5-fluorouracilo y de 5,1 g (4,7 ml, 0,039 moles) de 2-acetoxifuramidina en un medio de cloruro de metileno, en presencia de 5,2 g (2,3 ml, 0,02 moles) de tetracloruro de estaño. Se obtienen 4,9 g (82% del teórico) de N_1 -(2'-furanidil)-5-fluorouracilo en forma de sustancia cristalina blanca cuyo punto de fusión es 166-168°C (cloroformo).

Análisis elemental ($C_8H_9O_3N_2F$): Hallado (%): C 48,24; H 4,73; N 14,25. Calculado (%): C 47,99; H 4,50; N 14,00.

EJEMPLO 3: N_1 -(2'-furanidil)-5-bromouracilo

El proceso es el mismo que el descrito en el Ejemplo 1, pero partiendo de 10,1 g (0,03 moles) de 2,4-bis-(trimetilsilil)-5-bromouracilo y de 5,1 g (4,7 ml, 0,039 moles) de 2-acetoxifuramidina en un medio de cloroformo, en presencia de 5,2 g (2,3 ml, 0,02 moles) de tetracloruro de estaño, durante 2 horas a 35-40°C. Se obtienen 5,0 g (64% del teórico) de N_1 -(2'-furanidil)-5-bromo-

6

uracilo en forma de sustancia cristalina blanca cuyo punto de fusión es 208-210°C (descomposición) (cloroformo).

Análisis elemental ($C_8H_9O_3N_2Br$): Hallado (%): C 36,28; H 3,63; N 11,01. Calculado (%): C 36,76; H 3,44; N 10,73.

5 EJEMPLO 4: N_1 -(2'-furanidil)-5-trifluorometiluracilo

El proceso es el mismo que el descrito en el Ejemplo 1, pero partiendo de 9,7 g (0,03 moles) de 2,4-bis-(trimetilsilil)-5-trifluorometiluracilo y de 5,1 g (4,7 ml, 0,039 moles) de 2-acetoxifuranidina en un medio de cloruro de metileno, en presencia de
10 5,2 g (2,3 ml, 0,02 moles) de tetracloruro de estaño, durante 2 horas a temperatura ambiente. Se obtienen 6,0 g (80% del teórico) de N_1 -(2'-furanidil)-5-trifluorometiluracilo en forma de sustancia cristalina blanca cuyo punto de fusión es 206-208°C (cloroformo).

15 Análisis elemental ($C_9H_9N_2O_3F_3$): Hallado (%): C 43,18; H 3,51; N 11,00. Calculado (%): C 43,21; H 3,63; N 11,20.

EJEMPLO 5: N_1 -(2'-furanidil)-6-azauracilo

El proceso es el mismo que el descrito en el Ejemplo 1, pero partiendo de 7,7 g (0,03 moles) de 2,4-bis-(trimetilsilil)-6-azauracilo y de 5,1 g (4,7 ml, 0,039 moles) de 2-acetoxifuranidina
20 en un medio de dicloretano, en presencia de 5,2 g (2,3 ml, 0,02 moles) de tetracloruro de estaño, durante 2 horas a temperatura ambiente. Se obtienen 3,4 g (62% del teórico) de N_1 -(2'-furanidil)-6-azauracilo en forma de sustancia cristalina blanca cuyo punto
25 de fusión es 121-123°C (tetracloruro de carbono).

Análisis elemental ($C_7H_9N_3O_3$): Hallado (%): C 45,82; H 4,78; N 23,25. Calculado (%): C 45,90; H 4,95; N 22,94.

EJEMPLO 6: N_1 -(2'-piranidil)-5-fluorouracilo

5 El proceso es el mismo que el descrito en el Ejemplo 1, pero partiendo de 8,2 g (0,03 moles) de 2,4-bis-(trimetilsilil)-5-fluorouracilo y de 4,5 g (4,1 ml, 0,039 moles) de 2-metoxitetrahidropirano en un medio de cloroformo, en presencia de 5,2 g (2,3 ml, 0,02 moles) de tetracloruro de estaño, durante 2 horas a temperatura de 35-40°C. Se obtienen 3,5 g (55% del teórico) de N_1 -(2'-piranidil)-5-fluorouracilo en forma de sustancia cristalina
10 blanca cuyo punto de fusión es 172-173°C (cloroformo).

Análisis elemental ($C_9H_{11}N_2O_3F$): Hallado (%): C 50,64; H 5,44; N 13,13. Calculado (%): C 50,46; H 5,14; C 13,08.

EJEMPLO 7: N_1 -(2'-furanidil)-uracilo

15 El proceso es el mismo que el descrito en el Ejemplo 1, pero partiendo de 7,7 g (0,03 moles) de 2,4-bis-(trimetilsilil)-uracilo y de 5,1 g (4,7 ml, 0,039 moles) de 2-acetoxifuranidina en un medio de dicloroetano, en presencia de 3,4 g (2,3 ml, 0,02 moles) de tetracloruro de silicio durante 2 horas a temperatura ambiente. Se obtienen 1,9 g (35% del teórico) de N_1 -(2'-furanidil)-uracilo en forma de sustancia cristalina blanca cuyo punto de fusión
20 es 102-104°C (etanol).

