



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo  
con los datos que figuran en la pre-  
sente descripción y en el con-  
tenido de la Memoria.

- 6 NOV. 1978

PATENTE DE INTRODUCCION

11	NUMERO	461.885	10	A3
21	FECHA DE PRESENTACION	25 agosto 1.977		

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL
			C07D//A61K

54	TITULO DE LA INVENCIÓN
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 1-CARBAMOILURACILO.	

56	PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION
Patente Belga nº 8446956- Concedida el 29 octubre 1.976.	

71	SOLICITANTE (S)
MITSUI TOATSU CHEMICALS, INCORPORATED.	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
2-5, 3-chome, Kasumigaseki, Chiyoda-ku - Tokyo - Japón.	

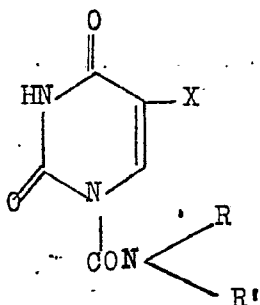
72	INVENTOR (ES)
Shoichiro Ozaki; Haruo Mizuno y Haruki Mori.	

73	TITULAR (ES)
El mismo solicitante.	

74	REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.	

POOR  
QUALITY

1 La presente invención se refiere a nuevos deriva-  
dos de 1-carbamoiluracilo, un procedimiento para prepararlos,  
y el uso de los mismos en la terapia de tumores. Más particu-  
larmente, la presente invención se refiere a nuevos derivados  
5 de 1-carbamoiluracilo de fórmula general:



15 donde X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halóge-  
no, un grupo metilo o un grupo trifluorometilo, R un átomo de  
hidrógeno o un resto hidrocarburo y R' un resto hidrocarburo,  
un procedimiento para prepararlos en el cual se hace reaccio-  
nar un uracilo con un isocianato o con una amina y fosgeno, y  
la aplicación de los derivados de 1-carbamoiluracilo en tera-  
pia de tumores.

20 En la actualidad, existe un número relativamen-  
te grande de compuestos químicos empleados en la terapia clí-  
nica de tumores en humanos. Estos agentes anti-tumor se pue-  
den clasificar en, por ejemplo, agentes alquilantes, antime-  
tabolitos, agentes anti-tumor antibióticos y hormonas. Su uso  
clínico preciso depende de la clase particular de tumores,  
25 pero la mayoría de ellos se emplean en leucemia aguda o cró-  
nica y en linfoma maligno y unos pocos son eficaces con tumo-  
res sólidos tales como el adenocarcinoma.

30 Son representativos del último tipo el 5-fluoro  
uracilo y su derivado, de baja toxicidad, 5-fluoro-1-(2-te-  
trahidrofuril)-uracilo, que son conocidos como eficaces con

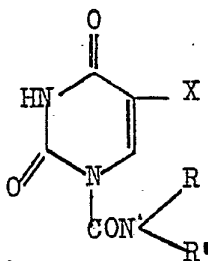
1 el adenocarcinoma. Así el 5-fluorouracilo se conoce bien como  
antimetabolito eficaz en la terapia del cáncer de mama o cán-  
cer gastrointestinal en humanos. Sin embargo, debido a su ele-  
vada toxicidad, el 5-fluorouracilo no se considera un agente  
5 anticanceroso deseable y se ha visto la necesidad de su mejo-  
ramiento. Por otra parte, el 5-fluoro-1-(2-tetrahidrofuril)-  
uracilo aunque de menor toxicidad es sustancialmente inferior  
al 5-fluorouracilo en actividad anti-tumoral y se ha visto  
necesario desarrollar derivados de 5-fluorouracilo que sean  
10 no-tóxicos como el 5-fluoro-1-(2-tetrahidrofuril)uracilo pero  
que sean antimetabolitos más eficaces sustancialmente.

Además, la mayoría de los agentes antitumorales,  
incluyendo el 5-fluorouracilo y el 5-fluoro-1-(2-tetrahidro-  
furil)uracilo, se aplican por administración intravenosa, dan-  
15 do lugar a diversos problemas terapéuticos tanto para médicos  
como para pacientes. Entre las razones de por qué estos agen-  
tes antitumorales no se administran por vía oral está la de  
que se absorban con dificultad a través del estómago y causen  
daños intestinales como efecto secundario. En las circunstan-  
20 cias anteriores se comprende la urgente demanda para el desa-  
rrollo de un nuevo tipo de agente antitumor que sea adecuado  
para su administración oral y que esté así libre de estos pro-  
blemas.

Como resultado de una amplia investigación hecha  
25 para desarrollar un nuevo tipo así de agente anti-tumor, se  
ha encontrado que los derivados de 1-carbamoiluracilo prepa-  
rados por reacción de un uracilo con un isocianato o con una  
amina y fosgeno son adecuados para su administración oral,  
eficaces con el adenocarcinoma y tumores semejantes y signi-  
30 ficativamente superiores a los agentes antitumor existentes

1 en aplicación clínica en actividad anti-tumor, nivel en san-  
gre, tiempo de retención y baja toxicidad. La presente inven-  
ción se basa sobre el anterior hallazgo.

5 Los derivados de 1-carbamoiluracilo de la presen-  
te invención se representan por la siguiente fórmula general:

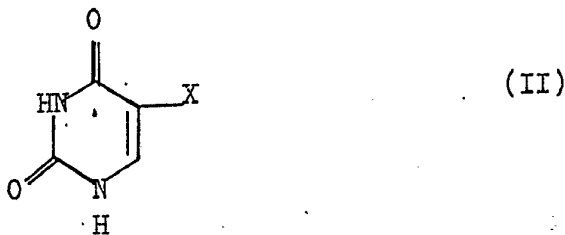


10 donde X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halóge-  
no, un grupo metilo o un grupo trifluorometilo, R representa  
un átomo de hidrógeno o un resto hidrocarburo y R' un resto  
hidrocarburo.

15 En el caso de que los dos R y R' sean restos hi-  
drocarburo, éstos pueden ser iguales o diferentes y pueden  
combinarse juntos para formar un resto hidrocarburo cíclico.  
Entre los ejemplos típicos de los restos hidrocarburos R o R'  
20 se incluyen grupos alifáticos lineales o ramificados, satura-  
dos o insaturados, por ejemplo, grupos alquilo tales como me-  
tilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-  
pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-dodecilo, n-octade-  
cilo, e isopropilo, grupos aromáticos, tales como fenilo y  
25 grupos fenilo sustituido en el anillo que incluyen grupos to-  
lilo y xililo. Como ejemplos preferidos del caso en que R y  
R' se combinan juntos, pueden mencionarse el grupo ciclopent-  
tilo y el grupo ciclohexilo. Ejemplos particularmente preferi-  
dos de R o R' son los grupos alquilo con 3 - 8 átomos de car-  
30 bono.

1 Los derivados de 1-carbamoiluracilo de la presente invención se preparan por carbamilación de un uracilo en la posición 1 del mismo.

5 Según uno de los aspectos de la carbamilación, los derivados de 1-carbamoiluracilo de fórmula general (I) pueden prepararse por reacción de un uracilo de fórmula general:



15 en la que X tiene el mismo significado que el dado antes, con fosgeno y una amina de fórmula general:



20 donde R y R' tienen los mismos significados que los dados antes,

preferiblemente en presencia de un agente de unión ácida y un disolvente polar que sea inerte a la reacción y capaz de disolver el uracilo de partida.

25 Los uracilos de fórmula general (II) empleados como uno de los reactivos en la presente invención son conocidos o bien pueden prepararse según un método ya sabido. Entre los ejemplos de tales uracilos se incluyen el mismo uracilo, el 5-fluorouracilo, 5-clorouracilo, 5-bromouracilo, 5-metiluracilo y 5-trifluorometiluracilo. De estos reactivos de uracilo, los de fórmula general (II) en los que X es un

30

1 átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, especialmente un  
átomo de fluor, es decir, uracilo y 5-fluorouracilo, son los  
preferidos particularmente.

5 Las aminas primarias o secundarias de fórmula ge  
neral (III) utilizadas en la presente invención como el otro  
reactivo para constituir la fracción amina en el grupo carba  
moilo, se encuentran en el comercio. Entre estas aminas se  
prefieren en especial las aminas primarias tales como metil-  
amina, etilamina, n-propilamina, terc-butilamina, n-hexilami  
10 na, ciclohexilamina, n-octadecilamina, anilina y toluidina.

No existe ninguna limitación crítica en la pro-  
porción de uracilo a amina pero estos reactivos se suelen uti  
lizar en proporción estequiométrica.

15 El procedimiento de esta invención se lleva a  
cabo usualmente en presencia de un agente de unión ácida y un  
disolvente líquido polar normalmente que sea inerte a la reac  
ción pero que sea capaz de disolver el compuesto uracílico  
inicial. En la mayoría de los casos, las aminas primarias o  
secundarias de fórmula general (III) son miscibles con, o fa-  
20 cilmante solubles en, tal disolvente polar. Entre los ejem-  
plos de disolvente polar se incluyen los N,N-dialquilcarboxi-  
lamidas tales como dimetilformamida y dietilacetamida; N,N-  
dialquilsulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; y aminas ter-  
ciarias tales como piridina y homólogos alquil-sustituídos de  
25 la misma, por ejemplo, picolina, entidina y colidina.

Entre los ejemplos de agente de unión ácida se  
incluyen las bases inorgánicas tales como hidróxidos de me-  
tales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, bicarbonatos  
de metales alcalinos; así como bases orgánicas tales como  
30 aminas terciarias alifáticas o aromáticas e hidróxidos de te-

1 traalquilamonio.

