

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES	11 RUMBO 21 463047	10 A1
22	FECHA DE PRESENTACION 7-10-77	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 120310/Sho.51 (1976)	8-10-76	Japón

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//AG1K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-(2'-FURANIDIL)-5-HALO- GENOURACIOS
--

71 SOLICITANTE (S) FUJI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD
---

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 55, Yokohoonji, Kamiichi-machi, Nakaniikawa-gun, Tomaya-ken.JAPON
--

72 INVENTOR (ES) Katsumi Sakai; Yoshitaka Inamoto y Yuko Matsuzawa, todos de nacio- nalidad japonesa.
---

73 TITULAR (ES)
-----------------

74 REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU
--

1

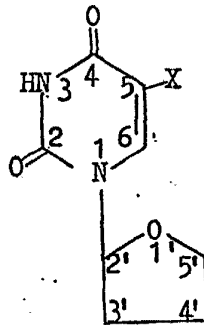
Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de 1-(2'-furanidil)-5-halogenouracilos. Más especialmente, esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de 1-(2'-furanidil)-5-halogenouracilos donde se utilizan como materiales de partida un 5-halogenouracilo, un haluro de trimetilsililo y 2,3-dihidrofurano y los productos se obtienen con un gran rendimiento mediante una sencilla operación dentro de un corto periodo de tiempo.

5

10

Los 1-(2'-furanidil)-5-halogenouracilos representados por la fórmula general:

15



20

donde X es un átomo de halógeno, son ya conocidos en este campo, y entre ellos el 1-(2'-furanidil)-5-fluoruracilo es un compuesto especialmente valioso utilizado extensamente como agente carcinostático para tratamientos terapéuticos.

25

30

En el pasado, se han publicado varios métodos como vías de preparación de estos derivados de uracilo, donde se introducen grupos furanidilo en el átomo de nitrógeno en la posición 1 de un 5-halogenouracilo. Sin embargo, estos métodos conocidos implican, como se indicará más adelante, muchos problemas que han de ser resueltos téc-

1 nicamente y por lo tanto son poco satisfactorios como méto-  
dos para la preparación de 1-(2'-furanidil)-5-halogenouraci-  
cilos a escala industrial. Por ejemplo, los métodos conoci-  
dos hasta ahora para introducir un grupo furanidilo en el  
5 átomo de nitrógeno de la posición 1 de un 5-halogenouracilo  
son:

(1) un método donde se hace reaccionar el cloruro de 2-fu-  
ranidilo con una sal de mercurio de un 5-halogenouraci-  
lo (patente británica 1.168.391),

10 (2) un método donde se somete a trimetilsililación un 5-ha-  
logenouracilo para formar un 2,4-bis(trimetilsilil)-5-  
halogenouracilo (al que nos referiremos sencillamente  
como "compuesto bis-silílico") y este último se hace  
reaccionar con cloruro de 2-furanidilo y después se  
15 trata con un alcohol (patente japonesa publicada  
10.510/74),

(3) un método donde el compuesto bis-silílico es producido  
por un método similar al (2) y después se hace reaccio-  
nar con un 2-aciloxitetrahidrofurano en presencia de  
20 un catalizador y el producto resultante se trata con  
un alcohol (patente belga 807.556),

(4) un método donde el compuesto bis-silílico se obtiene  
por un método similar al (2) y después se hace reaccio-  
nar con un 2-alcoxitetrahidrofurano en presencia de  
25 un catalizador y el producto resultante se trata con  
un alcohol (patentes japonesas publicadas provisional-  
mente 19.757/75, 105.673/75 y 105.674/75),

(5) un método donde se hace reaccionar un 5-halogenouraci-  
lo con cloruro de 2-furanidilo en presencia de un ca-  
30 talizador (patentes japonesas provisionalmente publi-

1           cadas 10.510/74, 8.282/76 y 52.182/76),

5           (6) un método donde se hace reaccionar un 5-halogenouracilo con un 2-aciloxitetrahidrofurano en presencia de un catalizador (patentes japonesas provisionalmente publicadas 64.281/75 y 52.182/76) y

          (7) un método donde se hace reaccionar un 5-halogenouracilo con un 2-alcoxitetrahidrofurano en presencia de un catalizador (patente japonesa publicada provisionalmente 52.182/76).