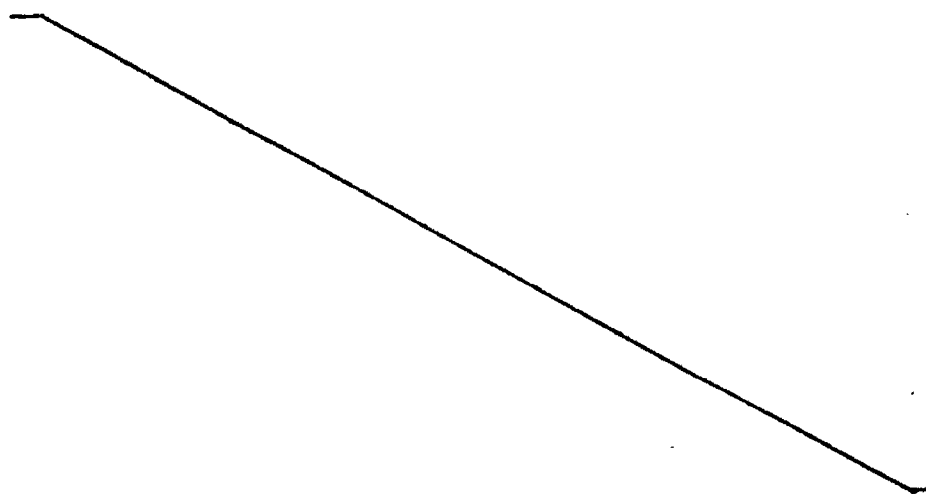
Análisis elemental ($C_8H_{10}N_2O_3$): Hallado (%): C 52,17; H 5,60; N 15,68. Calculado (%): C 52,74; H 5,53; N 15,38.

25 EJEMPLO 8: N_1 -(2'-piranidil)-5-bromo-6-azauracilo

El proceso es el mismo que el descrito en el Ejemplo 1, pero partiendo de 10,1 g (0,03 moles) de 2,4-bis-(trimetilsilil)-5-bromo-6-azauracilo y de 7,8 g (7,4 ml, 0,06 moles) de 2-etoxipirandina en un medio de dicloroetano, en presencia de 4,1 g (0,03 moles) de cloruro de zinc, durante 2 horas a temperatura ambiente. Se obtienen 2,5 g (30% del teórico) de N₁-(2'-piranidil)-5-bromo-6-azauracilo en forma de sustancia cristalina blanca cuyo punto de fusión es 195-197°C (cloroformo).

Análisis elemental (C₈H₁₀N₃O₃Br): Hallado (%): C 34,69; H 3,85; N 14,90. Calculado (%): C 34,80; H 3,65; N 15,22.

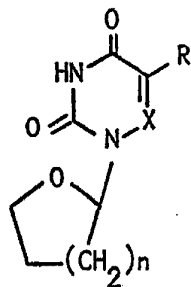
Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente como para poder ser llevada a la práctica por técnico en la materia, se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita a las variaciones de detalle que no alteren a la esencia de la invención resumida en sus detalles de novedad en las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



REIVINDICACIONES

1ª) - Procedimiento de preparación de nuevos derivados de uracilo, tal como N₁-(2'-furanidil)-uracilos y N₁-(2'-piranidil)-uracilos, de fórmula general:

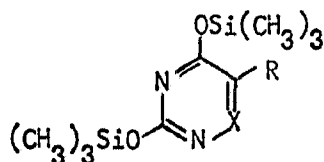
5



10

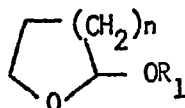
donde R representa un átomo de hidrógeno, halógeno, metilo o trihalógeno-metilo, X representa un grupo CH o un átomo de N, y n tiene un valor de 1 a 2, caracterizado por hacer reaccionar derivados 2,4-bis-(trimetilsilil) de uracilos de fórmula general:

15



donde R representa un átomo de hidrógeno, halógeno, metilo o trihalógeno-metilo, y X representa un grupo CH o un átomo de N, con éteres cíclicos 2-sustituídos de fórmula general:

20



donde R₁ representa un resto de acilo o alquilo, y n tiene un valor de 1 a 2, en presencia de catalizadores de Friedel-Crafts, en un medio orgánico, inerte a los componentes iniciales.

25

2ª) - Procedimiento de preparación de nuevos derivados de -

uracilo según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la relación molecular entre el derivado 2,4-bis-(trimetilsilil) de uracilo, el éter cíclico 2-sustituído y el catalizador se seleccionan dentro de los límites de 1/1 - 2/0,5 - 2.

5

3ª) - Procedimiento de preparación de nuevos derivados de uracilo según la reivindicación 1ª, caracterizado por seleccionar el disolvente orgánico entre el grupo formado por dicloroetano, cloroformo, cloruro de metileno, benceno y dimetilformamida.

10

4ª) - Procedimiento de preparación de nuevos derivados de uracilo según la reivindicación 1ª, caracterizado por seleccionar el catalizador entre el grupo formado por SnCl₄, TiCl₄, ZnCl₂, AlCl₃, SiCl₄, BF₃·(C₂H₅)₂O.

5ª) - PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE URACILO.

15

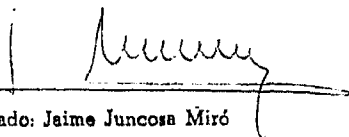
Todo ello tal y como ha quedado descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de diez hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

20

Barcelona para Madrid, 12 MAYO 1977

FERRER INTERNACIONAL, S.A.
pa.

PASCUAL CIVANTO
P. P.



Firmado: Jaime Juncosa Miró

25