Es particularmente preferido el empleo de una amina terciaria aromática tal como piridina y picolina ya que éstas funcionan al mismo tiempo como agente de unión ácida y disolvente polar para la reacción.

5 La reacción se realiza dentro del intervalo de temperaturas de  $-10^{\circ}\text{C}$  a  $150^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $80^{\circ}\text{C}$ . El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción adoptada pero normalmente está dentro del intervalo de 1 - 10 horas.

10 Después de que se ha completado la reacción de carbamilación, se aísla y purifica el producto obtenido, por ejemplo, según los siguientes post-tratamientos. Se filtra el líquido de reacción para separar la materia insoluble y se elimina el disolvente utilizado por destilación a presión sub-atmósferica. Se recoge el residuo de la destilación en una mezcla de cloroformo y agua y se añade un ácido mineral tal como ácido clorhídrico para ajustar el valor del pH de la fase acuosa a 1,0. Se separa la capa clorofórmica inferior y se seca sobre un desecador inerte tal como sulfato sódico anhidro.

15 Se destila entonces el cloroformo a presión reducida y se añade de etanol al líquido residual concentrado mientras está caliente. Se deja reposar la mezcla para que se enfríe de forma natural con lo que cristaliza un precipitado que se recoge entonces por filtración obteniéndose así el producto deseado l-carbamoluracilo.

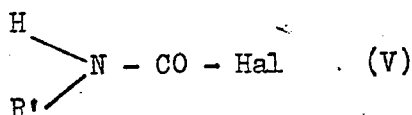
20 Según otro aspecto de la carbamilación, los derivados de l-carbamoiluracilo de la fórmula general (I) pueden prepararse por carbamilación de un uracilo de fórmula general (II) con un isocianato de fórmula general:

25

30



1 donde R tiene el mismo significado que el dado anteriormen-  
te,  
o con un haluro de carbamoilo de fórmula general:



5 donde R' tiene el mismo significado que el dado antes y  
"Hal" significa un átomo de halógeno.

10 Los isocianatos de la fórmula general (IV) se  
encuentran en el comercio o pueden prepararse fácilmente, por  
ejemplo, partir de la amina correspondiente por un método co-  
nocido. Entre los ejemplos de isocianatos se incluyen isocia-  
15 natos de alquilo, tales como isocianato de n-propilo, isocia-  
nato de n-butilo, isocianato de n-pentilo, isocianato de n-  
hexilo, isocianato de n-heptilo, isocianato de n-octilo e  
isocianato de n-dodecilo; e isocianatos aromáticos tales co-  
mo isocianato de fenilo e isocianato de toluilo.

20 En el caso de emplear el isocianato, el radical  
R del derivado de l-carbamoiluracilo resultante representa  
un átomo de hidrógeno.

25 El haluro de carbamoilo de la anterior fórmula  
general (V) puede prepararse fácilmente de la correspondiente  
amina primaria (R representa hidrógeno en la fórmula general  
(III) ) por un método ya conocido, por ejemplo, por reacción  
con fosgeno.

30 La reacción anterior se lleva a cabo ordinaria-  
mente en un disolvente orgánico del tipo mencionado antes.  
Cuando se emplea haluro de carbamoilo, la reacción se lleva

1 a cabo preferiblemente en presencia de un agente de unión áci  
da para absorber el haluro de hidrógeno formado durante la  
reacción con lo que se promueve la reacción en la dirección  
de formarse el producto deseado. Cualquiera de los agentes  
5 de unión ácida mencionados antes puede emplearse también con  
este propósito.

La reacción mencionada antes se lleva a cabo  
usualmente por disolución del compuesto uracilo inicial en el  
disolvente polar, añadiendo a la solución el isocianato o el  
10 haluro de carbamilo, si es necesario, con el agente de unión  
con ácido, y agitación de la mezcla reaccionante a una tempe-  
ratura que varía desde la temperatura ambiente a la tempera-  
tura de reflujo de la mezcla reaccionante hasta que se com-  
pleta la reacción. Después de completarse la reacción, se so-  
15 mete la mezcla de reacción al post-tratamiento mencionado an-  
tes o puede verterse directamente en agua para obtener el de-  
rivado deseado de 1-carbamoiluracilo como precipitado.

Si es necesario, puede purificarse el producto  
final así obtenido por recristalización de etanol. El produc-  
20 to purificado tiene forma de laminillas o gránulos cristali-  
nos blancos y es un excelente agente anti-tumor por vía oral.

La presente invención se ilustrará ahora con más  
detalle con ejemplos.

Ejemplo 1

25 En 30 ml de piridina se disuelven 2,60 g (0,02  
mol) de 5-fluorouracilo. Mientras se enfría exteriormente la  
solución con hielo, se introducen lentamente 6 g de fosgeno  
en la solución con lo que el líquido de reacción se vuelve  
amarillo y se forma un precipitado blanco. A la mezcla de  
30 reacción se añaden 1,18 g (0,02 moles) de  $n\text{-C}_3\text{H}_7\text{NH}_2$  mientras

1 se sumerge la vasija de reacción en un baño de agua de hie-  
lo para mantener la temperatura de reacción a una temperatura  
por debajo de 10°C. Se agita entonces la mezcla de reacción  
durante una hora. Se filtra el líquido de reacción para sepa-  
5 rar la materia insoluble y se separa la peridina, por desti-  
lación a presión reducida, del filtrado. Se añaden al resi-  
duo 30 ml de cloroformo y 100 ml de agua. Se añade ácido clor  
hídrico concentrado a la mezcla mientras se agita fuertemen-  
te para ajustar el valor del pH de la capa acuosa a 1,0 y se  
10 separa la capa de cloroformo. Se añade sulfato sódico anhidro  
a la capa clorofórmica la cual se deja entonces reposar duran-  
te la noche y se concentra a un volumen de aproximadamente 10  
ml. Al líquido concentrado se añaden 20 ml de etanol y enton-  
ces se enfría la mezcla. Se recogen los cristales precipita-  
15 dos por filtración y se secan para obtener 3,66 g (rendimien-  
to: 85%) de 1-(n-propilcarbamoil)-5-fluorouracilo que tiene  
un punto de fusión de 285°C (con descomp.) y un punto de re-  
blandecimiento de 144,5 - 145°C.

Ejemplo 2

20 Se disuelven en 30 ml de piridina 2,60 g (0,02  
mol) de 5-fluorouracilo. Mientras se enfría la solución exte-  
riormente con hielo, se introducen lentamente 6 g de fosgeno  
en la solución añadiéndosele al mismo tiempo 2,02 g (0,02 mol)  
de n-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NH<sub>2</sub> gota a gota. Se agita la mezcla de reacción du-  
25 rante 1 hora en un baño de agua de hielo y se somete despues  
al mismo post-tratamiento descrito en el Ejemplo 1, con lo  
que se obtienen 4,68 g (rendimiento: 91%) de 1-(n-hexilcarba-  
moil)-5-fluoroacilo que tiene un punto de fusión de 283°C  
(con descomp.) y un punto de reblandecimiento de 110 - 11°C.

1 Ejemplo 3

5 A 30 ml de piridina se le añaden 1,46 g (0,02 mol) de terc-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NH<sub>2</sub>. Mientras se enfría exteriormente la mezcla con hielo, se introducen lentamente 6 g de fosgeno en la mezcla con lo que el líquido de reacción se vuelve naranja y se forma un precipitado blanco. A continuación se añaden 2,60 g (0,02 mol) de 5-fluorouracilo a la mezcla de reacción en el mismo baño de agua de hielo y entonces se agita la mezcla de reacción durante una hora. Se trata el líquido de reacción de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 con lo que se obtienen 2,48 g (rendimiento: 54%) de 1-(terc-butylcarbamoil)-5-fluorouracilo que tiene un punto de fusión de 287 - 288°C (con descomp.) y un punto de reblandecimiento de 108°C.

15 Ejemplo 4

20 Se disuelven en 30 ml de dimetilformamida 2,60 g (0,02 mol) de 5-fluorouracilo. A esta solución se añaden 4,09 g de trietilamina. Mientras se enfría exteriormente la mezcla con hielo, se introducen lentamente 6 g de fosgeno en la mezcla a una temperatura por debajo de 10°C. A continuación se añaden 5,39 g (0,62 mol) de n-C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>NH<sub>2</sub> a una temperatura por debajo de 10°C y se agita la mezcla durante una hora. Se trata entonces el líquido de reacción de la misma manera descrita en el Ejemplo 1 con lo que se obtienen 6,47 g (rendimiento: 76%) de 1-(n-octadecilcarbamoil)-5-fluorouracilo que tiene un punto de fusión de 107 - 109°C.

25 Ejemplo 5

30 En 30 ml de piridina se disuelven 2,60 g (0,02 mol) de 5-fluorouracilo. Mientras se enfría exteriormente la solución con hielo para mantener la temperatura de reacción

1 por debajo de 10°C, se introducen lentamente 6 g de fosgeno  
en la solución y al mismo tiempo se le añaden 1,98 g (0,02  
møl) de ciclohexilamina gota a gota. Se agita la mezcla du-  
5 rante una hora en un baño de agua de hielo y se somete des-  
pues al mismo post-tratamiento que el descrito en el Ejemplo  
1 con lo que se obtienen 5,54 g (rendimiento: 89%) de 1-ci-  
clohexilcarbamoil-5-fluorouracilo que tiene un punto de fu-  
sión de 276 - 278°C (con descomp.) y un punto de reblande-  
cimiento de 156,5 - 157°C.