10           Entre estos métodos conocidos, el que utiliza la sal de mercurio de un 5-halogenouracilo como material de partida se lleva a cabo en un sistema de reacción heterogéneo sólido-líquido debido a que la sal de mercurio es insoluble en el medio de reacción. Por consiguiente, este método presenta el inconveniente de que la reacción no transcurre con suavidad, dando lugar a una reducción del rendimiento de producto. Además, el uso de la sal tóxica de mercurio requiere inevitablemente un tratamiento especial para eliminar el mercurio del producto, con el resultado de que el método es inadecuado para la preparación de productos químicos para aplicación médica. Además, este tratamiento especial de eliminación del mercurio debe ser realizado cuidadosamente porque de otra forma los efluentes industriales quedarían contaminados con mercurio, lo que está estrictamente prohibido para evitar la contaminación ambiental.

20           Por otra parte, los métodos donde se utiliza cloruro de 2-furanidilo como material de partida tienen el inconveniente de que este compuesto es extraordinariamente lábil y se descompone fácilmente en estado normal de mane-

25           

30

1 ra que se requiere un costoso equipo especial para evitar  
la descomposición del compuesto y la reacción tiene que  
ser efectuada en condiciones específicas, por ejemplo a  
temperatura extraordinariamente baja.

5 Los métodos donde se prepara el compuesto bis-  
silílico como producto intermedio presentan inconvenientes  
técnicos en la preparación y en el tratamiento posterior  
del producto intermedio, como se indicará más adelante.  
10 Por lo tanto, estos métodos también implican problemas que  
han de ser resueltos para que resulten adecuados a escala  
industrial. Más exactamente, el compuesto bis-silílico se  
prepara por trimetilsililación de un 5-halogenouracilo con  
cloruro de trimetilsililo o con hexametildisilazano. Sin  
15 embargo, la trimetilsililación con cloruro de trimetilsililo  
requiere un molesto tratamiento de separación para ob-  
tener el compuesto bis-silílico resultante, porque es muy  
fácilmente soluble en el disolvente orgánico utilizado mien-  
tras que los cristales simultáneamente formados de hidro-  
cloruro de la base utilizada como agente aceptor de ácido  
20 precipitan del disolvente en estado sólido. Además, este  
tratamiento de separación tiene que realizarse en condi-  
ciones cuidadosas, teniendo en cuenta el hecho de que el  
compuesto bis-silílico se descompone fácilmente con agua  
o con un ácido. Por otra parte, la trimetilsililación con  
25 hexametildisilazano presenta el inconveniente frente al  
cloruro de trimetilsililo de la temperatura de calefacción  
y del tiempo de reacción necesarios de manera que no cons-  
tituye un método industrial ventajoso.

30 El método en el que se hace reaccionar directa-  
mente un 5-halogenouracilo con cloruro de 2-furanidilo o

1 con un 2-aciloxi- o 2-alcoxi-tetrahidrofurano, en presen-  
cia de un catalizador, tampoco es adecuado como método in-  
dustrial ventajoso para la preparación de 1-(2'-furanidil)-  
5-halogenouracilos debido a que el transcurso de la reac-  
5 ción no es satisfactorio y no puede esperarse un elevado  
rendimiento del producto final.

En la situación mencionada, existe una gran nece-  
sidad de poner a punto un método industrialmente operable  
y ventajoso para la preparación de 1-(2'-furanidil)-5-ha-  
10 logenouracilos con elevado rendimiento.

Un objeto de esta invención es proporcionar un  
procedimiento industrialmente utilizable para la prepara-  
ción de 1-(2'-furanidil)-5-halogenouracilos.

Otro objeto de esta invención es proporcionar un  
15 procedimiento técnicamente ventajoso para la preparación  
de 1-(2'-furanidil)-5-halogenouracilos donde se resuelvan  
por completo los inconvenientes antes mencionados de las  
técnicas anteriores.

Todavía otro objeto de esta invención es propor-  
20 cionar un nuevo procedimiento para la preparación de  
1-(2'-furanidil)-5-halogenouracilos, donde los productos  
se obtienen con un elevado rendimiento en una sola opera-  
ción.

Otros objetos, características y ventajas de es-  
25 ta invención resultarán evidentes en la siguiente descrip-  
ción.