10 Ejemplo 6

En 30 ml de piridina se disuelven 2,60 g (0,02  
møl) de 5-fluorouracilo. Mientras se enfria exteriormente la  
solución con agua de hielo para mantener la temperatura de  
reacción por debajo de 10°C, se añaden 6,0 g de cloroformato  
15 de triclorometilo ( $\text{CCl}_3\text{OCOCl}$ ) gota a gota sobre carbón acti-  
vo y el fosgeno que se desprende se introduce en la solución.  
A continuación, se añaden 1,86 g (0,02 møl) de anilina gota  
a gota a una temperatura por debajo de 10°C y la mezcla se  
agita durante una hora. Se trata el líquido de reacción de  
20 la misma forma que la descrita en el Ejemplo 1 con lo que se  
obtienen 4,19 g (rendimiento: 84%) de 1-(fenilcarbamoil)-5-  
fluorouracilo que tiene un punto de fusión de 280°C (con des-  
comp.).

25 Ejemplo 7

En 30 ml de dimetilacetamida se disuelven 2,60 g  
25 (0,02 møl) de 5-fluorouracilo. A esta solución se le añaden  
5,6 g de carbonato potásico anhidro y se agita la mezcla du-  
rante 30 minutos. Mientras se enfria exteriormente la mezcla  
con agua de hielo para mantener la temperatura de reacción  
por debajo de 10°C, se introducen lentamente 6 g de fosgeno  
30

1 en la mezcla y se le añaden al mismo tiempo 2,14 g (0,02 mol) de o-toluidina gota a gota. Se agita la mezcla de reacción durante una hora en un baño de agua de hielo y se somete después al mismo post-tratamiento que el descrito en el Ejemplo 1 con lo que se obtienen 4,53 g (rendimiento: 86%) de 1-(2-metilfenilcarbamoil)-5-fluorouracilo con un punto de fusión de 280 - 286°C (con descomp.).

5 Ejemplo 8

10 En 20 ml de piridina se disuelven 2,60 g (0,02 mol) de 5-fluorouracilo. Mientras se enfria exteriormente la solución con agua de hielo, se introducen lentamente 6 g de fosgeno en la solución a una temperatura por debajo de 10°C. A continuación se añade una solución de 0,90 g (0,02 mol) de dimetilamina en 10 ml de piridina gota a gota a una temperatura por debajo de 10°C y se agita la mezcla durante una hora. Se trata entonces el líquido de reacción de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 1 con lo que se obtienen 2,90 g (rendimiento: 72%) de 1-(N,N-dimetilcarbamoil)-5-fluorouracilo con un punto de fusión de 194 - 196°C.

15 Ejemplo 9

20 En 30 ml de dimetilacetamida se disuelven 2,60 g (0,02 mol) de 5-fluorouracilo. A esta solución se añaden 0,6 g de hidruro sódico. Mientras se enfria exteriormente la mezcla con agua de hielo para mantener la temperatura de reacción por debajo de 10°C, se introduce el fosgeno que se desprende al añadir gota a gota 6,0 g de cloroformiato de triclorometilo ( $\text{CCl}_3\text{COOCl}$ ) sobre carbón activo en el líquido de reacción y al mismo tiempo se le añaden también 1,46 g (0,02 mol) de dietilamina gota a gota. El líquido de reacción se agita durante una hora en un baño de agua de hielo y después se

25

30

1 trata en la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo 1 con lo que se obtienen 3,85 g (rendimiento: 84%) de 1-(N,N-dietilcarbamoil)-5-fluouracilo que tiene un punto de fusión de 153 - 160°C.

5 Ejemplo 10

En 30 ml de piridina se disuelven 2,60 g (0,02 m<sup>o</sup>l) de 5-fluorouracilo. Mientras se enfria exteriormente la solución con agua de hielo para mantener la temperatura de reacción por debajo de 10°C, se introducen 6 g de fosgeno lentamente en la solución. A continuación se añaden 3,38 g (0,02 m<sup>o</sup>l) de difenilamina en 20 ml de piridina gota a gota a la solución a una temperatura por debajo de 10°C y se agita despues la mezcla durante una hora. Se trata el líquido de reacción de la misma forma que la descrita en el Ejemplo 1 con lo que se obtienen 5,66 g (rendimiento: 87%) de 1-(N,N-difenilcarbamoil)-5-fluorouracilo que tiene un punto de fusión de 256 - 258°C (con descomp.).

15 Ejemplo 11

En 30 ml de dimetilformamida se disuelven 2,24 g (0,02 m<sup>o</sup>l) de uracilo. A esta solución se añaden 4,05 g de trimetilamina. Mientras se enfria exteriormente la solución con agua de hielo, se introducen lentamente 6 g de fosgeno en la solución a una temperatura por debajo de 10°C. A continuación se añaden gota a gota 1,18 g (0,02 m<sup>o</sup>l) de n-propilamina a la solución a una temperatura por debajo de 10°C y se agita la mezcla durante una hora. Se trata el líquido de reacción de la misma forma que se ha descrito para el Ejemplo 1 con lo que se obtienen 2,25 g (rendimiento: 56%) de 1-(n-propil-carbamoil)-uracilo que tiene un punto de descomposición de 130°C.

Ejemplo 12

1 Se disuelven en 30 ml de dimetilformamida 2,24 g  
(0,02 mol) de uracilo. A esta solución se añaden 4,05 g de  
trietilamina. Mientras la solución se enfria exteriormente  
5 con agua de hielo, se introducen 6 g de fosgeno lentamente  
en la solución a una temperatura por debajo de 10°C. A conti-  
nuación se añaden 2,02 g (0,02 mol) de n-hexilamina gota a  
gota a la solución a una temperatura por debajo de 10°C y se  
10 agita la mezcla durante una hora. Se trata el líquido de  
reacción de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 1  
con lo que se obtienen 3,02 g (rendimiento: 62%) de 1-(n-  
hexilcarbamoil)uracilo que tiene un punto de descomposición  
de 133°C.

Ejemplo 13

15 Se disuelven 13,0 g (0,1 mol) de 5-Fluorouracilo  
en 80 ml de dimetilacetamida, entonces se le añaden 9,4 g  
(0,11 mol) de isocianato de n-propilo a la temperatura am-  
biente y se agita a 55°C durante 8 horas. Se concentra la  
mezcla de reacción hasta 50 ml por separación de la dimetil-  
20 acetamida y el exceso de isocianato de n-propilo por desti-  
lación a presión reducida. Después de enfriar, se vierte el  
residuo en 300 ml de agua y se recoge el precipitado resul-  
tante por filtración. Se lava el precipitado con agua y éter,  
respectivamente y se seca. Se obtienen 17,2 gramos (80,1% de  
25 rendimiento) de 5-fluoro-1-(n-propilcarbamoil)uracilo.

Se recristaliza el producto de etanol y se ob-  
tienen cristales blancos que funden a 285°C (con descomp.)  
y que presentan bandas de absorción características en la re-  
gión infraroja del espectro en las siguientes frecuencias ex-  
30 presadas en centímetros recíprocos: 3400, 3300, 3180(M),

2970, 2870, 2810, 1720(VS), 1680(S), 1525(S), 1455, 1330, 1270(S), 1213, 1090, 1035, 1005, 935, 845, 785 y 755.

A continuación se dan los resultados de un análisis elemental del mismo junto a los valores calculados:

	C	H	F	N
Encontrado (%)	44,61	4,76	8,67	19,81
Calculado (%)	44,65	4,65	8,84	19,53

(para  $C_8H_{10}FN_3O_3$ )

Ejemplo 14

Se disuelven 13,0 g (0,1 mol) de 5-fluorouracilo en 100 ml de dimetilsulfóxido, después se añaden 9,4 g (0,11 moles) de isocianato de isopropilo a la temperatura ambiente y se agita a la misma temperatura durante 15 horas. Se vierte la mezcla de reacción en 800 ml de agua. Se recoge el precipitado resultante por filtración, se lava con agua y se seca para dar 14,7 g (68,5 de rendimiento) de 5-fluoro-1-(isopropilcarbamoil)uracilo que funde a 275-285°C (descomposición).

El producto obtenido exhibe bandas de absorción características en la región infrarroja del espectro en las frecuencias dadas a continuación en centímetros recíprocos: 3300, 3200, 3040, 1740, 1705, 1535, 1465, 1340, 1270, 1165, 1070, 940, 840, 790 y 760.

Los resultados del análisis elemental del mismo concuerdan bien con los valores calculados como se ve a continuación:

	C	H	F	N
Encontrado (%)	44,54	4,60	9,11	19,12
Calculado (%)	44,65	4,68	8,83	19,53

(para  $C_8H_{10}FN_3O_3$ )

1 Ejemplo 15

Se disuelven 13,0 g (0,10 moles) de 5-fluorouracilo en 70 ml de dimetilformamida, despues se le añade 11,9 g (0,12 mol) de isocianato de n-butilo a la temperatura ambiente y se agita a la misma temperatura durante 24 horas. Se concentra la mezcla de reacción a 40 ml separando la dimetilformamida y el exceso de isocianato de n-butilo a presión reducida. Se vierte el residuo en 300 ml de agua y el precipitado resultante se recoge por filtración. El precipitado se lava y se seca y se obtienen 16,6 g (72,3% de rendimiento) de 1-(n-butilcarbamoil)-5-fluorouracilo.

5 Se recristaliza el producto de etanol y así se obtienen cristales blancos que funden a 83°C (descomp.) y presentan bandas de absorción características en la región infraroja del espectro con las siguientes frecuencias expresadas en centímetros recíprocos: 3270, 3080, 2950, 2810, 2780, 1715~1740(S), 1685, 1660, 1500~1540, 1480, 1332, 1270, 1205, 1090, 1085, 900, 770 y 750.

15 Los resultados del análisis elemental de este producto concuerdan bien con los valores calculados, como se ve a continuación:

	C	H	F	N
Encontrado (%)	47,29	5,32	8,18	18,80
Calculado (%)	47,16	5,24	8,30	18,34

(para  $C_9H_{12}FN_3O_3$ )

25 Ejemplo 16

Se mezclan juntos 5,73 g (0,0506 moles) de isocianato de n-pentilo, 6,59 g (0,0506 moles) de 5-fluorouracilo y 20 ml de N,N-dimetilacetamida y se agitan a 60°C durante

30

1 12 horas. Despues se deja la mezcla de reacción durante la  
noche, se elimina el disolvente y se disuelve el residuo en  
120 ml de cloroformo, separando la materia insoluble por fil-  
tración .La materia insoluble es 4,13 g de 5-fluorouracilo  
5 sin reaccionar. Se lava la solución clorofórmica obtenida  
con 2x100 ml de agua y se seca sobre sulfato sódico. Se eli-  
mina el disolvente y se recristaliza el residuo de 30 ml de  
etanol. Se obtienen así 2,47 g (20,1 % basado en el isocia-  
nato de n-pentilo ó 53,7% basado en el 5-fluorouracilo con-  
vertido) de 1-(n-pentil-carbamoil)-5-fluorouracilo en la for-  
10 ma de cristales blancos que funden a 117,3-118,0°C.

Los resultados del análisis elemental del mismo  
concuerdan bien con los valores calculados como sigue:

	C	H	N	F
15 Encontrado (%)	49,56	5,81	16,59	7,67
Calculado (%)	49,38	5,80	17,28	7,81

(para  $C_{10}H_{14}N_3O_3F$ )

R.M.N.( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 0,94 (/H, triplete,  $-CH_3$ ); 1,49  
(6H, multiplete,  $-CH_2-$ ); 3,45 (2H, cuartete,  $-CH_2NHC=O$ );  
20 8,63 (1H, duplete, CH en el anillo de 5-fluorouracilo); y  
9,20 (1H, ancha, NH en el anillo de 5-fluorouracilo).

#### Ejemplo 17

Se suspenden 13,0 g (0,10 moles) de 5-fluoroura-  
cilo en 60 ml de dimetilacetamida, despues se le añaden 140 g  
25 (0,11 moles) de isocianato de n-hexilo a la temperatura am-  
biente y se agitan a 50°C durante 8 horas. Despues se con-  
centra la mezcla de reacción a presión reducida, se vierte  
el residuo en 400 ml de agua y el precipitado resultante se  
separa por filtración. Se lava el precipitado y se seca y  
30

1 se obtienen 19,3 g (75,0% de rendimiento) de 5-fluoro-1-(n-hexilcarbamoil)uracilo.

5 Se recristaliza el producto de éter y así se obtienen cristales blancos que funden a 283°C (descomposición) y que presentan bandas de absorción características en la región del infrarojo del espectro con las siguientes frecuencias expresadas en centímetros recíprocos: 3320, 3230, 3080, 2920, 2850, 1720~1740, 1680, 1660, 1510, 1445, 1340, 1272, 1200, 1090, 1042, 802, 770 y 750.

10 Los resultados de un análisis elemental del mismo concuerdan con los valores calculados como sigue:

	C	H	F	N
Encontrado (%)	51,19	6,37	7,27	16,60
Calculado (%)	51,36	6,23	7,39	16,34

15 (para  $C_{11}H_{16}FN_3O_3$ )

### Ejemplo 18

20 Se mezclan juntos 8,53 g (0,066 moles) de 5-fluorouracilo, 12,0 g (0,085 moles) de isocianato de n-heptilo y 30 ml de N,N-dimetilacetamida y se agitan a 60°C durante 8 horas. Después de dejar la mezcla de reacción durante la noche, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se disuelve en 150 ml de cloroformo, separando por filtración la materia insoluble. Se recogen 2,10 g de 5-fluorouracilo sin reaccionar como materia insoluble.

25 Se lava la solución obtenida en cloroformo en 2x100 ml de agua y se seca sobre sulfato de sodio. Se elimina el disolvente y se recristaliza el residuo de 120 ml de etanol para obtener 7,83 g (43,7% basado sobre el isocianato de n-heptilo, ó 58,4% basado sobre el 5-fluorouracilo convertido) de 1-(n-heptilcarba-

30

1 moil)-5-fluorouracilo como cristales blancos que funden a 102,8-104,0°C.

Los resultados de un análisis elemental del mismo concuerdan bien con los valores calculados como sigue:

5

	C	H	N	F
Encontrado (%)	53,37	7,22	15,36	7,18
Calculado (%)	53,13	6,69	15,49	7,00

(para  $C_{12}H_{18}N_3O_3F$ )

10 R.M.N. ( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 0,90 (3H, triplete,  $-CH_3$ ); 1,35 (10H, multiplete,  $-CH_2-$ ); 3,43 (2H, cuartete,  $NH-CH_2-$ ); 8,62 (1H, duplete, CH en el anillo de 5-fluorouracilo); y 9,15 (1H, ancha, NH en el anillo de 5-fluorouracilo).

Ejemplo 19

15 Se añaden 40 ml de dimetilacetamida a 10,01 g de 5-fluorouracilo y 11,95 g de isocianato de n-octilo. Después de dejar transcurrir la reacción a 60°C durante una hora, se deja la mezcla de reacción durante la noche a la temperatura ambiente. Se elimina el disolvente por destilación y se añaden al residuo 200 ml de cloroformo y 300 ml de agua para  
20 efectuar la extracción. Se seca la capa de cloroformo sobre sulfato sódico anhidro. Después de eliminar el cloroformo por evaporación, se recristalizan los cristales precipitados de etanol para obtener 9,49 g de 1-(n-octilcarbamoil)-5-fluorouracilo que funde a 98-100°C.

25 Los resultados del análisis elemental del mismo concuerdan bien con los valores calculados, como se ve a continuación:

1

	C	H	N
Encontrado (%)	55,60	7,42	14,04
Calculado (%)	54,72	7,07	14,73

(para  $C_{13}H_{20}N_3O_3F$ )

5

R.M.N.( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 0,89 (3H, triplete,  $-CH_3$ ); 1,32 (12H multiplete,  $-CH_2-$ ); 3,32 (2H, multiplete,  $NHCH_2$ ); 8,48 (1H, duplete,  $C_6H$ ); 9,28 (1H, triplete, NH); y 12,43 (1H, singlete ancho, NH).

10

Las actividades anti-tumor de los compuestos de 1-carbamoil-5-fluorouracilo de la presente invención se determinan en ratones según el procedimiento dado a continuación, 5-fluoro-1-(2-tetrahidrofluril)uracilo (FT-207) y algunos otros análogos.

15

Se inoculan células de tumor  $1 \times 10^5$  de leucemia linfática L-1210 (de la estirpe del Natural Cancer Institute) intraperitonealmente a ratones  $BDF_1$ . Después de pasadas 24 horas de la inoculación a un grupo de seis ratones  $BDF_1$  así inoculados se les fuerza a recibir, una vez al día, en administración oral, 0,1 ml de una suspensión de cada compuesto de ensayo en CMC al 0,5% durante 5 días utilizando una sonda estomacal. La estirpe más empleada en los Estados Unidos de América es la L-1210, porque tiene una elevada sensibilidad a los antimetabólitos. Es muy pequeña la fluctuación en los días de supervivencia de los animales inoculados así, y existe una definitiva correlación entre el número de células inoculadas y los días de supervivencia. (En este caso el grupo control murió 9 días después de la inoculación).

20

25

30

La actividad anti-tumor se evalúa por la dosis necesaria para un incremento dado en la prolongación de vida

1 (ILS) sobre la del grupo de control calculado con la fórmula siguiente:

$$\% \text{ ILS } (\% \text{ del incremento en la prolongación de vida}) = (T/C \times 100 - 100)\%$$

5 donde T: días desde el 1er día de la administración de la droga hasta la muerte del grupo de ratones tratados,

C: días desde el 1er día de la administración de la droga hasta la muerte del grupo de ratones de control.

10 La "actividad anti-tumor" se compara tomando la ILS<sub>30</sub> (es decir, la dosis requerida para prolongar la vida en un 30%) como dosis eficaz mínima. La "toxicidad" de un agente dado puede expresarse como su dosis óptima (es decir, 15 la dosis a la cual el valor ILS alcanza su máximo, a la que aquí se denomina ILS max), y la relación entre "actividad anti-tumor" y "toxicidad" puede expresarse en términos de un "índice terapéutico" (T.I.) que es "la dosis óptima (valor de ILS max/dosis eficaz mínima (es decir el valor de ILS<sub>30</sub>)". 20 El "índice terapéutico" expresa la amplitud cuantitativa entre las dosis mínima y óptima y de esta manera da una indicación de la seguridad relativa con que puede utilizarse un agente.