Como resultado de extensas investigaciones reali-  
zadas para poner a punto un procedimiento industrialmente  
30 aprovechable para la preparación de 1-(2'-furanidil)-5-  
halogenouracilos, donde se superan por completo los incon-

1           venientes de las técnicas anteriores, se ha encontrado  
ahora sorprendentemente que los 1-(2'-furanidil)-5-halogenouracilos se preparan con un rendimiento extraordinariamente alto mediante una sencilla operación que consiste  
5           simplemente en calentar una mezcla de (1) un 5-halogenouracilo, (2) un haluro de trimetilsililo y (3) 2,3-dihidrofurano, en presencia de una base orgánica seleccionada entre el grupo formado por piridina, picolinas y lutidinas. Esta invención se ha realizado sobre la base del citado inesperado hallazgo.

10           De acuerdo con esta invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de 1-(2'-furanidil)-5-halogenouracilos, caracterizado por calentar una mezcla de un 5-halogenouracilo, un haluro de trimetilsililo y 2,3-dihidrofurano, en presencia de una base orgánica seleccionada entre el grupo formado por piridina, picolinas y lutidinas y después tratar el producto de reacción con un alcohol.

15           Como 5-halogenouracilos utilizados en el procedimiento de esta invención, podemos citar el 5-fluoruracilo, 5-clorouracilo y 5-bromouracilo, de los cuales el preferido es el 5-fluoruracilo ya que da un producto que presenta intensa actividad carcinostática. El cloruro de trimetilsililo es el haluro de trimetilsililo habitualmente  
20           utilizado. Estos compuestos son conocidos y se encuentran en el mercado.

25           En la etapa inicial del procedimiento de esta invención, se mezcla un 5-halogenouracilo, un haluro de trimetilsililo y 2,3-dihidrofurano y se calientan en presencia de la base orgánica específica. El tratamiento de ca-  
30

1 lefacción de la mezcla en este caso se realiza habitual-  
mente en presencia de un disolvente apropiado. Son ejem-  
plos preferidos de disolventes los disolventes polares  
5 apróticos como cloroformo, dicloroetano, tricloroetano,  
nitrometano y dioxano. No existe ningún orden especial de  
adición para mezclar un 5-halogenouracilo, un haluro de  
trimetilsililo y 2,3-dihidrofurano. Por consiguiente, es-  
tos tres reactivos pueden mezclarse en cualquier orden de  
sucesión.

10 En general, los compuestos éteres vinílicos in-  
cluido el 2,3-dihidrofurano son difícilmente polimeriza-  
bles por la acción del calor, de la luz o de un peróxido  
y son químicamente estables frente a las bases pero son  
fácil y rápidamente polimerizados por la acción de un ca-  
15 talizador que presente afinidad por los electrones. De  
hecho, el 2,3-dihidrofurano se polimeriza en presencia de  
ácido clorhídrico. En el procedimiento de esta invención,  
el 2,3-dihidrofurano se mezcla con un 5-halogenouracilo  
y un haluro de trimetilsililo en presencia de una base or-  
20 gánica específica. Así, puede llevarse a cabo eficazmente  
la reacción deseada sin riesgo de polimerización del 2,3-  
dihidrofurano.

25 La base orgánica específica utilizada en el pro-  
cedimiento de esta invención es la piridina o un derivado  
monosustituído o disustituído con uno o dos grupos alqui-  
lo. Así, la base orgánica es una amina terciaria hetero-  
cíclica y está seleccionada entre el grupo formado por pi-  
ridina, picolinas y lutidinas. Las picolinas y lutidinas  
implican respectivamente varios tipos de isómeros: 2-pico-  
30 lina, 3-picolina y 4-picolina (tres isómeros en las pico-

1       linas) y 2,4-lutidina y 2,6-lutidina (dos isómeros en las  
      lutidinas). Entre estas bases orgánicas, se prefieren la  
      piridina, la 2(ó  $\alpha$ )-picolina, la 4(ó  $\beta$ )-picolina y la 2,6-  
5       lutidina, ya que son fácilmente asequibles y se manejan  
      convenientemente. Las picolinas y lutidinas pueden encon-  
      trarse en forma pura o en mezcla con los isómeros homólo-  
      gos antes mencionados y pueden contener una pequeña canti-  
      dad de alquilpiridinas similares. Por ejemplo, las lutidi-  
10       nas industriales son una mezcla de los isómeros anterio-  
      res y frecuentemente contienen una pequeña cantidad de col-  
      lidina (trialquilpiridina). Sin embargo, se ha encontrado  
      inesperadamente que el uso de 2,6-lutidina produce resulta-  
      dos especialmente notables en cuanto a rendimiento y tiem-  
      po de reacción, en comparación con las otras bases orgáni-  
15       cas. Así, el uso de la 2,6-lutidina constituye aparentemen-  
      te una realización específica o mejorada de esta invención.