25 Los resultados de este ensayo se recogen en las Tablas I y II siguientes.

-----

-----

-----

-----

TABLA I

Actividad anti-tumor (1) de 5-Fluorouracilo y derivados seleccionados sobre leucemia linfocítica L-1210

Dosis (mg/kg/día)	Agente		1-Alquilcarbamoil-5-Fluorouracilo, en el cual el alquilo es						Técnicas anteriores	
	$n-C_3H_7$	$-CH(CH_3)_2$	$-C(CH_3)_3$	$n-C_4H_9$	$n-C_6H_{13}$	5-FU	FT-207			
300	96	110	.....	.....	150		113			
200	110	109	115	120	148		116			
100	160	144	154	154	146		131			
70		156	138			115	115			
50				138	138	156				
30	138	129	133	123	131	133	100			

(Unidad: % ILS + 100)

(1) La actividad anti-tumor se expresa como el porcentaje de aumento en la prolongación de vida, es decir  $ILS(T/C)\% + 100$

TABLA I

Actividad anti-tumor<sup>(1)</sup> de 5-fluorouracilo  
 nados sobre leucemia linfocida L-1210

1-Alquilcarbamoil-5-fluorouracilo, en el c

Dosis (mg/kg/dia)	Agente			
	$n-C_3H_7$	$-CH(CH_3)_2$	$-C(CH_3)_3$	$n-C_4H$
300	96	110		
200	110	109	115	120
100	160	144	154	154
70		156	138	
50				138
30	138	129	133	123

(1) La actividad anti-tumor se expresa como el porcentaje de aumento de vida, es decir  $ILS(T/C)\% + 100$

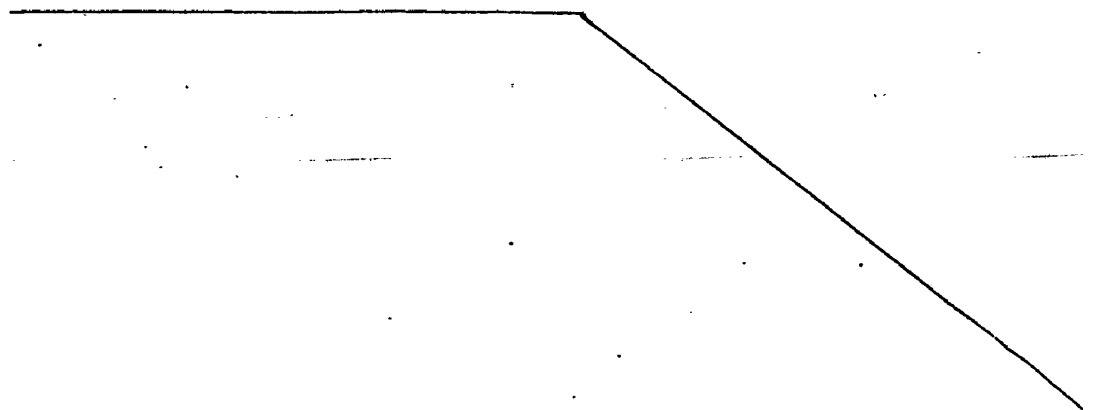


TABLA I

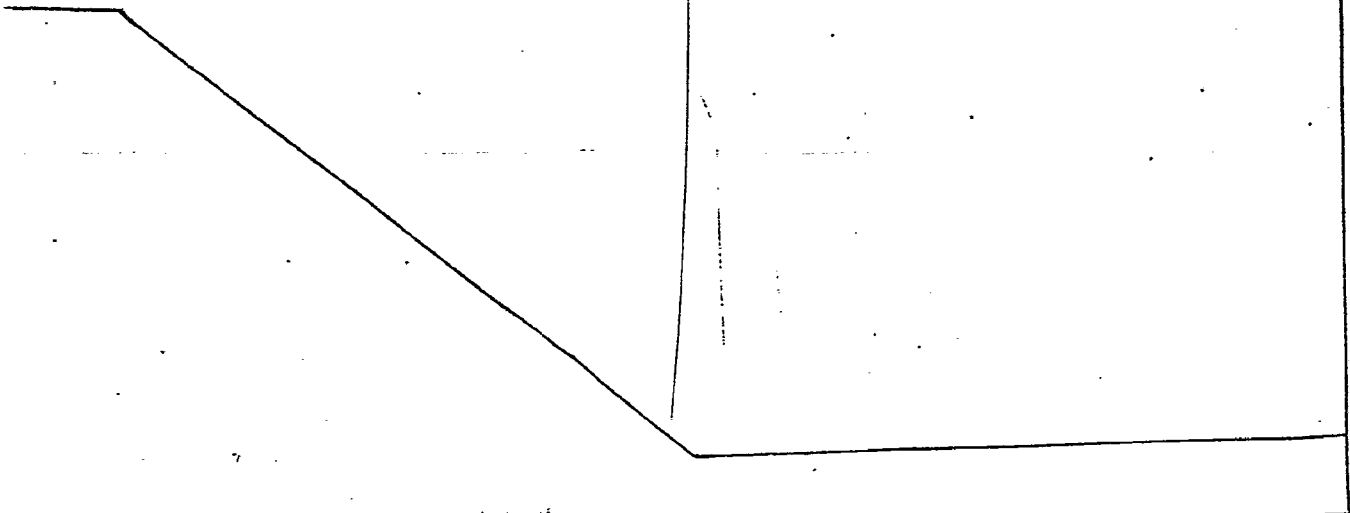
Actividad anti-tumor<sup>(1)</sup> de 5-fluorouracilo y derivados seleccionados sobre leucemia linfocítica L-1210

Alquilcarbamoil-5-fluorouracilo, en el cual el alquilo es Técnicas anteriores

H <sub>7</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	5-FU	FT-207
	110			150		113
	109	115	120	148		116
	144	154	154	146		131
	156	138			115	115
			138	138	156	
	129	133	123	131	133	100

(Unidad: % ILS + 100)

Se expresa como el porcentaje de aumento en la producción de ILS(T/C)% + 100



1                    Como se ve en la Tabla I, la actividad anti-tumor,  
expresada como ILS% + 100, de 5-FU y FT-207 llega a 133 y 100  
respectivamente con 30 mg/kg/día, y la dosis óptima (ILS/max)  
de ellos es de 50 y 100 mg/kg/día, respectivamente; en cam-  
5 bio el incremento máximo en % de prolongación de vida de los  
compuestos de la invención es 1,5-2 veces mayor que el de  
FT-207 y al menos comparable al de 5-FU.

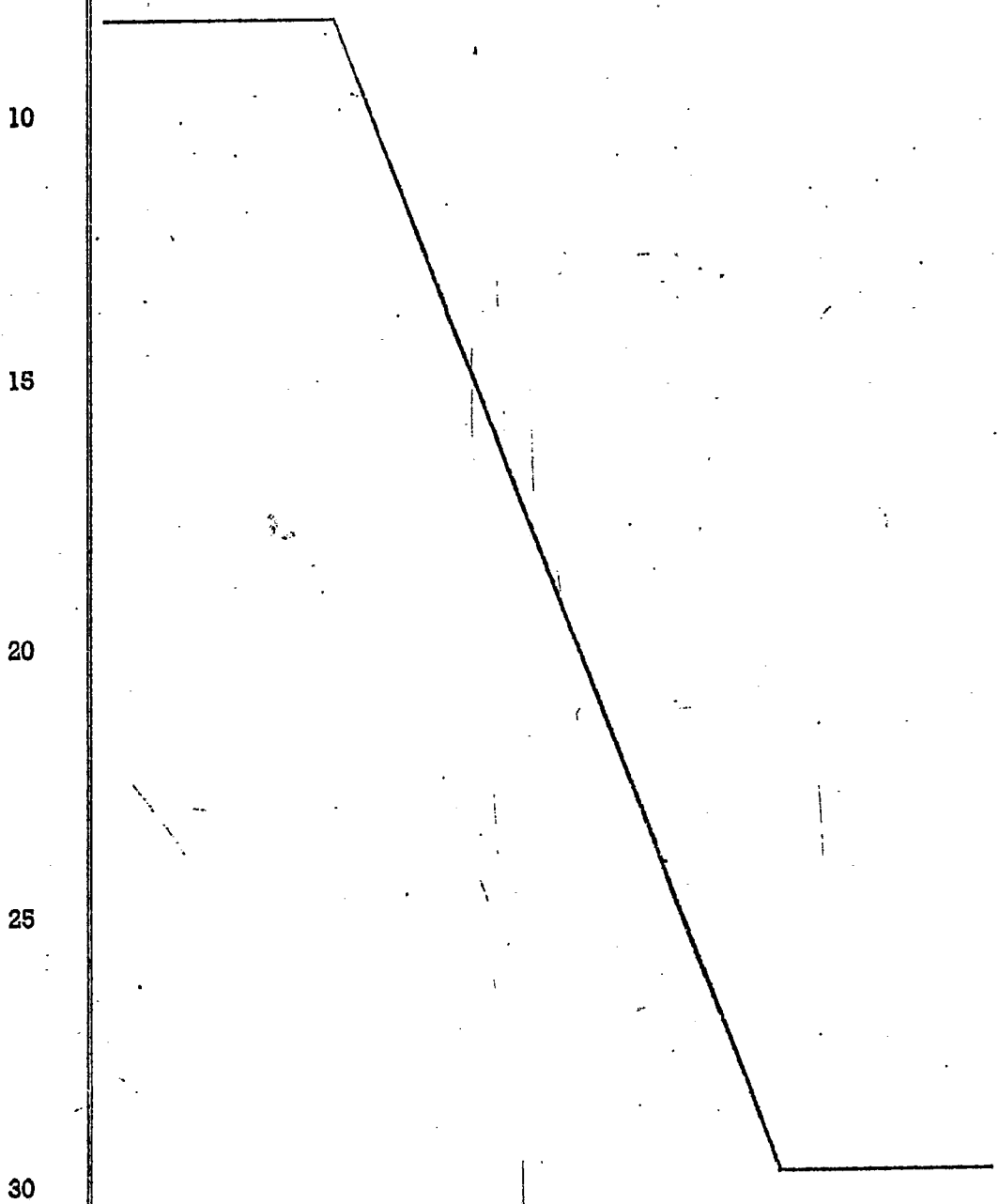


TABLA II

Evaluación terapéutica (1) de 5-Fluorouracilo y derivados seleccionados en un sistema de leucemia linfocítica L-1210

Agente	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	Técnicas anteriores
IIS <sub>30</sub> (mg/kg/día)	17	30	26	35	30	5-FU PT-207
Dosis óptima (mg/kg/día)	100	70	100	100	300	100
IIS max + 100 (%)	160	156	154	154	150	156 131
Índice terapéutico (2)	5,9	2,3	3,8	2,9	10,0	1,9 1,0

(1) La evaluación terapéutica de cada compuesto hace referencia al índice terapéutico

(2) (Dosis óptima/IIS<sub>30</sub>)

1

TABLA II

Evaluación terapéutica<sup>(1)</sup> de 5-Fluorouracilo y sus derivados en un sistema de leucemia linfoide L-1210

5

1-Alquilcarbamoil-5-fluorouracilo, donde el alquilo es:					
Agente	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>
ILS <sub>30</sub> (mg/kg/día)	17	30	26	35	30
Dosis óptima (mg/kg/día)	100	70	100	100	30
ILS max + 100 (%)	160	156	154	154	154
Indice terapéutico <sup>(2)</sup>	5,9	2,3	3,8	2,9	1,0

10

15

(1) La evaluación terapéutica de cada compuesto hace referencia al sistema de leucemia linfoide L-1210.