      No existe ninguna limitación especial sobre la  
      cantidad de base orgánica utilizada en la reacción. Habi-  
20       tualmente la base orgánica se emplea en cantidades equimo-  
      leculares con respecto al haluro de trimetilsililo. En ge-  
      neral, se obtienen buenos resultados cuando se utiliza el  
      haluro de trimetilsililo en una proporción superior a  
      1,1 moles por mol del 5-halogenouracilo. Unas proporciones  
25       preferidas de haluro de trimetilsililo en el procedimiento  
      de esta invención están comprendidas habitualmente entre  
      1,1 y 1,3 moles por mol del 5-halogenouracilo. En el caso  
      de preparar el compuesto de bis-sililo por reacción del  
      5-halogenouracilo con cloruro de trimetilsililo (es decir,  
30       bis-trimetilsililación del 5-halogenouracilo), la cantidad  
      molar teóricamente necesaria de cloruro de trimetilsililo

1 es igual al doble de la cantidad de 5-halogenouracilo. En  
realidad, se utilizan más de 2 moles del haluro de trime-  
tilsililo para activar la reacción eficazmente. Por ello,  
5 nuestro descubrimiento de que el uso del haluro de trime-  
tilsililo en una proporción de solamente 1,1-1,3 moles por  
mol de 5-halogenouracilo es suficiente para activar la  
reacción en el procedimiento de esta invención es sorpren-  
dente y bastante inesperado a la vista de la técnica ante-  
rior. La reducción de la cantidad de haluro de trimetil-  
10 sililo utilizada produce naturalmente el correspondiente  
ahorro en la cantidad de la base orgánica empleada y en la  
cantidad del alcohol utilizado en el tratamiento posterior  
del producto una vez completada la reacción, haciendo así  
que el procedimiento de esta invención resulte ventajoso  
15 como procedimiento industrial también desde el punto de  
vista económico.

De acuerdo con el procedimiento de esta inven-  
ción, la reacción de las tres sustancias reaccionantes  
20 tiene lugar en presencia de una base orgánica específica  
seleccionada entre el grupo formado por piridina, picolin-  
as y lutidinas. Sin embargo, se ha encontrado que si se  
utiliza una amina alifática como trietilamina en lugar de  
esta base orgánica específica, ya no se obtienen buenos re-  
sultados comparables con el caso de utilizar la base orgá-  
25 nica específica, especialmente en lo que se refiere al ren-  
dimiento del producto. Evidentemente este hecho demuestra  
que la reacción de esta invención realizada en presencia  
de la base orgánica específica es verdaderamente peculiar.

30 La reacción del 5-halogenouracilo, el haluro de  
trimetilsililo y el 2,3-dihidrofurano en el procedimiento

1 de esta invención termina habitualmente dentro de un pe-  
riodo de 2 a 6 horas después de iniciar la calefacción.  
Como el líquido de reacción se vuelve homogéneo al termi-  
nar la reacción, el punto final de la misma puede ser fá-  
5 cilmente determinado a simple vista.

Una vez completada la reacción, el producto ob-  
tenido se trata con un alcohol en proporciones equimole-  
culares con respecto al haluro de trimetilsililo empleado.  
Son ejemplos típicos del alcohol utilizado los alcanoles  
10 inferiores como metanol, etanol, propanol y similares. Des-  
de el punto de vista químico se prefiere el uso de meta-  
nol o etanol que son miscibles con agua.

La mezcla de reacción así tratada se lava des-  
pués con agua y se separa la fase orgánica de la fase  
15 acuosa. El disolvente se separa por destilación de la fase  
orgánica y el residuo (que es el producto final) se some-  
te después a recristalización en un alcohol como etanol,  
con lo que se obtiene el 1-(2'-furanidil)-5-halogenoura-  
cilo deseado con un elevado rendimiento y en forma pura.  
20 Agregando a la fase acuosa un álcali cáustico en lentejas  
o escamas, como el hidróxido sódico, puede recuperarse la  
base orgánica usada. La base orgánica recuperada puede ser  
recogida por un método conocido, secada y destilada para  
utilizarla de nuevo.