(2) (Dosis óptima/ILS<sub>30</sub>)

20

25

30

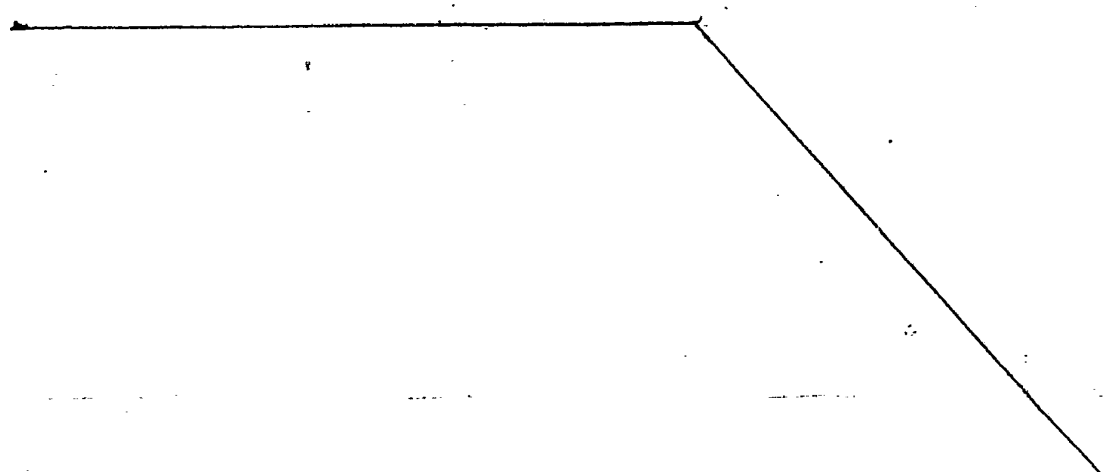
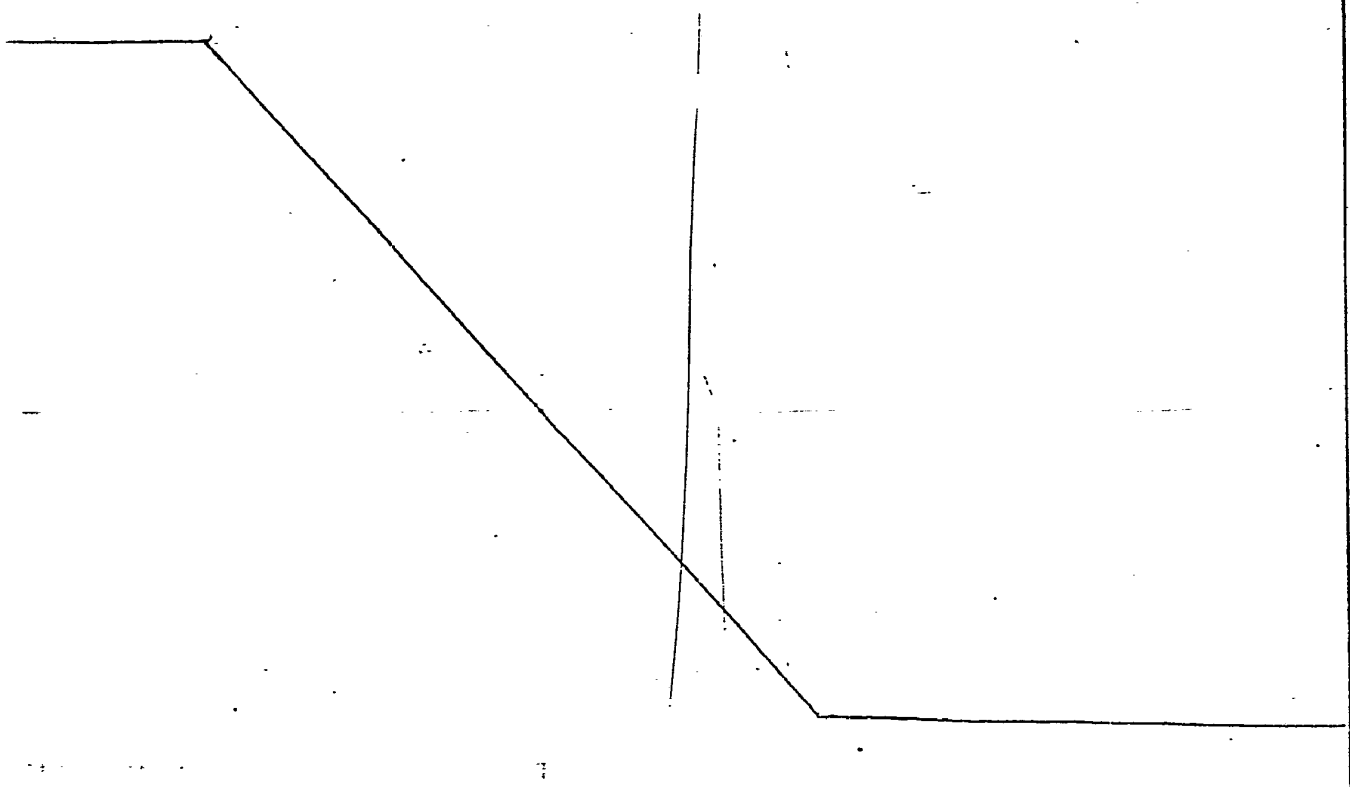


TABLA II

Índice terapéutico<sup>(1)</sup> de 5-fluorouracilo y derivados seleccionados en un sistema de leucemia linfocítica L-1210

Carbamoil-5-fluorouracilo, donde el alquilo es				Técnicas anteriores	
$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	5-FU	FT-207
30	26	35	30	27	100
70	100	100	300	50	100
156	154	154	150	156	131
2,3	3,8	2,9	10,0	1,9	1,0

de cada compuesto hace referencia al índice terapéutico.



1                    Como puede verse en la Tabla II, todos los compues  
tos de esta invención alcanzan el ILS<sub>30</sub> a 17-35 mg/kg/día  
(que viene a ser casi lo mismo que con 5-FU y ILS max (dosis  
5                    óptima) a aproximadamente 100 mg/kg/día. Sobre todo, el com-  
puesto 1-(n-hexilcarbamoil)-5-fluorouracilo presenta una ac-  
tividad anti-tumor a lo largo de un intervalo de dosis ex-  
traordinariamente amplio de 30 a 300 mg/kg/día en compara-  
ción con 5-FU y FT-207. Además, los compuestos de esta in-  
vención son todos superiores en I.T. al 5-FU (I.T.=1,9) y  
10                    FT-207 (I.T.=1,0). En particular, el 1-(nhexilcarbamoil)-5-  
fluorouracilo presenta un valor de I.T. especialmente eleva-  
do, es decir diez veces el del FT-207 y cinco veces el del  
5-FU, proporcionando una mayor seguridad.

15                    La carga en los niveles en sangre de los compues-  
tos de la invención al paso del tiempo, se mide en ratas se-  
gún el procedimiento señalado abajo, y se compara de nuevo  
con la de FT-207 y 5-FU.

20                    Se hace ayunar durante 17 horas a ratas macho Wis-  
ter que pesan 180-210 g y se les administra una suspensión  
de cada compuesto de ensayo en CMC al 0,2% conteniendo solu-  
ción salina por vía oral con una dosis de 100 mg/kg emplean-  
do una sonda estomacal. Después de la administración de la  
25                    droga se corta la arteriovena cervical de la rata a interva-  
los de tiempo dados para recoger toda la sangre. Después de  
coagulada se centrifuga la sangre para separar el suero. La  
concentración de droga en cada suero se mide como equivalen-  
te 5-FU por el método de taza de capa fina empleando una es-  
tirpe 209P de Staphilococcus aureus como bacteria patrón.

30                    El método de taza de capa fina se lleva a cabo como sigue :  
Se suspende la bacteria patrón cultivada sobre una placa de

1 agar de infusión de corazón en caldo de soja de manera que  
dé O.D.<sub>560</sub>=0,3 y se mantiene a 4°C durante una hora. Se añade  
5 y mezcla la suspensión con medio Mueller Hinton para dar  
una concentración de 2%. Cada porción de 5 ml de la mezcla  
se vierte en un disco petri para hacer una placa de capa fina.  
Se fija una taza de acero inoxidable a la placa y se carga la muestra  
de suero en la taza. Después de una difusión de 4 horas a 4°C,  
10 se incuba la bacteria a 37°C durante 18 horas para medir el diámetro  
de la zona de inhibición. Cada concentración de droga se determina  
según el II standard Curve Method, Ensayo de Potencia de Requerimiento  
Mínimo de Productos Antibióticos (Japanese Standards for Antibiotic  
Medical Supplies).