25 En la preparación de 1-(2'-furanidil)-5-haloge-  
nouracilos, esta invención permite obtener importantes  
ventajas técnicas y económicas, especialmente debido a que  
los 1-(2'-furanidil)-5-halogenouracilos se preparan con  
un rendimiento extraordinariamente alto a partir de un  
30 5-halogenouracilo, un haluro de trimetilsililo y 2,3-di-

1 hidrofurano mediante una sencilla operación y en un corto  
2 período de tiempo. Como los productos de esta invención,  
3 especialmente el derivado 5-fluorado, son valiosos  
4 como agentes carcinostáticos para tratamientos de alivio,  
5 esta invención tiene la ventaja sobre la técnica conocida  
6 de que proporciona un procedimiento industrialmente rentable  
7 para la preparación de estos valiosos medicamentos por  
8 medios muy cómodos y económicos.

9 Esta invención será ilustrada ahora con más detalle  
10 mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

11 En un reactor de 100 ml provisto de agitador,  
12 refrigerante a reflujo y un embudo de decantación, se  
13 introducen 35 ml de dicloroetano. Al dicloroetano se  
14 agregan 2,6 g (0,02 moles) de 5-fluoracilo. Se añaden a la  
15 mezcla agitada 2,6 g (0,024 moles) de cloruro de trimetil-  
16 sililo, 2,6 g (0,024 moles) de 2,6-lutidina y 1,7 g  
17 (0,024 moles) de 2,3-dihidrofurano y después la mezcla se  
18 calienta a reflujo durante 2 horas con lo cual el líquido  
19 de reacción se vuelve homogéneo. En este momento se toma  
20 una muestra muy pequeña del líquido de reacción y se  
21 somete a cromatografía en capa fina para confirmar que las  
22 sustancias de partida se han consumido por completo. Des-  
23 pués de enfriar la mezcla líquida de reacción, se añaden  
24 3 ml de etanol a la misma y después se agregan 15 ml de  
25 agua para lavar con ella la capa de dicloroetano. Esta  
26 última se separa y seca sobre sulfato sódico anhidro. Se  
27 separa el disolvente por destilación y después el residuo  
28 cristalino se recristaliza en etanol para dar 3,26 g de  
29 1-(2'-furanidil)-5-fluoruracilo en forma de sustancia  
30

1 cristalina incolora con un punto de fusión de 167-168,6°C.  
Las aguas madres de la recristalización se concentran pa-  
ra obtener 0,43 g adicionales del producto. La cantidad  
total de producto obtenida es de 3,69 g (rendimiento:  
5 92,3 % sobre el 5-fluoruracilo).

Análisis elemental para  $C_8H_9N_2O_3F$ :

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado :	48,00 %	4,53 %	13,99 %
Encontrado:	48,21 %	4,49 %	13,89 %

10 Mediante los espectros de absorción infrarrojo,  
ultravioleta y de resonancia magnética nuclear, se compa-  
ró este producto con una muestra patrón de 1-(2'-furanidil)-5-fluoruracilo, preparado independientemente por  
otro procedimiento de síntesis en el que se hace reaccio-  
15 nar 2,4-bis(trimetilsilil)-5-fluoruracilo con cloruro de  
2-furanidilo, con lo que este producto fue identificado  
como 1-(2'-furanidil)-5-fluoruracilo auténtico.

#### EJEMPLO 2

20 En un reactor de 10 litros exento de humedad se  
introducen 7 litros de dicloroetano, 500 g (3,85 moles)  
de 5-fluoruracilo y 503 g (4,62 moles) de cloruro de tri-  
metilsililo. A esta mezcla agitada se añaden gota a gota  
495 g (4,62 moles) de 2,6-lutidina seguidos de 399 g (pu-  
reza 81 %, 4,62 moles) de 2,3-dihidrofurano. Después de  
25 la adición del 2,3-dihidrofurano, la mezcla se calienta  
gradualmente y se somete a reflujo durante 2 horas hasta  
que el líquido de reacción se vuelve homogéneo. Se enfría  
la mezcla líquida de reacción y se añaden gota a gota a  
30 la misma 250 ml de metanol con lo que comienza a precipi-  
tar una sustancia cristalina tan pronto como se agrega el

1 metanol.