15 Los resultados de este ensayo se recogen en la siguiente Tabla III.

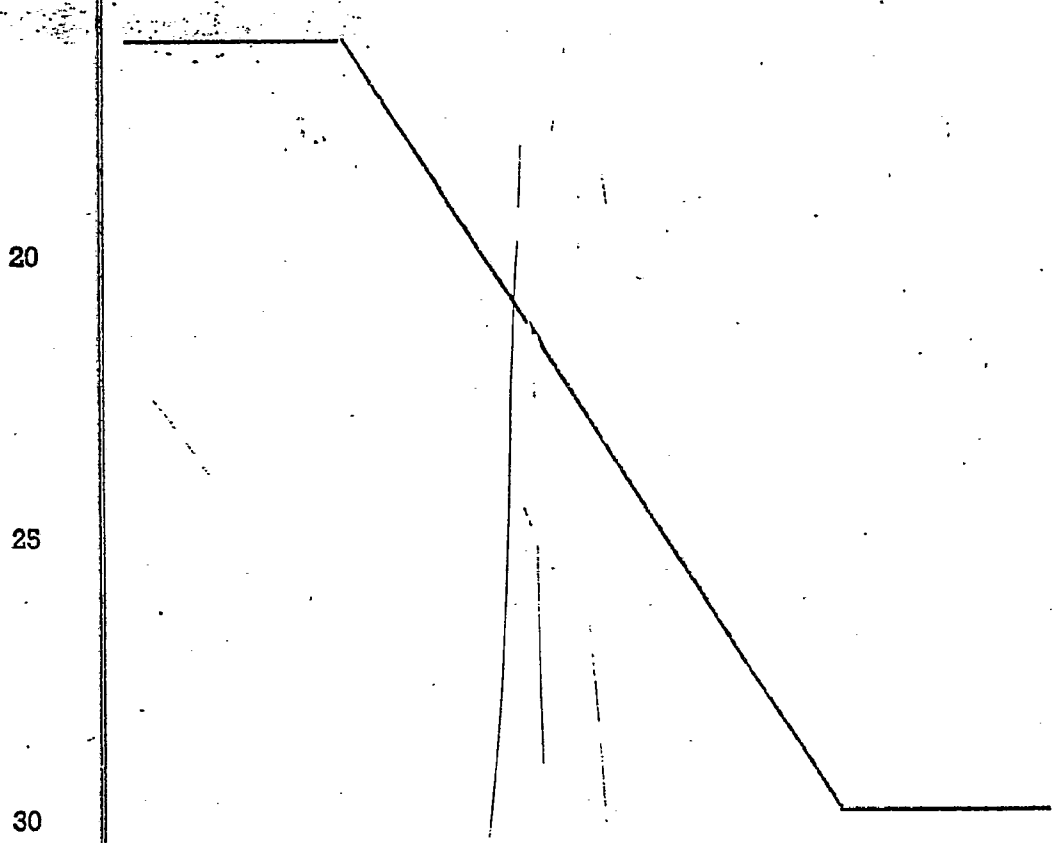


TABLA III

Niveles en suero (1) de 5-FU después de la administración oral de derivados de 5-FU en ratas

Agente	Dosis(mg/kg/día)	0,5	Tiempo(horas)			
			1	3	6	10
$n-C_3H_7$ - Deriv.	100	34,13 $\pm$ 2,06 <sup>+</sup>	37,28 $\pm$ 6,50 <sup>+</sup>	14,05 $\pm$ 2,37 <sup>+</sup>	2,70 $\pm$ 0,89 <sup>+</sup>	0,38 $\pm$ 0,50 <sup>+</sup>
-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - Deriv.	100	14,92 $\pm$ 2,42 <sup>+</sup>	13,72 $\pm$ 2,13	7,00 $\pm$ 1,55	0,93 $\pm$ 0,64	0,04
$n-C_4H_9$ - Deriv.	100	22,64 $\pm$ 4,31	22,80 $\pm$ 3,58	8,35 $\pm$ 1,20	1,90 $\pm$ 0,64	0,63 $\pm$ 0,49
$n-C_6H_{13}$ - Deriv.	100	5,76 $\pm$ 2,67	3,04 $\pm$ 0,32	2,68 $\pm$ 1,88	2,25 $\pm$ 0,22	0,59 $\pm$ 0,96
5-FU	100	86,00 $\pm$ 3,99	3,82 $\pm$ 0,89	1,20 $\pm$ 0,87	0,37 $\pm$ 0,13 <sup>xx</sup>	0,37 $\pm$ 0,11 <sup>xxx</sup>
FT-207	100	0,24 $\pm$ 0,04	0,25 $\pm$ 0,02	0,25 $\pm$ 0,02	0,22 $\pm$ 0,02	0,19 $\pm$ 0,03

(1) Expresado como mcg/ml.

<sup>xx</sup> y <sup>xxx</sup> = los valores después de 5 y 8 horas respectivamente.

TABLA III

Niveles en suero<sup>(1)</sup> de 5-FU después de la administ  
derivados de 5-FU en ratas

Agente	Dosis(mg/kg/día)	0,5	Tiemp 1
$n-C_3H_7$ - Deriv.	100	$34,13 \pm 2,06$	$37,28 \pm 6,50$
$-CH(CH_3)_2$ - Deriv.	100	$14,92 \pm 2,42$	$13,72 \pm 2,13$
$n-C_4H_9$ - Deriv.	100	$22,64 \pm 4,31$	$22,80 \pm 3,58$
$n-C_6H_{13}$ - Deriv.	100	$5,76 \pm 2,67$	$3,04 \pm 0,32$
5-FU	100	$86,00 \pm 3,99$	$3,82 \pm 0,89$
FT-207	100	$0,24 \pm 0,04$	$0,25 \pm 0,02$

(1) Expresado como mcg/ml.

$\bar{x}$  y  $\bar{x}\bar{x}$  = los valores después de 5 y 8 horas respectivamente

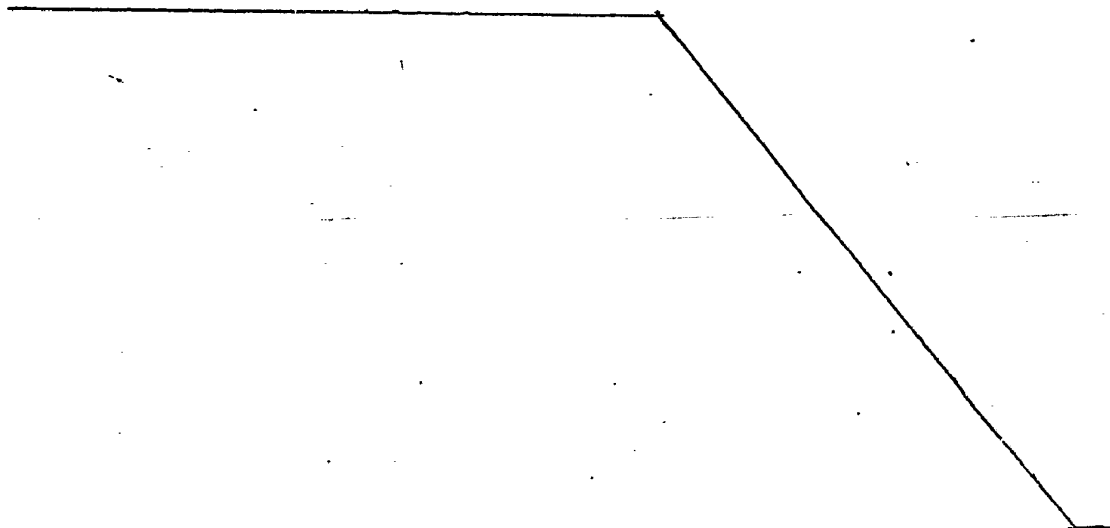


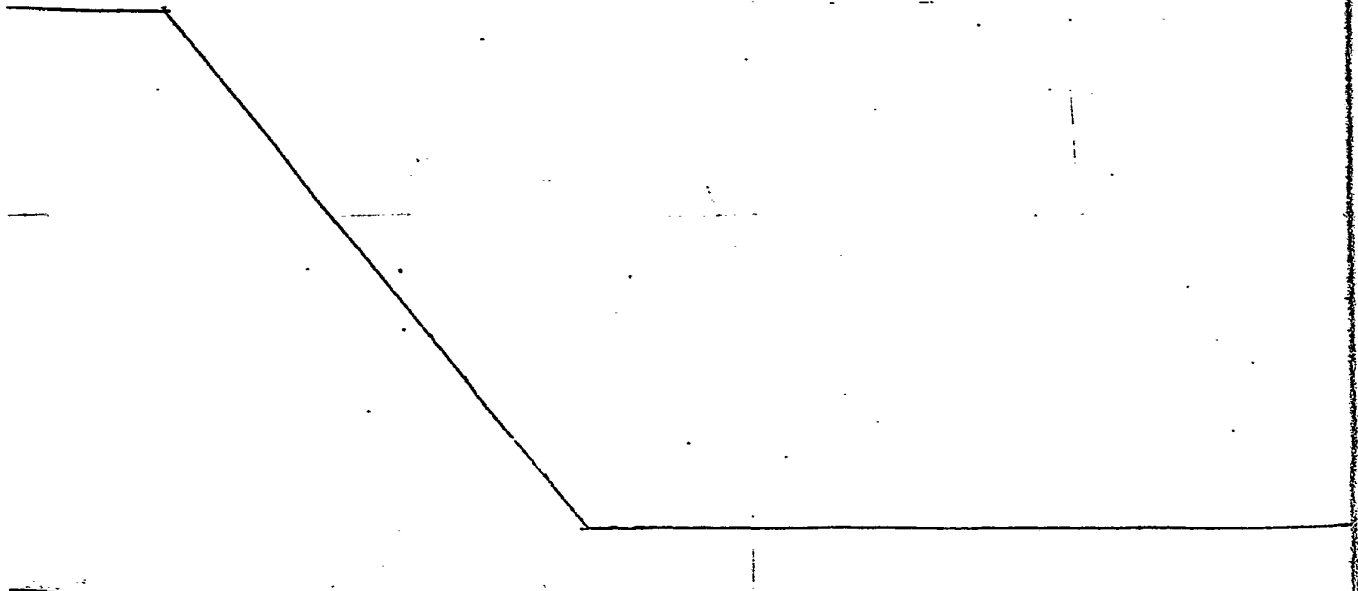
TABLA III

Numero (1) de 5-FU después de la administración oral de 5-FU en ratas

/kg/día)	0,5	Tiempo(horas)			
		1	3	6	10
100	34,13 <sup>+</sup> -2,06	37,28 <sup>+</sup> -6,50	14,05 <sup>+</sup> -2,37	2,70 <sup>+</sup> -0,89	0,38 <sup>+</sup> -0,50
100	14,92 <sup>+</sup> -2,42	13,72 <sup>+</sup> -2,13	7,00 <sup>±</sup> 1,55	0,93 <sup>±</sup> 0,64	0,04
100	22,64 <sup>±</sup> 4,31	22,80 <sup>±</sup> 3,58	8,35 <sup>±</sup> 1,20	1,90 <sup>±</sup> 0,64	0,63 <sup>±</sup> 0,49
100	5,76 <sup>±</sup> 2,67	3,04 <sup>±</sup> 0,32	2,68 <sup>±</sup> 1,88	2,25 <sup>±</sup> 0,22	0,59 <sup>±</sup> 0,96
100	86,00 <sup>±</sup> 3,99	3,82 <sup>±</sup> 0,89	1,20 <sup>±</sup> 0,87	0,37 <sup>±</sup> 0,13 <sup>□</sup>	0,37 <sup>±</sup> 0,11 <sup>□□</sup>
100	0,24 <sup>±</sup> 0,04	0,25 <sup>±</sup> 0,02	0,25 <sup>±</sup> 0,02	0,22 <sup>±</sup> 0,02	0,19 <sup>±</sup> 0,03

cg/ml.

s después de 5 y 8 horas respectivamente.





1 derivado de l-carbamoiluracilo de la presente invención o  
una composición farmacéutica que contiene tales derivados.

5 Se comprende que los ejemplos representativos  
precedentes pueden ser variados dentro del marco de la pre-  
sente memoria, tanto en cuanto a reactivos como a condicio-  
nes de reacción, por cualquier especialista en la técnica,  
para llegar a los mismos resultados.

10 Como se pueden llevar a cabo muchos aspectos  
muy diferentes de esta invención, hay que entender que esta  
invención no queda limitada a los aspectos específicos de  
la misma excepto en lo definido en las reivindicaciones ad-  
juntas.

15 En resumen, la Patente de Introducción que se  
solicita deberá recaer sobre las siguientes:

15

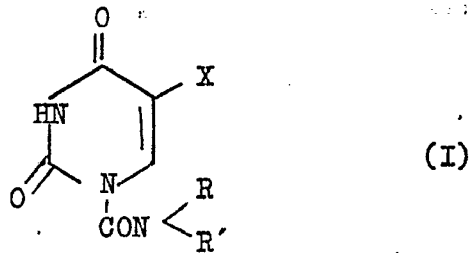
20

25

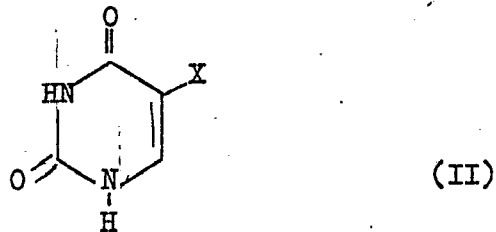
30

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de 1-carbanoiluracilo de fórmula:



10 donde X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo o un grupo trifluormetilo; R es un átomo de hidrógeno o un resto hidrocarbonado y R' es un resto hidrocarbonado; caracterizado dicho procedimiento porque comprende hacer reaccionar un uracilo de fórmula general.



20 donde X tiene el mismo significado dado anteriormente, con un compuesto de fórmula general



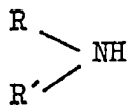
25 donde (i) Z = W = cl;

(ii) Z = R'-NH -, W= un átomo de halógeno, es decir, un haluro de carbamoilo; ó

(iii) Z y W unidos representan R'-N =; es decir, un isocianato, teniendo en cuenta que en el caso (i) la reacción se efectúa, además, con una amina de fórmula general:

30  
*[Handwritten signature]*

1



(III)

5

donde R y R' tienen los mismos significados dados anteriormente, y que, opcionalmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente captador de ácido.

10

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual dicho uracilo es 5-fluorouracilo.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual dicho uracilo es el propio uracilo.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual dicha amina es una alquilamina.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual dicha amina es una dialquilamina.

15

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual dicha amina es una fenilamina sustituida o no sustituida.

7. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual dicha amina es ciclohexilamina.

20

8. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el cual dicha amina es n-propilamina.

9. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el cual dicha amina es n-hexilamina.

25

10. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el cual dicha amina es terc-butilamina.

11. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el cual dicha amina es octadecilamina.

12. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el cual dicha amina es ciclohexilamina.

30

13. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el cual dicha amina es anilina.

1                   14. Un procedimiento según la reivindicación 2,  
en el cual dicha amina es o-toluidina.

                  15. Un procedimiento según la reivindicación 2,  
en el cual dicha amina es dimetilamina.

5                   16. Un procedimiento según la reivindicación 2,  
en el cual dicha amina es dietilamina.

                  17. Un procedimiento según la reivindicación 2,  
en el cual dicha amina es difenilamina.

10                  18. Un procedimiento según la reivindicación 3,  
en el cual dicha amina es n-propilamina.

                  19. Un procedimiento según la reivindicación 3,  
en el cual dicha amina es n-hexilamina.

15                  20. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
en el cual se lleva a cabo la reacción en presencia de un  
agente captador de ácido y de un disolvente polar normal-  
mente líquido que es inerte a dicha reacción y capaz de di-  
solver dicho uracilo.

20                  21. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
en el cual se lleva a cabo la reacción a una temperatura  
comprendida en los límites de 0°C a 150°C y durante un pe-  
riodo de tiempo que oscila de 1 hora a 10 horas.

                  22. Un procedimiento según la reivindicación 20,  
en el cual dicho agente captador de ácido es una base inor-  
gánica.

25                  23. Un procedimiento según la reivindicación 20,  
en el cual dicho agente captador de ácido es una aminater-  
ciaria alifática o aromática.

30                  24. Un procedimiento según la reivindicación 20,  
en el cual se lleva a cabo la reacción en presencia de pi-  
ridina o de un homólogo respectivo alquil-sustituído que fun

1

ciona como dicho agente captador de ácido y dicho disolvente polar.

25. Un procedimiento según la reivindicación 24, en el cual dicho uracilo es 5-fluorouracilo.

5

26. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual dicho isocianato es un isocianato de alquilo.

10

27. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual se lleva a cabo la reacción en presencia de un disolvente polar normalmente líquido inerte a la reacción y capaz de disolver dicho uracilo.

28. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual se lleva a cabo la reacción a una temperatura que oscila a la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

15

29. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual se lleva a cabo la reacción con dicho haluro de carbamoilo en presencia de dicho agente captador de ácido.

20

30. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el derivado de 1-carbamoiluracilo preparado es 1-(alquilcarbamoil)-5-fluoruracilo, 1- $\square$ fenil(sustituido o no sustituido) carbamoilo-5-fluoruracilo, 1-(ciclohexilcarbamoil)-5-fluoruracilo".

25

31. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el derivado de 1-carbamoiluracilo preparado es 1-(dialquilcarbamoil)-5-fluoruracilo, 1- $\square$ difenil (sustituido o no sustituido) carbamoilo-5-fluoruracilo, 1-(diciclohexilcarbamoilo)-5-fluoruracilo".

30

32. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el derivado de 1-carbamoiluracilo preparado es 1-alquilcarbamoil - uracilo 1-fenil(sustituido o no sustituido)

1 -uracilo 1-ciclohexilcarbamoil-uracilo".

33. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el producto obtenido es 1-(n-Propilcarbamoil)-5-fluorouracilo.

5 34. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el producto obtenido es 1-(n-Hexilcarbamil)-5-fluoro uracilo.

35. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el producto obtenido es 1-(terc-Butilcarbamil)-5-  
10 fluorouracilo.

36. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el producto obtenido es 1-(n-Octadecilcarbamil)-5-fluorouracilo.

15 37. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el producto obtenido es 1-Ciclohexilcarbamil-5-fluoro uracilo.

38. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el producto obtenido es 1-Fenilcarbamil-5-fluorouraci-  
lo.

20 39. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el producto obtenido es 1-(2-metilfenilcarbamil)-5-fluorouracilo.

25 40. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el producto obtenido es 1-(N,N-dimetilcarbamil)-5-fluorouracilo.

41. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el producto obtenido es 1-(N,N-dietilcarbamil)-5-fluorouracilo.

30 42. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el producto obtenido es 1-(n-Propilcarbamil)-uracilo.

lp

1

43. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el producto obtenido es 1-(n-Ciclohexilcarbamil)-uracilo.

5

44. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Introducción que se solicita UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 1-CARBAMILURACILO.

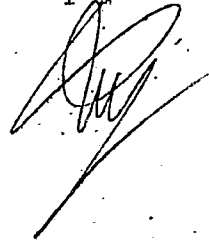
10

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y seis páginas mecanografiadas.

Madrid, 25 agosto 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.D.



15

20

25

30