5 Después de filtrar, se separa la sustancia cristalina y se lava con dicloroetano. Se combinan y concentran el filtrado y las aguas de lavado. El residuo cristalizado se lava con etanol para obtener 728 g de 1-(2'-furanidil)-5-fluoruracilo crudo con un rendimiento del 94,5 % (sobre el 5-fluoruracilo). Por recristalización del producto crudo en etanol se obtienen 647 g de cristales puros incoloros con un punto de fusión de 166,6-168,5°C.

10 EJEMPLO 3

15 En un reactor similar al utilizado en el Ejemplo 1, se calienta a 80°C durante 5 horas, con agitación, una mezcla de 2,6 g (0,02 moles) de 5-fluoruracilo, 1,9 g (0,024 moles) de piridina, 2,6 g (0,024 moles) de cloruro de trimetilsililo, 35 ml de dicloroetano y 1,7 g (0,024 moles) de 2,3-dihidrofurano. El líquido de reacción se trata en la forma descrita en el Ejemplo 1 y el producto crudo resultante se recristaliza en etanol para dar 3,48 g (rendimiento: 87,0 % sobre el 5-fluoruracilo) de 1-(2'-furanidil)-5-fluoruracilo.

20 EJEMPLO 4

25 En un reactor similar al utilizado en el Ejemplo 1 se introduce una mezcla de 2,6 g (0,02 moles) de 5-fluoruracilo, 2,6 g (0,024 moles) de cloruro de trimetilsililo, 2,24 g (0,024 moles) de 4-picolina y 35 ml de dicloroetano. A esta mezcla se añaden con agitación 1,7 g (0,024 moles) de 2,3-dihidrofurano. Después la mezcla se hace reaccionar a 80°C durante 2 horas. La mezcla líquida de reacción se trata de la misma forma que en el Ejemplo 1

30

1 y el producto crudo resultante se recristaliza en etanol para dar 3,44 g (rendimiento: 86,0 % sobre el 5-fluoruracilo empleado) de 1-(2'-furanidil)-5-fluoruracilo.

5 La reacción también se lleva a cabo en la forma descrita a excepción de que el tiempo de reacción se prolonga desde 2 horas a 4 horas, con lo que se obtiene 1-(2'-furanidil)-5-fluoruracilo con un rendimiento del 91,2 %.

EJEMPLO 5

10 A una mezcla de 70 ml de dicloroetano, 4,95 g (46,2 milimoles) de 2,6-lutidina, 5,0 g (38,5 milimoles) de 5-fluoruracilo y 2,3-dihidrofurano (pureza, 90 %, 46,2 milimoles), calentada a 60°C, se añaden gota a gota 5,0 g (46,2 milimoles) de cloruro de trimetilsililo. Después de la adición del cloruro de trimetilsililo, la mezcla se calienta a reflujo a 80°C durante 2 horas después de lo cual se confirma que el líquido de reacción se ha vuelto homogéneo. Después de enfriar el líquido, se añaden al mismo 5 ml de etanol y sucesivamente 30 ml de agua para efectuar la separación de una fase de dicloroetano y una fase acuosa. Se separa la fase de dicloroetano y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se elimina el disolvente por destilación y el residuo cristalizado se lava con etanol para obtener 7,3 g (rendimiento: 94,5 % sobre el 5-fluoruracilo empleado) de 1-(2'-furanidil)-5-fluoruracilo crudo. Como resultado de los ensayos de pureza por cromatografía en capa fina, se halla que este producto crudo está constituido predominantemente por una sola sustancia.

15

20

25

30

EJEMPLO 6

1  
5  
10  
15  
A una mezcla de 2,6 g (0,02 moles) de 5-fluoruracilo y 35 ml de dicloroetano se añaden sucesivamente con agitación 4,4 g (0,04 moles) de cloruro de trimetilsililo, 4,3 g (0,04 moles) de 2,6-lutidina y 2,8 g (0,04 moles) de 2,3-dihidrofurano. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla líquida de reacción, se agregan sucesivamente 6 ml de etanol y 20 ml de agua para realizar la separación y el lavado de la fase de dicloroetano. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se separa de la misma por destilación, obteniéndose un residuo cristalino. El residuo se lava con etanol para obtener 3,72 g (rendimiento: 93,0 % sobre el 5-fluoruracilo empleado) de una sustancia cristalina incolora que, por recristalización en etanol, da 3,33 g (rendimiento: 83,3 %) de 1-(2'-furanidil)-5-fluoruracilo.

EJEMPLO 7-12

20  
25  
30  
A una solución de 0,99 g (9,23 milimoles) de 2,6-lutidina en 14 ml de dicloroetano se agrega 1 g (7,69 milimoles) de 5-fluoruracilo, 1 g (9,23 milimoles) de cloruro de trimetilsililo y 0,72 g (9,23 milimoles) de 2,3-dihidrofurano, en el orden de sucesión indicado en la siguiente tabla. La mezcla se agita a 80°C durante 2 horas. El tratamiento posterior de la mezcla líquida de reacción se realiza de la misma forma que en el Ejemplo 6. El rendimiento del producto se calcula sobre la cantidad de 1-(2'-furanidil)-5-fluoruracilo crudo obtenido por lavado del residuo cristalino con etanol. Como resultado del ensayo de pureza por cromatografía en capa fina, se halla

1 que este producto crudo está constituido predominantemen-  
te por una sola sustancia.

<u>Ejemplo nº</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>	<u>11</u>	<u>12</u>
5-fluoruracilo	1	1	2	3	3	2
5 Cloruro de trime- tilsililo	2	3	1	1	2	3
2,3-dihidrofurano	3	2	3	2	1	1
Rendimiento (%)	90,0	88,8	91,8	92,7	96,3	86,8

10 Se sobreentiende que los ejemplos representa-  
tivos anteriores pueden ser modificados dentro del alcan-  
ce de esta memoria, tanto en lo que se refiere a las sus-  
tancias reaccionantes como a las condiciones de reacción,  
por cualquier experto en este campo para conseguir esen-  
cialmente los mismos resultados.

15 Como pueden llevarse a cabo muchas realizacio-  
nes aparentemente muy diferentes de esta invención sin  
apartarse del espíritu y alcance de la misma, se estable-  
ce que esta invención no está limitada a las realizacio-  
nes específicas de la misma salvo en los límites definidos  
20 en las reivindicaciones del apéndice.

En resumen, la Patente de Invención que se so-  
licita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

25 1. Un procedimiento para la preparación de  
1-(2'-furanidil)-5-halogenouracilos, caracterizado por  
calentar una mezcla de un 5-halogenouracilo, un haluro de  
trimetilsililo y 2,3-dihidrofurano, en presencia de una  
base orgánica seleccionada entre el grupo formado por pi-  
ridina, picolínas y lutidinas y después tratar el produc-  
to de reacción con un alcohol.  
30

1                    2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,  
donde el 5-halogenouracilo es 5-fluoruracilo.

5                    3. Un procedimiento según la Reivindicación 1,  
donde el haluro de trimetilsililo es cloruro de trimetil-  
sililo.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1,  
donde la base orgánica empleada es 2,6-lutidina.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1,  
donde la base orgánica empleada es 4-picolina.

10                   6. Un procedimiento según la Reivindicación 1,  
donde el alcohol es un alcanol inferior.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 6,  
donde el alcanol inferior es etanol.

15                   8. Un procedimiento según la Reivindicación 1,  
donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un di-  
solvente aprótico polar.

9. Un procedimiento según la Reivindicación 8,  
donde el disolvente aprótico polar es dicloroetano.

20                   10. Un procedimiento según la Reivindica-  
ción 1, donde la mezcla se calienta a la temperatura de  
reflujo de la misma.

11. Un procedimiento según la Reivindica-  
ción 1, donde la mezcla se calienta durante 2 a 6 horas.

25                   12. Un procedimiento según la Reivindica-  
ción 1, donde el haluro de trimetilsililo se utiliza en  
una proporción 1,1-1,3 molar con respecto al 5-halogeno-  
uracilo.

30                   13. Un procedimiento según la Reivindica-  
ción 1, donde la base orgánica se utiliza en cantidad  
equimolecular con respecto al haluro de trimetilsililo.

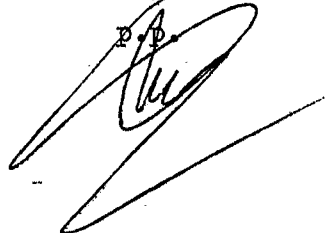
1                   14. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-(2'-FURANIDIL)-5-HALOGENOURACILOS.

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

Madrid, 7 octubre 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30

